

Marina da Silva Pinhatti¹, Nádia Maria Volpato¹

¹ Laboratório de Controle de Qualidade Farmacêutico, Faculdade de Farmácia, UFRGS

INTRODUÇÃO

Praziquantel (PZQ) é um fármaco com atividade anti-helmíntica, indicado mundialmente como fármaco de primeira escolha no tratamento de todas as espécies de esquistossomose e está presente na lista de medicamentos essenciais da OMS. A eficácia de PZQ, quando indicado para uso pediátrico, é seriamente afetada por não haver apresentações farmacêuticas adequadas para o uso em crianças. Isso leva à diminuição na adesão ao tratamento, devido à dificuldade de deglutição dos comprimidos e também ao sabor muito desagradável dos mesmos quando fracionados. Uma alternativa para evitar este problema seria o desenvolvimento de uma formulação contendo micropartículas de PZQ, onde filmes poliméricos são usados como material de revestimento, não permitindo o contato direto do fármaco com as papilas gustativas, mantendo assim a integridade das formulações e promovendo o mascaramento do sabor, mesmo quando redisperso em um veículo aquoso.

OBJETIVOS

Desenvolver e caracterizar sistemas microparticulados (microcápsulas e dispersões sólidas) contendo PZQ, obtido através da técnica de spray-drying, a fim de ser incluído em uma forma farmacêutica, pó para suspensão oral, com o objetivo de mascarar o sabor desagradável do fármaco e assim gerar aumento da aderência ao tratamento pediátrico devido à facilidade de administração e o ajuste de dose.

MATERIAIS E MÉTODOS

A SQR de PZQ foi adquirida juntamente a Farmacopéia Brasileira. A matéria-prima, PZQ, foi gentilmente fornecida pelo laboratório Farmanguinhos, Rio de Janeiro, RJ e os polímeros Eudragit E 100, e L 30D-55 pela Evonik Brasil®. Os outros reagentes e solventes utilizados na preparação das micropartículas foram adquiridos no mercado.

Testes de pré-formulação

Primeiramente, avaliou-se a capacidade de inchamento dos filmes poliméricos. O teste foi realizado deixando os filmes formados pelos polímeros Eudragit L30D-55 e Eudragit E100, em contato com óleos que irão servir como núcleo da microcápsula, os triglicerídeos de cadeia média (TCM) e óleo de castanha do Brasil, respectivamente. O teste foi realizado por um período de 28 dias.

A solubilidade de PZQ nos dois diferentes óleos e em etanol, também foi avaliada. O teste foi realizado usando uma quantidade em excesso de PZQ, adicionado a um tubo, em triplicata, contendo 10 mL de meio de teste e mantidos a $37 \pm 0,5^\circ \text{C}$, com agitação magnética durante 24 h.

Desenvolvimento das formulações

De acordo com os objetivos do estudo dois tipos de formulações foram desenvolvidos: microcápsulas e dispersões sólidas formadas por Eudragit E100 (MC-E100 e DS-E100), um polímero pH dependente (liberação em pH inferior a 5,0) e o segundo por microcápsulas e dispersões sólidas formada pelo Eudragit L30D-55 (MC-L30D e DS-L30D), outro polímero pH dependente (liberação em pH acima de 5,0). Ambos os sistemas de micropartículas foram obtidos de acordo com o método de deposição de solvente, em que uma fase orgânica contendo etanol, o polímero específico, óleo e PZQ são vertidos sobre uma fase aquosa, contendo um agente tensoativo e um adjuvante para a secagem, mantida sob agitação, com o auxílio de um homogeneizador de alta performance, formando assim uma emulsão de micropartículas. Após agitação ambas as formulações foram submetidas a um processo de secagem por meio de spray-dryer. Depois de secos, todos os pós obtidos foram caracterizados quanto ao: teor de PZQ, taxa de associação, distribuição de tamanho de partícula, tamanho e morfologia das partículas e liberação *in vitro*.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Capacidade de inchamento dos polímeros e solubilidade do PZQ

A capacidade de inchamento e a solubilidade, para os dois tipos de polímeros testados, estão demonstradas nas figuras a seguir:

