

11º CONGRESSO BRASILEIRO DE POLÍMEROS

16 a 20 de Outubro de 2011
Campos do Jordão - SP



AVALIAÇÃO DA INTERAÇÃO FÁRMACO POLÍMERO EM NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS DE PMMA COM PRAZIQUANTEL ENCAPSULADO

Laís B. da Fonseca^{1,2*}, Leticia de Sá F. V. da Silva², Rafael C. Seiceira², Nadia M. Volpato³, Márcio Nele⁴, José Carlos Pinto¹

1* - Programa de Engenharia Química/COPPE, Universidade Federal do Rio de Janeiro - Cidade Universitária Rio de Janeiro - RJ - lfonseca@fiocruz.br

2 - Farmanguinhos - FIOCRUZ - Rio de Janeiro-RJ

3 - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Faculdade de Farmácia - Porto Alegre - RG

4 - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Departamento de Engenharia Química/Escola de Química - Rio de Janeiro - RJ

Resumo: Preparação e avaliação de nanopartículas com praziquantel encapsulado obtidas pela técnica de polimerização em miniemulsão. Caracterização por análise térmica, espectroscopia de infra-vermelho, distribuição de tamanho de partícula e taxa de encapsulamento objetivando a avaliação do estado do fármaco dentro da nanopartícula. A taxa de encapsulação foi adequada bem como a distribuição do tamanho de partícula. Os métodos de Calorimetria Exploratória Diferencial e espectrometria de infra-vermelho demonstraram que o fármaco encontra-se disperso na matriz polimérica das nanopartículas.

Palavras-chave: nanopartículas poliméricas, caracterização, praziquantel

Evaluation of drug interaction of polymeric PMMA nanoparticles with praziquantel loaded

Abstract: Preparation and evaluation of praziquantel loaded nanoparticles obtained by miniemulsion polymerization. Characterization by thermal analysis, infrared spectroscopy, particle size distribution and encapsulation rate aiming at assessing the state of the drug inside the nanoparticles. The encapsulation rate was adequate and the distribution of particle size. The methods of Differential Scanning Calorimetry and infra-red spectrometry showed that the drug is dispersed in the polymer matrix of nanoparticles.

Keywords: polymeric nanoparticles, characterization, praziquantel

Introdução

O praziquantel (PZQ) foi escolhido como fármaco modelo por ser de classe II no sistema de classificação biofarmacêutica ou seja apresenta baixa solubilidade e alta permeabilidade pelas membranas do trato gastrointestinal [1]. É um anti-helmíntico de amplo espectro, sendo o fármaco de escolha no tratamento da esquistossomose, estando na lista de fármacos essenciais da Organização Mundial de Saúde [2, 3].

Atualmente a área de nanotecnologia tem recebido grandes investimentos por partes das indústrias farmacêuticas por ser promissora para o desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos para diferentes usos, como o uso oral, injetáveis, transdérmicos, dentre outros. As nanopartículas poliméricas também vêm sendo empregadas para estabilização de fármacos, proteínas e DNA

recombinante e, como ferramenta para formulação de formas farmacêuticas para liberação modificada [4, 5].

O uso de sistemas multiparticulados pode ser benéfico para os tratamentos, pois permite uma rápida e uniforme distribuição do fármaco pela superfície do intestino, diminuindo a variação na absorção [6]. Esse fato é de grande relevância fisiológica, pois as partículas podem ficar menos sujeitas à degradação pelo pH ácido, além de aumentar o tempo de meia vida de fármacos que são rapidamente metabolizados ou excretados como demonstrado por FERRUTI em 1981 [7]. A aplicação deste tipo de tecnologia tem como objetivos principais aumentar a eficácia de diversos tratamentos, pois permite uma distribuição rápida e uniforme pelo trato gastrointestinal (TGI), apresentar menor variação na biodisponibilidade, diminuir os efeitos colaterais encontrados nos métodos convencionais, reduzir o risco de desestabilização do fármaco, propiciar maior reprodutibilidade de dose, diminuir o número de fármacos usados para o tratamento de uma doença e dispensar modos de aplicação nos quais é exigida qualificação profissional [8, 9].

Dentro desse contexto a estabilidade desses sistemas é de grande relevância uma vez que a composição de cada formulação, associação fármaco-polímero, envolve muitas vezes interações físico-químicas entre os componentes, principalmente entre o material a ser encapsulado e o polímero [10].

