



5º Congresso de Pesquisa

PREPARAÇÃO E AVALIAÇÃO DE DISPERSÕES SÓLIDAS DE PRAZIQUANTEL EM POLIVINILPIRROLIDONA

Autor(es)

MARCO VINÍCIUS CHAUD

Co-Autor(es)

ANDRÉA CRISTINA DE LIMA
MARIA ONDINA PAGANELLI
MARIA PALMIRA DAFLON GREMIÃO

1. Introdução

A esquistossomose afeta mais de 200 milhões de pessoas, na maioria dos países em desenvolvimento, das quais 20 milhões sofrem severamente com esta doença (DISCH, et al., 2002, MATSUMOTO, 2002; GRYSEELS, et al., 2006). Segundo a OMS o número total de perdas DALY (disability-adjusted life years) é estimado em 1,532 milhões por ano (WHO,2002). Nas áreas tropicais e subtropicais, a esquistossomose é a segunda doença mais importante em termos sócio-econômicos e de saúde pública, superada apenas pela malária (WHO, 2002). No Brasil, o país mais afetado da América, a área endêmica abrange 19 estados, com aproximadamente 26 milhões de habitantes expostos ao risco de contrair a doença. Estima-se que destas 8 milhões estejam parasitadas (FUNASA, 2002). Nos últimos anos os fármacos antiesquistossomais apresentaram grande evolução de agentes altamente tóxicos (antimoniais, lucantona, niridazol, hicantona) e de administração incômoda para agentes de baixa toxicidade administrados oralmente. No Brasil, assim como na maioria dos países afetados, o esquistossomicida de escolha é o Praziquantel (PZQ) (KATZ and ALMEIDA, 2003). Este fármaco é altamente efetivo contra todas as espécies de esquistossoma patogênicos ao homem (MATSUMOTO, 2002; GRYSEELS, et al., 2006). Nenhuma morte tem sido diretamente atribuída à sua administração (METWALLY, et al., 1995), contudo a sua biodisponibilidade é baixa, limitada pela pequena solubilidade em água. A biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis em água, como o PZQ cuja absorção é controlada pela taxa de dissolução, pode ser melhorada pelo aumento da solubilidade (BACHYNSKY et al., 1997). Alterações nas propriedades das partículas com objetivos de melhorar a biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis em água tem sido um constante desafio da indústria farmacêutica (GARCIA et al., 1998; GUO et al., 2000; CHAROENCHAITRAKOOL et al., 2000; RANTAKYLÄ et al.2002;;BANDI et al., 2004). Entre os processos tecnológicos utilizados para modificações das características dos sistemas particulados as técnicas usando fluido supercrítico têm se revelado muito promissoras. O poder de solvatação seletivo do fluido supercrítico torna possível separar um componente específico de uma mistura de multicomponentes. Isto acontece porque pequenas alterações, na pressão ou

na temperatura, próximo ao ponto crítico, podem modificar, significativamente, a densidade e, conseqüentemente, o poder solubilizante do fluido supercrítico tornando-o mais seletivo (BLEICH et al., 1993; BODMEIER et al., 1995). Os principais processos de aplicação de fluidos supercríticos com dispositivos de “spraying” na obtenção de partículas são conhecidas como sistema de extração do solvente por aerosol (ASES - aerosol solvent extraction system), precipitação pelo anti-solvente supercrítico (SAS – supercritical anti solvent) e dispersão da solução expandida pelo fluido supercrítico (SEDS - Solution Enhanced Dispersion by Supercritical Fluids) (RANTAKYLÄ et al., 2002). O dióxido de carbono (CO₂) é um dos fluidos supercríticos mais utilizados nos processos de extração de solvente, isto devido a sua temperatura e pressão crítica ser relativamente baixa (T_c de 31,1°C, P_c de 73,8 bar), e também ao fato de ser um gás atóxico, não inflamável, reciclável, de baixo custo financeiro além da sua alta capacidade solvente (KOMPELLA and KOUSEK, 2001) A baixa temperatura crítica do CO₂ faz com que o processo seja atrativo, também para matérias primas farmacêuticas ou alimentícias termicamente lábeis. O CO₂ é o bioproduto mais importante em vários processos industriais. Em termos de disponibilidade é quase tão abundante quanto a água (RAVEENDRAN and WALLEN al., 2003). Nas indústrias farmacêuticas os insumos farmacêuticos são utilizados, quase que invariavelmente, na forma de sólidos particulados. O desenvolvimento de um produto com alto valor agregado e inovação tecnológica é altamente desejável e requer um planejamento estratégico que envolve a preservação das propriedades farmacológicas, atenção para os aspectos regulatórios e de registro, otimização das características técnico-funcionais e processos escalonáveis. O uso de fluido supercrítico na preparação das dispersões sólidas apresenta vantagens quando comparado com os métodos convencionais. Além de ser um processo escalonável, o uso de CO₂, em condições super críticas, agrega valores industrialmente importantes por ser reconhecidamente seguro, atóxico, não inflamável, de baixo custo financeiro e reciclável, fatos relevantes tanto do ponto de vista econômico como ambiental. A técnica do fluido super crítico na obtenção de Dispersões sólidas (DS) pode gerar, em uma única etapa, sistemas sólidos micro e nanoparticulados biológica e tecnicamente mais funcionais. Neste estudo avaliamos o uso da tecnologia de fluido supercrítico para a preparação de dispersões sólidas de Praziquantel com objetivo de melhorar a biodisponibilidade oral deste fármaco e otimizar a terapêutica de tratamento da esquistossomose.