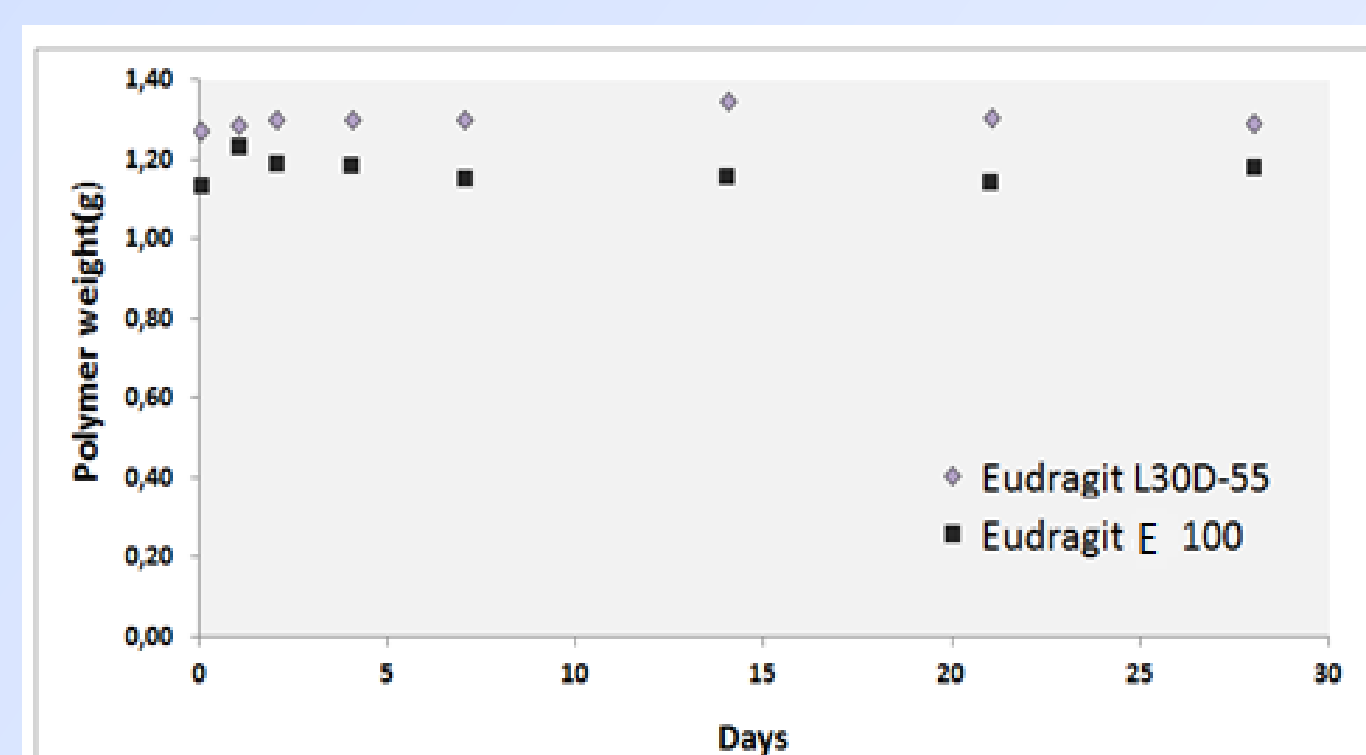


Figura 1. Capacidade de inchamento dos polímeros.

