

ARTÍCULOS ORIGINALES

DISEÑO Y PREPARACIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS DE BENZNIDAZOL PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

Design and Preparation of Pharmaceutical Solid Dosage Forms of Benznidazole for the Treatment of Chagas Disease

Sonia Tarragona,¹ Claudio Salomón,² Álvaro Jiménez-Kairuz,³ María Lamas,² Silvina Orlandi,² Darío Leonardi,² Norma Maggia,³ Alejandro Paredes,³ Carolina Romañuk,³ Mónica García³

RESUMEN. INTRODUCCIÓN: En Argentina se emplea el benznidazol como terapéutica de primera línea para el tratamiento etiológico del Chagas. Desde su lanzamiento (hace más de 40 años), sólo se dispone de comprimidos convencionales de 100 mg; no se han desarrollado nuevas formas farmacéuticas que aumenten la eficacia y seguridad, ni alternativas con dosis pediátricas. **OBJETIVOS:** Desarrollar formas farmacéuticas de benznidazol que ofrezcan ventajas farmacoterapéuticas. **MÉTODOS:** Preformulación y diseño de nuevas formulaciones de benznidazol, con caracterización físico-química y selección de las formulaciones más favorables. Frente a la discontinuidad de producción del ingrediente activo benznidazol, se desarrolló una metodología de extracción a partir de la única alternativa comercial disponible. **RESULTADOS:** Se obtuvieron nuevas formulaciones de comprimidos de 50 y 100 mg de benznidazol, con una rápida disolución del producto de referencia. Además, se obtuvieron formulaciones masticables de 50 mg bajo la forma de hidrogeles azucarados, con un efectivo enmascaramiento del mal sabor. Todas las formulaciones cumplieron los ensayos de evaluación de las propiedades farmacotécnicas y biofarmacéuticas, superando los perfiles de referencia. **CONCLUSIONES:** Se desarrollaron nuevas alternativas farmacéuticas de benznidazol de rápida disolución, que podrían mejorar el tratamiento etiológico de la enfermedad (especialmente en pediatría) y convertirse en herramientas aptas para su explotación comercial.

ABSTRACT. INTRODUCTION: In Argentina, benznidazole is the drug of choice for the etiological treatment of Chagas disease. Since it was launched (more than 40 years ago), there are only 100 mg tablets available; the development included neither new pharmaceutical forms improving efficacy and safety, nor a pediatric dosage option. **OBJECTIVES:** To develop pharmaceutical forms of benznidazole with pharmacotherapeutic advantages. **METHODS:** Preformulation and design of new formulations of benznidazole, with physicochemical characterization and selection of the most favorable formulations. Due to the discontinuity in the production of the active ingredient benznidazole, a specific methodology was developed in order to obtain it from the only commercially available alternative. **RESULTS:** New benznidazole tablet formulations were obtained (50 and 100 mg), with a rapid dissolution of the reference product, as well as chewable formulations of 50 mg as sugar hydrogels featuring an effective taste masking. All formulations passed the evaluation tests for pharmacotechnical and biopharmaceutical properties, outperforming the reference profiles. **CONCLUSIONS:** New fast-dissolving pharmaceutical dosage forms of benznidazole were developed, which could improve the etiological treatment of the disease (especially in the pediatric field) and become a proper tool for its commercial exploitation.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Chagas - Antiparasitarios - Benznidazol - Medicamentos - Nuevas formulaciones

KEY WORDS: Chagas disease - Antiparasitics - Benznidazole - Medicines - New formulations

¹ Fundación Mundo Sano, CABA

² Departamento Farmacia, Área Técnica Farmacéutica, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario

³ Departamento Farmacia, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba

FUENTE DE FINANCIAMIENTO: Beca "Carrillo-Oñativia", Comisión Nacional Salud Investiga, Ministerio de Salud de la Nación.

FECHA DE RECEPCIÓN: 18 de marzo de 2013

FECHA DE ACEPTACIÓN: 4 de junio de 2013

CORRESPONDENCIA A: Sonia Tarragona
Correo electrónico: starragona@mundosano.org

Rev Argent Salud Pública, 2013; 4(15):6-13

INTRODUCCIÓN

El Chagas es una enfermedad de transmisión vectorial incluida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) dentro del grupo de las enfermedades desatendidas. Se calcula que en la región de las Américas hay cerca de 8 millones de personas infectadas y más de 100 millones en riesgo. Por su parte, cada año se producen 12.000 muertes y 56.000 nuevos casos originados por todas las formas de transmisión conocidas. Según estimaciones realizadas hace unos años por la Organización Panamericana de la Salud,¹ en Argentina había alrededor de 7,6 millones de personas expuestas a la enfermedad, entre 1,6 y 2 millones infectadas y más de 300.000 afectadas por cardiopatías de origen chagásico. El Programa Nacional de Chagas ha estimado que cada año nacen unos 1.300 niños infectados.²

