

SOLUBILIDADE DE DISPERSÕES SÓLIDAS DE PRAZIQUANTEL EM POLIVINILPIRROLIDONA

Autores

Andrea Cristina de Lima
Marco Vinicius Chaud
Maria Palmira Daflon Gremiao

Orientador

Marco Vinicius Chaud

1. Introdução

A esquistossomose é uma doença tropical com grande prevalência. O praziquantel (PZQ) é o fármaco de escolha para seu controle, mas que sofre extenso metabolismo de primeira passagem hepática após administração oral por ser um fármaco hidrofóbico. Doses orais altas desse fármaco são requeridas para que esse metabolismo seja minimizado e, dessa maneira, concentrações efetivas de fármaco atinjam o tecido do parasita. O PZQ representa um exemplo onde a pesquisa é necessária para melhorar sua solubilidade a fim de reduzir as altas doses terapêuticas, diversificar as formas farmacêuticas disponíveis e futuramente subsidiar programas de quimioterapia em massa nas áreas endemicamente afetadas pela esquistossomose.

As dispersões sólidas, tecnologia farmacêutica na qual o fármaco está disperso em uma matriz biologicamente inócua com o objetivo de melhorar a sua biodisponibilidade oral tem sido muito utilizada para aumentar a solubilidade de fármacos hidrofóbicos. Elas são obtidas através de um processo tecnológico que consiste em dispersar um componente farmacologicamente ativo (fármaco) em um carreador ou matriz no estado sólido, a fim de melhorar a solubilidade e a estabilidade, aumentar a taxa de dissolução, modular a ação terapêutica e a permeabilidade do fármaco através das membranas absortivas (HABIB, 2001). Fusão, dissolução e fusão seguida de dissolução são os métodos utilizados para obtenção do sistema disperso. CHIOU, 1971 relatou a função de polímeros hidrofílicos em melhorar a solubilidade e o grau de dissolução de fármacos com solubilidade baixa. Uma possibilidade atrativa pode ser representada pelo uso de polímeros solúveis em água, tais como PVP, polietilenoglicol, manitol, empregando a tecnologia de dispersão sólida com a finalidade do aumento da dissolução do fármaco pouco solúvel em água (CIRRI et al., 2004). Esta técnica produz uma significativa redução no tamanho da partícula para uma molécula quase uniforme. Como o carreador se dissolve o fármaco estará no meio de dissolução na forma de partículas muito pequenas (micropartículas) propiciando uma dissolução e absorção mais rápida (TRAPANI et al., 1999). Contudo, a dissolução do fármaco contido em uma dispersão sólida é influenciada por vários fatores como o método empregado para prepará-la, proporção e características do carreador usado, pH do meio de dissolução, temperatura e características da superfície das partículas resultantes da dispersão sólida (OZKAN et al., 2000).

Neste estudo a avaliação da solubilidade das dispersões sólidas mostrou que este tipo de recurso pode ser útil para melhorar a solubilidade, a taxa de dissolução e a biodisponibilidade do PZQ.

2. Objetivos

O objetivo deste trabalho foi avaliar a solubilidade de dispersões sólidas de PZQ em polivinilpirrolidona (PVP).

