

CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DO FÁRMACO ANTICHAGÁSICO BENZNIDAZOL

Flávia Pires Maximiano, Guilherme Hideki Yoshizane Costa e Jacqueline de Souza

Escola de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto, Rua Costa Sena, 171, 35400-000 Ouro Preto - MG, Brasil

Marcílio Sérgio Soares da Cunha-Filho*

Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Mato Grosso, Campus Universitário de Sinop, Av. Alexandre Ferronato, 1200, 78557-267 Sinop - MT, Brasil

Recebido em 5/1/10; aceito em 18/4/10; publicado na web em 9/8/10

PHYSICO-CHEMICAL CHARACTERIZATION OF ANTICHAGASIC BENZNIDAZOLE. Currently, benznidazole (BNZ) is a unique therapeutic alternative available in Brazil to treat Chagas disease. Despite its traditional medical use, little is known about the chemical nature of this drug. A detailed study of the physicochemical properties of BNZ was performed using multiple assays. Thermal, diffractometric, morphological and reological drug profiles were obtained. The partition coefficient and solubility results allowed this drug to be classified as a class IV drug according to the biopharmaceutical classification system. This information will be useful for the development of more effective BNZ formulations and for establishing the quality profile of BNZ.

Keywords: benznidazole; preformulation; biopharmaceutical classification.

INTRODUÇÃO

A pesquisa e o desenvolvimento de medicamentos inovadores têm sido uma empreitada cada vez mais cara e complexa, o que torna mais escassa a introdução de novas moléculas no mercado.¹ Estima-se que de cada 30.000 compostos sintetizados, apenas 0,003% chegam a se tornar fármacos disponíveis no comércio.² Dentre as causas que explicam estes inúmeros fracassos estão problemas derivados de sua biodisponibilidade e toxicidade, que podem estar relacionados ao escasso conhecimento acerca da natureza da molécula em estudo.³

Neste contexto, os estudos de pré-formulação, realizados nas etapas de pesquisa pré-clínica e clínica de fármacos inovadores, e que visam acumular o máximo de informação sobre o comportamento das novas entidades químicas, constituem um valioso instrumento para traçar estratégias de desenvolvimento racional de formulações mais eficazes e seguras e, portanto, com maiores possibilidades de êxito.^{4,5} Diversos aspectos concernentes à substância ativa, como a biodisponibilidade a partir da forma farmacêutica, ou ao medicamento, como seu prazo de validade, e até mesmo seu processamento industrial são afetados pelas propriedades físico-químicas dos fármacos.

O Benznidazol [BNZ] (N-benzyl-2-nitro-1-imidazole-acetamide) (Figura 1), constitui um dos únicos recursos terapêuticos disponíveis no combate à doença de Chagas há décadas. Este medicamento é bastante efetivo na fase aguda da doença, mas existem relatos de baixa ou nenhuma eficácia na fase crônica. Efeitos secundários severos associados à utilização desse fármaco têm sido reportados, tendo como consequência, a interrupção do tratamento medicamentoso.⁶

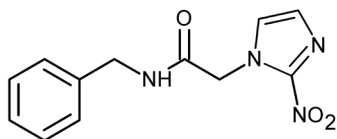


Figura 1. Estrutura molecular de BNZ

Apesar de ser um fármaco já consolidado no mercado e bastante estudado do ponto de vista farmacológico, as propriedades físico-químicas do BNZ são praticamente desconhecidas. Estudos de pré-formulação poderiam propiciar uma maior compreensão das suas características biofarmacêuticas e permitir vislumbrar alternativas para melhorar sua ação terapêutica.

Desta forma, o objetivo deste estudo foi traçar o perfil físico-químico do BNZ através de diferentes ensaios de caracterização, como forma de estabelecer parâmetros de qualidade para este composto e auxiliar no melhoramento tecnológico de medicamentos à base deste antichagásico.

PARTE EXPERIMENTAL

Materiais

Benznidazol [BNZ] (MW 260,25) produzido pelos laboratórios Roche, lote 13871. Todos os solventes e reagentes utilizados nos ensaios foram de pureza analítica.

Solubilidade

Os estudos foram conduzidos utilizando excesso de fármaco em 10 mL de diferentes meios líquidos. As amostras pulverizadas de BNZ foram inicialmente submetidas a ultrassom por 15 min e colocadas sob agitação magnética vigorosa a 25 °C (± 2 °C) até o estabelecimento do equilíbrio, a seguir foram filtradas (0,45 μ m) e doseadas por metodologia espectrofotométrica previamente validada a 324 nm. Este experimento foi realizado em triplicata e a saturação das amostras foi previamente determinada em 48 h.