Experimental

Materials

Os materiais empregados nas reações foram: metacrilato de metila (MMA) da Vetec, peróxido dissulfato de potássio da Vetec, lauril sulfato de sódio da Vetec, vaselina da Isofar, bicarbonato de sódio da Vetec e praziquantel. Todos os materiais foram usados como recebidos. A água empregada nas reações foi água destilada.

Síntese das Nanopartículas

As nanopartículas de PMMA com PZQ foram preparadas pela técnica de polimerização em miniemulsão. Dessa forma preparou-se duas fases, uma orgânica onde foram misturados o PZQ e o monômero na presença e ausência de vaselina e uma aquosa composta por água, lauril sulfato de sódio e bicarbonato de sódio previamente diluídos. Em seguida, a fase orgânica foi vertida na aquosa e o sistema foi mantido sob agitação por 10 minutos. As misturas obtidas foram, imediatamente, levadas ao homogeneizador de alta pressão APLAB-10 / 1.000 Bar da Artepeças, numa pressão de 600 bar onde permaneceram por 15 minutos. Após a etapa de homogeneização, a emulsão foi levada ao reator, onde foi adicionado o iniciador, peróxido dissulfato de potássio, para

iniciar a reação de polimerização. O reator foi mantido a 90°C sob agitação de 1000 rpm por 120 minutos. As emulsões obtidas foram posteriormente submetidas ao processo de liofilização para secagem e obtenção das nanopartículas.

Caracterização das Nanopartículas

A taxa de encapsulamento do PZQ nas nanopartículas foi avaliada por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) em cromatógrafo Merck - ELITE LaChrom. As amostras foram devidamente diluídas em metanol, as condições cromatográficas foram: coluna C18, (4 mm x 25 cm, 10µm), fase móvel acetonitrila : água (50:50), fluxo de 1,5 mL/min e detector de ultravioleta em 210 nm. As análises de tamanho de partícula foram realizadas por espalhamento dinâmico de luz em um equipamento Zetasizer – Malvern. As emulsões foram diluídas adequadamente em água ultra pura previamente filtrada em membrana de 0,45µm.

Estudos de Interação Fármaco-Polímero

A análise de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) foi empregada com o objetivo de demonstrar se realmente ocorreu alguma interação fármaco – polímero e se o PZQ foi realmente incorporado nas nanopartículas. As análises foram realizadas em equipamento DSC 1822e da Mettler Toledo. As amostras, em torno de 3 mg, foram submetidas a uma faixa de aquecimento de 25 a 200°C com taxa de aquecimento de 10°C/min em cadinho de alumínio com tampa furada. Nitrogênio foi utilizado como gás de arraste numa vazão de 80 mL/min. As curvas de DSC realizadas para as amostras que continham as nanopartículas, foram comparadas com aquelas obtidas para as amostras branco (produzidas da mesma forma mas sem o PZQ) ou seja, do polímero (PMMA) e do polímero com vaselina (PMMA com vaselina), do PZQ puro e das misturas físicas (MF) na proporção 1:1 entre o fármaco e os brancos.

A espectrofotometria de infravermelho (IR) também foi empregada por ser uma ferramenta poderosa na avaliação das interações químicas que possam ocorrer entre o polímero e o fármaco [11, 12]. Foram preparadas amostras das nanopartículas com praziquantel, das nanopartículas sem o fármaco, do ativo e das misturas físicas (1:1), entre o PZQ e o polímero. As amostras foram dispersas em brometo de potássio e levadas ao espectrofotômetro de infravermelho da Shimadzu modelo IRPrestige-21, onde foi realizada varredura do espectro entre 500 e 4000 cm⁻¹ por reflectância difusa.

Resultados e Discussão

As nanopartículas obtidas apresentaram uma taxa de encapsulamento em torno de 80%. Todas as reações apresentaram distribuição unimodal de tamanho de partícula inferior a 100nm com baixo

índice de polidispersão conforme apresentado na Tabela 1. Segundo a literatura, a natureza do óleo influencia o diâmetro das partículas devido às diferenças de viscosidade, tensão interfacial e hidrofobicidade [13, 14]. Entretanto, as amostras preparadas no homogeneizador de alta pressão com ou sem óleo não apresentaram diferenças significativas na distribuição do tamanho médio das partícula.

