

Marina da Silva Pinhatti, Nádia Maria Volpato
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, promovendo, além da integridade das formulações, o mascaramento do sabor, mesmo quando o produto for redisperso em um veículo aquoso.

OBJETIVOS

Desenvolver e realizar a caracterização físico-química dos sistemas microparticulados (microcápsulas e dispersões sólidas) contendo PZQ, obtidos através da técnica de spray-drying e avaliar os perfis de liberação *in vitro* para escolha dos melhores parâmetros de formulação e de processo, para inclusão 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 Farmacopeia Brasileira. A matéria-prima, PZQ, foi gentilmente fornecida pelo laboratório Farmanguinhos 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 local.

Desenvolvimento das formulações

De acordo com os objetivos do estudo, dois tipos de formulações foram desenvolvidas:

- **microcápsulas e dispersões sólidas com Eudragit E100** (MC-E100 e DS-E100), um polímero pH dependente (liberação em pH inferior a 5,0)
- **microcápsulas e dispersões sólidas com 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, é vertida 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 fármaco/polímero, avaliação da capacidade de redispersão dos pós, análise térmica (DSC), microscopia eletrônica de varredura e liberação *in vitro*.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

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
DS E100	84,36	70,24
MC L30D	60,19	61,14
DS L30D	80,48	89,59

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

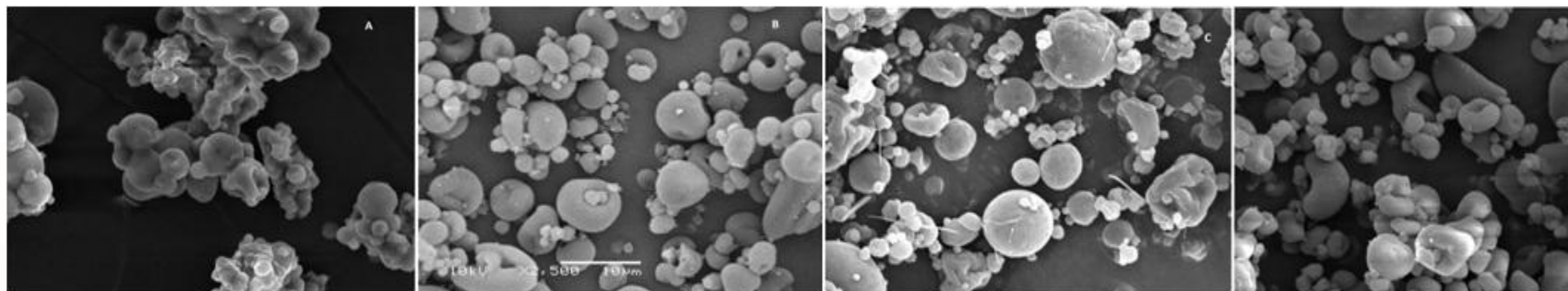


Figura 1. Fotomicrografias das microcápsulas e dispersão sólida por MEV: MC-E100 (A); DS-E100 (B); MC-L30D (C); DS-L30D (D)

Para a avaliação da capacidade de redispersão dos pós, foi empregada via úmida: para as formulações contendo polímero E100, utilizou-se tampão pH 6,8 e para as formulações contendo polímero L30D-55, empregou-se HCl 0,01M, com auxílio de um analisador de partículas Mastersize® 2000.