Entre 1960 y 1970 se desarrollaron las dos moléculas bioactivas empleadas para el tratamiento antichagásico: nifurtimox y benznidazol. El nifurtimox (Lampit®) fue aprobado para su uso en 1965, mientras que el benznidazol (Radanil®) fue lanzado al mercado en 1971. Estos fármacos, los únicos aprobados hasta la fecha por las agencias reguladoras internacionales como indicación en la infección por *Trypanosoma cruzi*, son los recomendados por la OMS. En Argentina, se indica y se provee el tratamiento etiológico con benznidazol. Tanto el nifurtimox como el benznidazol tienen una única presentación registrada en el país: comprimidos de 120 y 100 mg, respectivamente. Sin embargo, estas presentaciones no se corresponden con las formas farmacéuticas más adecuadas y las dosis requeridas por la población pediátrica, el grupo más susceptible de ser tratado y en el cual se ha demostrado la mayor eficacia, seguridad y confiabilidad de la farmacoterapia antichagásica.

Dentro de este contexto, el objetivo del presente trabajo fue investigar y desarrollar nuevas formas farmacéuticas conteniendo benznidazol, que ofrezcan ventajas farmacoterapéuticas frente a las presentaciones disponibles y constituyan una alternativa superadora. Para abordar esta problemática y facilitar la presentación de los resultados y su discusión, se establecieron dos estrategias: preparación de comprimidos de liberación modificada y preparación de formas farmacéuticas masticables con sabor enmascarado (geles azucarados para administración pediátrica; comprimidos masticables y de rápida disolución de benznidazol).

La liberación modificada de benznidazol apuntó a obtener mayor uniformidad en la absorción y disminuir los efectos secundarios y adversos provocados por la liberación masiva del fármaco (poco soluble) en el tracto gastrointestinal o los picos de concentración plasmática durante los largos períodos de tratamiento, que inducen a su abandono por parte de los pacientes. El diseño de los comprimidos masticables estuvo dirigido principalmente a disponer de formulaciones con propiedades mejoradas de velocidad de disolución de benznidazol, mayor facilidad de administración y versatilidad posológica, para favorecer la aceptabilidad del tratamiento en los pacientes (especialmente pediátricos).

MÉTODOS

a) Preparación de comprimidos de liberación modificada³

Método de granulación húmeda³

El proceso de granulación húmeda se basó en promover la unión entre las partículas mediante una solución aglutinante con el objeto de aumentar su tamaño y mejorar las propiedades del flujo de polvos. Se homogeneizaron las cantidades necesarias de benznidazol (50 o 100 mg), almidón pregelatinizado o crospovidona (intragranular) y lactosa. Al polvo obtenido se le agregó, en pequeñas cantidades, una solución etanólica al 10% de polivinilpirrolidona (PVP), y se continuó homogeneizando hasta obtener la consistencia adecuada del granulado, que fue pasado por un tamiz de malla 12. A continuación se colocó en una estufa a 37°C durante tres horas, para luego adicionar almidón pregelatinizado

o crospovidona (extragranular) y estearato de magnesio. Finalmente, se pasó el granulado seco por un tamiz de malla 14. La mezcla fue comprimida con un punzón nº 9. Se realizaron los cálculos para obtener 500 comprimidos de cada formulación: el peso total del granulado fue de 150 g, con un promedio de 0,3 g.

Ensayos de fluidez (ángulo de reposo) y dimensión de los comprimidos⁴

Dado que los polvos suelen presentar problemas de fluidez y no son aptos para ser comprimidos, se llevó a cabo el estudio de fluidez del polvo obtenido tras realizar el granulado y antes del proceso de compresión. Para calcular el ángulo de reposo, se dejó caer el material desde un embudo ubicado a 9 cm de un cristallizador, y se procedió a medir la base y la altura del cono formado. El ensayo fue realizado por triplicado.

Para determinar el diámetro y la corona (espesor) de los comprimidos se utilizó un calibre tipo Vernier, y se analizaron 10 comprimidos de cada formulación.

Desintegración, friabilidad y uniformidad de contenido⁴

Según la Farmacopea de los Estados Unidos (USP),⁵ se debe analizar la variación de peso siempre que la concentración del principio activo en cada comprimido sea de al menos 40 mg. En consecuencia, fue necesario realizar un ensayo de variación de peso y uniformidad de contenido, ya que cada comprimido tenía 50 o 100 mg del fármaco. Se analizaron 10 comprimidos para cada formulación.

En los ensayos de desintegración realizados, se tomó el tiempo hasta que no se observaron residuos en los tubos. En cada tubo del equipo se colocó un comprimido cubierto por un disco perforado. Los tubos fueron sumergidos en un baño de agua a 37 °C a un ritmo de 30 veces por minuto hasta que no se observaron residuos en ellos. El ensayo se efectuó por triplicado. Posteriormente, se determinó el tiempo en que los comprimidos se habían disgregado totalmente.

Para la realización de los ensayos de friabilidad, se utilizaron las normas USP.⁵ Dado que la masa de los comprimidos era menor a 650 mg, se tomó el equivalente a 6,5 g. Un total de 20 comprimidos de cada formulación fueron pesados colectivamente y puestos a rodar durante cinco minutos a 25 r.p.m., para luego ser sometidos a una limpieza suave (para eliminar el polvo depositado) y a un nuevo pesaje. El ensayo se efectuó por triplicado.

