



6º Congresso de Pesquisa

FORMAÇÃO DE PARTÍCULAS COMPOSTA DE PZQ-PVP POR CO-PRECIPTAÇÃO DURANTE EXPANSÃO RÁPIDA DO FLUÍDO SUPERCRÍTICO.

Autor(es)

MARCO VINICIUS CHAUD

Co-Autor(es)

ANDRÉA CRISTINA DE LIMA
PAULA FERNANDA CARVALHO SOUTO
MARIA ONDINA PAGANELLI

1. Introdução

Aproximadamente 80% de todos os produtos farmacêuticos são na forma sólida. Nestes sistemas as características químicas do fármaco e físicas das partículas são importantes porque podem afetar a biodisponibilidade e comprometer a eficácia terapêutica do medicamento. Quando o fármaco é pouco solúvel a taxa de dissolução é o passo limitante da biodisponibilidade. Técnicas para aumentar a taxa de dissolução destes fármacos são frequentemente necessárias para alcançar níveis sanguíneos satisfatórios (SETHIA & SQUILANTE, 2003). O praziquantel (PZQ), utilizado como modelo neste estudo, devido a sua baixa solubilidade, é o fármaco de primeira escolha no tratamento da esquistossomose, uma doença parasitária, enquadrada na categoria de doenças negligenciadas, que afeta quase 50% da população mundial (GONZÁLES-ESQUIVEL, et al., 2005). Além da alta prevalência, o potencial de progressão para quadros graves justifica o interesse por estudos que possam melhorar a atividade terapêutica do PZQ. Entre as formas mais utilizadas para melhorar a taxa de dissolução de fármacos pouco solúveis a redução granulométrica, alteração do estado sólido e aumento da molhabilidade são as que apresentam melhor relação custo benefício (KARAVAS, et al., 2007). Entre os processo de formação de partículas com estas características biofuncionais, a co-precipitação do fármaco com um carreador mais hidrossolúvel é a mais utilizada (VALIZADEH, et al., 2007). Entre estes, processos a evaporação do solvente em condições supercríticas (SCF) apresenta muitas vantagens (SETHIA & SQUILANTE, 2004). O Dióxido de Carbono (CO₂) é o fluído mais frequentemente utilizado para alcançar as condições supercríticas exigidas para este processo, seja devido às condições favoráveis de temperatura (31,1°C) e pressão (73,8bar), mas também por ser atóxico, não inflamável, e de baixo custo . Nesta investigação o CO₂ foi utilizado como antisolvente para geração das dispersões sólidas (DS). As partículas de DS obtidas foram caracterizadas por diferencial calorimétrico (DSC), difração de raios X, espectroscopia transformada de Fourier. Solubilidade e taxa de dissolução do PZQ, também foram avaliadas.

2. Objetivos

Preparação e caracterização de dispersões sólidas de praziquantel com polivinilpirrolidona (PVP) obtidas pela técnica do gás antisolvente (SAS) em condições supercríticas.

3. Desenvolvimento

As partículas foram preparadas em equipamento SAS (Autic Automação Ltda), de uma solução etanólica contendo PZQ e PVP. A solução e o gás antisolvente (CO₂) foram introduzidas no sistema através de um bico coaxial, localizado na parte superior do vaso de precipitação. Sob condições controladas de temperatura e pressão o gás antisolvente extraiu o etanol levando à formação das partículas de DS, as quais foram coletadas no vaso de precipitação. Os parâmetros de desenvolvimento do processo de obtenção das DS foram escolhidos baseado nas condições ótimas para o PZQ e PVP. As proporções relativas de PZQ:PVP foram, respectivamente, 1:1 e 1:2. Para comparação, misturas físicas de PZQ:PVP foram preparadas em gral utilizando pistilo. O DSC foi realizado usando DSC-Shimadzu, DTA 50, neste estudo, aproximadamente 5mg da amostra foi analisada à uma taxa de aquecimento de 5°C/min de 50 a 250 °C. Um espectrofotômetro Perkin-Elmer FTS 1710 FTIR foi usado para análise de infravermelho, as amostras foram examinadas no modo de transmissão com pastilhas de KBr. A taxa de dissolução das amostras foi determinada usando aparato de dissolução II da Farmacopéia Brasileira (FB IV). O meio de dissolução era HCl 0,1N, com 2,0mg de Lauril Sulfato de Sódio (50rpm; 37°C). As amostras foram coletadas em tempos pré-determinados, filtradas e a concentração de PZQ dissolvido determinada por espectroscopia UV (263 nm). A solubilidade do PZQ nas DS foi determinada a partir de uma solução saturada do fármaco em água destilada, mantida so agitação constante por 24 horas à temperaturuta ambiente (25±2°C).

