



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102015019602-4 A2

(22) Data do Depósito: 14/08/2015

(43) Data da Publicação: 13/03/2018



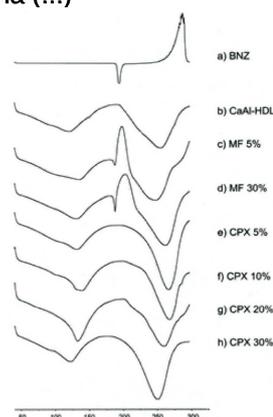
(54) Título: SISTEMAS BINÁRIOS DE BENZNIDAZOL COM HIDRÓXIDOS DUPLO LAMELARES DESTINADO A FORMULAÇÃO DE MEDICAMENTOS

(51) Int. Cl.: A61K 31/4168; A61K 9/127; A61P 33/02; A61K 47/02

(73) Titular(es): UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO-UFPE, UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO

(72) Inventor(es): PEDRO JOSÉ ROLIM NETO; MAGALY ANDREZA MARQUES DE LYRA; LARISSA ARAÚJO ROLIM; DANILO AUGUSTO FERREIRA FONTES; GIOVANNA CHRISTINNE ROCHA DE MEDEIROS SCHVER; MARIA LUIZA CARNEIRO MOURA GONÇALVES; JOSÉ LAMARTINE SOARES SOBRINHO; MÔNICA FELTS DE LA ROCA SOARES; SEVERINO ALVES JÚNIOR

(57) Resumo: SISTEMAS BINÁRIOS DE BENZNIDAZOL COM HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES DESTINADO A FORMULAÇÃO DE MEDICAMENTOS. A presente invenção tem por objetivo patentear sistemas entre benznidazol (BNZ) (N-BENZYL-2-(2-NITRO-1H-IMIDAZOL-1-IL)ACETAMIDA), fármaco anti-chagásico, e Hidróxidos Duplos Lamelares (HDL), promovendo o incremento de solubilidade deste fármaco, para sua aplicação na formulação de medicamentos de liberação imediata ou modificada. O processo de obtenção do sistema BNZ-HDL e a posterior incorporação deste na forma farmacêutica envolve etapas, tais como, a preparação dos sistemas entre BNZ e HDL, caracterização e incorporação destes nas formulações farmacêuticas. O conhecimento aprofundado sobre o fármaco e técnicas capazes de melhorar a solubilidade aquosa deste, permite aumentar a biodisponibilidade oral e obter uma possível diminuição da toxicidade do fármaco, aumentando a sua segurança e eficácia. A presente invenção possibilitou a formação de sistemas BNZ-HDL, que foram caracterizados através das técnicas Microscopia de Luz Polarizada, espectroscopia de Infra Vermelho, Análise térmica por Calorimetria (...)



SISTEMAS BINÁRIOS DE BENZNIDAZOL COM HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES DESTINADO A FORMULAÇÃO DE MEDICAMENTOS

→ Campo da Invenção

01. A presente invenção tem por objetivo patentear sistemas utilizando o fármaco benznidazol (BNZ) (N-benzil-2-(2-nitro-1H-imidazol-1-il)acetamida) com hidróxidos duplos lamelares (HDL), os quais promovem melhorias na dissolução deste fármaco, em relação ao fármaco isolado sem a associação com o HDL, tendo sua aplicação na formulação de medicamentos de liberação imediata e/ou modificada para o tratamento de doenças, permitindo o desenvolvimento de sistemas sólidos para a administração oral, em formas farmacêuticas de medicamentos, para uso humano e veterinário.

→ Antecedentes da Invenção

02. A busca na literatura científica e patentária apontou que não existe nenhum sistema de HDL com o BNZ, e que há poucos trabalhos da aplicação deste em fármacos para o desenvolvimento de medicamentos.

03. Do que se pretende da literatura pesquisada, não foram encontrados documentos antecipando ou sugerindo os ensinamentos da presente invenção, de forma que a solução aqui proposta possui novidade e atividade inventiva frente ao estado da técnica.

→ Fundamentos da Invenção

04. O BNZ é utilizado prioritariamente para Doença de Chagas de acordo com os estudos clínicos da literatura. É um fármaco de baixa solubilidade em meio aquoso, e possui, conseqüentemente, baixa taxa de dissolução. Isto constitui um problema, já que a solubilidade de um fármaco constitui um requisito prévio à absorção e obtenção de

resposta clínica, para a maioria dos medicamentos administrados por via oral (Soares-Sobrinho *et al*, 2009).

05. Entre as diversas alternativas tecnológicas de incremento de solubilidade, a inovação é a aplicação de HDL no desenvolvimento de sistemas com fármacos de baixa solubilidade, pois, são compostos que possuem espaços entre lamelas e cargas no domínio interlamelar, o que permite a interação com diversos compostos. Os HDLs podem ser de origem sintética ou natural, e apresentam uma estrutura bidimensional organizada e poros flexíveis como argilo-minerais (Botan *et al*, 2011).

06. Os HDL vêm apresentando uma grande variedade de aplicações, além de promotores de solubilidade, como, por exemplo, a utilização em sistemas de liberação sustentada de fármacos. Essa propriedade, em particular, permite que o HDL seja um dos materiais inorgânicos apontados como promissores para uso no armazenamento e liberação controlada da substância intercalada. Eles apresentam camadas empilhadas umas sobre as outras, formando multicamadas, que são mantidas unidas através de interações do tipo pontes de hidrogênio (Wypych, Arízaga & Satyanarayana, 2008). Estas lamelas, para serem estabilizadas, necessitam da presença de ânions de compensação interlamelares, que podem ser moléculas orgânicas, como fármacos, aminoácidos, entre outros, para manter a eletroneutralidade (Ilaik *et al*, 2008). Nesse caso, além das pontes de hidrogênio, existem, principalmente, atrações eletrostáticas entre as lamelas e os ânions de compensação interlamelares (Zhu *et al*, 2008).

