



6º Congresso de Pós-Graduação

CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL DE PRAZIQUANTEL EM DISPERSÕES SÓLIDAS

Autor(es)

ANDRÉA CRISTINA DE LIMA

Co-Autor(es)

PAULA FERNANDA CARVALHO SOUTO
MARCO VINÍCIUS CHAUD (CO-ORIENTADOR)

Orientador(es)

MARIA PALMIRA DAFLON GREMIÃO (ORIENTADORA) - FCFAR UNESP

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).

Dentre os procedimentos técnicos empregados 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 na literatura apontando as vantagens desta tecnologia (SETHIA, 2003, YEO, 2005, KAWASHIMA, 2008, YASUJI, 2008). 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 e processo unitário de produção das partículas, uma tecnologia ecologicamente aceitável e com facilidade para transposição de escala (SETHIA, 2003).

O fluido supercrítico é qualquer fluido a uma temperatura e pressão acima de seus valores críticos. Para

todas as substâncias existe uma fase específica em que uma pressão crítica (PC) e temperatura crítica (TC) existem ao mesmo tempo. Nesta fase, a pressão é suficiente para impedir que a substância evapore. Esta temperatura é também alta o suficiente para prevenir que o composto torne-se líquido, ao mesmo tempo a pressão determina um limite no grau de mobilidade molecular (YASUJI, 2008). O fluido supercrítico mostra propriedades semelhantes aos do líquido (densidade) e aos dos gases (compressibilidade). Estas propriedades especiais dos fluidos supercríticos conferem-lhes grandes vantagens num processo de extração e precipitação de partículas (AYMONIER, 2006, YASUJI, 2008). A linha líquido - gás estende-se de um ponto triplo (TC) até um ponto crítico (PC), onde as propriedades líquido e vapor chegam a ser idênticas, e é acima deste ponto que a região é chamada de supercrítica.

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 Polivinilpirrolidona (PVP), polietilenoglicol ou manitol, empregando a tecnologia de dispersão sólida com a finalidade do aumento da dissolução do fármaco pouco solúvel em água (CIRRI et al., 2004). 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). Desta forma a PVP foi utilizada devido a compatibilidade física e química do PZQ com este excipiente. A PVP é um polímero vinílico hidrodispersível amplamente utilizado que é aprovado para uso como excipiente farmacêutico.

A manutenção da estabilidade química dos componentes estruturais do fármaco nas dispersões sólidas após qualquer processo físico é de fundamental importância para a manutenção da capacidade deste proporcionar o efeito farmacológico desejado. No caso de sistemas poliméricos, em que ao fármaco é adicionado um carreador polimérico a manutenção de suas propriedades químicas é essencial para que se garanta a estabilidade do fármaco. Se as substâncias químicas sofrerem mudanças em seu estado, poderá haver alteração drástica de suas propriedades físicas. As principais variações podem ser consequência da temperatura ou fatores externos tais como mudança nos parâmetros básicos utilizados na análise em consideração. As temperaturas de transição de fase mais importantes no estudo do comportamento de materiais poliméricos são a temperatura de transição vítrea e a temperatura de decomposição. Desta forma a Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) é aplicada na área de materiais para verificar ponto de fusão, grau de cristalinidade, temperatura de decomposição e estabilidade térmica (WENDLANT, 1986).

2. Objetivos

O objetivo deste trabalho foi avaliar a estabilidade química do PZQ em dispersões sólidas de PZQ em PVP através de análise térmica.

3. Desenvolvimento

As dispersões sólidas de PZQ em PVP foram preparadas nas proporções de 1:2. As dispersões sólidas contendo PZQ disperso em PVP foram obtidas pelo processo do fluido supercrítico. O PZQ e o carreador foram dissolvidos em etanol. Os dois sistemas foram misturados e submetidos a condições pré-determinadas no equipamento. Uma câmara de precipitação com capacidade nominal para 125 mL foi carregado com uma solução pura do PZQ em PVP. O gás carbônico (CO₂) em condições supercríticas em condições variadas (pressão de 60-140 bars e temperaturas de 40-80 °C) foi bombeado para o interior da câmara de precipitação. Quando a fase líquida do gás expandiu, as partículas sólidas formadas foram coletadas em um erlenmeyer. As dispersões sólidas foram mantidas em condições de temperatura e umidade controladas até peso constante.

A análise térmica se deu por meio de DSC, onde as curvas foram obtidas na faixa de 0 a 300 °C, sob atmosfera de nitrogênio, com razão de aquecimento de 10 °C/ min. Todas as análises foram feitas utilizando-se cadinhos de alumínio. O DSC do PZQ nas dispersões sólidas e nas misturas físicas foram comparadas com a DSC do PZQ puro.

4. Resultado e Discussão

As Figuras 1, 2 e 3 mostram a DSC do PZQ e do PZQ na mistura física e na dispersão sólida, respectivamente. A referência para avaliar a influência do carreador e da tecnologia farmacêutica empregada foi a DSC do PZQ.

Figura 1: Curva DSC do PZQ

Figura 2: Curva DSC da mistura física do PZQ/PVP

Figura 3: Curva DSC da dispersão sólida do PZQ/PVP

A curva DCS da mistura física PZQ-PVP mostra ligeiro pico endotérmico na temperatura de fusão do fármaco (140 °C), o que mostra que a mistura fármaco-carreador não altera as propriedades térmicas do PZQ, porém quando da simples mistura dos componentes a energia necessária é menor.

A curva DCS da dispersão sólida PZQ-PVP mostra discreto pico endotérmico na temperatura de fusão do fármaco (140 °C), o que mostra que a mistura fármaco-carreador (agora com o emprego do processo tecnológico farmacêutico) não altera as propriedades térmicas do PZQ, porém a energia necessária requerida é ainda menor que na mistura física fármaco-carreador. Os resultados mostram a interação existente entre o PZQ e o PVP.

5. Considerações Finais

Os resultados obtidos nos mostram que a técnica de dispersão sólida quando utilizada como tecnologia farmacêutica não altera a estabilidade termoquímica do PZQ.

Referências Bibliográficas

- AYMONIER, C., SERANI, A.L., REVERÓN, H., GARRABOS, Y., CANCELL, F. Review of supercritical fluids in inorganic materials science. **J. of Supercritical Fluids**. v. 38, p. 242-251, 2006.
- BECKETT, 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.
- KAWASHIMA, Y., YORK, P. Drug delivery applications of supercritical fluid technology. **Adv Drug Deliv Rev**. v. 60 (3), p. 297-298, 2008.
- KIBBE, A.H. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 30rd 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.
- SETHIA, S.; SQUILLANTE, E. Solid dispersions: revival with greater possibilities and applications in oral drug delivery. **Crit Rev Ther Drug Carrier Syst**. v.20, n. 2&3, p. 215-247, 2003.
- 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, 1999.
- YASUJI, T., TAKEUCHI, H., KAWASHIMA, Y. Particle design of poorly water-soluble drug substances using supercritical fluid technologies. **Adv Drug Deliv Rev**. v. 60, p. 388-398, 2008.
- YEO, S.D., KIRAN, E. Formation of polymer particles with supercritical fluids: A review. **J. of Supercritical Fluids**. v. 34, p. 287-308, 2005.

Anexos