4. Resultados

Os critérios básicos para seleção de carreadores são fundamentados na possibilidade de aumentar a taxa de dissolução do fármaco através das DS. Inocuidade farmacológica e funcionalidade farmacotécnica são pré-requisitos para uma escolha criteriosa. Nesse estudo, também levamos em consideração o fato do carreador ser aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para uso como excipiente farmacêutico. As DS aumentaram a solubilidade do PZQ de 0,23 mg/ml (PZQ puro) para 0,35mg/mL (DS 1:1) e 0,48 mg/mL (DS 1:2). A taxa de dissolução (Figura 1) do PZQ aumentou significativamente quando comparado com PZQ puro e MF. Além da área de superfície o estado físico das partículas é um fator determinante na taxa de dissolução do fármaco. No entanto, a difração de raio X (Figura 2) não mostrou redução da cristalinidade do PZQ nas DS quando comparado ao PZQ puro e MF. A análise por DSC (Figura 3) é um método alternativo para investigar o estado físico das partículas, o resultado mostrou os picos de fusão do PZQ puro, DS e MF relativos à forma cristalina do PZQ, confirmando que não houve alteração das características físicas da partícula em acordo com o resultado obtido na difração por raio X. Contudo, o pico endotérmico (80°C) relativo ao PVP na MF não está presente na DS, o que sugere a formação de uma solução sólida de PZQ com PVP. O espectro de infravermelho do PZQ puro e das DS confirma que a estrutura química do PZQ foi preservada durante o processo de obtenção das partículas. Nas técnicas de obtenção de sistemas sólidos estruturados por FSC, vários parâmetros precisam ser observados para estabelecer as melhores condições de temperatura e pressão para o gás anti-solvente. As etapas mais críticas do processo parecem estar relacionadas com a taxa de mistura do gás com a solução do fármaco e do carreador e com a pressão e temperatura utilizadas no processo. Neste estudo o que explica o aumento da solubilidade e da taxa de dissolução do fármaco é a redução da hidrofobia. No entanto, a hipótese de obtenção de uma solução sólida de PZQ/PVP deve ser avaliada.

5. Considerações Finais

Formação de partículas em condições supercrítica tem alcançado um grande progresso nos últimos anos. O conceito de “química limpa” e “tecnologia sustentável” são de grande interesse das indústrias farmacêuticas. O custo inicial e a relação do processo com os guidelines da indústria farmacêutica sobre boas normas de produção não são obstáculos para o seu uso industrial. Neste estudo, a técnica do gás anti-solvente em condições supercríticas foi utilizada para obtenção de DS. Em particular, este procedimento técnico mostrou ser uma alternativa viável para preparação de sistemas binários livre de solventes. As DS obtidas com PVP são capazes, desde que haja compatibilidade química entre o carreador e o fármaco, de aumentar significativamente a solubilidade de um fármaco pouco solúvel em água. O aumento na taxa de dissolução do PZQ pode ser atribuído à redução granulométrica ou aumento da molhabilidade. A alteração do estado físico de cristalino para amorfo, muito comum nas dispersões sólidas, não ocorreu nestas condições experimentais. No entanto, as alterações ocorridas no sistema particulado podem contribuir para aumentar a biodisponibilidade deste fármaco, viabilizar a forma farmacêutica de solução e, também, permitir que outras vias de administração sejam utilizadas, possibilitando o tratamento em massa da população exposta à esquistossomose, reduzindo o grau de morbidade e mortalidade desta doença.

Referências Bibliográficas

GONZALEZ-ESQUIVEL, D., RIVERA, J., CASTRO, N., YEPEZ-MULIA, L., HELGI, J.C., In vitro characterization of some biopharmaceutical properties of praziquantel. *International Journal of Pharmaceutics*. v.295, p. 93-99. 2005.

KARAVAS, E., GEORGARAKIS, E., SIGALAS, M.P., BIKIARIS, D. Investigation of the release mechanism of a sparingly water-soluble drug from solid dispersion in hydrophilic carriers based on physical state of drug, particle size distribution and drug-polymer interactions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. v.66, p. 334-347. 2007.

SETHIA, S., SQUILANTE, E. Solid dispersion: revival with greater possibilities and applications in oral drug delivery. *Critical Reviews™ in therapeutic drug carriers systems*. v.20, p. 215-247. 2003.

SETHIA, S., SQUILANTE, E. Solid dispersion in PVP K30 by conventional solvent evaporation and supercritical methods. *International Journal of Pharmaceutics*. v.272, p. 1-10. 2004

VALIZADEH, H., ZAKERI-MILANI, P., BARZEGAR-JALALI, M., MOHAMMADI, G., DANESH-BAHREINI, M.A., ADIBIKIA, K., NOKHODCHI, A. Preparation and characterization of solid dispersion of piroxicam with hydrophilic carriers. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. v.33, p.45-56. 2007.

Anexos

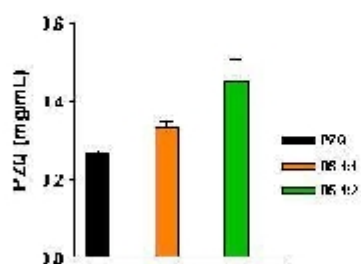


Figura 1 - Efeitos de proporcões relativas de PVP e solubilidade de PZQ em DS obtidas em condições supercríticas

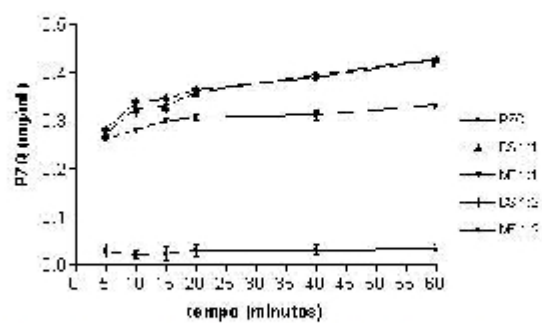


Figura 2 - Perfil de dissolução do PZQ em DS e MIH com PVP nas proporções relativas de 1:1 e 1:2. O perfil de dissolução do PZQ puro é apresentado para comparação.