Se disolvió cada comprimido en 1.000 ml de agua a 37 °C. La solución resultante fue filtrada, y se determinó la cantidad de droga solubilizada por espectroscopia a 324 nm. Previamente, se efectuó un barrido espectral y se determinó que ninguno de los excipientes a la dilución utilizada en las mediciones producía picos de absorción a 324 nm.

Ensayos de disolución de benznidazol

Los ensayos de disolución se llevaron a cabo en un disolutor Sotax®, Smart AT7 o Hanson Research HR8 con el método I de la paleta a 50 y 75 r.p.m.⁶ Se emplearon muestras con 100 mg de fármaco. Se seleccionó ácido clorhídrico (HCl) 0,1 N como medio de disolución a 37,0 ± 0,5 °C. A intervalos de tiempo preestablecidos, se tomaron alícuotas

de 4 ml del medio de disolución para cuantificar la cantidad de fármaco disuelto y se repuso igual volumen con medio fresco. Cada ensayo de disolución fue realizado tanto con comprimidos enteros como fraccionados en varias porciones, lo cual simulaba un proceso de masticación. Con el fin de obtener datos comparativos y una potencial "similaridad", se compararon estos perfiles de disolución con los perfiles de las formulaciones de referencia. Las alícuotas tomadas del ensayo de disolución fueron diluidas con HCl 0,1 N y la concentración de benznidazol disuelto fue medida por espectrofotometría ultravioleta a 324 nm.⁷

b) Preparación de geles azucarados masticables (GAM)

Método de gelificado y moldeado por temperatura

Se prepararon tres lotes de 50 unidades de GAM cada uno con 50 mg de benznidazol. Por un lado, el edulcorante natural se disolvió en cantidad suficiente de agua caliente (aproximadamente 80-90 °C), y luego se incorporó lentamente el agente gelificante bajo agitación constante hasta alcanzar una completa homogeneización. Por otro lado, se disolvió el benznidazol en la mezcla de polietilenglicoles (PEG) en caliente (PEG 400/PEG 4000). Por último, se efectuó la mezcla de ambas soluciones calientes, se dejó enfriar levemente y se incorporó el resto de los constituyentes de la fórmula bajo agitación vigorosa durante una hora. Luego se realizó el vertido en los moldes y se dejó enfriar y estabilizar durante 72 horas a temperatura ambiente. Finalmente, los GAM fueron desmoldados y colocados en envases plásticos transparentes con cierre hermético. Se prepararon series de distintas formulaciones variando la proporción de excipientes base del gel para seleccionar aquellas que presentaran mejores propiedades de palatabilidad, aspecto y plasticidad o masticabilidad. Además, la selección de la formulación se basó tanto en la capacidad de enmascaramiento del mal sabor del fármaco (con esencias y saborizantes permitidos) como en la contracción de los GAM dentro de los moldes durante su secado y consolidación.

Uniformidad de peso y de contenido

Se determinó el peso de 15 unidades de GAM o comprimidos de los tres lotes preparados, para obtener luego el peso promedio y su desviación estándar.

Se seleccionaron cinco unidades de cada lote de GAM y de los comprimidos, que se disolvieron en 1.000 ml de HCl 0,1 N de pH 1,2±0,1 y bajo sonicación, con el fin de asegurar la disolución completa del benznidazol. El contenido de benznidazol se determinó espectrofotométricamente a la longitud de onda de máxima absorción (324 nm).

Ensayo de desintegración y de disolución

Dado que no se dispone de un ensayo de desintegración codificado para comprimidos masticables, su evaluación se realizó en condiciones estáticas. Se colocó el comprimido en una placa de vidrio (tipo de Petri) con cantidad suficiente de agua para cubrir la totalidad de la pastilla y termostata a 37 °C. Se determinó el tiempo transcurrido hasta la disgregación total. Las mediciones fueron efectuadas por quintuplicado para cada lote, y se calculó el tiempo medio de desintegración y su desviación estándar.

Los ensayos de disolución se realizaron de acuerdo con el método empleado por Soares Sobrinho⁸ para comprimidos convencionales, ya que no se disponía de monografía oficial. Se utilizó un equipo de disolución SOTAX, AT7 Smart, montado con el aparato 1 de la canastilla⁹ a 100±1 r.p.m. y con 1.000 ml de HCl 0,1 M como medio de disolución, termostata a 37±0,5 °C. Se tomaron muestras de 4 ml del medio de disolución a intervalos de tiempo preestablecidos, y se restituyó igual volumen de medio fresco. Las disoluciones se realizaron por triplicado para cada lote, tanto para GAM enteros como triturados para simular la masticación. El benznidazol disuelto se midió espectrofotométricamente a 324 nm. Los resultados se expresaron como el promedio de los tres lotes diferentes y su correspondiente desviación estándar.