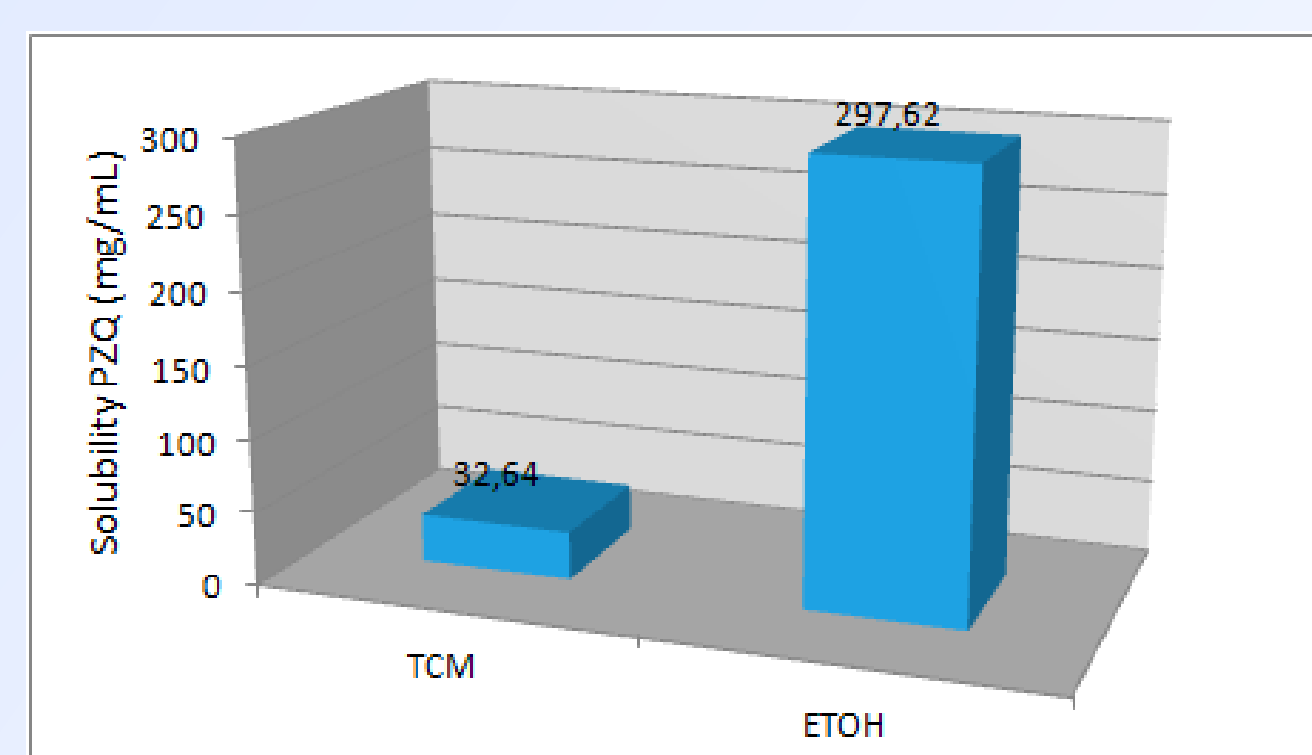


Figura 2. Solubilidade do PZQ a 37°C

As películas formadas a partir dos polímeros Eudragit E 100 e L30D-55 mantiveram o peso constante, o que comprova a capacidade de ambos os polímeros de resistirem intactos a presença do núcleo oleoso. Em relação à solubilidade do fármaco nos óleos, altos valores de solubilidade foram obtidos, como já era de se esperar por o fármaco apresentar características lipofílicas.

Caracterização dos pós

Inicialmente, os pós obtidos pelo processo de spray-drying foram caracterizados conforme o teor e a taxa de associação, como podemos observar através da tabela 1.

Formulação	Teor (mg/g)	Taxa de associação (%)
MC E100	58,42	65,31
SD E100	84,36	70,24
MC L30D	60,19	61,14
SD L30D	80,48	89,59

Em seguida, foi realizada a distribuição de tamanho de partícula, a Figura 3 mostra os valores e gráficos para as quatro formulações desenvolvidas.

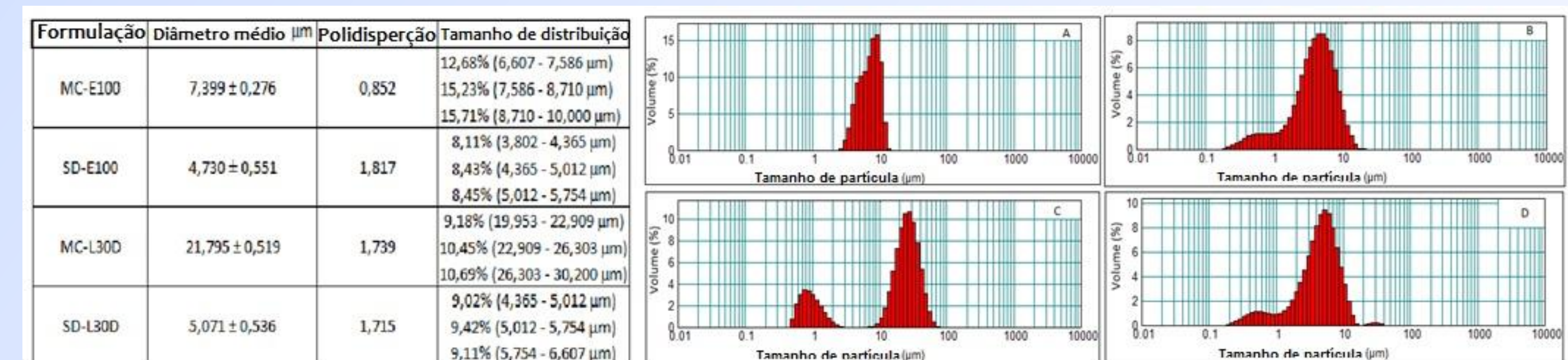


Figura 3. Distribuição do tamanho de partículas por Mastersize®: MC-E100 (A); SD-E100 (B); MC-L30D (C); SD-L30D (D)