3. Desenvolvimento

As dispersões sólidas de PZQ em PVP foram preparadas nas proporções de 2:1; 1:1; 1:2 e 1:3. O PZQ foi dissolvido em etanol e misturado com PVP dissolvido no mesmo solvente. A dispersão sólida foi obtida por precipitação do PZQ na presença de PVP. O etanol foi removido por evaporação. Misturas físicas de PZQ com PVP, nas mesmas proporções relativas utilizadas na obtenção das dispersões sólidas foram utilizadas para avaliar a influência do carreador. As amostras da mistura física de PZQ com PVP foram mantidas em dessecador, com umidade relativa controlada, até peso constante. Para avaliação da solubilidade amostras das dispersões sólidas e das misturas físicas contendo 2,0 mg de PZQ foram adicionadas em 10,0 mL de HCl 0,1N e água. As amostras foram agitadas ininterruptamente por 24 horas à temperaturas de 25-28 °C. Após este período de agitação as amostras foram filtradas por papel de filtro (0,45 mm) e a concentração de PZQ dissolvida determinada por espectrometria UV em 263 nm. A solubilidade do PZQ nas dispersões sólidas e nas misturas físicas foram comparadas com a solubilidade do PZQ. De acordo com os resultados obtidos foram realizados os ensaios de dissolução, conduzido segundo metodologia descrita na USP 26. A avaliação da taxa de dissolução do PZQ, na mistura física e na dispersão sólida (na amostra em que foi observado melhora na solubilidade do fármaco) foi avaliada usando aparelho 2 de dissolução. O meio de dissolução (HCl 0,1 N com 2,0 mg lauril sulfato de sódio/ mL; 900 mL) foi mantido sob agitação constante de 50 rpm e temperatura de 37° C. As alíquotas de 5,0 mL foram coletadas nos tempos 1, 2, 5, 10, 20, 40 e 60 minutos. O volume do meio foi mantido constante pela reposição simultânea de HCl 0,1 N a 37 °C. As amostras eram filtradas por meio de papel de filtro e a concentração de fármaco dissolvido analisado em comprimento de onda de 263 nm. Os resultados apresentados são a média de 3 determinações.

4. Resultados

As Figuras 1 e 2 mostram a solubilidade do PZQ nas dispersões sólidas em que o PVP foi utilizado como carreador. Os resultados são comparados com a solubilidade do mesmo na mistura física. A referência para avaliar a influência do carreador e da dispersão sólida foi a solubilidade do PZQ. A Figura 3 mostra o perfil de dissolução daquela amostra na qual a dispersão sólida (1:1) apresentou maior aumento na solubilidade do fármaco.

Figura 1: Solubilidade do PZQ na dispersão sólida com polivinilpirrolidona em HCl 0,1N

Figura 2: Solubilidade do PZQ na dispersão sólida com polivinilpirrolidona em água

Figura 3: Perfil de dissolução do PZQ na dispersão sólida com polivinilpirrolidona

A taxa de dissolução do PZQ na dispersão sólida com PVP (1:1) apresentada na Figura 3 mostra que a presença do carreador aumenta significativamente a quantidade de PZQ dissolvido e que as dispersões sólidas apresentam um perfil de dissolução melhor que as misturas físicas. A maior taxa de dissolução do PZQ nas dispersões sólidas deve-se provavelmente à maior interação do fármaco com o carreador resultando na mudança do estado cristalino para amorfo, hipótese que pode ser confirmada por outros testes adicionais.

5. Considerações Finais

O aumento na solubilidade e o perfil de dissolução do praziquantel foram significativamente aumentados quando a técnica de dispersão sólida utilizando a polivinilpirrolidona como carreador foi utilizada.

Referências Bibliográficas

BECKET, G., SCHEP, L.J., TAN, M.Y. Improvement of the in vitro dissolution of praziquantel by complexation with α , β and γ cyclodextrins. . **International Journal of Pharmaceutics**. v. 179, p. 65-75, 1999.

CHIOU, W.L.; RIEGELMAN, S. Pharmaceutical applications of solid dispersion systems. **J Pharm Sci**. v. 60, n.9, p.1281-1302, 1971.

CIRRI, M.; MURA, P.; RABASCO, A. M.; GINES, J.M.; MOYANO, J.R.; GONZALEZ-RODRIGUEZ, M.L. Characterization of ibuprofen binary and ternary dispersion with hydrophilic carriers. **Drug Dev Ind Pharm**. v. 30, n.1, p. 65-74, 2004.

HABIB, M.J. Pharmaceutical solid dispersion technology. Technomic Publishing Co. 2001. 97p.

KIBBE, A.H. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 30th ed. London: Pharmaceutical Press. 2002.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. The control of schistosomiasis. **Technology Rep Ser**, n. 830, p.1-85, 1993.

OZKAN, Y.; DOGANAY, N.; DIKMEN, N.; ISIMER, A. Enhanced release of solid dispersions of etodolac in polyethylene glycol. **Farmaco**. v. 55, p. 433-438, 2000.