c) Preparación de comprimidos masticables y de rápida disolución de benznidazol

Método de granulación húmeda³

El proceso seleccionado en esta primera instancia para la elaboración de los comprimidos masticables fue la granulación húmeda; si bien la mezcla era apta para la compresión directa de los sólidos, no se contaba con el ingrediente activo farmacéutico suficiente para llevar a cabo los dos procesos y compararlos. Por lo tanto, se optó por el primer proceso, que aseguraba la obtención de una mezcla óptima para su compresión. Se pesaron todos los componentes y se incorporaron en una mezcladora planetaria (salvo el talco y el estearato de magnesio). Se humectó la mezcla de polvos con cantidad suficiente de etanol medicinal, bajo mezclado permanente durante 30 minutos. Luego se granuló la mezcla mediante el paso por un tamiz de malla 25 y se secó durante dos horas a 40 °C. Los gránulos secos y tipificados se procesaron en una mezcladora de tipo doble cono junto con la cantidad necesaria de talco y estearato de magnesio durante tres minutos. Se procedió a la compresión de la mezcla, utilizando punzones circulares planos de 13 mm de diámetro en una comprimidora monopunzón alternativa. Su evaluación se realizó comparativamente frente a los comprimidos disponibles comercialmente (Radanil®, Roche).

Los controles farmacotécnicos y analíticos de los comprimidos masticables se realizaron de acuerdo con las metodologías descriptas para los GAM. El ensayo de disolución se efectuó según la metodología indicada para los comprimidos de liberación modificada.

En una preformulación, se seleccionaron los excipientes más adecuados como rellenos ligantes aptos para aportar características de compresión, disolución y palatabilidad-masticabilidad. Se evaluó la compatibilidad entre ellos. Durante el presente estudio se desarrolló un excipiente coprocesado a base de manitol, con otros aditivos como desintegrantes y plastificantes autorizados para uso interno. Este producto fue denominado *ChewSweet-G62* (de composición cuali-cuantitativa reservada debido al actual proceso de protección). Se prepararon tres lotes de 100 comprimidos masticables, cada uno con 100 mg de benznidazol.

RESULTADOS

a) Comprimidos de liberación modificada

Se desarrollaron cuatro nuevas formulaciones (dos de 50 mg y dos de 100 mg) para comprimidos de benznidazol de liberación modificada, que presentaron una mejora significativa en los perfiles de disolución respecto al comprimido disponible comercialmente.

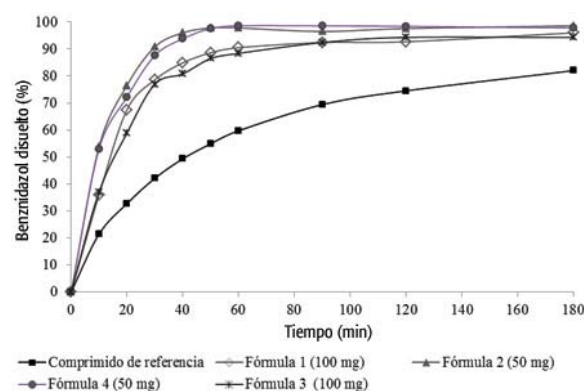
Las composiciones cuali-cuantitativas de cada formulación se detallan en la Tabla 1.

La elección del método de granulación húmeda para la compresión permitió transformar partículas irregulares, de tamaño muy variado y de composición heterogénea, en partículas esféricas de mayor tamaño. Dicha transformación dio lugar a un mejor deslizamiento de la mezcla. El granulado obtenido en cada una de las formulaciones presentó un grado de fluidez aceptable (ángulo de reposo de entre 34° y 37°)⁴, que permitió el posterior proceso de compresión con una comprimidora monopunzón, equipada con un punzón de 9 mm de diámetro y una fuerza de compresión de 14 KN. Habida cuenta de la formulación de los comprimidos comerciales disponibles, se cambió el desintegrante convencional (almidón de maíz) por otros (almidón pregelatinizado y crospovidona) con un comportamiento diferente en presencia del agua. Debido a su estructura química, estos desintegrantes poseen una mayor capacidad de hinchamiento en solución (*swelling*) y favorecen la penetración de los líquidos en el comprimido y la separación (disgregación) de los gránulos.¹⁰ Tomando en consideración dichas propiedades, se incluyó una porción del desintegrante durante la formación del granulado (intragranular), y la porción restante se adicionó luego de la granulación (extragranular) junto con el lubricante. De esta manera, el comprimido posee la capacidad de captar agua del medio (gástrico o intestinal) gracias a la presencia del desintegrante extragranular. Dicha captación disgrega el comprimido en gránulos y posteriormente, por acción del desintegrante intragranular, se produce captación de agua que disuelve al fármaco. En el caso de las formulaciones de 50 mg se logró una disolución del 100% del fármaco en un

lapso de 50 minutos, empleando almidón pregelatinizado o crospovidona como excipientes desintegrantes. Por otro lado, las formulaciones con 100 mg de benznidazol mostraron una disolución menor y lograron liberar al medio un 80% del fármaco en 50 minutos, sin encontrarse diferencias en el uso de uno u otro desintegrante. El perfil de disolución del comprimido comercial de referencia fue de un 40% de benznidazol en 50 minutos. El parámetro utilizado para la realización de las pruebas de disolución fue la cantidad de fármaco disuelto en 30 minutos (Q_{30}), de manera similar a lo descrito para otras formulaciones que se consideran de liberación inmediata.¹¹ Se destacaron las formulaciones 2 y 4, en las cuales se alcanzó un 100% de disolución en menos de 60 minutos. En el Gráfico 1 se muestran los perfiles de disolución obtenidos para las diferentes fórmulas de benznidazol y se los compara con el perfil de disolución del comprimido comercial disponible al momento de realizarse las pruebas.

