A COCRISTALIZAÇÃO NA MODULAÇÃO DAS PROPRIEDADES FÍSICO-QUIMICAS DO BENZOILMETRONIDAZOL

Francisco Baltazar Venâncio [1]
Fernanda Lima Batista[2]
Wendell Saraiva Costa[3]
Alejandro Pedro Ayala[4]
Yara Santiago De Oliveira [5]

RESUMO

O Benzoilmetronidazol (BZMD) é um fármaco usado para tratar infecções causadas por uma ampla gama de bactérias anaeróbicas, protozoários e bacteroides, pertencente à classe IV (baixa solubilidade aquosa e baixa permeabilidade de membrana) do Sistema de Classificação Biofarmacêutica, com solubilidade aquosa de 200 µg/mL. Uma análise biofarmacêutica muito importante é o perfil de dissolução, que influencia diretamente a solubilidade. É importante considerar que uma baixa solubilidade leva a uma baixa biodisponibilidade, que pode resultar em falha terapêutica. Ingredientes farmacêuticos ativos (IFAs), como sólidos cristalinos podem existir em várias formas, como sais e cocristais, que podem melhorar e maximizar a solubilidade e a taxa de dissolução. Assim, um cocristal de BZMD com ácido salicílico (BZMDSLC) e um sal com ácido dihidroxibenzoico (BZMD2,6DBA) foram obtidos, e a relação entre as novas formas e a matéria-prima foram investigados por difração de raios-X de pó (DRXP) bem como o comportamento térmico também foi avaliado. As novas formas exibem diferentes padrões de difração de raios-x de pó com relação aos seus precursores, bem como diferente perfil térmico. Portanto, foi possível caracterizar as estruturas de maneira térmica e estrutural com sucesso.

Palavras-chave: Análise Térmica; Benzoilmetronidazol; Formas Sólidas.

UNILAB, ICS, Discente, franciscobv@aluno.unilab.edu.br[1]
UNILAB, ICS, Discente, flimabatista@gmail.com[2]
UFC, DEP DE FÍSICA , TAE, wendell@fisica.ufc.br[3]
UFC, DEP DE FÍSICA, TAE, ayala@fisica.ufc.br[4]
UNILAB, ICS, Docente, yara@unilab.edu.br[5]

ISSN: 2447-6161

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, o interesse por novas formas sólidas farmacêuticas tem aumentado significativamente (BOLLA, NANGIA, 2018; CORPINOT; BUCAR, 2019). Eles são particularmente atrativos porque são projetados para ter propriedades melhoradas quando comparados às moléculas precursoras. A estratégia de aprimoramento de fármacos por meio de novas formas sólidas é de extrema relevância quando se tratam das Doenças Negligenciadas (DN), visto que a necessidade de medicamentos aprimorados e eficazes para o tratamento de DN é um dos problemas enfrentados atualmente pela saúde global (ACHARYA; KAUR, GOEL, 2017). No contexto da presente pesquisa, utilizou-se o fármaco Benzoilmetronidazol (BZMD) (Figura 1). O BZMD é um fármaco pertencente à classe IV (baixa solubilidade aquosa e baixa permeabilidade de membrana) do Sistema de Classificação Biofarmacêutica, com solubilidade aquosa de 200 µg/mL (WU; BENET, 2005).

Os princípios da engenharia de cristais foram aplicados ao fármaco supracitado, um benzoiléster do metronidazol (ALI et al., 1999) com baixa solubilidade em água, que é indicado no tratamento de infecções como a tricomoníase, amebíase, vaginose e gengivite (CAIRA, 1993; BEMPONG et al., 2005). Após a aplicação das técnicas de obtenção de novas formas sólidas ao BZMD (NEWMAN, 2012; BARIKAH, 2018), utilizando-se uma estequiometria definida, obtiveram-se as seguintes estruturas: o cocristal BZMDSLC (BZMD-ácido salícilico) e o sal BZMD2,6DBA (BZMD-ácido 2,6- dihidroxibenzoico). Com relação as estruturas formadas com ácido salicílico (SLC) e ácido 2,6-dihidroxibenzoico (2,6DBA) a proporção IFA-coformador para SLC foi de 2: 1 e para 2,6DBA foi de 3: 1. Nesse contexto, com o intuito de caracterizar as novas formas sólidas foram empregadas as técnicas de análise térmica e difração de raios- x de pó.

METODOLOGIA

Com relação às análises realizadas o comportamento térmico foi avaliado utilizando-se o equipamento STA 449 F3 (DSC/TG simultâneo). O perfil térmico das novas formas sólidas apresentado foi analisado a uma taxa de aquecimento 5K.min-1. No que diz respeito às análises de difração de raios-x de pó foram registradas usando um instrumento convencional D8 Advanced (Bruker AXS), equipado com um goniômetro teta/teta, operando na geometria Bragg-Brentano com um suporte fixo de amostra, radiação Cu Kα (0,15419 nm) e um detector LynxEye. As medições foram realizadas sob tensão de aceleração de 40 kV e corrente de 40 mA, respectivamente.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na análise térmica (Figura 2) as curvas DSC/TG dos coformadores não foram acrescentadas. Contudo, o ponto de fusão referente a cada coformador é representado pelos
triângulos constantes em cada uma das curvas relativas as formas sólidas de BZMD.

