



5º Congresso de Pós-Graduação

TAXA DE DISSOLUÇÃO DE DISPERSÕES SÓLIDAS DE PRAZIQUANTEL EM POLIETILENOGLICOL

Autor(es)

ANDREA CRISTINA DE LIMA

Co-Autor(es)

MARCO VINÍCIUS CHAUD
MARIA PALMIRA DAFLON GREMIÃO

Orientador(es)

MARIA PALMIRA DAFLON GREMIÃO

1. Introdução

A esquistossomose é um dos principais problemas de saúde pública, afeta mais de 200 milhões de pessoas em muitos países em desenvolvimento, dos quais 20 milhões sofrem severamente com a doença (DISCH, et al., 2002, MATSUMOTO, 2002). Embora as taxas de mortalidade sejam relativamente baixas a capacidade debilitante é muito grande. Segundo a organização mundial da saúde, 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. 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 e estima-se que destas 8 milhões estejam parasitadas. Praziquantel (PZQ) é o fármaco de escolha para seu tratamento, mas que, no entanto, por ser um fármaco hidrofóbico, sofre extenso metabolismo de primeira passagem hepática após administração oral na forma de comprimidos. 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. Se sua solubilidade puder ser melhorada, outras vias de administração, como a parenteral, podem ser de utilidade na terapêutica, evitando o metabolismo de primeira passagem pelo fígado e redução das altas doses utilizadas atualmente (BECKETT, 1999). Várias estratégias utilizando a micro e a nanotecnologia tem sido exploradas, dentre as quais se inclui o uso das dispersões sólidas, tecnologia farmacêutica na qual o fármaco está disperso em uma matriz biologicamente inócua com o objetivo de melhorar a sua biodisponibilidade oral. As dispersões sólidas 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 absorptivas

(HABIB, 2001). Dentre os procedimentos técnicos para obtenção de dispersões sólidas a tecnologia de fluido supercrítico oferece vantagens consideráveis para a formação de micro e nanopartículas de fármacos e excipientes farmacêuticos. Estudos pioneiros têm sido reportados apontando as vantagens desta tecnologia. A tecnologia para obtenção de dispersão sólida seja através da evaporação do solvente, fusão, extrusão, “spinning” eletrostático ou fluido supercrítico pode ser usada para superar muitas das limitações dos processos mecânicos de redução granulométrica (LEUNER, et al., 2000; SETHIA & SQUILANTE, 2003; SETHIA & SQUILANTE, 2004). Além do aumento da área de superfície, pela redução do tamanho da partícula, as dispersões sólidas podem promover outras alterações que favorecem a biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis em água. Entre estas alterações destaca-se redução da cristalinidade ou a passagem do estado cristalino para amorfo, aumento da molhabilidade e redução das forças de coesão (VERMA, et al., 2003; SETHIA & SQUILANTE, 2003; JOSHI, et al., 2004). Dentre os procedimentos técnicos a tecnologia de fluido supercrítico oferece vantagens consideráveis para a formação de micro e nanopartículas de fármacos e excipientes farmacêuticos. Estudos pioneiros têm sido reportados na literatura apontando as vantagens desta tecnologia (HABIB, 2001, SETHIA & SQUILANTE, 2003) entre elas destaca-se uniformidade granulométrica, microencapsulação, revestimento de superfície, alto grau de pureza dos produtos, controle do aparecimento de polimorfos, possibilidade de processar moléculas termolábeis, processo unitário de produção das partículas, tecnologia ecologicamente aceitável e facilidade para transposição de escala. Neste estudo a avaliação da solubilidade das dispersões sólidas mostrou que este tipo de recurso pode ser útil para melhorar a solubilidade e a taxa de dissolução do PZQ.

2. Objetivos

Avaliação da taxa de dissolução de dispersões de PZQ em PEG (polietilenoglicol) obtidas pela técnica do fluido supercrítico.

3. Desenvolvimento

As dispersões sólidas de PZQ em PEG foram preparadas na proporção de 1:1. A concentração das amostras utilizadas no estudo da taxa de dissolução foi de 0,5 mg/ mL. O meio utilizado foi ácido clorídrico (HCl) 0,1 N (com 2,0 mg de lauril sulfato de sódio/ mL), agitação de 50 rpm e temperatura de 37 °C. As amostras foram coletadas nos tempos 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. Após este período as amostras foram 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 (CHIOU, 1991).

4. Resultados

A Figura mostra a taxa de dissolução do PZQ nas dispersões sólidas em que o PEG foi utilizado como carreador. A referência para avaliar a influência do carreador e da dispersão sólida foi a taxa de dissolução PZQ. A taxa de dissolução do PZQ na dispersão sólida com PEG mostra que a presença do carreador aumenta significativamente a quantidade de PZQ dissolvido. 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 no aumento da área de superfície.

5. Considerações Finais

O aumento no perfil de dissolução foi significativamente aumentado quando a técnica de dispersão sólida pelo fluido supercrítico foi usada como tecnologia farmacêutica. Vários trabalhos têm mostrado o emprego do PEG com a finalidade de aumentar as propriedades hidrofílicas de fármacos pouco solúveis em água, desta forma melhorando também a taxa de dissolução destes fármacos.

Referências Bibliográficas

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

CHIOU, W.L., RIEGELMAN, S. Pharmaceutical applications of solid dispersion systems. Journal of Pharmaceutical Sciences. v. 60, n.9, p.1281-1302, 1991.

HABIB, M.J. Pharmaceutical solid dispersion technology. Technomic Publishing Co. 2001. 97p. Joshi,H.N., Tejwani,R.W., Davidovich,M., Mohammed,J. Sahasrabudhe,V.P., Bathala,M.S., Varia, S.A., Serajuddin,A.T.M. Bioavailability enhancement of a poorly water-soluble drug by solid dispersion in polyethylene glycol-polysorbate 80 mixture. International Journal of Pharmaceutics. v.269,p.251-258. 2004
LEUNER, C. and DRESSMAN, J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. European Journal of Pharmaceutical and Biopharmaceutics. v.50, p.47-60. 2000.

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.

SETHIA, S., SQUILLANTE, E. Solid dispersions: revival with greater possibilities and applications in oral drug delivery. Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems. v. 20, p.215-247, 2003.

SETHIA, S., SQUILLANTE, E. Solid dispersions of carbamazepine in PVP K 30 by conventional solvent evaporation and supercritical methods. International Journal of Pharmaceutics. v.272, p. 1-10, 2004.

VERMA,M.M.; KUMAR,M.T.; BALASUBRAMANIAM,J., PANDIT,J.K. Dissolution, bioavailability and ulcerogenic studies on piroxicam nicotinamide solid dispersion formulations. Bolletim Chimico Farmaceutico. v.3, p.119-124. 2003

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 a low endemic area in Brazil. Acta Tropical. v.81, p.133-142. 2002

Anexos