Meios líquidos de diferentes naturezas e polaridades foram utilizados como solventes no ensaio de solubilidade e encontram-se listados a seguir: água, metanol, etanol, acetona, acetato de etila; isopropanol, diclorometano, hexano, clorofórmio, éter de petróleo, acetonitrila, octanol, fluido gástrico simulado (pH 1,2),⁷ fluido entérico simulado (pH 6,8),⁷ solução aquosa de lauril sulfato de sódio [LSS] em diferentes concentrações (0,1; 0,2; 0,5 e 1,0%), óleo mineral e óleo de amêndoas.

*e-mail: marciliofarm@hotmail.com

Velocidade intrínseca de dissolução [VID]

Para determinar a velocidade intrínseca de dissolução do BNZ, foram preparados discos compactos não desintegráveis deste fármaco, empregando pressões elevadas em uma compressora excêntrica Fabbe® utilizando punções circulares planas de 12 mm. Os comprimidos de BNZ obtidos com elevada dureza e superfícies lisas foram recobertos de parafina, de forma que o topo e as laterais do comprimido ficassem revestidos e somente uma das faces de área calculada em 1,13 cm² permanecesse exposta.

O ensaio de dissolução foi realizado em um dissolutor Nova Etica®, utilizando 900 mL de fluido gástrico simulado como meio de dissolução a 37 °C e pás como aparato de agitação a uma velocidade de 75 rpm.⁷ Os comprimidos foram fixados ao fundo da cubeta com auxílio de uma malha de aço inox e com a face sem parafina exposta ao meio de dissolução. Amostras do meio foram coletadas em tempos programados, filtradas e quantificadas quanto à concentração de BNZ, utilizando metodologia espectrofotométrica previamente validada. O ensaio foi realizado em quintuplicata e a VID foi obtida a partir do coeficiente angular da regressão linear da quantidade de fármaco dissolvido por superfície em função do tempo, conforme descreve a equação de Noyes-Nernst.⁸

Coefficiente de partição pelo método de agitação moderada

O coeficiente de partição do BNZ foi obtido conforme método de agitação moderada validado para fármacos de baixa solubilidade aquosa.⁹ Utilizou-se como fase orgânica 1-octanol e como fase aquosa, água destilada, fluido gástrico simulado pH 1,2 e fluido entérico simulado pH 6,8.⁷ Os meios de partição foram submetidos à saturação mútua por 2 dias, com temperatura controlada de 25 °C antes do estudo.

O BNZ foi previamente solubilizado na fase orgânica e colocado junto à fase aquosa sob agitação magnética durante 5 dias, a 25 °C. A turbulência na interface de separação dos meios foi controlada, de forma a evitar a emulsificação do octanol na fase aquosa. Ao final, as concentrações de fármaco nas fases aquosa e octanólica foram quantificadas por espectrofotometria na região do ultravioleta a 324 nm, utilizando-se metodologia validada. O experimento foi realizado em triplicata. O coeficiente de partição foi representado pelo logaritmo de base 10 da relação entre a concentração de fármaco nas fases octanólica e aquosa [$\text{Log}P_{ow}$].

Perfil térmico

De forma a determinar o comportamento térmico deste produto, medidas de calorimetria diferencial de varredura [DSC] foram conseguidas utilizando-se os calorímetros MDSC Q100 (TA Instruments®) e DSC 2010 (TA Instruments®). Nitrogênio foi utilizado como gás de purga com fluxo de 50 mL/min. A calibração do equipamento foi realizada com padrões de índio e zinco.

Amostras de BNZ, de aproximadamente 3 mg, foram colocadas em cápsulas de alumínio planas tapadas e submetidas à velocidade de aquecimento de 10 °C/min no intervalo de temperatura de 30 a 300 °C. Ciclos de aquecimento-resfriamento-aquecimento também foram realizados de forma a confirmar os fenômenos térmicos empregando velocidades de 10 °C/min.

A pureza do princípio ativo foi conseguida a partir de análises segundo a equação de van't Hoff, empregando-se o software *TA Universal analysis* 2000 V4. Para tanto, amostras de 2 mg foram submetidas a aquecimento de 2 °C/min, partindo-se da temperatura de 30 até 200 °C.⁷

A umidade residual do fármaco foi determinada utilizando termobalança de infravermelho Eurotherm (Gibertini®). Foram pesadas amostras contendo 1,0 g de fármaco e submetidas a aquecimento através do infravermelho, até que a variação de peso fosse inferior

a 0,25% p/p. Os valores representam a média de 5 determinações e são expressos em porcentagem (%p/p).

Perfil difractométrico

Ensaio de difração de raios-X do pó foram realizados em amostras de BNZ empregando-se um equipamento XRD-6000 (Shimadzu®), utilizando monocromador de grafite e ânodo de Fe no intervalo de 2 a 60 °2θ.