07. Outras interações, ocorridas entre o HDL e os fármacos, podem ser a nível de superfície, já que uma das propriedades do HDL é a sua capacidade de adsorção de moléculas, independente de sua carga, devido a diversas formas de interação que o HDL pode realizar como, interações eletrostáticas, pontes de hidrogênio, troca iônica, entre outras (Takahashi & Yamaguchi, 1991).

08. O processo de obtenção do sistema de BNZ e HDL, e a posterior incorporação deste na forma farmacêutica, envolvem etapas, tais como, a preparação do sistema BNZ e HDL em solução, secagem, caracterização, cálculos teóricos do processo de adsorção/sorção e incorporação destes nas formulações farmacêuticas sólidas orais.

→ Breve Descrição da Invenção

09. Devido à sua toxicidade e baixa solubilidade em água, o BNZ tem sido utilizado com ressalvas na terapia anti-chagásica atual. O conhecimento aprofundado sobre o fármaco, e técnicas capazes de melhorar a solubilidade aquosa deste, terão, como consequência, um aumento na biodisponibilidade oral e possível diminuição da toxicidade do fármaco, disponibilizando à população um medicamento mais seguro e eficaz no tratamento da doença.

10. A aplicação de HDL na obtenção dos sistemas com fármacos poucos solúveis, para aumentar a velocidade de dissolução, tem sido uma tendência atual entre pesquisadores na área da tecnologia farmacêutica. A presente invenção possibilitou a formação de sistemas de (BNZ-HDL), que foram posteriormente caracterizados através de técnicas analíticas, e confirmados pela verificação das modificações das características cristalinas do fármaco quando associado ao HDL, o que possibilitou o incremento de solubilidade do BNZ.

11. Com a aplicação do material sintetizado frente ao fármaco BNZ, pudemos notar que houve uma interação entre eles, que proporcionou ao fármaco um estado amorfo, quando utilizadas as condições específicas de proporção e método de obtenção. Quando um fármaco perde sua cristalinidade, tornando-se mais amorfo, comumente sua capacidade de solubilização em meio aquoso aumenta, como foi exposto nos resultados. Consequentemente, o fármaco torna-se mais

solúvel nos fluidos gastrointestinais, ficando mais disponível para ser absorvido e realizar sua ação no organismo.

→ Descrição Detalhada da Invenção

12. A presente invenção resultou em melhorias das características de solubilidade do fármaco BNZ, quando associado ao HDL para o desenvolvimento de formas farmacêuticas seguras e eficazes.

13. O processo de obtenção do HDL foi através da síntese por coprecipitação convencional, método em que se adiciona a solução dos sais dos cátions e a solução alcalina, simultaneamente, sob agitação e gotejamento. Os reagentes utilizados na síntese do HDL foram: nitrato de alumínio nonahidratado $[Al(NO_3)_3 \bullet 9H_2O]$, da Sigma-Aldrich[®]; nitrato de cálcio tetrahidratado $[Ca(NO_3)_2 \bullet 4H_2O]$, da Sigma-Aldrich[®]; e hidróxido de sódio P.A., da Sigma-Aldrich[®]. Em todo o processo da síntese, utilizou-se água deionizada. As demais substâncias utilizadas foram acetona, da Merck[®], e água, que foi ultrapurificada pelo sistema Milli-Q Millipore, e sonicada em banho ultrassônico Limp Sonic[®].

14. As preparações dos HDLs seguiram o método da coprecipitação convencional, proposto por Shafiei e colaboradores (2013). Sofrendo pequenas alterações da ordem de concentração dos reagentes e tempo de obtenção. O HDL foi sintetizado a partir de soluções dos sais nitrato de cálcio e nitrato de alumínio, em meio básico. A solução, contendo a mistura dos sais, foi gotejada a uma razão de 1mL/min. Este processo foi realizado sob agitação constante, temperatura ambiente, pH $10 \pm 0,5$, e atmosfera de nitrogênio. Após a formação do precipitado e término do gotejamento, o composto foi resfriado à temperatura ambiente, lavado com água, centrifugado por 10 minutos a uma rotação de 2.000rpm, e levado à estufa para secagem à temperatura de 60°C,

durante 3 horas. As operações de lavagem e centrifugação foram realizadas em triplicata.

15. O processo de obtenção dos sistemas BNZ-HDL foi realizado pela técnica de solvente, descrito por Takahashi & Yamaguchi, 1991. O BNZ foi completamente dissolvido em acetona e, posteriormente, adicionado o HDL. A suspensão formada foi colocada em chapa agitadora (MS 3 Digital) IKA[®] por 1 hora, para evaporação do solvente, e o resíduo foi seco em estufa a vácuo (MOD 302) TekSet[®], a 60°C. O sistema BNZ-HDL sem o BNZ foi similarmente tratado com acetona, para ser usado como um material de referência. As misturas físicas do HDL e BNZ foram preparadas sob a atmosfera de nitrogênio líquido, para comparação com os sistemas.

16. A caracterização dos sistemas e das misturas físicas foi realizada através de diversas técnicas, como a microscopia de luz polarizada, espectroscopia de Infravermelho (IV), análise térmica por calorimetria diferencial exploratória (DSC), difração de raio-X (DRX) e testes de dissolução *in vitro*.

