



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(21) BR 102017013783-0 A2**



**(22) Data do Depósito: 26/06/2017**

**(43) Data da Publicação Nacional: 15/01/2019**

---

**(54) Título:** FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS DE LIBERAÇÃO PROLONGADA À BASE DE BENZNIDAZOL PARA TRATAMENTO ANTICHAGÁSICO

**(51) Int. Cl.:** A61K 9/22; A61K 31/4178; A61K 47/38; A61K 47/32; A61K 47/26; (...).

**(71) Depositante(es):** UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO; UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO.

**(72) Inventor(es):** PEDRO JOSÉ ROLIM NETO; ROSALI MARIA FERREIRA DA SILVA; LARISSA ARAÚJO ROLIM; TALITA ATANAZIO ROSA; ADLEY ANTONINI NEVES DE LIMA; POLLYNE AMORIM SILVA; KAROLYNNE RODRIGUES DE MELO; ANA PAULA UCHÔA RODRIGUES GOMES; RODRIGO SILVA DE OLIVEIRA; CAMILA GOMES DE MELO; LAYSA CREUSA PAES BARRETO BARROS SILVA; MILLENA CAROLINE DA SILVA MELO; DANILO AUGUSTO FERREIRA FONTES; FABIANA LÍCIA ARAÚJO DOS SANTOS; JOSÉ LOURENÇO DE FREITAS NETO.

**(57) Resumo:** FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS DE LIBERAÇÃO PROLONGADA À BASE DE BENZNIDAZOL PARA TRATAMENTO ANTICHAGÁSICO. A presente patente de invenção refere-se às formulações farmacêuticas de liberação prolongada à base de benznidazol para o tratamento antichagásico. Esta formulação contém como excipientes: benznidazol, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulose, lactose spray dried, e estearato de magnésio. No processo de fabricação, foi utilizada a técnica da granulação por via úmida. Todos os resultados do controle físico-químico dos comprimidos obtidos atenderam aos parâmetros previamente estabelecidos. Trata-se de uma formulação inovadora, eficiente e de baixo custo, destinada ao tratamento antichagásico.

## **FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS DE LIBERAÇÃO PROLONGADA À BASE DE BENZNIDAZOL PARA TRATAMENTO ANTICHAGÁSICO**

01. A presente patente de invenção refere-se às formulações farmacêuticas de liberação prolongada à base de benznidazol para o tratamento antichagásico.
02. Os comprimidos foram obtidos em uma formulação contendo Benznidazol (38,0-42,0%), polivinilpirrolidona – PVP K30 (0,5-2%), hidroxipropilmetilcelulose – HPMC K100M (23,0-27,0%), lactose *spray dried* (31,0-35,0%), e estearato de magnésio (0,5-2%). Foi manipulado um lote de bancada de 300 g, contendo peso médio de 500 mg ± 5%.
03. O processo foi obtido utilizando granulação por via úmida.
04. Iniciou-se com a mistura do Benznidazol com HPMC e lactose, sendo, em seguida, realizada a malaxagem utilizando solução hidroetanólica 1:1 (v/v) contendo PVP K30 dissolvido. Posteriormente, a mistura umedecida foi passada através da malha de 2-4 mm e os grânulos obtidos foram secos em estufa estabilizada a 55-65°C por 15-25h. Após secagem, os grânulos foram calibrados em malha de 1,0-2,0 mm, sendo, depois, misturados ao estearato de magnésio. Por fim, o material foi comprimido utilizando punção nº10 em compressora rotativa Neuberger®.
05. As metodologias utilizadas para a realização do controle de qualidade físico-químico da forma farmacêutica obtida seguiram os critérios estabelecidos na Farmacopeia Brasileira 5ª Edição (2010).
06. Para a quantificação do fármaco nos comprimidos, foi utilizado o método desenvolvido e validado por Soares-Sobrinho e colaboradores (2006). A análise foi realizada em espectrofotômetro UV-Vis Shimadzu® 1240, comprimento de onda de 324 nm.
07. O teste de dissolução foi realizado utilizando aparato II (Varian VK 7010), a 75 rpm e 37 ± 0,5°C. Os experimentos foram realizados com 6 a 8 comprimidos, utilizando o método adaptado contendo HCl / NaCl 34,22mM, 1% de LSS, pH 1,3, volume de 1000 mL (MEDEIROS, 2010).