Superfície específica

A área superficial específica do BNZ foi determinada por meio da técnica de adsorção de nitrogênio aplicando-se o modelo proposto por Brunauer, Emmett e Teller [BET].^{10,11} Amostras de fármaco previamente degaseificadas por 24 h a 40 °C foram analisadas no equipamento BET Surface Area Analyser Nova® 1000.

Densidade real

A densidade real do fármaco foi determinada por picnometria de hélio, conforme descrito na Farmacopeia Americana, em duplicata, utilizando um picnômetro Quantachrome MPY.⁷

Análise granulométrica e morfológica

A avaliação da morfologia dos cristais de BNZ foi realizada por microscopia eletrônica de varredura (MEV) utilizando-se um microscópio LEO-435VP. As amostras foram previamente metalizadas com ouro. A distribuição dos tamanhos de partícula do lote comercial de BNZ foi determinada por tamisação a partir de 50 g de material utilizando um tamizador Bertel®. O tamanho médio de partícula do fármaco foi calculado a partir de análise estatística utilizando-se o método de probabilidades.¹²

Propriedades de fluxo

Medidas reológicas dos cristais de BNZ foram avaliadas baseando-se nas técnicas propostas por Carr e em parâmetros farmacopeicos.^{7,13}

O ângulo de repouso foi medido pelo cone de pó formado pelo escoamento do fármaco através de um funil de dimensões padronizadas sobre uma superfície plana. O ângulo formado entre o cone e a superfície foi medido com auxílio de um transferidor. O tempo de escoamento foi determinado pela medida do tempo necessário para o escoamento de uma quantidade pré-definida de fármaco através de um funil padronizado, utilizando-se um cronômetro digital. A compressibilidade e o índice de Hausner foram calculados a partir de medidas de volume aparente do sólido antes [V_0] e após [V_f] ser submetido a compactações com auxílio de uma proveta empregando a seguintes equações:

$$\text{Compressibilidade} = (V_0 - V_f) / V_0 * 100$$

$$\text{Índice de Hausner} = V_0 / V_f$$

A densidade de enchimento foi calculada a partir da relação entre peso de BNZ e volume ocupado pelo sólido após escoamento espontâneo para uma proveta. Todas as medidas de fluxo de pó foram realizadas em triplicata.

Higroscopicidade

A habilidade do BNZ em interagir com a umidade ambiental atmosférica foi estudada empregando-se o modelo experimental estabelecido

por Callahan e colaboradores.¹⁴ Amostras de BNZ foram expostas a 12 condições de umidade relativa diferentes (5-98%), durante 7 dias. Estas condições foram obtidas utilizando-se soluções salinas saturadas em sistemas fechados a 25 °C.¹⁵ A quantidade de água absorvida pelas amostras foi medida por gravimetria através do monitoramento do incremento de peso percentual das amostras de BNZ em pó, previamente dessecadas, e após o tempo de exposição nas diferentes condições de umidade relativa atmosférica. O experimento foi executado em triplicata.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Solubilidade

A solubilidade dos fármacos é uma propriedade que influencia diferentes aspectos relativos à farmacocinética e estabilidade química da molécula. Auxilia também na escolha do solvente mais adequado para utilizações analíticas, assim como na eleição do veículo mais idôneo para uso em ensaios *in vivo* ou para uma possível formulação líquida do fármaco.

Os solventes com maior capacidade para dissolver o BNZ e que, portanto, são os mais recomendáveis para utilização em métodos analíticos e extrações deste composto foram o metanol, a acetona e a acetona (Tabela 1).

Notam-se algumas diferenças dos resultados deste ensaio (Tabela 1) com respeito aos valores de solubilidade descritos na literatura. A solubilidade aquosa do BNZ é citada em algumas publicações como 0,4 mg/mL,¹⁶ afastando-se consideravelmente do valor experimental encontrado de 0,2 mg/mL em água destilada ou nos fluidos gástrico e entérico simulados. Este dado demonstra que o fármaco não se ioniza nas condições avaliadas, o que já era esperado, uma vez que a molécula de BNZ não apresenta grupos facilmente ionizáveis (Figura 1).

Observa-se também que mesmo apresentado uma solubilidade limitada em água, os valores encontrados para alguns veículos oleosos (óleo de amêndoas e óleo mineral) são ainda mais reduzidos. A presença de um tensoativo (Lauril sulfato de sódio) possibilita incrementar de forma importante a solubilidade aquosa do BNZ somente em concentrações elevadas (Tabela 1).