Una vez obtenidas las distintas formulaciones y realizados los ensayos de caracterización fisicoquímica de 10 comprimidos por cada formulación, se lograron los resultados presentados en la Tabla 2. Pudo observarse que todos los

GRÁFICO 1. Perfil de disolución de los comprimidos de liberación modificada en comparación con el producto de referencia.



Fuente: Elaboración propia.

TABLA 1. Composición de los comprimidos de liberación modificada de 50 y 100 mg según formulaciones desarrolladas.

Composición por comprimido	Formulación 1	Formulación 2	Formulación 3	Formulación 4
Benznidazol	100 mg	50 mg	100 mg	50 mg
Almidón pregelatinizado IG	20 mg	20 mg	-	-
Lactosa	365 mg	215 mg	365 mg	215 mg
PVP 10% solución etanólica	cs	cs	cs	cs
Almidón pregelatinizado EG	10 mg	10 mg	-	-
Estearato de magnesio	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg
Crospovidona IG	-	-	20 mg	20 mg
Crospovidona E	-	-	10 mg	10 mg
Total	500 mg	300 mg	500 mg	300 mg

Abreviaturas: IG= intragranular; PVP= polivinilpirrolidona; EG= extragranular; cs.= cantidad suficiente

Fuente: Elaboración propia.

comprimidos analizados alcanzaron un tiempo de desintegración inferior a los 30 minutos.

Finalmente, la friabilidad de los comprimidos fue expresada como porcentaje de su peso inicial. Para casos de preformulación, el ensayo es considerado satisfactorio si la pérdida de sustancia no es mayor al 1%. De acuerdo con los resultados obtenidos, el porcentaje de pérdida de sustancia en las formulaciones no superó en ningún caso el 1% (Tabla 2).

b) Geles azucarados masticables (GAM)

Paralelamente, se desarrollaron nuevas formulaciones conteniendo benznidazol en dosis de 50 mg, bajo la forma de geles azucarados masticables, que presentaron una

innovación en la presentación con una mejora significativa en el enmascaramiento de mal sabor del fármaco y en los perfiles de disolución respecto al comprimido disponible comercialmente.

La Tabla 3 muestra los materiales seleccionados para la preparación de los GAM y las proporciones cuali-cuantitativas de las formulaciones preparadas y evaluadas. Entre los resultados más destacados se pudo determinar, de manera subjetiva y por pruebas en investigadores voluntarios del laboratorio, que todas las formulaciones presentaban buen enmascaramiento del mal sabor del fármaco, hecho atribuible a la alta proporción de excipientes con sabor dulce con que habían sido elaboradas. Sin embargo, las

TABLA 2. Espesor y diámetro, desintegración y pérdida de peso de los comprimidos de liberación modificada.

Parámetros medidos	Formulación 1	Formulación 2	Formulación 3	Formulación 4
Diámetro (mm)	9,7 ± 0,3	8,1 ± 0,6	10,0 ± 0,5	8,5 ± 0,7
Espesor (mm)	4,5 ± 0,9	5,1 ± 0,5	4,2 ± 0,6	5,4 ± 0,5
Tiempo de desintegración (minutos)	12,0 ± 0,9	13,0 ± 0,7	11,0 ± 0,7	12,5 ± 0,7
Comprimidos analizados	9	14	8	11
Peso inicial (g)	4,39	4,27	3,96	3,32
Peso final (g)	4,35	4,23	3,92	3,29
Pérdida (g)	0,04	0,04	0,04	0,04
Pérdida de peso (%)	0,93	0,96	0,95	1,00

Fuente: Elaboración propia.

TABLA 3. Composición de las formulaciones preparadas como medicamento magistral bajo la forma de geles azucarados masticables (GAM) con 50 mg de benznidazol para uso pediátrico* (como % del total de excipientes utilizados).

Componentes	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
Celulosa	11,1	11,4	11,4	11,4	11,4	11,4	11,4
Jarabe de alta fructosa	30,6	30,6	30,6	30,6	43,4	43,4	43,4
Agua	16,5	16,5	16,5	16,5	16,5	16,5	16,5
PEG 400	25,8	25,5	25,5	25,5	20,5	17,3	19,4
PEG 4000	-	-	-	-	-	3,1	1,0
Citranato	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Sacarina	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Asesulfame K	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4
Ácido cítrico	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9
Esencia de banana	3,3	3,3	3,3	-	-	-	-
Esencia de fresa	-	-	3,3	-	-	-	-
Esencia de cereza	3,3	3,3	-	-	-	-	-
Esencia de menta	-	-	-	-	cs.	cs.	cs.
Saborizante de banana	-	-	-	3,3	-	-	-
Saborizante de fresa	-	-	-	3,3	-	-	-
Saborizante de vainilla	-	-	-	-	6,8	6,8	6,8
Color	cs.	cs.	cs.	cs.	cs.	cs.	cs.