2. Objetivos

Preparação e avaliação da solubilidade e da taxa de dissolução de dispersões sólidas de praziquantel com polivinilpirrolidona utilizando técnica com fluido supercrítico.

3. Desenvolvimento

MATERIAIS Espectrômetro UV/VIS, cilindros de CO₂, vidrarias comuns de laboratório. Praziquantel, e polivinilpirrolidona K30 (PVP) e álcool polivinílico (PVA) foram adquiridos de Indukern do Brasil Química Ltda, com padrão de qualidade para uso farmacêutico. Os demais reagentes químicos eram de padrão de qualidade analítico **MÉTODOS** A proporção relativa de PZQ e carreador (PVP) para preparar tanto as dispersões sólidas (DS) como as misturas físicas (MF) foi de 1:3 (PZQ:PVP).

Preparação das dispersões sólidas utilizando metodologia do fluido supercrítico As DS foram obtidas pela técnica precipitação através da expansão da solução pelo fluido supercrítico (SEDS). As partículas foram geradas em um equipamento SEDS – AUTIC. A solução etanólica, contendo o fármaco e carreador, foi conduzida juntamente com CO₂, na forma líquida, para a câmara de precipitação através de um bico coaxial, localizado no topo da câmara de precipitação. Quando a fase líquida do gás expande, as partículas sólidas formadas foram retidas no filtro e o solvente foi eliminado do sistema juntamente com o CO₂. No bico coaxial, o fluxo de gás passará através do compartimento interno enquanto que a solução do fármaco/carreador fluirá através do compartimento externo. As partículas sólidas foram formadas dentro da câmara de precipitação. O tamanho das partículas foi controlado pela vazão da solução supersaturada através do bico coaxial, pela pressão gerada dentro do sistema e pela temperatura resultando na formação

de um sistema sólido particulado. Preparação das misturas físicas O carreador foi pulverizado em gral de porcelana até que as partículas passassem livremente pelas malhas de um tamiz com 0,35mm de abertura. PZQ e carreador foram colocados em um gral de porcelana em quantidades proporcionais e misturados até que uma mistura homogênea seja obtida.

Medida da solubilidade do PZQ em água

A solubilidade das amostras foram determinada a partir de uma solução saturada do fármaco no meio de dissolução. Após o tempo de equilíbrio a solução saturada foi imediatamente filtrada através de filtros de membrana (0,22 µm) e diluída para prevenir recristalização. Cada experimento foi feito em triplicata. A quantidade de PZQ dissolvido foi determinada por espectrometria UV (263nm). Medida da taxa de dissolução Os estudos de dissolução foram desenvolvidos em equipamento de dissolução (Dissolutor Nova Ética modelo 299) usando aparato II descrito na USP XXVI. Amostras de PZQ, DS e MF foram colocadas em papel de filtro de infusão, a fim de prevenir a flutuação das partículas imersas no meio de dissolução. Em intervalos de tempo pré-determinados, amostras com 5mL do meio de dissolução foram retiradas e filtradas (0,22 µm) e a concentração de PZQ, dissolvida, foi determinada por espectrometria UV (263nm). O volume foi mantido constante pela reposição imediata de 5mL do meio de dissolução puro. Os parâmetros para o estudo de dissolução foram água destilada ultra pura com adição de lauril sulfato de sódio, temperatura 37°C, velocidade de agitação de 75 rpm (USP XXVI).