Destacam-se ainda as divergências existentes em relação à classificação da solubilidade farmacopeica e a monografia do BNZ matéria-prima encontrada na Farmacopeia Brasileira IV ed.¹⁷ Para alguns solventes (acetona e isopropanol), a solubilidade experimental é superior à descrita na monografia, o que pode ser explicado pela diferença de metodologia empregada, uma vez que o ensaio farmacopeico não garante condições de saturação das amostras. No entanto, para os solventes etanol, acetato de etila, diclorometano e hexano as solubilidades farmacopeicas declaradas são superiores aos dados de solubilidade determinados neste estudo. Os resultados aportados poderão servir de base para uma futura revisão e complementação da monografia oficial do BNZ na Farmacopeia Brasileira.

Velocidade intrínseca de dissolução [VID]

A velocidade intrínseca de dissolução [VID] é uma característica inerente a cada substância sólida e, diferentemente das medidas de solubilidade, que se baseiam em equilíbrio, esta constitui um parâmetro cinético dependente da molhabilidade e da difusibilidade do composto. A determinação da VID fornece indícios se determinado fármaco apresentará problemas de biodisponibilidade em função de suas características de dissolução.

Durante o ensaio, a quantidade de BNZ dissolvido no meio aumenta com o tempo de forma linear até os primeiros 20 min, quando a velocidade de dissolução parcial do fármaco começa a declinar,

Tabela 1. Dados de solubilidade médios de BNZ em diferentes solventes a 25 °C. Entre parênteses está representado o desvio padrão dos resultados

Solvente	Solubilidade (mg/mL)	Classificação experimental ^a	Monografia Farm. Bras. IV
Água Destilada	0,237 (0,012)	Muito pouco solúvel	Muito pouco solúvel
Metanol	13,078 (2,240)	Ligeiramente solúvel	Ligeiramente solúvel
Etanol	4,989 (0,359)	Pouco solúvel	Ligeiramente solúvel
Acetona	30,546 (0,249)	Ligeiramente solúvel	Pouco solúvel
Acetato de etila	3,550 (0,092)	Muito pouco solúvel	Ligeiramente solúvel
Isopropanol	1,940 (0,130)	Pouco solúvel	Muito pouco solúvel
Diclorometano	3,138 (0,192)	Pouco solúvel	Ligeiramente solúvel
Hexano	0,141 (0,048)	Muito pouco solúvel	Solúvel
Clorofórmio	1,499 (0,267)	Muito pouco solúvel	Muito pouco solúvel
Éter de petróleo	0,067 (0,007)	Praticamente insolúvel	Praticamente insolúvel
Acetonitrila	24,741 (2,866)	Ligeiramente solúvel	-
Octanol	0,530 (0,024)	Muito pouco solúvel	-
Fluido gástrico	0,236 (0,004)	Muito pouco solúvel	-
Fluido entérico	0,244 (0,012)	Muito pouco solúvel	-
LSS 0,1%	0,219 (0,002)	Muito pouco solúvel	-
0,2%	0,229 (0,014)	Muito pouco solúvel	-
0,5%	0,299 (0,008)	Muito pouco solúvel	-
1,0%	0,406 (0,013)	Muito pouco solúvel	-
Óleo mineral	0,003 (0,001)	Praticamente insolúvel	-
Óleo de amêndoas	0,029 (0,001)	Praticamente insolúvel	-

^aDe acordo com a ref 17.

em função da variabilidade das condições hidrodinâmicas do ensaio (Figura 1S, material suplementar). A VID obtida para o BNZ, calculada a partir da porção linear inicial da curva, foi de 0,18 mg/cm²/min, valor bastante inferior ao mínimo recomendável de 1 mg/cm²/min, o que indica que a dissolução deste fármaco poderá ser um fator limitante de sua absorção.⁸

Coefficiente de partição pelo método de agitação moderada

O coeficiente de partição fornece informações sobre a facilidade dos fármacos em atravessar as membranas biológicas. Esta medida da permeabilidade *in vitro* foi determinada para o BNZ utilizando-se o método de agitação moderada, que emprega uma agitação controlada na interface das fases orgânica e aquosa, de maneira a evitar a formação de microgotas de octanol na fase aquosa.⁹ Este método se apresenta mais confiável que o método tradicional de agitação em funil de separação, que promove a emulsificação da fase orgânica na fase aquosa propiciando uma sobre-estimação da concentração do fármaco nesta fase, que no caso de fármacos pouco solúveis em água, como o BNZ, acarreta um erro significativo para o cálculo de LogP_{ow}.