TRAPANI, G.; CUTRIGNELLI, A.; LATROFA, A.; FRANCO, M.; SERRA, M.; PSIU, M.G.; BIGGIO, G.; LISO, G. Valproic acid-hydrophilic cyclodextrin complexes and valproic acid-solid dispersions: evaluation of their potential pharmaceutical use. **Drug Dev Ind Pharm**. v. 30, n.1, p. 53-64, 2004.

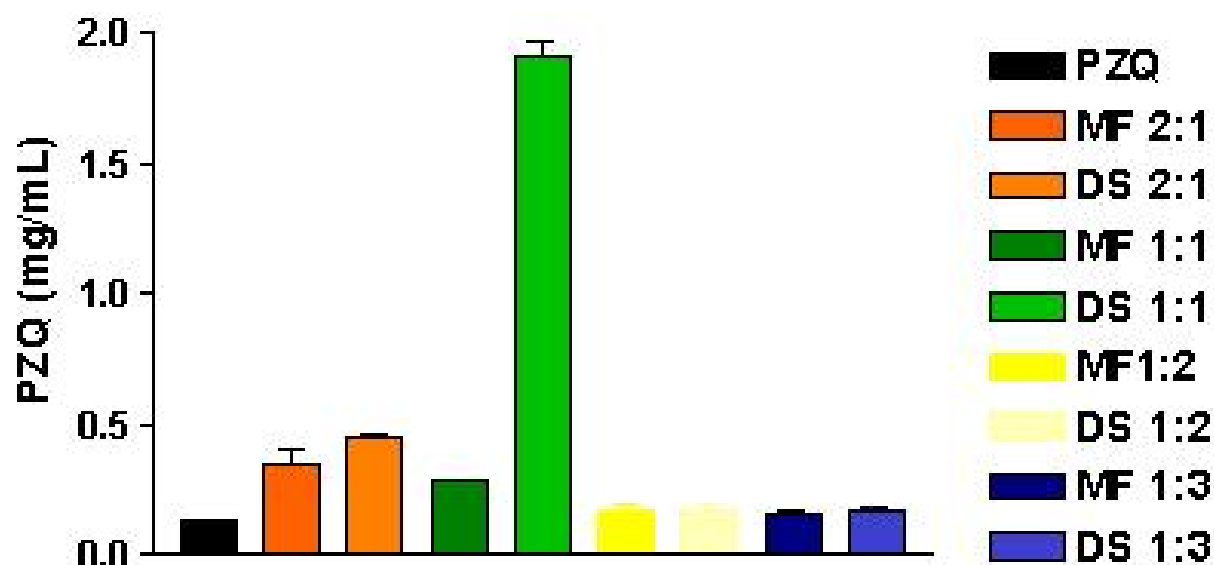


Figura 1: Solubilidade do PZQ na dispersão sólida com polivinilpirrolidona em HCl 0,1N