Tabela 1 - Diâmetro médio das nanopartículas

Amostras (n=3)	Tamanho médio (nm)	PdI*
PMMA+PZQ+Óleo	60,23	0,34
PMMA+PZQ	54,53	0,118

*PdI - Índice de polidispersão

Nas curvas obtidas da análise de DSC, Figura 1, pode-se evidenciar na curva do PZQ o pico da transição endotérmica (fusão) em aproximadamente 143°C. Esse pico foi observado tanto na amostra do PZQ (1) quanto nas amostras das misturas físicas; entre o PMMA (branco) e o PZQ (5) e o PMMA com vaselina (branco) e o fármaco (6). Nas misturas físicas a menor intensidade da faixa de fusão do PZQ ocorre em função de se ter uma menor massa do ativo presente. O abaixamento da faixa de fusão (deslocamento a esquerda) e o alargamento do pico de fusão do PZQ na mistura é esperado, pois nesse sistema o PMMA se comporta como um “contaminante”, mostrando que o PZQ não está puro. Esse fato é evidenciado através da comparação entre as entalpias de fusão, da curva teórica ($\Delta H_f = 51,12 \text{ J/g}$) com o resultado experimental obtido com a mistura física ($\Delta H_f = 52,00 \text{ J/g}$), conforme apresentado na Figura 2. Esse resultado comprova que não há interação química do PZQ com o polímero PMMA na mistura física. Nas amostras PMMA (2), PMMA com vaselina (3) e vaselina livre (4) não se observou nenhum evento endotérmico na faixa do PZQ. As nanopartículas (7-13) derivadas das reações em miniemulsão não apresentaram a transição endotérmica característica do PZQ demonstrando que o fármaco não está presente como uma fase distinta, mas sim como uma solução diluída na matriz polimérica.

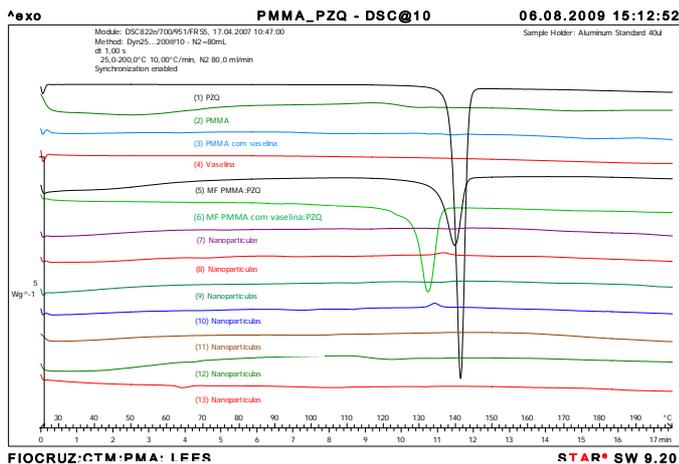


Figura 1– Curvas DSC

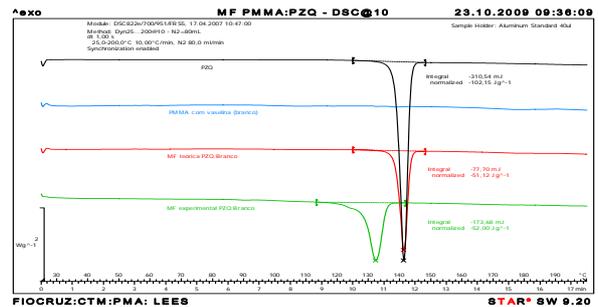


Figura 2–Entalpias de fusão do PZQ, da MF teórica entre o PZQ e as nanopartículas sem o fármaco e da MF experimental entre o PZQ e as nanopartículas vazias.

As análises de infravermelho estão expostas na Figura 3, observou-se que o espectro da amostra do PZQ puro apresentou como picos principais os grupamentos funcionais da molécula, são eles $-C=O$ ($\sim 1630\text{ cm}^{-1}$); $-C-N$ ($1000 - 1350\text{ cm}^{-1}$); anel aromático ($\sim 1630\text{ cm}^{-1}$) e $-CH$, $-CH_2$, $-CH_3$ ($2900-3000\text{ cm}^{-1}$). Tanto a amostra do PMMA puro quanto a do PMMA com vaselina foram idênticas apresentando como picos principais $O-CH_3$ ($2850-2815\text{ cm}^{-1}$); $-C=O$ ($1650-1790\text{ cm}^{-1}$); $-CH_3$ ($1430-1470\text{ cm}^{-1}$) [15]. As nanopartículas com PZQ absorveram praticamente nas mesmas bandas que o polímero PMMA puro demonstrando que a estrutura química da superfície das nanopartículas é semelhante a do PMMA. O espectro das nanopartículas apresentaram sinais do fármaco mostrando mais uma vez a incorporação do PZQ na matriz polimérica Assim como MAINARDES *et al.* [12] este estudo indica que não ocorreu interação molecular entre o polímero e o fármaco em questão.