Os valores de LogP_{ow} para o BNZ encontram-se descritos na Tabela 2. Valores similares de LogP_{ow}, em torno a 0,7, foram encontrados na literatura para os diferentes meios aquosos. Estimativas teóricas relativas ao seu LogP_{ow} utilizando modelagem molecular por diferentes softwares disponíveis (ClogP, KOWWIN, miLogP 2.2, ACD LogP) apresentaram valores entre 0,7 a 1,2.¹⁸ Os dados experimentais

situam-se dentro da faixa prevista *in silico*, no entanto, apresentam um amplo intervalo de valores dependendo do modelo matemático empregado pelos softwares, o que evidencia a necessidade de sua determinação experimental como forma de elevar o nível de precisão deste ensaio (Tabela 2).

Tabela 2. Coeficiente de partição de BNZ baseado em valores experimentais e de estimativas *in silico*. Entre parênteses está representado o desvio padrão dos resultados

Meio orgânico	Meio aquoso	Log P _{ow}	Estimativas matemáticas Log P			
			ClogP [®]	KowWin [®]	miLogP2.2 [®]	ACDlogP [®]
1-octanol	Água destilada	0,772 (0,019)	0,9	1,22	0,778	0,910
1-octanol	Fluido gástrico	0,784 (0,011)				
1-octanol	Fluido entérico	0,763 (0,027)				

O tradicional sistema de classificação biofarmacêutica divide os fármacos em 4 categorias, segundo suas características de solubilidade e de permeabilidade.¹⁹ A falta de informações experimentais sobre estas medidas para o BNZ tem causado interpretações dúbias sobre a classificação biofarmacêutica deste fármaco que, segundo publicações recentes, chegou a ser inserido na categoria II (baixa solubilidade e alta permeabilidade) e III (alta solubilidade e baixa permeabilidade).^{20,21}

O valor de LogP_{ow} do BNZ, embora relativamente alto, ainda não garante uma imediata permeação da molécula, que só ocorreria com substâncias com LogP_{ow} superiores a 1,7.²¹ Considerando esta medida de permeabilidade e a reduzida solubilidade aquosa do BNZ (Tabela 1), pode-se incluir este antichagásico no grupo IV da classificação biofarmacêutica, ou seja, um fármaco de baixa permeabilidade e de baixa solubilidade.

Perfil térmico

Um número elevado de eventos químicos e físicos pode ser detectado utilizando-se técnicas térmicas como o DSC.²² Conforme se observa na Figura 2, o BNZ apresenta um pico endotérmico de fusão a 191,3 °C com entalpia associada de aproximadamente 140 J/g e degradação iniciando-se a partir de 240 °C. A Figura 2 mostra também que o resfriamento do BNZ, logo após a fusão, promove a recristalização do fármaco, evidenciado por um pico exotérmico bem definido a 115 °C, envolvendo uma entalpia de 95 J/g. Durante o segundo aquecimento desta amostra, a fusão do fármaco ocorre novamente na mesma temperatura e com valor similar de energia, o que confirma a natureza destes fenômenos e comprova que a segunda cristalização origina a mesma fase cristalina inicial.

A determinação da pureza do BNZ possui especial relevância, uma vez que suas impurezas de síntese não estão estudadas a nível toxicológico. O método térmico baseado na equação de van 't Hoff é recomendado pela Farmacopeia para análise de fármacos e representa um método rápido e preciso para este tipo de determinação.⁷ O lote de BNZ analisado apresenta elevada pureza, estimada em 99,43%. A umidade residual encontrada para o lote testado foi de 0,93% ($\pm 0,38$).

Perfil difratométrico

O difratograma de um composto é capaz de determinar sua pureza física. Neste ensaio foi estabelecido o padrão de difração do pó para o antichagásico BNZ. Observa-se um perfil tipicamente policristalino, com picos principais bem definidos posicionados a 9,4; 13,9; 18,9; 20,4; 21,5 e 26,1 °2 θ (Figura 3).

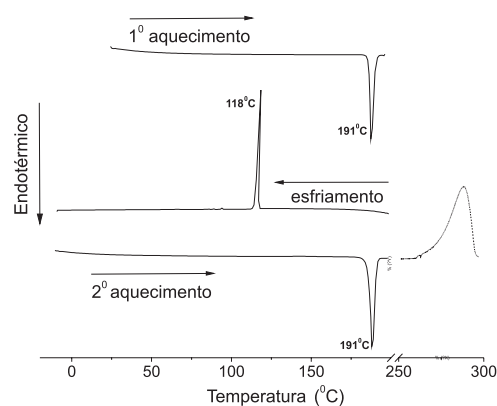


Figura 2. Perfil térmico de BNZ através de DSC. Termograma correspondente a um ciclo de aquecimento-esfriamento-aquecimento de BNZ (+200 °C; -20 °C; +300 °C)