08. Em relação às formas de liberação prolongada, as coletas ocorreram, nos tempos 1, 2, 3, 4, 8, 12, 24, 27 e 30h, até que houvesse uma liberação de fármaco superior a 85%. As alíquotas retiradas (7 mL) foram filtradas em filtro de membrana 0,45 µm e, posteriormente, diluídas para a determinação do teor de BNZ em espectrofotômetro UV/Vis (UVmini -1240 Shimadzu®) pelo método de Soares- Sobrinho e colaboradores (2006).
09. Os resultados do perfil de dissolução também foram analisados quanto ao ajuste a modelos cinéticos. A equação de regressão da reta foi determinada para linhas de tendência dos gráficos correspondentes, seguindo as fórmulas gerais de ordem zero, primeira ordem, Higuchi, Peppas-Sahlin e Korsmeyer-Peppas.
10. A escolha do modelo matemático foi realizada a partir do coeficiente de determinação ( $R^2$ ) e do coeficiente de determinação ajustado ( $R^2_{ajustado}$ ). O último é calculado pela equação 1, quanto mais próximo de 1 o valor numérico de  $R^2_{ajustado}$ , melhor a amostra se ajusta ao modelo (ZHANG et al., 2010).
- $$R^2_{ajustado} = 1 - \frac{n-1}{n-p} \times (1 - R^2) \quad (\text{Equação 1})$$
- Onde n é o número de pontos da amostra, p é o número de parâmetros do modelo e  $R^2$  é o coeficiente de determinação.
11. Os cálculos foram realizados utilizando o *software* Microsoft Excel® 2007 e o *add-in* DDSolver® (ZHANG et al., 2010).
12. A compressão resultou em comprimidos brancos, brilhantes, sem fissuras ou capeamento, medindo aproximadamente 10 mm de diâmetro por 6,4 mm de largura.
13. Os resultados obtidos para peso médio, friabilidade, dureza, teor e uniformidade de dose unitária foram 498,00-502,00 mg, 0,08-0,10%, 9,00-11,00 Kgf.cm<sup>2</sup>, 94,00-96,00% e 7,00-10,00, respectivamente.
14. No teste de dissolução, a dissolução completa do comprimido ocorreu em 30 h.

15. Os resultados para os coeficientes de determinação ( $R^2$ ) obtidos a partir do ajuste a modelos cinéticos estão descritos na Tabela 2.

Tabela 1 – Coeficientes de determinação ( $R^2$ ) obtidos a partir do ajuste a modelos cinéticos utilizando comprimidos de BNZ.

Modelos	$R^2$	$R^2_{\text{ajust.}}$
Ordem zero	0,938	0,938
Primeira ordem	0,9882	0,9882
Higuchi	1	1
Korsmeyer-Peppas	0,9862	0,9816
Peppas-Sahlin	0,9838	0,9676

Fonte: Autoria própria.

16. O modelo cinético que melhor se ajustou ao teste foi o de Higuchi, demonstrando que a liberação ocorreu sobre forte influência de difusão fickiana, ou seja, a difusão ocorre por gradiente de concentração.

17. Todos os resultados do controle físico-químico atenderam aos parâmetros previamente estabelecidos.

## REIVINDICAÇÕES

1. **FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS DE LIBERAÇÃO PROLONGADA À BASE DE BENZNIDAZOL PARA TRATAMENTO ANTICHAGÁSICO**, caracterizado por conter como insumo farmacêuticos ativo o benznidazol e, como excipientes, a polivinilpirrolidona, a hidroxipropilmetilcelulose, a lactose *spray dryer* e o estearato de magnésio.
2. **FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS DE LIBERAÇÃO PROLONGADA À BASE DE BENZNIDAZOL PARA TRATAMENTO ANTICHAGÁSICO**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por apresentar bom escoamento, sendo confirmado na prática durante a manipulação do mesmo.
3. **FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS DE LIBERAÇÃO PROLONGADA À BASE DE BENZNIDAZOL PARA TRATAMENTO ANTICHAGÁSICO**, de acordo com as reivindicações 1 e 2, caracterizado por reduzir a quantidade de administrações ao paciente, melhorando a adesão terapêutica.
4. **FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS DE LIBERAÇÃO PROLONGADA À BASE DE BENZNIDAZOL PARA TRATAMENTO ANTICHAGÁSICO**, de acordo com as reivindicações 1, 2 e 3, caracterizado por liberar totalmente o fármaco em um período de 30 h.

**RESUMO****FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS DE LIBERAÇÃO PROLONGADA À BASE DE BENZNIDAZOL PARA TRATAMENTO ANTICHAGÁSICO**

A presente patente de invenção refere-se às formulações farmacêuticas de liberação prolongada à base de benznidazol para o tratamento antichagásico. Esta formulação contém como excipientes: benznidazol, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulose, lactose *spray dried*, e estearato de magnésio. No processo de fabricação, foi utilizada a técnica da granulação por via úmida. Todos os resultados do controle físico-químico dos comprimidos obtidos atenderam aos parâmetros previamente estabelecidos. Trata-se de uma formulação inovadora, eficiente e de baixo custo, destinada ao tratamento antichagásico.