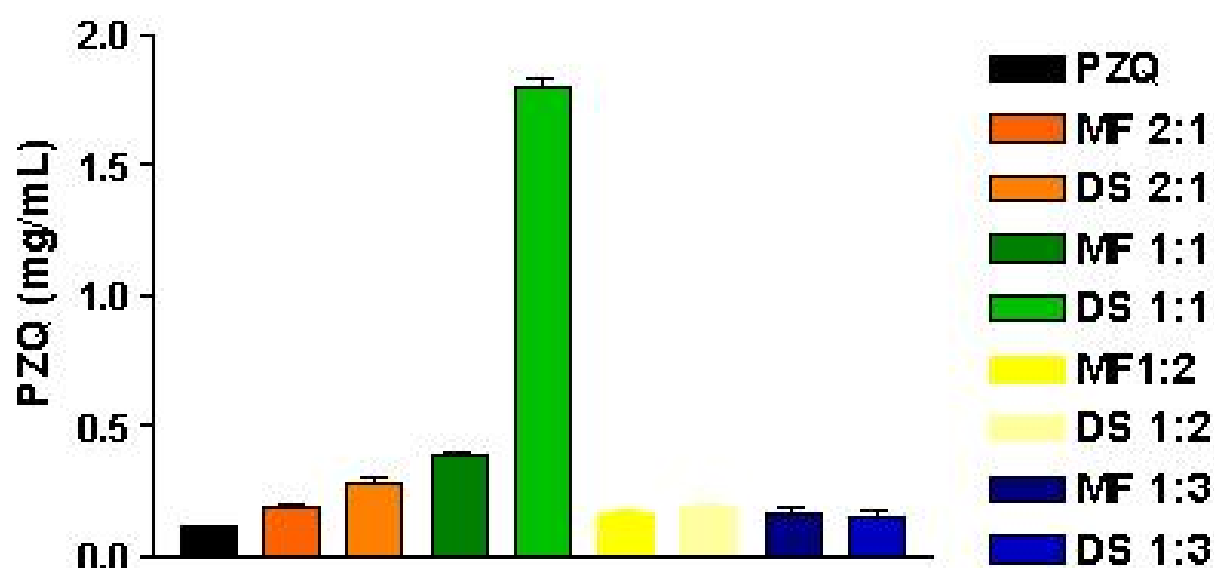


Figura 2: Solubilidade do PZQ na dispersão sólida com polivinilpirrolidona em água

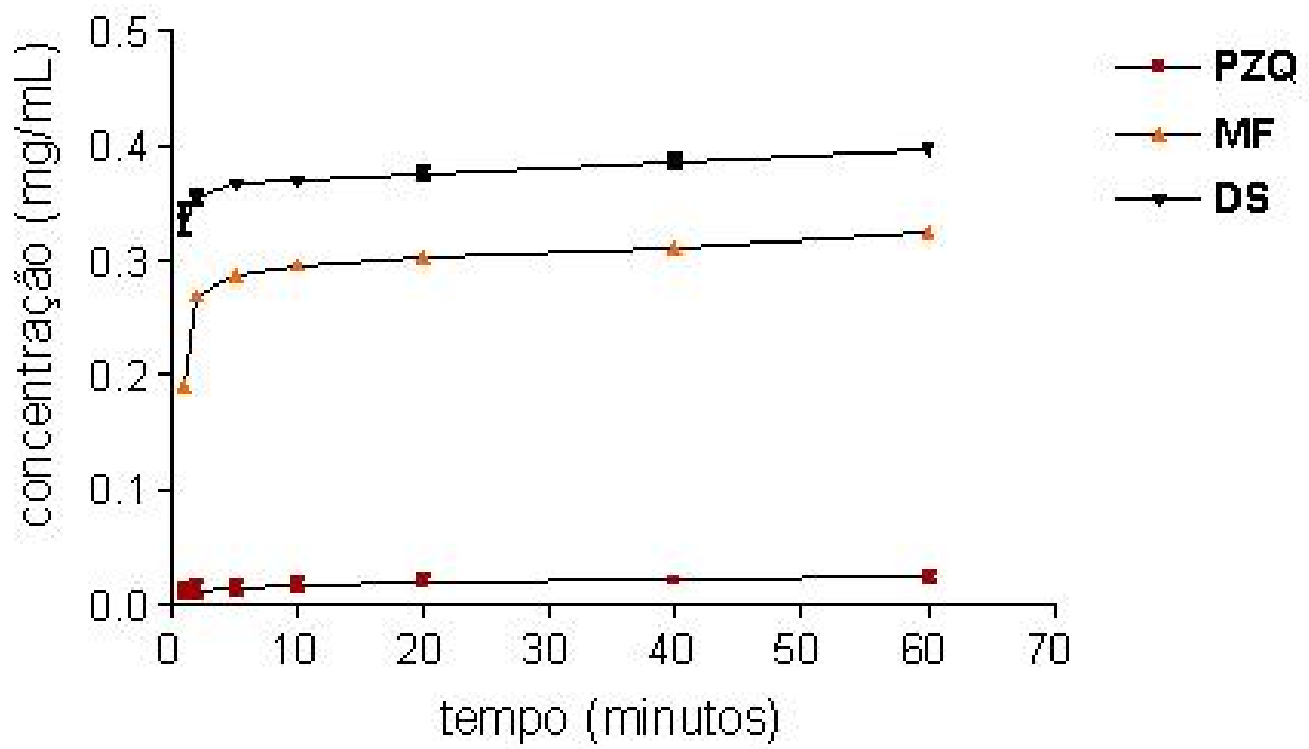


Figura 3: Perfil de dissolução do PZQ na dispersão sólida com polivinilpirrolidona