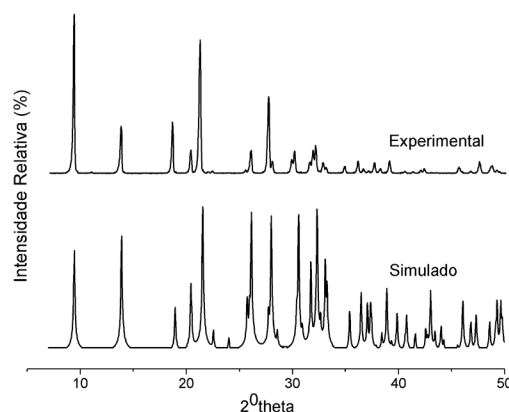


Figura 3. Difratograma de raios-X do pó de BNZ experimental e simulado

Podem-se apreciar algumas flutuações nas intensidades relativas dos picos do BNZ quando comparado com seu difratograma padrão simulado a partir dos dados de raios-X do monocristal (Figura 3).²³ Estas variações podem ser justificadas pela orientação preferencial dos cristais e indicam tratar-se da mesma forma cristalina estabelecida na literatura. Alterações na fase cristalina do fármaco, como o aparecimento de formas polimórficas, seriam facilmente identificadas por este teste, com um elevado grau de segurança. Devido à relevância do controle cristalino atualmente recomendado para fármacos, o perfil difratométrico constitui, portanto, uma ferramenta importante, juntamente com os métodos térmicos, para ser aplicada à rotina do controle de qualidade de matérias-primas de uso farmacêutico.

Superfície específica

A área superficial específica do BNZ, determinada pelas isotermas de adsorção do nitrogênio, revelou um valor de superfície de 0,5 m²/g e reduzida porosidade das partículas, estimada em 1,4x10⁻³ cm³/kg. Estes dados explicam sua lenta velocidade intrínseca de dissolução e justificam as deficientes propriedades de fluxo deste produto.

Densidade real

A densidade de um sólido pode adotar diferentes valores em função da técnica empregada em sua determinação. A densidade picnométrica ou real encontrada para o BNZ foi de 1,35 g/cm³. Este valor se aproxima do referenciado no ensaio do monocristal (1,44 g/cm³), o que comprova a inexistência de microporos ou de espaços

vazios impenetráveis pelo gás nos cristais de BNZ.²³ Esta medida de densidade real poderá servir como referência para o controle do polimorfismo ou do grau de cristalinidade do BNZ, uma vez que alterações nestes parâmetros influenciam consideravelmente a densidade de um sólido.

Análise granulométrica e morfológica

Os cristais monoclinicos de BNZ, utilizados na produção industrial do medicamento comercial Rochagan®, apresentam hábito cristalino acicular, conforme se aprecia na fotomicrografia da Figura 2S, material suplementar. A análise morfológica de fármacos constitui um parâmetro de fácil monitoramento e capaz de detectar mudanças cristalinas em decorrência de variações no processo de síntese ou mesmo no processamento farmacêutico.

A distribuição granulométrica dos insumos exerce influência importante em aspectos relacionados às etapas da produção industrial de um medicamento, como em processos de mistura e de enchimento, assim como em sua estabilidade e eficácia biológica. No caso do BNZ, deve haver um controle rigoroso do tamanho de partícula, uma vez que este parâmetro físico possui influência direta em sua velocidade de dissolução, um fator crítico para sua biodisponibilidade.²⁴

Os dados de tamisação do BNZ se ajustaram a uma distribuição logarítmica normal, o que permitiu determinar os valores de diâmetro médio de partícula e desvio padrão geométrico em 192,2 e 0,12 µm, respectivamente. Conforme se observa no histograma da Figura 4, a distribuição do tamanho de partícula do BNZ é relativamente fechada e com tamanhos de partícula consideráveis.

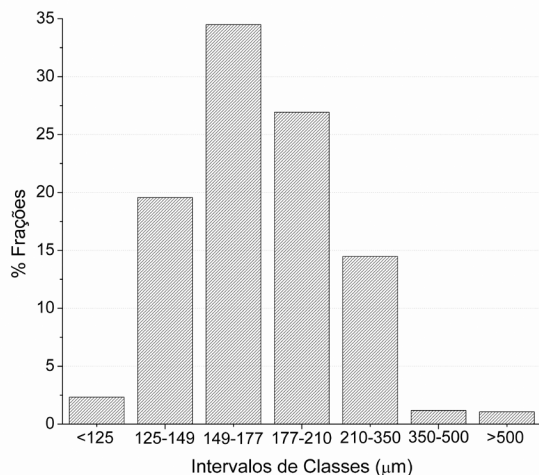


Figura 4. Distribuição de frequência do tamanho de partícula de BNZ por tamisação