4. Resultados

A PVP foi utilizada devido a compatibilidade física e química do PZQ com este excipiente. A dispersão sólida preparada pelo método do fluido supercrítico utilizando a técnica de SEDS e CO₂, como solvente, tem grande potencial de uso no campo farmacêutico seja pela flexibilidade do poder de solvatação do CO₂ em condições específicas de pressão e temperatura, por ser um solvente reconhecidamente seguro (nível GRAS – generally recognized as safe) ou pela possibilidade de escalonamento para aplicação industrial. A solubilidade do PZQ na DS e na MF é mostrada na figura 1 juntamente com a solubilidade do PZQ puro. O resultados mostra um aumento 3 vezes maior da solubilidade do PZQ na DS quando comparado com o PZQ livre e um aumento 6 vezes maior quando comparado com a MF. Este resultado indica uma alteração das características físicas do PZQ que pode estar relacionado com aumento da área de superfície das partículas, mudanças no estado sólido de cristalino para amorfo e aumento da molhabilidade das partículas provocado pela maior afinidade do PVP com a água. A redução da granulometria das partículas está, provavelmente, associado às condições estabelecidas na técnica de SEDS. A recristalização do PZQ nas condições de temperatura, pressão e injeção da solução no sistema de fluido supercrítico pode ser responsável pela alteração do estado sólido das partículas de cristalino para amorfo. A avaliação da taxa de dissolução foi conduzida em condições non-sink devido à baixa solubilidade do PZQ puro. Diferenças significativas no perfil de dissolução podem ser observados nos resultados apresentados na figura 2. A DS mostra uma dissolução instantânea do PZQ; aproximadamente 80% é liberado nos primeiros 10 minutos e ao final de 60 minutos a taxa chega a 90%. Na MF apesar da liberação rápida a dissolução total não chega a 70%. O perfil de dissolução do PZQ puro evidencia que a baixa biodisponibilidade deste fármaco está relacionada com a sua solubilidade em água

5. Considerações Finais

Este estudo sugere que a biodisponibilidade e as propriedades biotecnofuncionais do PZQ pode ser efetivamente melhorada pela preparação de DS usando CO₂ como fluido supercrítico empregando a técnica de SEDS. Este resultado pode beneficiar milhões de pessoas acometidas de pela esquistossomose, permitindo que, além da via oral para administração deste fármaco, outras vias, como a parenteral, possam ser utilizadas. As hipóteses apresentadas como responsáveis pelo aumento da solubilidade e da taxa de dissolução deve ser avaliada. Análise de difração de raio X e microscopia ótica deverão ser realizadas para demonstrar alterações no sistema particulado. Diferencial calorimétrico e espectroscopia de infravermelho deverão ser realizadas para avaliar possíveis alterações moleculares do PZQ relacionadas com degradação do fármaco. Novos produtos, com ampla aplicação na área farmacêutica podem ser gerados por

esta tecnologia. Uma melhor compreensão do processo permitirá a ampliação de escala para fabricação industrial, com vantagens sobre outros processo de preparação já existentes, podendo levar inclusive à obtenção de patentes.