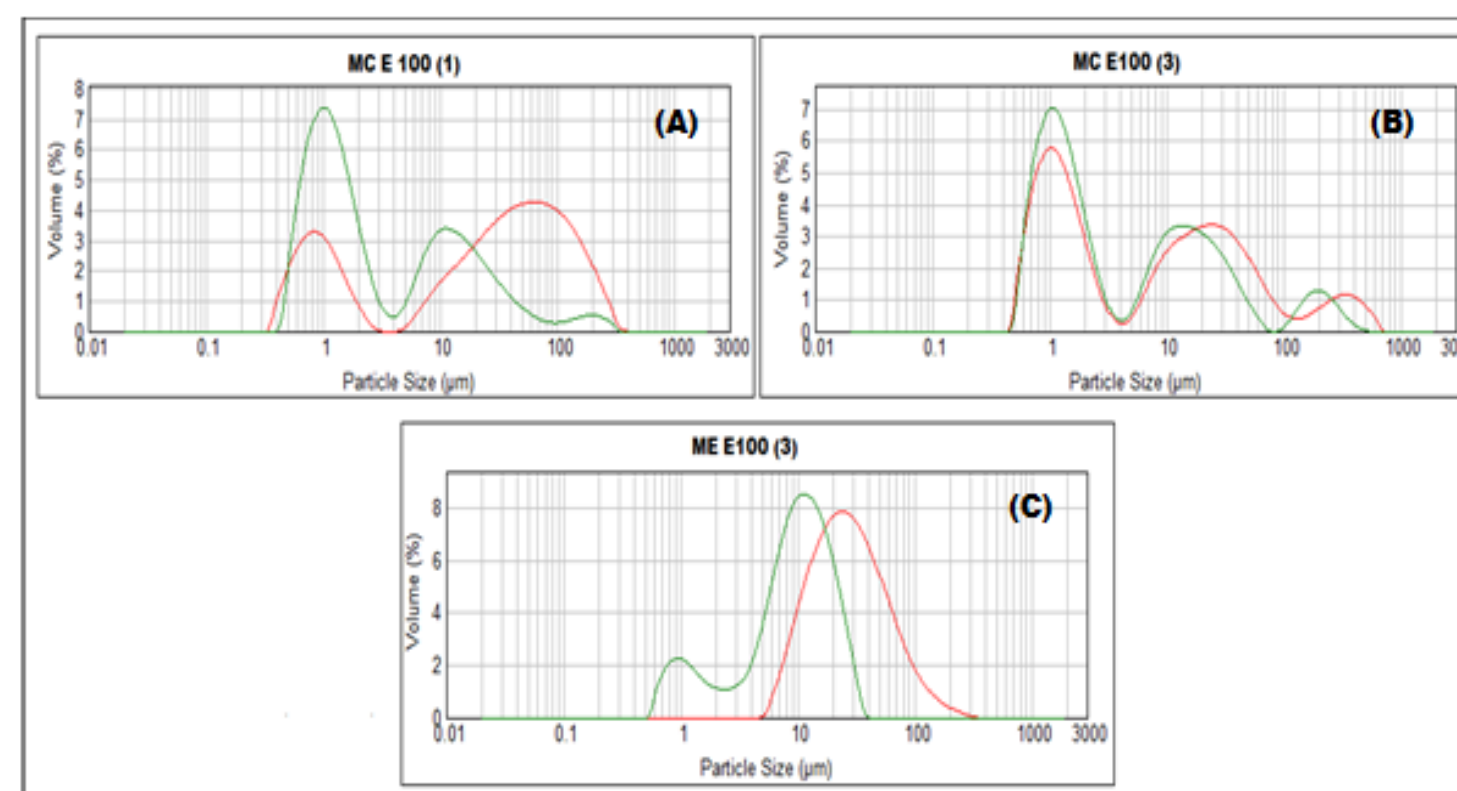


Figura 2. Distribuição do tamanho de partícula (µm) por volume (%) das formulações contendo o polímero Eudragit E100. (A) MC E100 (1), (B) MC E100 (3), (C) DS E100 (3).