Propriedades de fluxo

O estudo das propriedades de fluxo dos materiais é crucial no processo de fabricação de qualquer forma farmacêutica unidose, uma vez que exerce influência na alimentação uniforme das máquinas e, também, nas propriedades físicas e mecânicas dos comprimidos.²⁵

Diferentemente de outros tipos de mensurações, a reologia dos sólidos não é uma propriedade inerente ao material e sim o resultado da combinação das propriedades físicas que afetam seu fluxo e do equipamento empregado no seu processamento, de maneira que é recomendável utilizar diferentes metodologias para avaliar este parâmetro; várias delas encontram-se descritas nas Farmacopeias.²⁶

As medidas reológicas realizadas para a matéria-prima BNZ encontram-se resumidas na Tabela 3 e classificadas segundo Carr.¹³

Apesar de possuir um tamanho de partícula grande e de distribuição uniforme, o resultado dos diferentes ensaios realizados permite situar este fármaco como um material bastante coesivo e de mobilidade extremamente comprometida.

Tabela 3. Medidas de fluxo de BNZ. Entre parênteses está representado o desvio padrão dos resultados

Parâmetro	Resultados	Classificação
Ângulo de repouso [°]	60 (3,5)	Muito deficiente
Índice de compressibilidade [%]	40,7 (1,2)	Extremamente deficiente
Índice de Hausner	1,68 (0,03)	Extremamente deficiente
Tempo de escoamento [s]	∞	-
Densidade de enchimento [g/mL]	0,39 (0,01)	-

O ângulo de repouso só pode ser medido após escoamento forçado do pó. As medidas de compressibilidade e de índice de Hausner confirmam o fluxo medíocre do material, apresentando valores muito superiores aos recomendados para insumos farmacêuticos.

O BNZ não flui livremente, possuindo tempo de escoamento infinito (Tabela 3). Este comportamento pode ser explicado pela morfologia das partículas (Figura 2S, material suplementar) que favorece interações interparticulares. A manipulação farmacêutica deste fármaco deve, portanto, requerer substâncias adjuvantes ou mesmo etapas adicionais de processamento industrial, que promovam a mobilidade de suas partículas.

O BNZ revela ainda um baixo valor de densidade de enchimento, o que praticamente o inviabiliza como candidato à compressão direta, método mais vantajoso de produção de comprimidos para a indústria farmacêutica.²⁷

Higroscopicidade

A higroscopicidade de um fármaco refere-se a sua capacidade de captar água em função da umidade relativa ambiental. Considerando que a água é o veículo para as reações de decomposição dos princípios ativos, a estabilidade dos fármacos é fortemente afetada pelo seu percentual de umidade livre. As propriedades mecânicas dos materiais farmacêuticos também são criticamente influenciadas pelo teor de umidade dos sólidos.²⁸

Os resultados deste estudo (Figura 3S, material suplementar) mostram que mesmo quando o BNZ é conservado em umidades relativas elevadas não há captação de água apreciável (inferior a 0,3%), o que permite classificar este composto como um material não higroscópico.¹⁴ A umidade relativa atmosférica não representa, portanto, um parâmetro de risco para a manipulação e o armazenamento deste fármaco em estado sólido, de maneira que se poderão escolher materiais de envase mais flexíveis e baratos para este princípio ativo e suas formas farmacêuticas.

CONCLUSÕES

O estudo apresentado aporta importantes informações sobre a natureza físico-química do fármaco antichagásico benznidazol, em sua maioria inéditas, que ajudarão a nortear o melhoramento farmacotécnico do BNZ, assim como fornecem subsídios para o estabelecimento de um perfil de qualidade detalhado a ser adotado no controle de qualidade de rotina para este fármaco e para formulações que o utilizem como base.

Ao apresentar pela primeira vez sua classificação biofarmacêutica baseada em dados experimentais, será possível propor estratégias para minorar os problemas de biodisponibilidade deste fármaco, tentando suplantar não apenas sua limitada solubilidade aquosa, mas também

utilizando ferramentas que possam melhorar a sua lipossolubilidade, através de adjuvantes farmacêuticos apropriados ou empregando sistemas de liberação vetorizados.

MATERIAL SUPLEMENTAR

Dados complementares estão disponíveis gratuitamente em <http://quimicanova.s bq.org.br>, na forma de arquivo PDF. Neste material encontram-se perfil de dissolução intrínseca de BNZ (1S), fotomicrografia por MEV dos cristais de BNZ (2S), e isoterma de sorção do BNZ a 25 °C (3S).