O tamanho das micropartículas e a morfologia foram avaliadas por MEV, as fotomicrografias de MC-E100, E100-SD, MC-L30D e SD-L30D estão mostradas

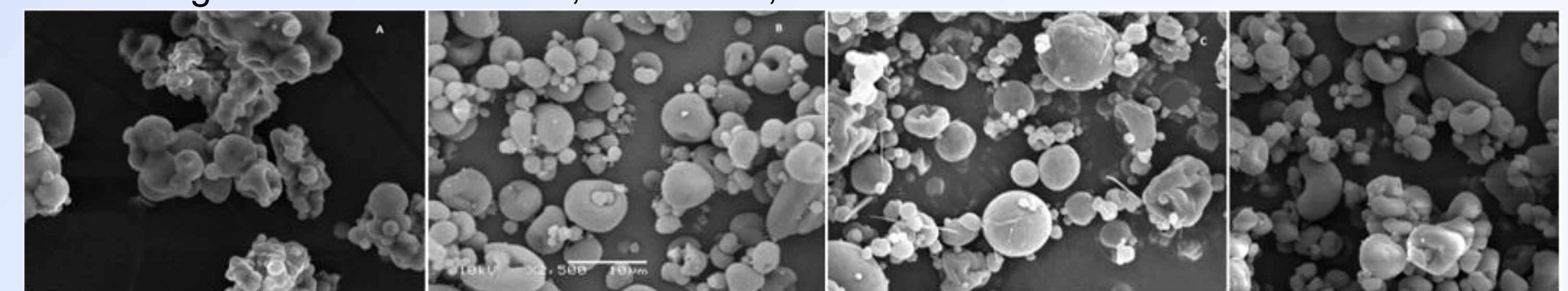


Figura 4. Fotomicrografias das microcápsulas e dispersão sólida por MEV: MC-E100 (A); SD-E100 (B); MC-L30D (C); SD-L30D (D)

A liberação *in vitro*, foi realizada em 500 mL de tampão fosfato pH 6,8 e ácido clorídrico 0,1 M, mantida a 37°C , o aparato escolhido foi pá a uma velocidade de agitação de 50 rpm, durante 3 horas. Os perfis de liberação de cada uma das formulações estão mostrados na figura 5.