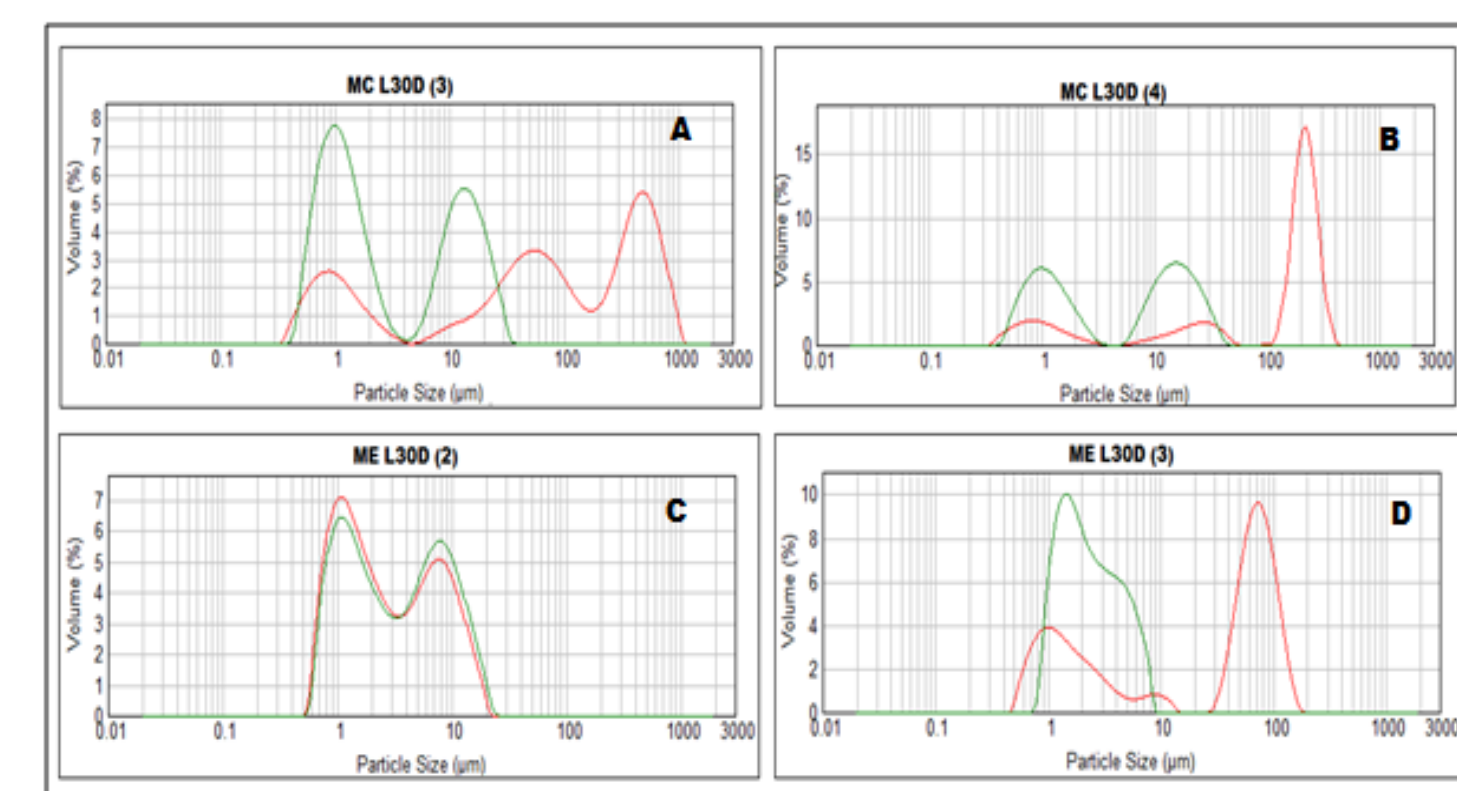


Figura 3. Distribuição do tamanho de partícula (µm) por volume (%) das formulações contendo o polímero Eudragit L30D 55. (A) MC L30D (3), (B) MC L30D (4), (C) DS L30D (2), (D) DS L30D (3).

As análises por calorimetria diferencial exploratória (DSC) foram realizadas em calorímetro Shimadzu modelo DSC-60, com objetivo de avaliar a cristalinidade, identificar possíveis modificações na estrutura das micropartículas e descobrir a forma de distribuição do ativo nas mesmas.