AGRADECIMENTOS

Este trabalho contou com o financiamento do CNPq projeto (472134/2008-6) e com o apoio das Universidades Federais de Ouro Preto (UFOP) e do Mato Grosso (UFMT). Os autores agradecem ao Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (LAFEPE) em nome do Prof. J. L. Soares Sobrinho, da Universidade Federal do Piauí, pela doação da matéria-prima Benznidazol utilizada neste estudo.

REFERÊNCIAS

1. Joshi, H. N.; *Int. J. Pharm.* **2007**, *343*, 1.
2. Federsen, H. J.; *Chirality* **2003**, *15*, S128.
3. Wang, J.; Urban, L.; *Drug Discovery World* **2004**, *Fall*, 73.
4. Pereira, A.; Bicalho, B.; Lilla, S.; De Nucci, G.; *Quim. Nova* **2005**, *28*, S107.
5. Swamivelmanickam, M.; Valliappan, K.; Reddy, P. G.; Madhukar, A.; Manavalan, R.; *Int. J. ChemTech Res.* **2009**, *1*, 1032.
6. Caldas, I. S.; Talvani, A.; Caldas, S.; Carneiro, C. M.; de Lana, M.; da Matta Guedes, P. M.; Bahia, M. T.; *Parasitol. Res.* **2008**, *103*, 413.
7. *United States Pharmacopeia*, 30th ed., United States Pharmacopeial Convention: Rockville, 2008.
8. Zakeri-Milani, P.; Barzegar-Jalali, M.; Azimi, M.; Valizadeh, H.; *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2009**, *73*, 102.
9. OECD - Organisation for Economic Co-operation and Development; *Guideline 123 - Partition coefficient n-octanol/water Slow-stirring method for highly hydrophobic chemicals*, November 2003.
10. Stanley-Wood, N. G.; *Enlargement and compaction of particulate solids*. 1st ed., Butterworths: London, 1983.
11. Fungaro, D. A.; Bruno, M.; *Quim. Nova* **2009**, *32*, 955.
12. Vila Jato, J.; *Tecnología Farmacéutica*, 1st ed., Síntesis: Madrid, 1997.
13. Carr, R.; *Chem. Eng.* **1965**, *72*, 69.
14. Callahan, J. C.; *Drug Dev. Ind. Pharm.* **1982**, *8*, 355.
15. Greenspan, L.; *J. Res. Nat. Bur. Stand. Sect. A. Phys. Chem.* **1977**, *81A*, 89.
16. Lamas, M.; Villaggi, L.; Nocito, I.; Bassani, G.; Leonardi, D.; Pascutti, F.; Serra, E.; Salomon, C. J.; *Int. J. Pharm.* **2006**, *307*, 239.
17. *Farmacopeia Brasileira*, 4^a ed., Atheneu: Rio de Janeiro, 1988.
18. Machatha, S. G.; Yalkowsky, S. H.; *Int. J. Pharm.* **2005**, *294*, 185.
19. Amidon, G. L.; Lennernas, H.; Shah, V. P.; Crison, J. R.; *Pharm. Res.* **1995**, *12*, 413.
20. Lima, A. A. N.; Soares-Sobrinho, J. L.; Silva, J. L.; Correa Júnior, R. A.; Lyra, M. A. M.; Rolim Neto, P. J.; *Quim. Nova* **2009**, *32*, 2196.
21. Kasim, N. A.; Whitehouse, M.; Ramachandran, C.; Bermejo, M.; Lennernas, H.; Hussain, A. S.; Junginger, H. E.; Stavchansky, S. A.; Midha, K. K.; Shah, V. P.; Amidon, G. L.; *Mol. Pharm.* **2004**, *1*, 85.
22. Bernal, C.; Couto, A. B.; Breviglieri, S. T.; Cavalheiro, E. T. G.; *Quim. Nova* **2002**, *25*, 849.
23. Soares-Sobrinho, J. L.; Cunha-Filho, M. S. S.; Rolim Neto, P. J.; Torres-Labandeira, J. J.; Dacunha-Marinho, B.; *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online* **2008**, *64*, o634.
24. Brandão, F. C.; Tagiari, M. P.; Silva, A. S.; Berti, L. F.; Stulzer, H. K.; *Pharm. Chem. J.* **2008**, *42*, 368.
25. Schussele, A.; Bauer-Brandl, A.; *Int. J. Pharm.* **2003**, *257*, 301.
26. Prescott, J. K.; Barnum, R. A.; *Pharm. Technol.* **2000**, *60*.
27. Sá-Barreto, L. C. L.; Cunha-Filho, M. S. S.; *Lat. Am. J. Pharm.* **2009**, *28*, 304.
28. Aulton, M. E.; *Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*, 3rd ed., Elsevier: Oxford, 2007.