* 1 GAM aproximadamente 1,85 g, con 50 mg de benznidazol.

Abreviaturas: F= formulación; cs.= cantidad suficiente

Fuente: Elaboración propia.

que contenían altas proporciones de PEG 400 aportaron un sabor desagradable adicional o residual en la boca. Es por ello que las formulaciones 6 y 7, donde se reemplazó parte del PEG 400 por PEG 4000 fueron las más aceptadas por parte de los voluntarios. Además, el sabor a vainilla en combinación con la esencia de menta presentó mejores resultados para enmascarar el mal sabor de benznidazol y disminuir su efecto residual.

Por otro lado, la incorporación de PEG de mayor punto de fusión, PEG 4000 en un 4% respecto a la cantidad total, incrementó notoriamente la capacidad de contracción de la mezcla durante su enfriamiento, facilitando así el desmolde adecuado de los GAM sin necesidad de lubricar previamente los moldes.

La formulación 7 fue seleccionada como candidata para proceder a los ensayos fisicoquímicos, farmacotécnicos y analíticos de rigor, dirigidos a evaluar la calidad. La caracterización realizada sobre tres lotes consecutivos generó los resultados presentados en la Tabla 4.

La preparación de los GAM produjo formulaciones con aceptables características de uniformidad de peso y contenido, según las especificaciones generales de farmacopea para cualquier forma farmacéutica.⁸ En los ensayos de disolución, tanto los GAM enteros como los triturados, que simulaban la masticación previa a la deglución, se disolvieron completamente (más de 85% del benznidazol) antes de los 30 minutos de ensayo. Asimismo, transcurridos 120 minutos, se liberó un $99 \pm 1\%$ del benznidazol total contenido en los GAM triturados y un $98 \pm 1\%$ en los enteros, frente al 75% máximo que liberó la formulación de referencia. Durante los primeros cinco minutos, los GAM triturados liberaron una cantidad de benznidazol 1,9 veces superior a la que presentaron los GAM enteros, lo que podría deberse al aumento de la superficie de contacto con el medio de disolución.

c) Comprimidos masticables y de rápida disolución de benznidazol

Asimismo, se desarrollaron nuevos comprimidos masticables conteniendo benznidazol en dosis de 100 mg, que

TABLA 4. Parámetros de calidad farmacotécnica y biofarmacéutica in vitro de las formulaciones masticables preparadas.

Parámetros estudiados	GAM (F7)	Comprimidos masticables
Características generales	Formulaciones con aspecto homogéneo, color amarillo pálido, óptimas propiedades organolépticas, de plasticidad y masticabilidad. Fácil de desmenujar	
Uniformidad de peso ($\sigma_{rel} < 5\%$) ^a	(1,62 ± 0,06) g	(1,601 ± 0,005) mg
Uniformidad de contenido (25-100%) ^a	(52 ± 1) mg	(104,2 ± 2,1) mg
Ensayo de disolución ($Q_{30} < 60 \text{ min}$) ^a	< 30 min	< 15 min
Tiempo de desintegración	No aplica	< 10 min
Fisibilidad (< 1,0%) ^a	No aplica	(0,25 ± 0,06) %
Dureza (< 10,0 kg) ^a	No aplica	(7,7 ± 0,9) kg

* Intervalo límite máximo de aceptabilidad de cada parámetro estudiado, según especificaciones preestablecidas de calidad para el producto terminado.

Abreviaturas: GAM= geles azucarados masticables; F= formulación

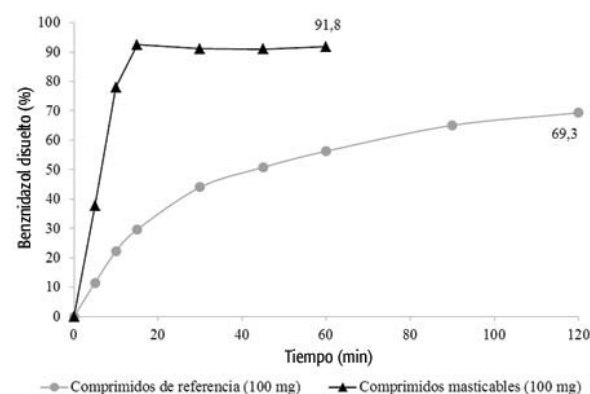
Fuente: Elaboración propia.

TABLA 5. Fórmula cuali-cuantitativa de los comprimidos masticables preparados con 100 mg de benznidazol.

Componente	Proporción (%)
Benznidazol	16,7
Relleno masticable (ChewSweet-G62)	79,8
Edulcorante artificial	0,5
Solvente de vainilla	0,5
Talco	1,8
Estearato de magnesio	1,5

Fuente: Elaboración propia.