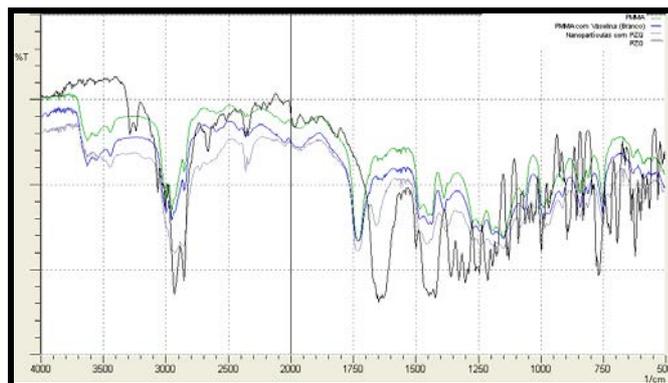


Figura 3–Espectro de infravermelho

Conclusões

De acordo com os resultados observou-se uma incorporação adequada do praziquantel. A distribuição de tamanho de partícula se mostrou uniforme apresentando baixo índice de

polidispersão, em torno de 0,3. Os resultados dos métodos termoanalíticos e espectrais empregados no trabalho mostraram que o PZQ encontra-se disperso na matriz polimérica e que não há interação química entre o fármaco e o polímero.

Agradecimentos

Ao Laboratórios LEES de Farmanguinhos/Fiocruz pela realização das análises de DSC.

Referências Bibliográficas

1. M. Lindenberg; S. Koop; J. B. Dressman *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2004, 58, 265.
2. OMS *Preventive Chemotherapy in Human Helminthiasis*. 2006, 1.
3. M. Taylor *Bulletin of the World Health Organization*. 2006, 86, 738.
4. P. O'Donnell; G. Vieira-Junior; M. Chaves; F. Almeida; M. Florêncio; R. C. P. Lima Jr; R. M. Silva; F. A. Santos; V. S. Rao *Pharmacological Research*. 2004, 49, 105. Y. Yamagata; M. Misaki; T. Kurokawa; K. Taira; S. Takada *International Journal of Pharmaceutics*. 2003, 251, 133.
5. Y. Yamagata; M. Misaki; T. Kurokawa; K. Taira; S. Takada *International Journal of Pharmaceutics*. 2003, 251, 133.
6. G. Becket; L. J. Schep; M. Y. Tan *International Journal of Pharmaceutics*. 1999, 179, 65.
7. P. Ferruti *Makromol. chem.* 1981, 5, 1.
8. S. Y. Lin; Y. H. Kao *Pharmaceutical Research*. 1991, 8, 919.
9. K. E. Uhrich; S. M. Cannizzaro; R. S. Langer; K. M. Shakesheff *Chem. Rev.* 1999, 99, 3181.
10. S.R Schaffazick; A. R. Pohlmann; L. L. Freitas; S. S. Guterres *Acta Farmacêutica Bonaerense*. 2002, 21, 99.
11. F. Gamisans; F. Lacoulonche; A. Chauvet; M. Espina; M. L. Garcia; M. A. Egea *International Journal of Pharmaceutics*. 1999, 179, 37.
12. R. M. Mainardes, M. P. D. Gremião, R. C. Evangelista *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 2006, 42, 523.
13. V. C. F. Mosqueira; P. Legrand; H. Pinto-Alphandary; F. Puisieux; G. Barrat *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2000, 89, 614.
14. S.R Schaffazick; S. S. Guterres; L. L. Freitas; A. R. Pohlmann *Química Nova*. 2003, 26, 726.
15. E. Pretsch; T. Clerc; J. Seibl; W. Simon in *Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds*, Ed.; Springer-Verlag, 1989, 15-280.