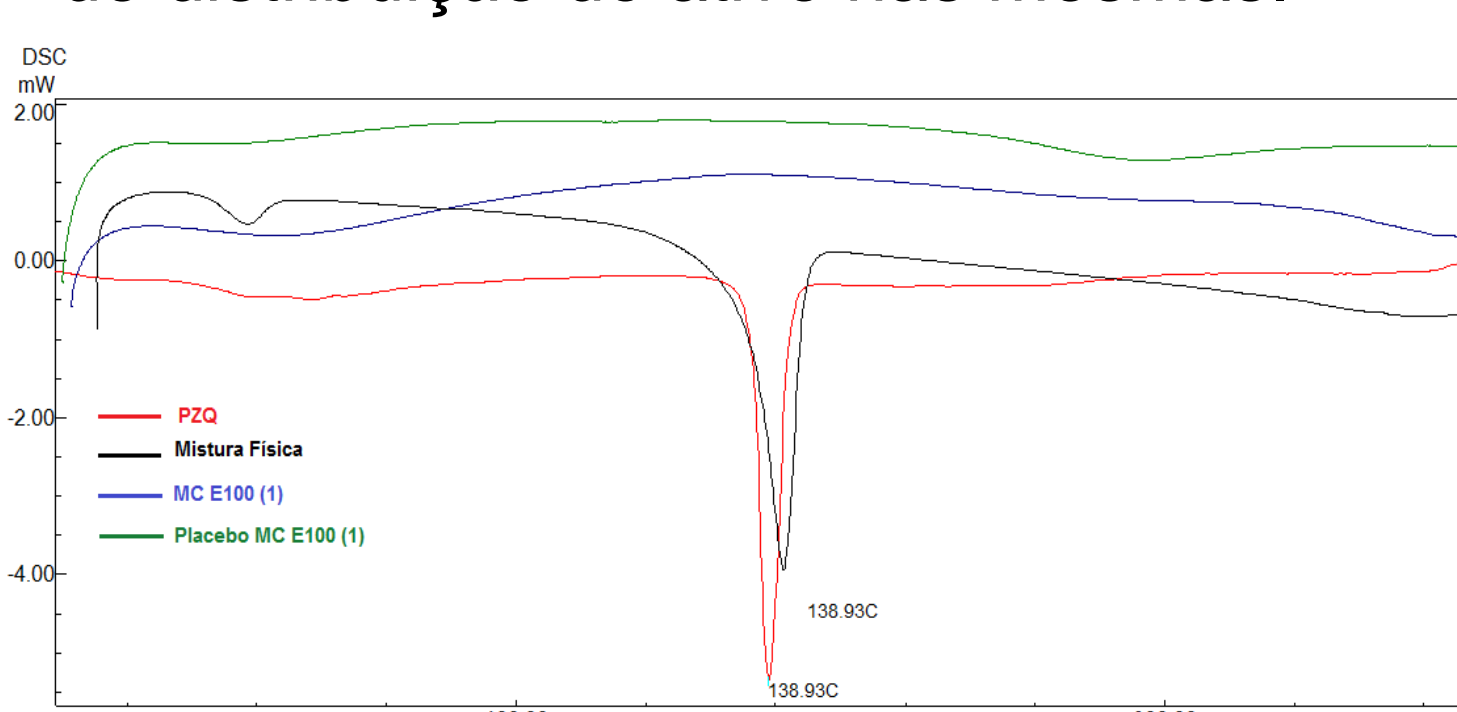


Figura 4. Curvas de DSC. PZQ na forma livre; mistura física dos constituintes da formulação; MC E100 (1) e placebo MC E100 (1).