A curva DSC do BZMD exibe dois eventos bem definidos, sendo o primeiro evento endotérmico relacionado

ISSN: 2447-6161

ao ponto de fusão do fármaco, com onset de 96,1 °C. Esse dado
pode ser correlacionado com a literatura, em que o ponto de fusão é registrado entre 99 – 102 ºC (HOELGAARD; MOLLER, 1983). Após o ponto de fusão existe um pico exotérmico que relaciona-se à queda brusca de massa na curva TG, sendo esse um evento de decomposição, com onset de 272,5 °C. Quanto ao perfil do sal BZMD:2,6DBA três eventos podem ser observados na curva DSC, dois endotérmicos e um exotérmico. O primeiro evento com onset 94 °C é pode ser referente à pequenas quantidades da matéria-prima presentes na amostra, haja vista a proximidade do onset deste evento ao onset do ponto de fusão do fármaco (96,1 ºC). O segundo evento com onset 157,4 °C é associado ao ponto de fusão do sal, e o terceiro evento diz respeito a decomposição. Este último evento é relacionado a curva TG por duas perdas de massa consecutivas. No que concerne ao coformador 2,6DBA o ponto de fusão tem onset de 168,2 °C, podendo-se observar diferença entre os pontos de fusão dos materiais de partida se comparados ao sal obtido. Em seguida, ao analisar o comportamento térmico do cocristal BZMDSLC, percebe-se semelhança com o comportamento térmico do fármaco, haja vista a presença de dois picos na curva DSC para o cocristal (um exotérmico e um endotérmico). No entanto, o ponto de fusão para o cocristal 106,5°C é levemente maior que o da matéria-prima e menor que o do coformador.

A relação entre as novas formas e a matéria-prima foi também investigada por difração de raios-X de pó (Figura 3). É possível verificar que as novas formas exibem
diferentes padrões de pó com relação aos seus precursores.

CONCLUSÕES

As análises realizadas apontam dados importantes para o desenvolvimento da pesquisa, com a realização da caracterização térmica e estrutural para as formas sólidas de benzoilmetronidazol. No que se refere às análises térmicas nota-se que o cocristal BZMDSLC decompõe mais cedo se comparado ao BZMD e as estruturas podem ser diferenciadas com sucesso por difração de raios-x de pó.

AGRADECIMENTOS

A Dra. Yara Santiago de Oliveira, orientadora do presente projeto, por todo o cuidado e preocupação ao longo dessa trajetória, ao Programa de Bolsas de Iniciação Científica
– PIBIC/UNILAB (Edital nº 04/2020) pela oportunidade de bolsa e ao Departamento de Física da Universidade Federal do Ceará, por disponibilizar os equipamentos para realização das análises.

REFERÊNCIAS

ACHARYA, A. S.; KAUR, R.; GOEL, A. D. Neglected Tropical Diseases - Challenges and opportunitiesin India. Indian Journal of Medical Specialities. v. 8, n.3, p. 102 - 108, 2017.

ALI, M. S.; CHAUDHARY, R. S.; TAKIEDDI, M. A. Simultaneous Determination of Metronidazole Benzoate, Methylparaben, and Propylparaben by High-Performance Liquid
Chromatography. Drug Development and Industrial Pharmacy, v. 25, n. 10, p. 6, 1999.

ISSN: 2447-6161

BARIKAH, K. Z. A. Traditional and Novel Methods for Cocrystal Formation: A Mini Review. Systematic Reviews in Pharmacy, v. 9, n. 1, p. 79-82, 2018.

BEMPONG, D. K. et al. A stability-indicating HPLC assay for metronidazole benzoate. J Pharm Biomed Anal, v. 38, n. 4, p. 776-80, Jul 15 2005.

BOLLA, Geetha; NANGIA, Ashwini. Novos sais farmacêuticos de albendazol. CrystEngComm, v. 20, n.41, p.6394-6405, 2018.

CAIRA. X-ray Structural Characterization of Anhydrous Metronidazole Benzoate and Metronidazole Benzoate Monohydrate. American Pharmaceutical Association, v. 82, n.
10, p. 4, 1993.

CORPINOT, M. K.; BUČAR, D.-K. A Practical Guide to the Design of Molecular Crystals. Crystal Growth & Design, 2019.

HOELGAARD, A.; MOLLER, N. Hydrate formation of metronidazole benzoate in aqueous suspensions. International Journal of Pharmaceutics,, v. 15, p. 9, 1983.

NEWMAN, A. Specialized Solid Form Screening Techniques. Organic Process Research & Development, v. 17, n. 3, p. 457-471, 2012.

WU, C. Y.; BENET, L. Z. Predicting Drug Disposition via Application of BCS: Transport/Absorption/ Elimination Interplay and Development of a Biopharmaceutics Drug
Disposition Classification System. Pharmaceutical Research, v. 22, n. 1, p. 11-23, 2005.

ISSN: 2447-6161