17. Os termogramas do BNZ, do HDL, das misturas físicas e dos sistemas BNZ-HDL, em diferentes concentrações de ativo, foram obtidos em calorímetro de varredura DSC Q200 (TA *instruments*), interligado ao software TA60 versão 2.20 (TA *instruments*), com atmosfera de nitrogênio de 50mL.min⁻¹ e razão de aquecimento de 10°C.min⁻¹, na faixa de temperatura de 25-300°C. As amostras foram colocadas em porta-amostras de alumínio hermeticamente fechados, com 5-10mg (\pm 0,2) de BNZ. Este tipo de porta-amostra foi utilizado como referência em todas as verificações. As determinações foram realizadas em triplicata. Índio e zinco foram utilizados para calibrar a escala de temperatura e a resposta de entalpia.

18. Os resultados obtidos por DSC dos sistemas em diferentes proporções de BNZ estão mostrados na Figura 1. O comportamento

térmico do BNZ pode ser evidenciado através de um pico endotérmico em 191°C, característico do processo de fusão da sua forma cristalina, e um pico exotérmico evidenciando o início de sua decomposição, em 282°C, semelhante ao estudado por Soares-Sobrinho e colaboradores (2009).

19. Nas misturas físicas, foi possível observar a presença do pico referente à fusão do BNZ em 189°C, um pouco antecipada em relação ao fármaco isolado, mas não caracterizando-se como incompatibilidade. Já para os sistemas obtidos pelo método do solvente, não foi evidenciado o pico de fusão do fármaco em nenhuma das proporções testadas, evidenciando que o mesmo tornou-se amorfo, após interação com HDL.

20. As difrações de raios-X no pó das amostras analisadas foram obtidas utilizando o equipamento Shimadzu, modelo XRD-700, com radiação $\text{CuK}\alpha$ (1,54Å), equipado com ânodo de cobre. As amostras foram preparadas em suportes de vidro, com fina camada de material dos pós, e analisadas no intervalo de $5 < 2\theta < 50^\circ$, a uma velocidade de 0,01°/s.

21. Os difratogramas (Figura 2) mostram informações sobre o grau de cristalinidade do fármaco e dos padrões de difração das misturas físicas e sistemas BNZ:HDL, em diferentes concentrações.

22. A natureza cristalina do BNZ pode ser verificada através do aparecimento de planos característicos do fármaco, bem definidos e com intensidades variadas nas seguintes posições: 12,7°; 15,1°; 16,3°; 17,4° e 18° (Soares-Sobrinho *et al*, 2009).

23. Analisando os difratogramas das misturas físicas contendo 5% e 30% de fármaco, podemos notar que ambas apresentam uma sobreposição dos padrões difratométricos das substâncias isoladas, observa-se uma redução da intensidade de alguns picos característicos do fármaco, mas, ainda, evidenciando a presença em sua forma cristalina.

24. Analisando os difratogramas dos complexos a 5%, 10%, 20% e 30% de fármaco, podemos notar que, nas proporções de 5% a 20%, os perfis difratométricos apresentam-se apenas com reflexões referentes ao HDL, não sendo evidenciado a presença de picos referentes ao fármaco. No complexo com teor mais elevado, 30% de BNZ, foi observado, de maneira discreta, a presença de planos referente aos picos do BNZ cristalino, embora as suas intensidades fossem menores do que a de BNZ isolado.

25. Os resultados sugerem que, através do método da mistura física, as interações ocorridas foram, predominantemente, de natureza física, não alterando, assim, a estrutura cristalina do fármaco. Enquanto que, através do método de obtenção por solvente, as moléculas de BNZ possivelmente tornaram-se menos cristalinas, formando uma fase amorfa, mediante a formação de um complexo com o HDL, acarretando na ausência dos planos cristalinos, até uma proporção de 20% de fármaco (Takahashi & Yamaguchi, 1991).

26. A fim de explicar a perda de cristalinidade do sistema BNZ e HDL, fez-se o cálculo dos espaçamentos basais do HDL isolado e complexado, nas diferentes proporções (Figura 3). O espaçamento basal do HDL isolado foi de 8,64Å, enquanto que, após o processo de complexação, não evidenciou-se intercalação do fármaco nas lamelas do HDL, pois os valores de espaçamento basal não aumentaram. Sendo assim, supõe-se que as interações ocorridas entre estes dois compostos foram em nível de superfície, já que uma das propriedades do HDL é a sua capacidade de adsorção de moléculas, independente de sua carga, devido a diversas formas de interação que o HDL pode realizar, como interações eletrostáticas, pontes de hidrogênio, troca iônica, entre outras (Takahashi & Yamaguchi, 1991).

27. Por outro lado, pode-se notar que o valor do espaçamento basal dos complexos sofreu uma leve redução, fato este justificado pela

lavagem do HDL em acetona, que proporcionou uma redução da água de hidratação interlamelar, como podemos comprovar na análise por infravermelho (Figura 4), através da redução das bandas relativas à água.

28. As amostras foram analisadas utilizando espectrômetro FT-IR PerkinElmer® (Spectrum 400), com dispositivo de reflectância total, atenuada (ATR) com cristal de selênio. Os espectros de infravermelho foram obtidos utilizando uma média de 10 varreduras, e resolução de 4cm^{-1} , em comprimento de onda na faixa de 400 a 4000cm^{-1} .