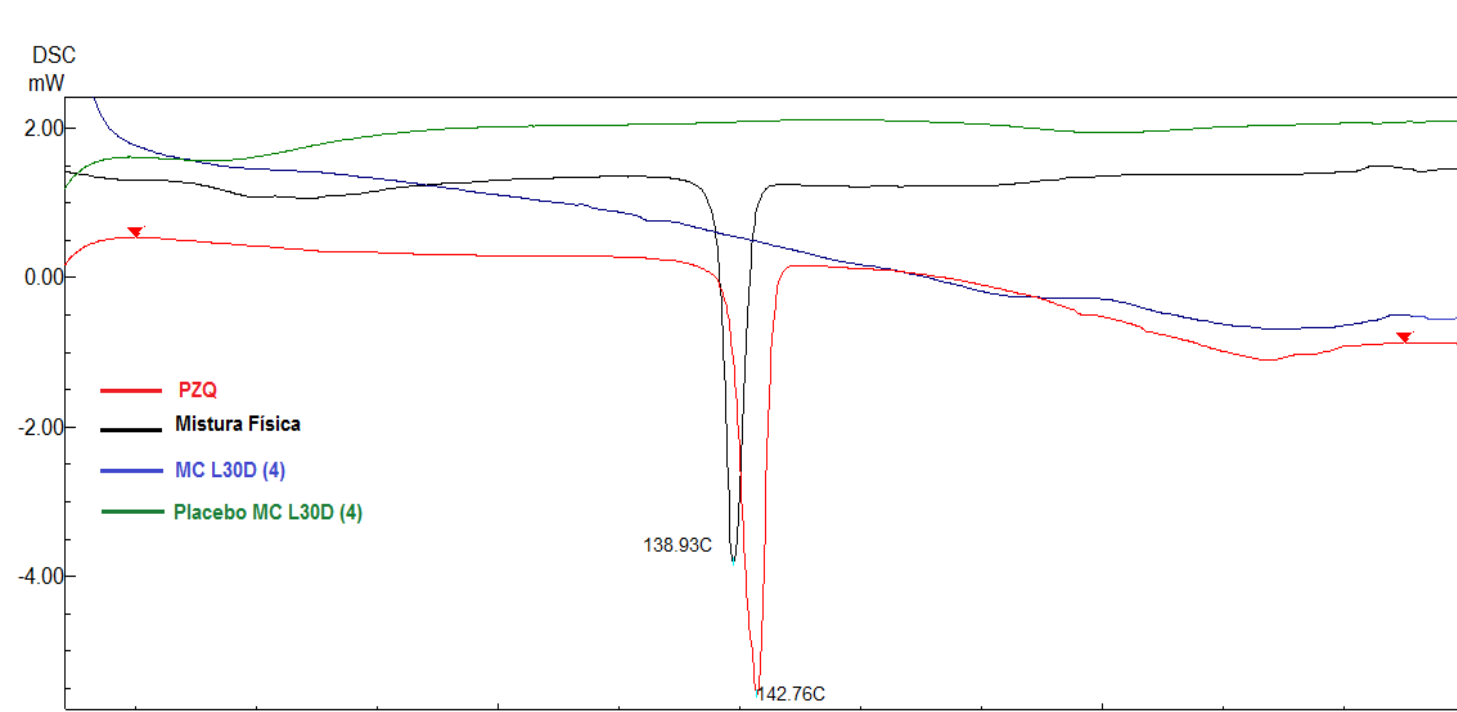


Figura 5. Curvas de DSC. PZQ na forma livre; mistura física dos constituintes da formulação; MC L30D (4) e placebo MC L30D (4).

Avaliou-se a liberação do PZQ, a partir da matriz polimérica em meios de dissolução com relevância fisiológica e meios que indicassem o grau de solubilização do PZQ quando redisperso. Neste contexto, foram empregados os meios: *tampão fosfato de potássio pH 6,8 para formulações contendo o polímero E100 e ácido clorídrico 0,1M para formulações contendo o polímero L30D-55*. Os perfis de liberação de cada uma das formulações estão mostrados nas figuras 6 e 7.