Referências Bibliográficas

- BANDI, N. WEI,W., ROBERTS,C.B., KOTRA,L.P, KOMPELLA,U.B.** Preparation of budenoside – and indomethacin- hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HPBCD) complexes using a single-step, organic-solvent-free supercritical fluid process. European Journal of Pharmaceutical Sciences. v.23, p.159-168. 2004.
- BACHYNSKY, M.O; SHAH,N., PATEL,C.I.;MALICK,AW.** Factors affecting the efficiency of a self-emulsifying oral delivery system. Drug Development Industrial Pharmacy. v.23, p.809-816. 1997
- BLEICH,J., MÜLLER,B.W., WABMUS,W.** Aerosol solvent extraction system – a new microparticle production technique. International Journal Pharmaceutical.v.97, p.111-117, 1993.
- BODMEIER,R., WANG,H., DIXON,D.J., MAWSON,S., JOHSTON, K.P.** Polymeric microsphere prepared by spraydrying into compressed carbon dioxide. Pharmaceutical Research. v.12, p. 1211-1217. 1995.
- CHAROENCHAITRAKOOL, M., DEGHANI,F., FOSTER,N.R., CHAN,K.P.,** Micronization by RESS to enhance the dissolution rates of poorly water-soluble pharmaceutical. Industries Engineering Chemical Research. v.39, p.4794-4802. 2000.
- DISCH,J.; KATZ,N.; PEREIRA e SILVA,Y.; VIANA,L.G; ANDRADE, M.O; RABELLO,A.** Factors associated with *Schistosoma mansoni* infection 5 years after selective treatment in low endemic area in Brasil. Acta Tropical. v.81, p.133-142. 2002
- Funasa** – Esquistossomose: aspectos clínicos.
http://www.funasa.gov.br/guia_epi/htm/doencas/esquistossomose. Acesso em 11/09/2005.
- GARCIA, T.P., TAYLOR, M.K., PANDE,G.S.** Comparison of the performance of two sample thieves for the determination of the content uniformity of a powder blend. Pharmaceutical Development Technology. v.3, p.1-12. 1998.
- GRYSEELS, B., POLMAN, K., CLERINX, J.** Human Schistosomiasis. Lancet. v. 368; p.1106-1118. 2006.
- GUO,Y., BYRN,S.R., ZOGRAFI,G.** Effects of liophilization on the physical characteristics and chemical stability of amorphous quinapril hydrochloride. Pharmaceutical Research. .v.17, p.930-935. 2000.
- KATZ,N.; ALMEIDA,K.** Esquistossomose, xistosa, barriga d'agua. Ciência e Cultura. v.55, p32-36. 2003.
- KOMPELLA,U.B., KOUSHIK, K.** Preparation of drug delivery system using supercritical fluid technology. Critical Reviews in Therapeutic. Drug Carrier Systems. v.18, p.173-179. 2001.
- MATSUMOTO, J.** Adverse effects of praziquantel treatment of *Schistosoma japonicum* infection: involvement of host anaphylactic reactions induced by parasite antigen release. International Journal for Parasitology. v. 32, p. 461-471, 2002.
- METWALLY, A.; BENNETT,J.; BOTROSS,S.; EBEID,F.; EL-ATTAR,G.D.M.** Impact of drug dosage and brand bioavailability and efficacy of praziquantel. Pharmacology Research. v.31, p.53-59 1995
- RANTAKYLÄ,M., JÄNTTI,M., AALTONEN,O., HURME,M.** The effect of initial drop size on particle size in the supercritical antisolvent precipitation (SAS) technique. Journal of Supercritical Fluid. v.24, p.251-263. 2002.
- RAVEENDRAN,P.; WALLEN,S.L.** Exploring CO₂-philicity: effects of stepwise fluorination. Journal Physical Chemical. v.107, p.1473-1477. 2003.
- WHO**, World Health Organization. First report of joint WHO expert Committees on the prevention and control of schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis. Technical report Series. 2002

Anexos

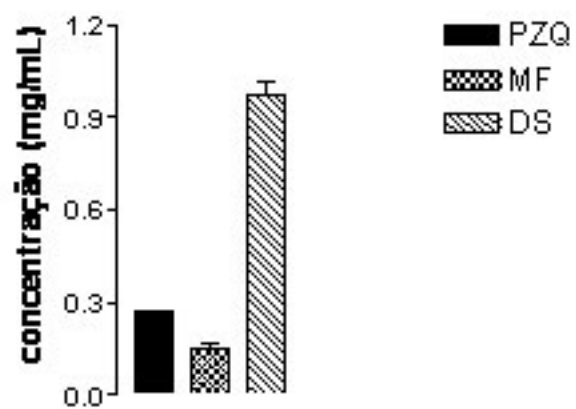


Figura 1: Solubilidade (mg/mL) do PZQ em água. O resultado é a média de 3 determinações a barra de erros representa o desvio padrão.

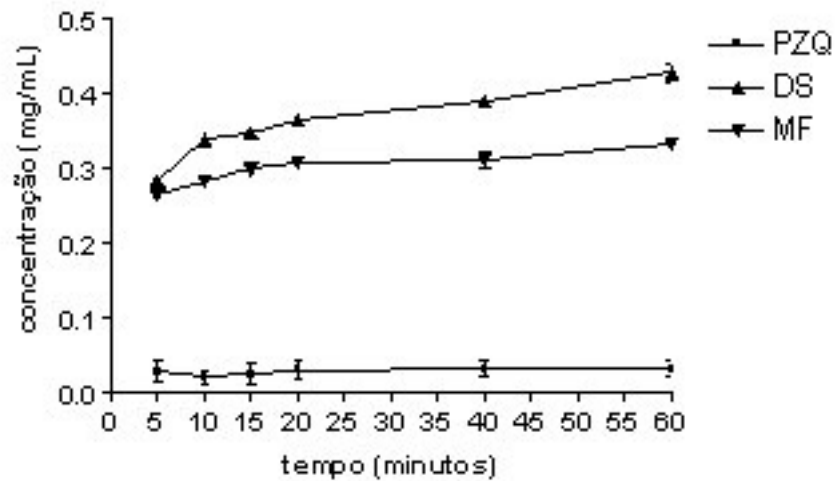


Figura 2: Perfil de dissolução do PZQ nas dispersões sólidas (DS), mistura física (MF) e puro (PZQ). A dissolução foi desenvolvida em condições "non-sink", usando aparato 2, 900mL de água a 37°C e 75rpm. O resultado é a média de 6 determinações a barra de erros indica o desvio padrão.