29. O espectro de IV revelou bandas características do HDL, como vibrações em 3480 e 3640cm^{-1} , correspondente às bandas características de deformação axial de O-H, pertencente às hidroxilas e à água interlamelar. Em 1650cm^{-1} , evidencia-se um pequeno pico característico de deformação angular, de moléculas de água interlamelar. Em 1350cm^{-1} , uma banda de alta intensidade evidencia a presença de ânions nitrato, e bandas presentes em 810 e 788cm^{-1} são resultantes das ligações entre metais e o oxigênio, corroborando com resultados publicados previamente na literatura (Shaaifel *et al*, 2010; Zhang *et al*, 2012).

30. O método de obtenção dos sistemas utilizou a acetona como meio para que ocorra a interação entre os materiais, o que, possivelmente, reduziu as bandas referentes à água, e o aparecimento de outras bandas, entre 3012 - 2950cm^{-1} e 1150cm^{-1} . Em todas as misturas físicas e sistemas, podemos notar a predominância das vibrações características do HDL. Dentre as bandas que não foram sobrepostas, encontram-se o estiramento N-H do BNZ em 3260cm^{-1} , e a banda referente à carbonila em 1685cm^{-1} , que, nos sistemas, evidenciou-se o desaparecimento das mesmas, ou redução de suas intensidades, e o surgimento de picos provenientes de novas ligações entre os materiais. O discreto desaparecimento da banda, referente à vibração de

estiramento de N-H do BNZ, mostra que o N-H da amida, possivelmente, faz interações com o HDL.

31. A propriedade da luz polarizada das amostras do BNZ, do HDL, das misturas físicas e dos sistemas BNZ-HDL obtidos, foram avaliadas com auxílio de microscópio Motic BA400. A mesma ampliação foi mantida para a análise de todas as amostras.

32. A microscopia óptica de polarização é bastante útil ao analisar substâncias com atividade óptica, como, por exemplo, na investigação do comportamento da birrefringência cristalina dos fármacos (Eerdenbrugh & Taylor, 2011).

33. A birrefringência é um fenômeno, descoberto em 1669 por Erasmus Bartholinus, que consiste na propriedade que certos cristais possuem de originar raios refratados, a partir de um único raio incidente. Apenas os cristais anisotrópicos possuem birrefringência, por possuírem diferentes direções espaciais não equivalentes (Birrefringência, 2013).

34. As fotomicrografias das amostras analisadas estão ilustradas na Figura 5. A imagem micrográfica óptica do BNZ mostrou que sua forma cristalina apresenta birrefringência forte, verificada através da refração de luz do material analisado, demonstrado seu caráter anisotrópico. Já nas fotomicrografias referentes ao HDL, observa-se um material de coloração opaca, apresentando ausência de birrefringência. Graças a esta diferença entre o fármaco e o carreador, é possível identificar se há fármaco na forma cristalina, nos diferentes métodos de obtenção dos sistemas (BNZ:HDL), analisando a presença ou ausência de birrefringência do material.

35. Nas misturas físicas, amostras de 5% e 30%, foi possível verificar a presença de birrefringência do material, sendo o BNZ cristalino, responsável por este evento.

36. Analisando os sistemas BNZ:HDL, nas proporções 5%, 10% e 20% de fármaco, foi possível observar a ausência de birrefringência do material como um todo. Este evento está ligado à possível alteração da estrutura cristalina do fármaco ao interagir com o carreador, formando um material possivelmente amorfo. Já no complexo contendo 30% de BNZ, foi possível notar a presença de birrefringência do material, confirmando a presença do BNZ, na sua forma cristalina, para esta proporção.

37. Confrontando as informações obtidas através da microscopia de luz polarizada com os perfis difratométricos das amostras analisadas (Figura 6), podemos perceber que os resultados se complementam, no sentido de confirmar a presença ou ausência de fármaco na forma cristalina, nos sistemas.

38. Na avaliação do incremento de solubilidade do BNZ através da obtenção dos sistemas com o HDL, foi realizado o procedimento de dissolução nas condições *non-sink*. A dissolução *in vitro* tem sido utilizada rotineiramente na indústria farmacêutica, para avaliar o desempenho das formulações em desenvolvimento, antes de realizar testes em animais. Esses estudos são geralmente realizados em condições *sink*, ou seja, um estudo onde as concentrações do fármaco são mantidas, pelo menos, três a cinco vezes menores que a sua solubilidade (FDA, 1997).

39. No entanto, correlacionar dados obtidos de um estudo *in vitro*, realizado nessas condições, com os dados obtidos em um estudo *in vivo*, pode ser um problema, quando um sistema com fármaco amorfo está sendo investigado. De acordo com Dinunzio e colaboradores (2008), isso acontece porque esses testes negligenciam a capacidade, deste tipo de formulação, de supersaturar o meio de dissolução, evento que também pode acontecer *in vivo*. Esta afirmação é confirmada por Sun, Ju e Lee (2012), ao explicar que a condição *non-sink* está sendo

bastante indicada para estudos de dissolução *in vitro*, por permitir a visualização dos eventos de supersaturação, nucleação e cristalização do fármaco em solução, além de ser uma simulação do sistema fisiológico mais adequada do que a condição *sink*, devido ao pequeno volume encontrado no trato gastrointestinal.

40. Um estudo realizado pela Sirius Analytical Instruments (2013) mostra que os resultados do estudo de dissolução *in vitro* realizados no SiriusT3[®] e no equipamento USP[®] foram semelhantes, mas o SiriusT3[®] apresenta algumas vantagens, como a redução significativa da quantidade de amostra necessária para executar a análise, e do volume de meio de dissolução, a detecção da amostra durante o estudo de dissolução, entre outras.