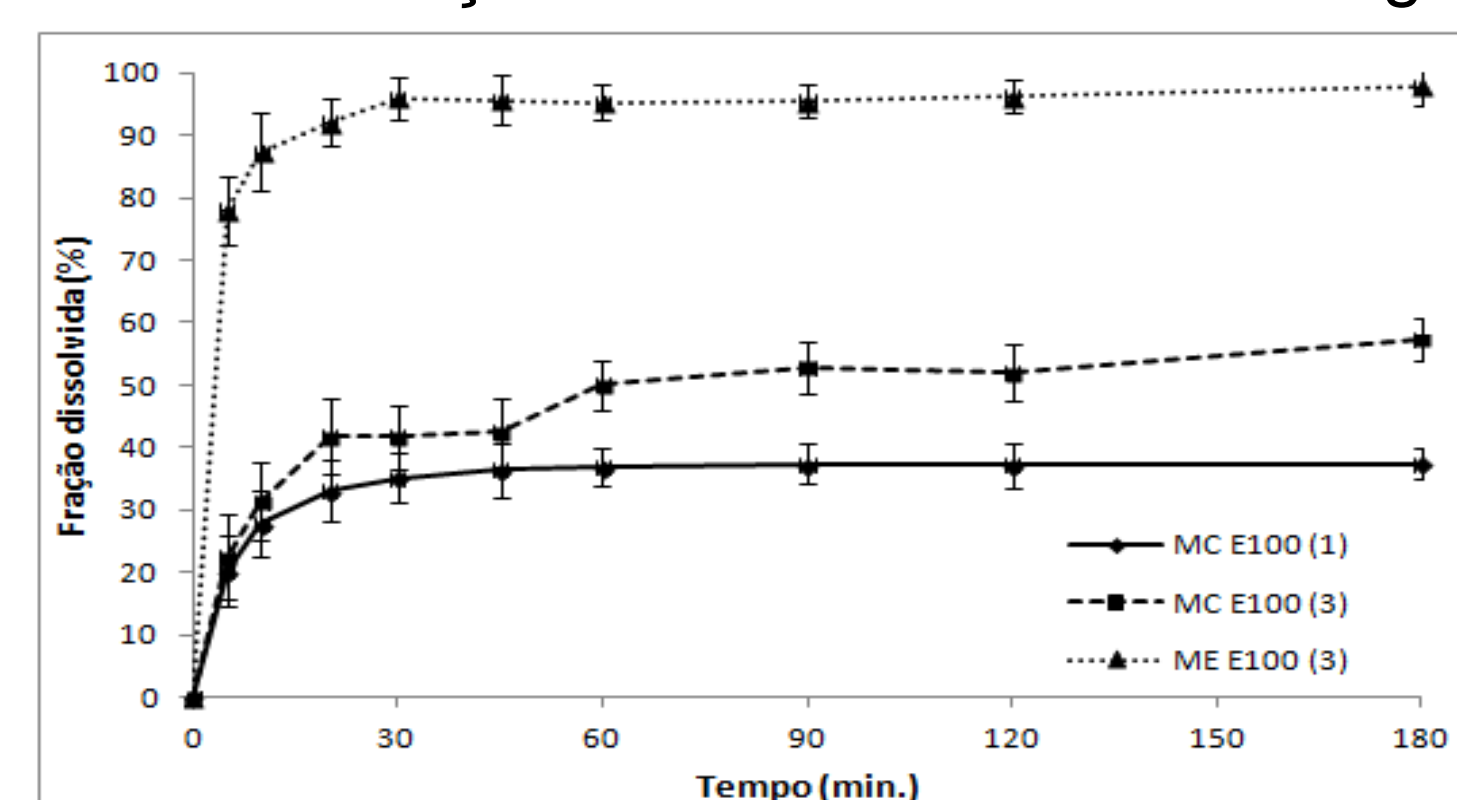


Figura 6. Perfis de liberação do PZQ a partir das micropartículas revestidas com polímero Eudragit E100 em tampão fosfato pH 6,8. Formulações MC E100 (1) e (3) e DS E100 (3).