GRÁFICO 2. Perfil de disolución de benznidazol a partir de los comprimidos masticables en comparación con la referencia, utilizando HCl 0,1 M a 37 °C como medio de disolución y aparato 2 a 75 RPM.



Fuente: Elaboración propia.

presentaron una mejora significativa en el enmascaramiento de mal sabor del fármaco y en los perfiles de disolución respecto al comprimido disponible comercialmente, con el adicional de su facilidad de administración. En la tabla 5 se muestra la composición cuali-cuantitativa de la fórmula de los comprimidos masticables.

La evaluación farmacotécnica de los comprimidos masticables preparados mostró una formulación con muy buenas propiedades reológicas y rendimiento durante el proceso de compresión (Tabla 4). La dureza y friabilidad superaron ampliamente las especificaciones generales de farmacopea para este tipo de formulación. La uniformidad de peso fue aceptable, y se confirmó con una alta uniformidad del contenido de benznidazol. En un ensayo preliminar, se observó que el sabor a vainilla asociado con el acesulfamo K, como edulcorante artificial, enmascaró eficazmente el benznidazol sin provocar sabor metálico o amargo residual. Desde el punto de vista de la evaluación biofarmacéutica *in vitro*, se destacó un tiempo de disgregación de los comprimidos menor a 10 min, que en iguales condiciones de ensayos no oficiales mejoró ampliamente a la formulación de referencia (≥ 25 min). A partir del ensayo de disolución en idénticas condiciones (Gráfico 2), se observó que los comprimidos masticables superaron ampliamente el rendimiento de disolución de los comprimidos de referencia, asegurando una liberación completa de benznidazol en un tiempo inferior a 15 min.

DISCUSIÓN

La vía oral es la ruta de elección para la administración del tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas. Es la vía de administración más sencilla, segura, económica y de mayor aceptación por parte de los pacientes. Estos sistemas farmacoterapéuticos, comprimidos y cápsulas, contienen excipientes que le otorgan propiedades físicas y químicas específicas; por lo tanto, la elección de un excipiente es de fundamental importancia para obtener el perfil de liberación deseado.¹² Además, para la formulación de comprimidos de rápida liberación, es necesario elegir excipientes poliméricos con una gran capacidad de hidratación y gelificación, que promuevan una rápida desintegración del comprimido y disolución del fármaco.¹³

Al momento de inicio del presente estudio existía un solo medicamento registrado con contenido de benznidazol, que era elaborado en una única presentación comercial de 100 mg. La falta de disponibilidad a nivel internacional del principio activo benznidazol en estado puro (por la discontinuidad de su producción) obligó a adecuar los objetivos originales y condujo a la realización de actividades adicionales destinadas a su obtención a través de una técnica de extracción desde comprimidos comerciales, purificación y caracterización.

Durante el transcurso de la presente investigación y ante la ruptura del stock disponible a nivel mundial, un consorcio público-privado en Argentina sintetizó el principio activo y luego desarrolló, registró e inició la producción de ABARAX[®],

comprimidos de benznidazol en dos presentaciones de 50 y 100 mg de rápida disolución.

Por otro lado, el desarrollo de los comprimidos de liberación modificada con desintegrantes adecuados ha generado productos que presentan velocidad de disolución de benznidazol significativamente incrementada (dos veces como mínimo) respecto a los comprimidos comerciales con almidón de maíz. La rápida disolución aportaría un aumento en la absorción del benznidazol, mejorando potencialmente su eficacia terapéutica.

Adicionalmente, se desarrollaron dos nuevas alternativas farmacéuticas bajo la forma de geles azucarados y comprimidos masticables que presentan propiedades farmacotécnicas y biofarmacéuticas alentadoras y superadoras frente a la forma convencional disponible en el mercado y utilizada como referencia. Los resultados pueden ser considerados prometedores ya que también se observó un aumento en la velocidad de disolución de benznidazol en los fluidos gastrointestinales simulados con el potencial de aumento en eficacia farmacoterapéutica. El efectivo enmascaramiento del mal sabor y la posibilidad de masticar la formulación para su administración aporta una mejora en la aceptabilidad y cumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes, particularmente en pediatría. Ambas formulaciones se obtienen utilizando procesos, equipamientos y materiales de uso corriente en la industria farmacéutica, por lo que su producción es fácilmente escalable, exhibiendo la versatilidad posológica de contener dosis de entre 25 y 100 mg de benznidazol sin comprometer la facilidad de producción ni su calidad. Finalmente, cabe destacar que la propuesta de preparación de los GAM puede adaptarse a la farmacia galénica y desarrollarse en los servicios de farmacia institucionales como medicamento magistral, de manera de atender rápidamente la problemática del tratamiento de la enfermedad de Chagas sobre todo en los niños.

A pesar de haber logrado resultados muy alentadores en los procesos de preformulación y formulación, la falta de disponibilidad del principio activo ha impedido obtener lotes piloto según la planificación original y producir el salto de escala de producción para avanzar en los estudios clínicos necesarios. Cabe destacar, sin embargo, que a la fecha de finalización del presente estudio no se ha descrito en la literatura la preparación o desarrollo de este tipo de formulaciones.