41. A dissolução nas condições *non-sink* foi realizada com auxílio do equipamento SiriusT3. Este equipamento consiste de três módulos: distribuidor, titulador e carregador automático. O distribuidor comporta os reagentes (água, solventes, cossolventes e agentes titulantes). O titulador consiste de eletrodo de pH, sonda de imersão de fibra óptica UV, agitador, sensor de temperatura e capilares para adição de reagentes. Na parte frontal do titulador, encontra-se a posição da amostra, onde a temperatura é controlada por um dispositivo de Peltier (totalmente controlado pelo computador), e há um dispositivo de detecção de turbidez. O carregador automático possui um braço robótico que recolhe e move automaticamente os frascos com as amostras para o titulador (Sirius, 2013).

42. Para isso, foram pesados o equivalente a 5mg do fármaco isolado, para comparar com o equivalente a 5mg do fármaco nos sistemas de BNZ-HDL. O ensaio foi realizado à temperatura de 25°C, utilizando 15mL de meio ácido HCl 0,5M (pH 1,2), nos primeiros 30 minutos. Nos 30 minutos seguintes, o pH foi ajustado para 7,4, com solução de NaOH (0,5M), estabilizado com tampão Sirius Neutral Linear

UV. Durante todo o experimento, o pH foi monitorado por eletrodo acoplado ao equipamento. Em intervalos pré-determinados de 1 minuto, durante 1 hora, foi realizada a leitura da absorvância da amostra, através da sonda de UV acoplada ao equipamento.

43. O presente estudo utilizou-se de duas condições de pH para a sua realização. Nos primeiros 30 minutos, o meio de dissolução encontrava-se ácido, com pH em 1,2. Nos 30 minutos seguintes, o pH foi elevado para 7,4, através do ajuste com KOH (0,5M) e estabilizado com o tampão Sirius.

44. Os perfis de dissolução em condição *non-sink* do BNZ, misturas físicas e complexos BNZ:HDL, em diferentes concentrações, são exibidos na Figura 7. Após uma hora de análise, o BNZ atingiu uma concentração de 20µg/ml no meio de dissolução, sendo os demais sistemas comparados a este valor, para se obter a proporção do incremento da solubilidade.

45. O sistema que obteve o melhor resultado foi o de 20%, pois ele proporcionou ao BNZ um incremento de solubilidade de, aproximadamente, 805%, quando comparado ao fármaco isolado. O perfil do sistema de 5% proporcionou um incremento de aproximadamente 755% em relação ao fármaco isolado. Já o sistema de 30%, possibilitou um incremento na solubilidade do BNZ de, aproximadamente, 530%, um pouco abaixo dos demais complexos, devido à possível presença de BNZ na forma cristalina, como corroborado pelos outros resultados nesta concentração.

46. Portanto, na aplicação do HDL sintetizado, frente ao fármaco BNZ, podemos notar que houve uma interação entre eles, que proporcionou ao fármaco um estado amorfo, quando utilizadas condições específicas de proporção e método de obtenção.

REIVINDICAÇÕES

1. "SISTEMAS DE BENZNIDAZOL (N-BENZYL-2-(2-NITRO-1H-IMIDAZOL-1-IL)ACETAMIDA) COM HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES DESTINADO A FORMULAÇÃO DE MEDICAMENTOS" **caracterizado por** associação do fármaco BEZNIDAZOL (BNZ) com Hidróxidos Duplos Lamelares (HDL), também conhecidos como argilas aniônicas, argilas sintéticas, hidrotalcitas, dentre outros;
2. "SISTEMAS DE BENZNIDAZOL COM HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES DESTINADO A FORMULAÇÃO DE MEDICAMENTOS" de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** associação em qualquer proporção de HDL:BNZ, independente da técnica e/ou processo tecnológico empregado em sua obtenção, sendo este produto possível de ser obtido por meio da técnica do solvente, intercalação por coprecipitação, reconstituição, mistura simples, malaxagem, rotaevaporação, liofilização, dentre outras;
3. "SISTEMAS DE BENZNIDAZOL COM HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES DESTINADO A FORMULAÇÃO DE MEDICAMENTOS" de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** apresentar maior velocidade de dissolução do fármaco Benzidazol em um meio de dissolução e/ou aumento do percentual de fármaco dissolvido neste em relação ao fármaco isolado;
4. "SISTEMAS DE BENZNIDAZOL COM HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES DESTINADO A FORMULAÇÃO DE MEDICAMENTOS" de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** apresentar maior solubilidade aquosa que o fármaco sem associação com o HDL;

5. "SISTEMAS DE BENZNIDAZOL COM HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES DESTINADO A FORMULAÇÃO DE MEDICAMENTOS" de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** ser formulado com sistema (HDL:BNZ) de liberação imediata e/ou modificada, para administração oral em formulações farmacêuticas de uso humano ou veterinário;
6. "SISTEMAS DE BENZNIDAZOL COM HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES DESTINADO A FORMULAÇÃO DE MEDICAMENTOS" de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado por** ser um medicamento adicionado de qualquer excipiente farmacêutico com finalidade de potencializar, ou não, seu incremento de solubilidade, sua velocidade de dissolução do fármaco e percentual final do fármaco dissolvido, com o objetivo de formulação de um produto farmacêutico acabado;
7. "SISTEMAS DE BENZNIDAZOL COM HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES DESTINADO A FORMULAÇÃO DE MEDICAMENTOS" de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado por** ser um medicamento obtido tecnologicamente por qualquer técnica de produção de medicamento e acondicionado em qualquer embalagem farmacêutica;
8. "SISTEMAS DE BENZNIDAZOL COM HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES DESTINADO A FORMULAÇÃO DE MEDICAMENTOS" de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado por** ser um medicamento com qualquer indicação terapêutica comprovadamente eficaz descrito na literatura.