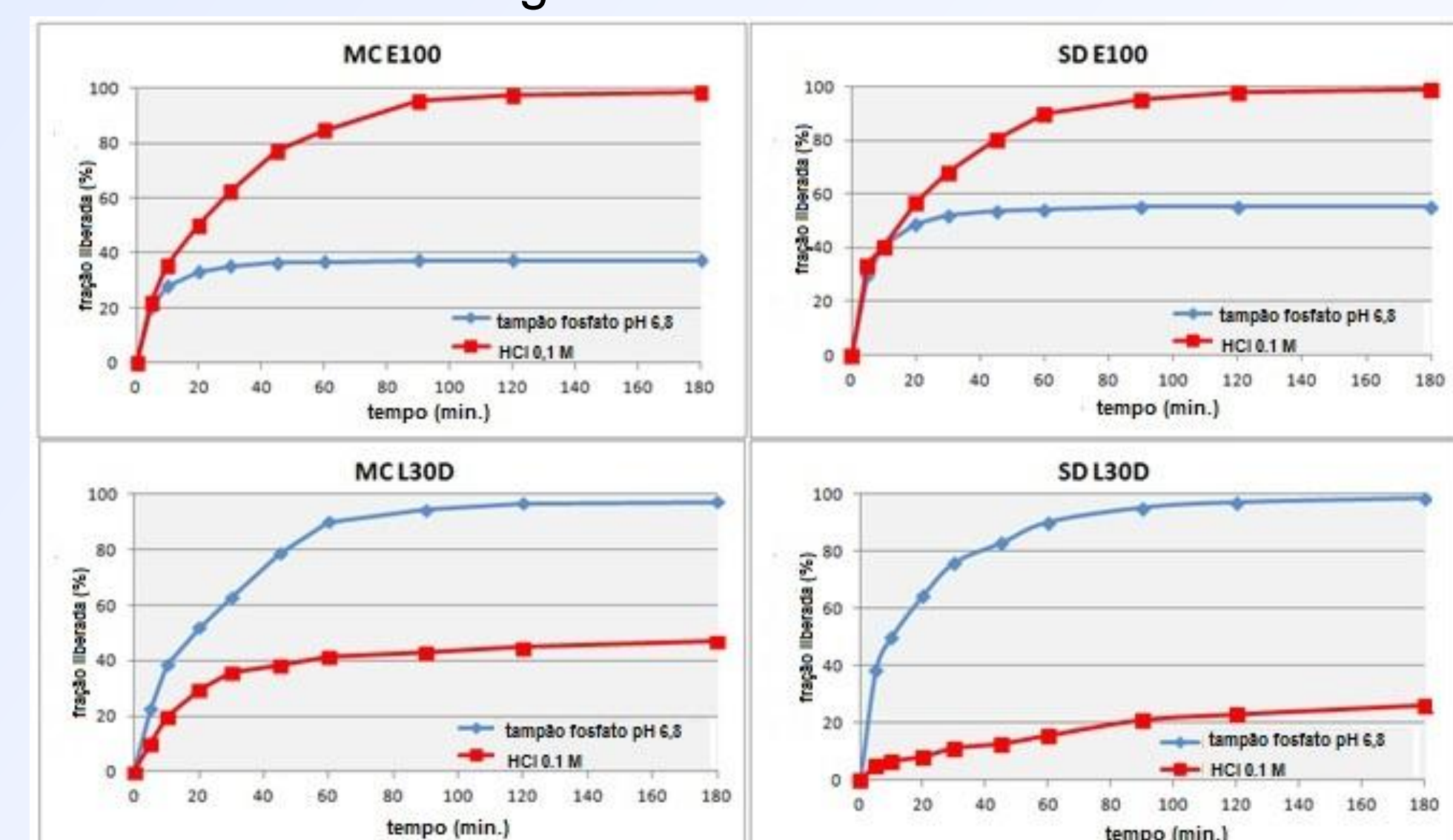


Figura 5. Perfil de liberação do PZQ das micropartículas em tampão fosfato pH 6,8 e HCl 0,1 M.

De acordo com os resultados, pode-se observar que quanto ao teor e taxa de associação, obteve-se valores menores para as microcápsulas em relação às dispersões sólidas, possivelmente devido à necessidade do fármaco estar completamente dissolvido no óleo. O ensaio de distribuição de tamanho de partículas para todas as formulações apresentaram partículas com tamanho micrométrico e índices de polidispersão relativamente baixos, o que mostra a baixa presença de outras populações de partículas. Já para a formulação contendo MC L30D foi observado um tamanho de partícula maior em relação as demais formulações, possivelmente devido à ocorrência de uma agregação entre as partículas de pó. As fotomicrografias das microcápsulas obtidas por MEV evidenciaram estruturas esféricas claramente definidas. Já para as dispersões sólidas, pode-se observar estruturas na "forma de hemácias", possivelmente devido à ausência do núcleo oleoso. Para a formulação MC L30D 55 também é possível observar a presença de cristais de fármaco. Os perfis de liberação *in vitro* mostram claramente a interferência do meio e do pH sob a forma de liberação da droga a partir das micropartículas, o que demonstra que as micropartículas formadas pelo polímero Eudragit E100 tem sua liberação de PZQ retardada quando em contato com o meio entérico e uma rápida liberação quando em meio ácido. O oposto acontece para as micropartículas formadas pelo polímero Eudragit L30D 55.

CONCLUSÕES

Micropartículas de PZQ foram obtidas com sucesso para todas as formulações secas por Spray Dryer, sendo a que contém o polímero Eudragit L30D-55 a mais promissora para se obter uma formulação com a capacidade de mascarar o sabor desagradável do medicamento. O trabalho está em andamento e testes complementares serão realizados para otimizar a formulação, de modo a propiciar o alcance dos objetivos propostos.