RELEVANCIA PARA POLÍTICAS E INTERVENCIONES SANITARIAS

La enfermedad de Chagas es la principal endemia en Argentina. A pesar de los importantes avances en el control del vector, todavía hay seis provincias en las que no se ha logrado interrumpir la transmisión por esta vía. Por su parte, la transmisión congénita no ha sido controlada en ninguna provincia del país, a lo que se suman las complicaciones surgidas a partir de los movimientos migratorios desde zonas endémicas hacia los centros urbanos, que hacen que esta vía permanezca activa.

La presencia de un producto íntegramente elaborado en Argentina (ABARAX®) y las potencialidades que se abren a partir de los resultados de este proyecto permiten avanzar en los programas de diagnóstico y tratamiento y mejorar las perspectivas terapéuticas de millones de infectados en Argentina y en el mundo.

RELEVANCIA PARA LA FORMACIÓN DE RECURSOS HUMANOS EN SALUD

La patología analizada constituye una de las áreas que reclama con mayor urgencia el desarrollo de investigaciones capaces de encontrar alternativas comerciales válidas. En tal contexto, el presente estudio ha permitido que los becarios obtuvieran una gran experiencia en el diseño, preformulación y formulación de nuevas alternativas para benznidazol, aplicando diversos procedimientos teóricos y experimentales de tecnología farmacéutica.

RELEVANCIA PARA LA INVESTIGACIÓN EN SALUD

El impacto previsto con el desarrollo de este proyecto implica la rápida inserción en el campo de la industria farmacéutica. Los sistemas propuestos posibilitarían la disminución de la cantidad de dosis diarias, optimizando el tratamiento, dismi-

nuyendo la frecuencia de aparición de eventos adversos o indeseables y mejorando así la calidad de vida del paciente.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional de Rosario, a la Universidad Nacional de Córdoba, a la Comisión Nacional Salud Investiga del Ministerio de Salud de la Nación, al Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva, al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), a la Dirección de Economía de la Salud del Ministerio de Salud de la Nación y a la Fundación Mundo Sano por facilitar la infraestructura, el equipamiento, los recursos humanos y permitir el financiamiento del proyecto.

A Roche (Brasil), ISP (Argentina) y Colorcon (Argentina) por la donación de benznidazol, PVP/crospovidona y almidón pregelatinizado, respectivamente, y a Saporiti (Argentina) por la provisión de almidón de maíz, estearato de magnesio y lactosa.

A la Coordinación Nacional de Vectores por la donación de comprimidos de benznidazol (Radanil, Roche).

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

No hubo conflicto de intereses durante la realización del estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Estimación cuantitativa de la enfermedad de Chagas en las Américas. Organización Panamericana de la Salud. OMS 2006. Montevideo, Uruguay. OPS/HDM/CD/425-06.
- Programa Nacional de Chagas. Ministerio de Salud de la Nación, Argentina. [Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/chagas/index.php/institucional/diagnostico>] [Último acceso: 8 de junio de 2013]
- Vila Jato JL. Tecnología farmacéutica. Volumen II: Formas farmacéuticas. Madrid: Editorial Síntesis; 1997.
- Parrot EL. Pharmaceutical Technology. Minneapolis: Minn. Burgess Publishing Company; 1971.
- USP30-NF25. 2007. The United States Pharmacopeia-The National Formulary. Rockville MD. The United States Pharmacopeial Convention, Inc.
- Farmacopea Argentina, 7ma edición, 2003. Comisión Permanente para la Farmacopea Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. [Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/fna/septima_edicion.htm.] [Último acceso: 8 de junio de 2013]
- Leonardi D, Salomon CJ. Unexpected Performance of Physical Mixtures over Solid Dispersions on the Dissolution Behavior of Benznidazole from Tablets. *J Pharm Sci.* 2013;102:1016-1023.
- Soares Sobrinho JL, Antunes Lima LN, Cavalcanti Perrelli D, Luiz da Silva

- Morais de Medeiros FP, Felts de La Roca Soares M, et al. Development and In Vitro Evaluation of Tablets Based on the Antichagasic Benznidazole. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2008;44(3):383-9.
- Farmacopea Argentina, 8a edición, 2012. Comisión Permanente para la Farmacopea Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. [Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/webanmat/fna/octava_edicion/Segundo_Volumen.pdf.] [Último acceso: 8 de marzo de 2013]
- Wells JI. Pharmaceutical Preformulation: The Physico Chemical Properties of Drug Substances. Chichester: Ellis Horwood; 1988.
- Guidance for Industry. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System (Issued 8/2000). Food and Drug Administration. [Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070246.pdf>] [Último acceso: 8 de junio de 2013]
- Liebermann AH, Lachmann L, Schwartz JB. Pharmaceutical Dosage Forms, Vol. 1. Nueva York, Basilea: Marcel Dekker Inc.; 1989.
- Leonardi D, Salomon CJ. Influence of Water Uptake, Gel Network, and Disintegration Time on Prednisone Release from Encapsulated Solid Dispersions. *Pharm Dev Technol.* 2010;15:184-191.