Figuras

Figura 1

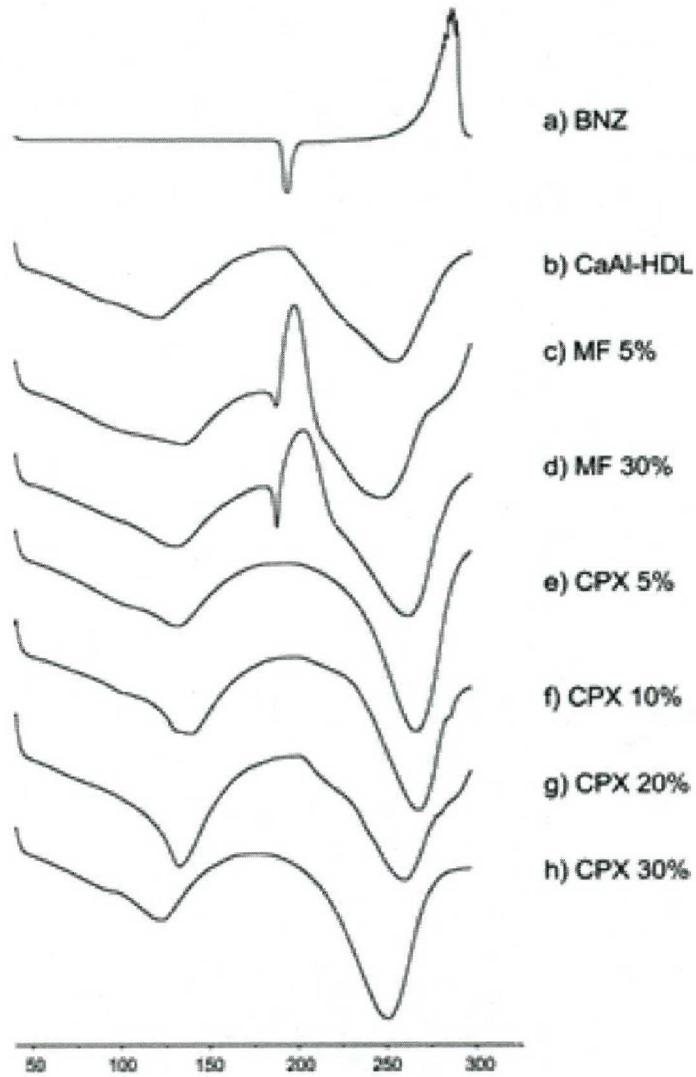


Figura 2

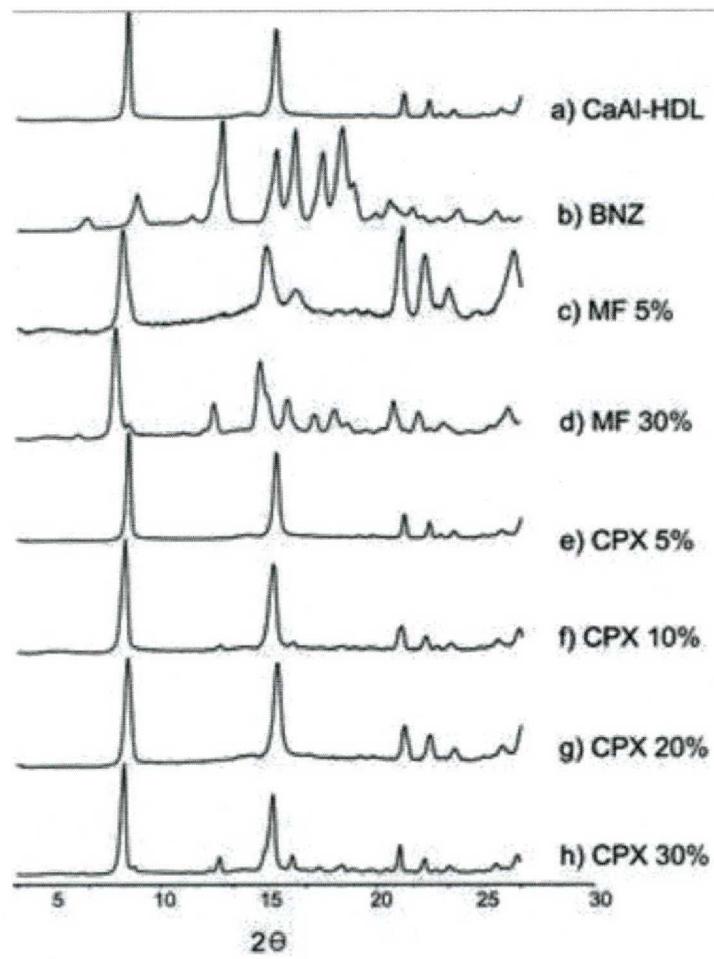


Figura 3

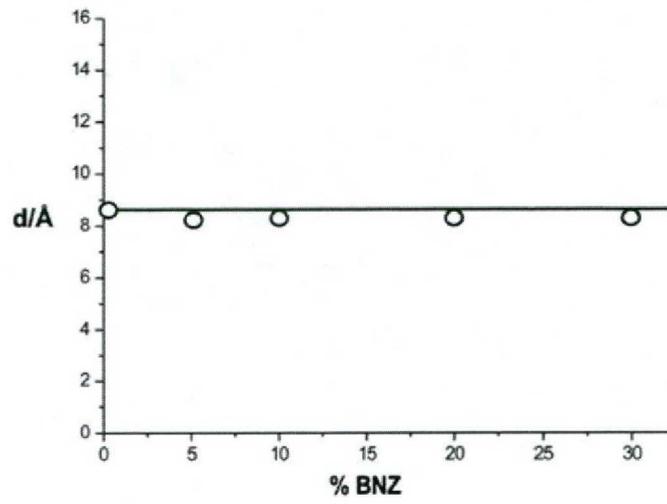


Figura 4

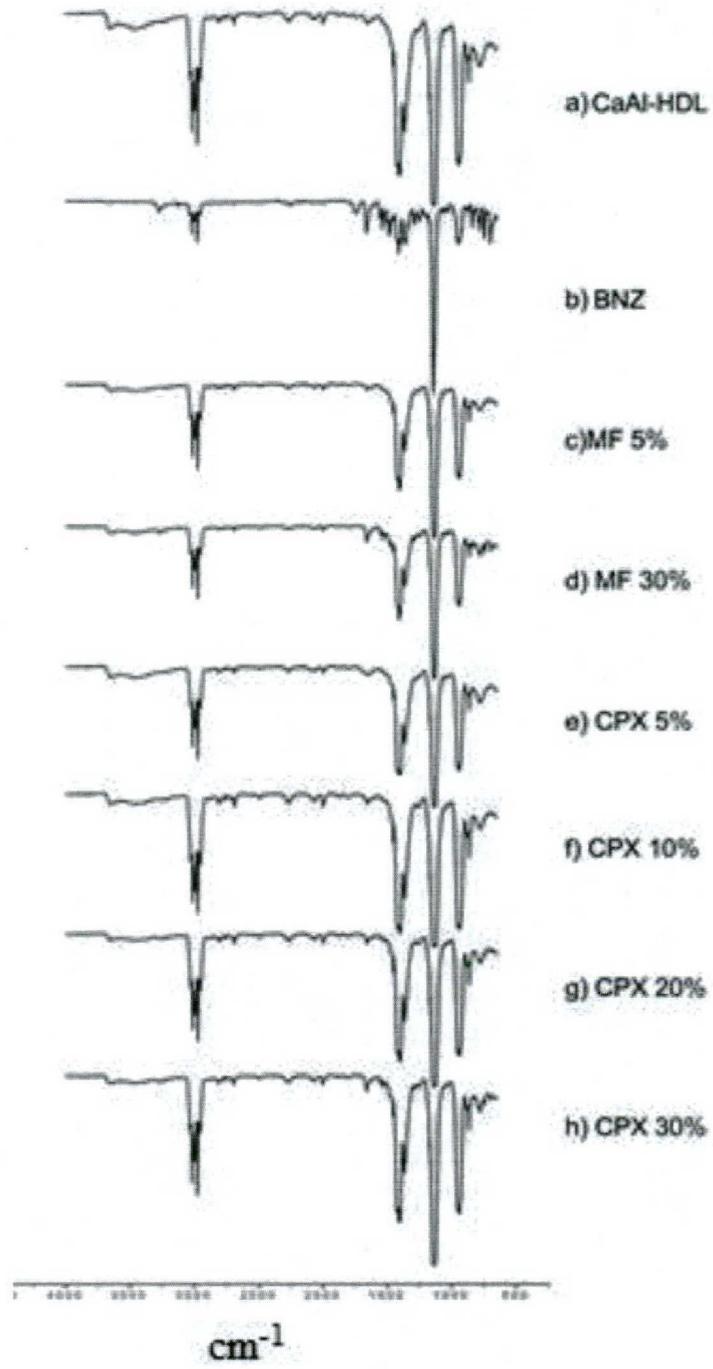


Figura 5

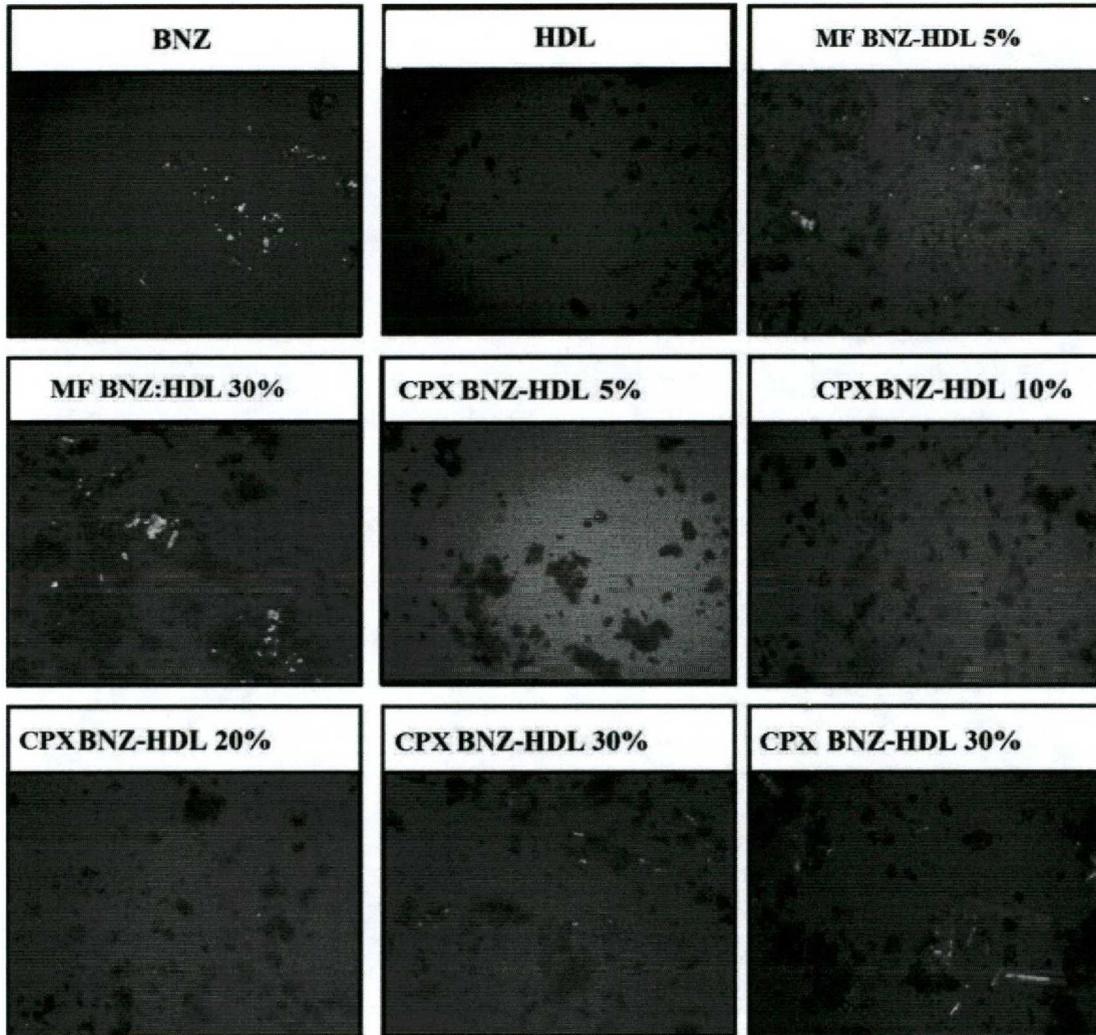
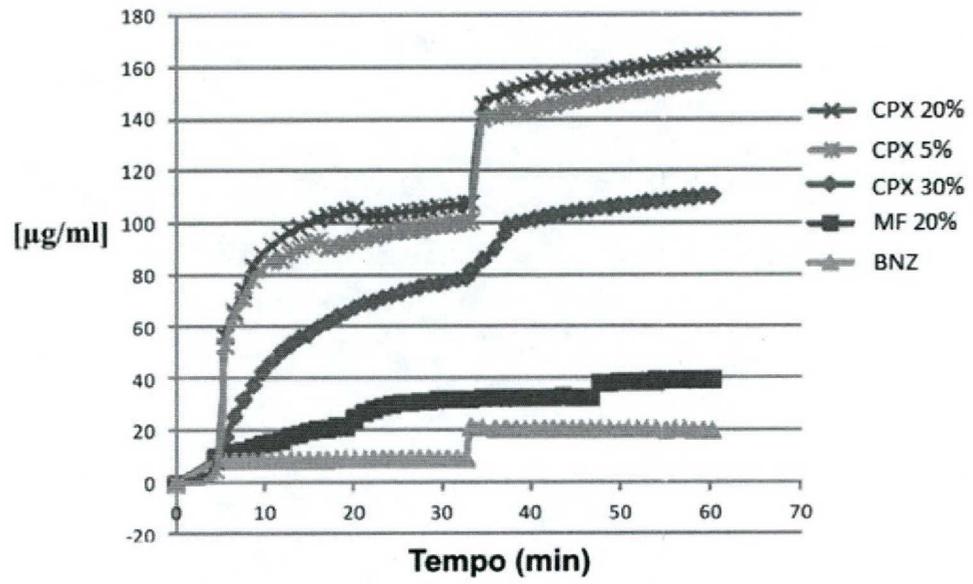


Figura 6



RESUMO**“SISTEMAS BINÁRIOS DE BENZNIDAZOL COM HIDRÓXIDOS
DUPLOS LAMELARES DESTINADO A FORMULAÇÃO DE
MEDICAMENTOS”**

A presente invenção tem por objetivo patentear sistemas entre benznidazol (BNZ) (N-BENZYL-2-(2-NITRO-1H-IMIDAZOL-1-IL)ACETAMIDA), fármaco anti-chagásico, e Hidróxidos Duplos Lamelares (HDL), promovendo o incremento de solubilidade deste fármaco, para sua aplicação na formulação de medicamentos de liberação imediata ou modificada. O processo de obtenção do sistema BNZ-HDL e a posterior incorporação deste na forma farmacêutica envolve etapas, tais como, a preparação dos sistemas entre BNZ e HDL, caracterização e incorporação destes nas formulações farmacêuticas. O conhecimento aprofundado sobre o fármaco e técnicas capazes de melhorar a solubilidade aquosa deste, permite aumentar a biodisponibilidade oral e obter uma possível diminuição da toxicidade do fármaco, aumentando a sua segurança e eficácia. A presente invenção possibilitou a formação de sistemas BNZ-HDL, que foram caracterizados através das técnicas Microscopia de Luz Polarizada, espectroscopia de Infra Vermelho, Análise térmica por Calorimetria Diferencial Exploratória, difração de Raio-X e testes de dissolução *in vitro* em condições *non-sink*. Com a aplicação do HDL frente ao fármaco BNZ, obteve-se uma interação que proporcionou ao fármaco um estado amorfo, quando utilizadas condições específicas de proporção e método de obtenção; tornando o fármaco mais solúvel nos fluidos gastrointestinais, ficando mais disponível para ser absorvido e realizar sua ação no organismo.