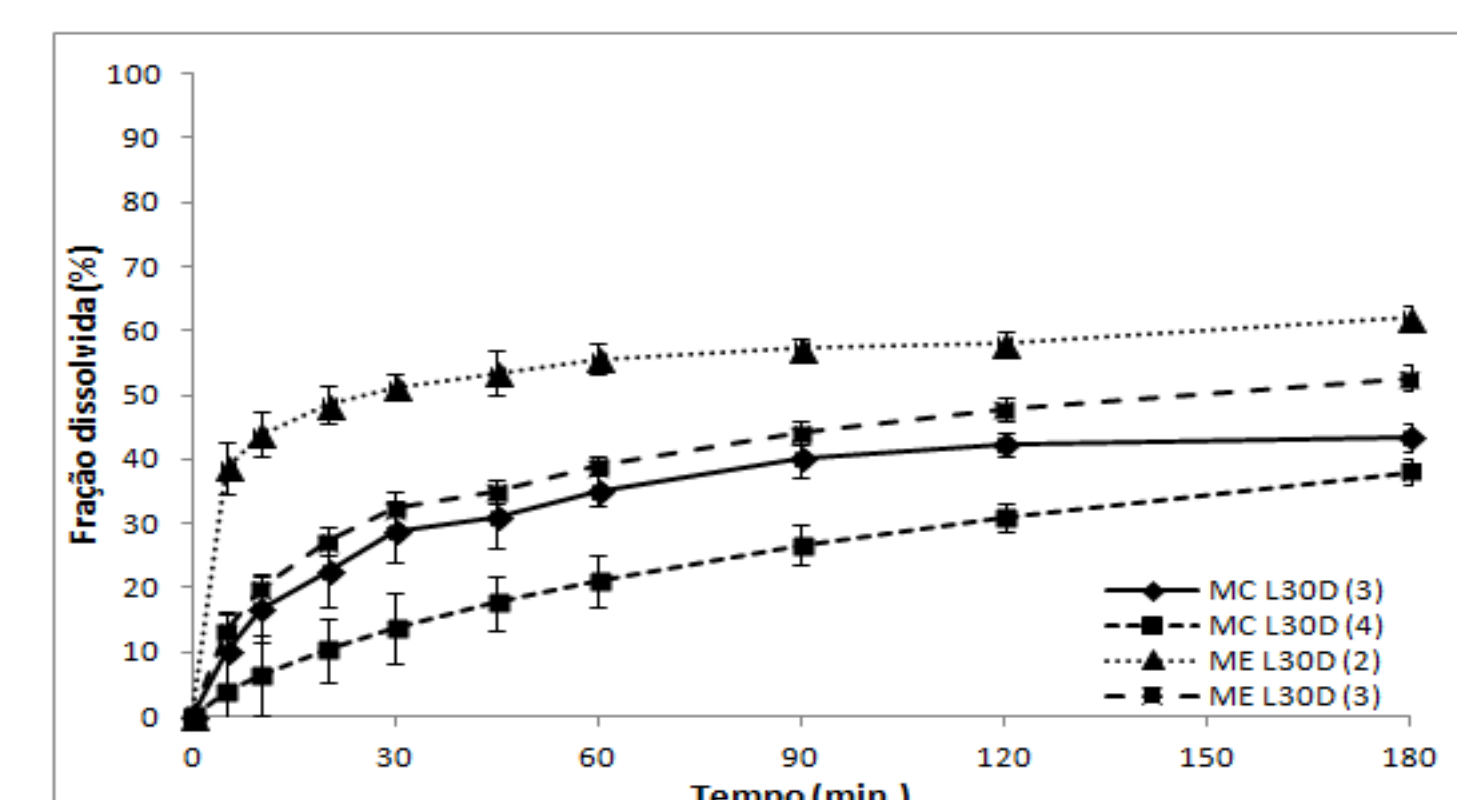


Figura 7. Perfis de liberação do PZQ a partir das micropartículas revestidas com polímero Eudragit L30D 55 em HCl 0,1M.. Formulações MC L30D (3) e (4) e DS L30D (2) e (3).

De acordo com os resultados, pode-se dizer que quanto ao teor e taxa de associação, obtiveram-se valores menores para as microcápsulas em relação às dispersões sólidas, possivelmente devido à necessidade do fármaco estar completamente dissolvida no óleo. 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 alguns cristais de fármaco. Em relação a redispersão dos pós, para cada uma das formulações testadas, as micropartículas tendem a retornar ao seu tamanho inicial nos primeiros minutos de teste. A mesma situação ocorre para o adjuvante de secagem, neste caso o dióxido de silício, que não se solubiliza e sim se redispersa no meio. De acordo com as análises de DSC, a curva para o PZQ na forma pura demonstra um acentuado pico endotérmico que corresponde ao ponto de fusão a 139 °C, indicando a sua natureza cristalina. Já as curvas dos polímeros E100 e L30D-55, na sua forma pura, exibem um evento endotérmico, referente ao pico que sugere a transição vítrea, portanto, o processo de microencapsulação não afeta a estrutura do polímero. Os perfis de liberação *in vitro* mostram claramente a influência do meio e do pH sob a forma de liberação do PZQ a partir das micropartículas, sendo que as formulações contendo DS apresentaram uma liberação de quase 90% de PZQ nos primeiros 10 minutos (retenção de apenas 10% às microestruturas), um valor extremamente elevado, já que o objetivo é justamente o contrário, liberar a menor quantidade de fármaco possível no meio. No entanto, a formulação contendo a MC a partir do polímero L30D apresentou uma liberação limitada, durante as 3 horas de estudo, reteve associado às partículas, mais de 80% do fármaco, o que comprova a eficiência de encapsulação. Esta MC, quando em suspensão em um meio adequado, não favoreceria o contato do PZQ com as papilas gustativas.

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 ser vinculada à forma farmacêutica pó de preparação extemporânea, com o objetivo de mascaramento de sabor do PZQ. A formulação selecionada será acrescida de adjuvantes edulcorantes, flavorizantes e tamponantes e mantida em estudo de estabilidade acelerado por um período de 6 meses para a finalização do projeto.