

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
Campus de Araraquara

DESENVOLVIMENTO DE HIDROGÉIS DE DEXTRANO CONTENDO  
PRAZIQUANTEL

**Flávio dos Santos Campos**

ORIENTADORA: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Palmira Daflon Gremião  
CO-ORIENTADORA: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Adélia Emilia de Almeida

ARARAQUARA

2009

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
Campus de Araraquara

DESENVOLVIMENTO DE HIDROGÉIS DE DEXTRANO  
CONTENDO PRAZIQUANTEL

**Flávio dos Santos Campos**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

ORIENTADORA: Profa. Dra. Maria Palmira Daflon Gremião  
CO-ORIENTADORA: Profa. Dra. Adélia Emilia de Almeida

ARARAQUARA

2009

### **Ficha Catalográfica**

Elaborada Pelo Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas  
UNESP – Campus de Araraquara

C198d Campos, Flávio dos Santos  
Desenvolvimento de hidrogéis de dextrano contendo praziquantel. /  
Flávio dos Santos Campos. – Araraquara, 2009.  
70 f.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista. “Júlio de  
Mesquita Filho”. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós  
Graduação em Ciências Farmacêuticas

Orientador: Maria Palmira Daflon Gremião

Co-orientador: Adélia Emília de Almeida

1. Esquistossomose. 2. Praziquantel. 3. Dextrano. 4. Hidrogel.  
I. Gremião, Maria Palmira Daflon, orient. II. Almeida, Adélia Emília de, co-  
orient. III. Título.

**CAPES: 40300005**

*Em memória de*  
*Iêda de Fátima Sousa Campos,*  
*minha amada mãe, que sempre acreditou em mim*  
*e me fez o Menino e o Homem que sou hoje.*  
*Pelo amor, carinho, dedicação e lições que me foram dadas*  
*ao longo de teu breve caminho.*

## ***Dedicatória***

---

*A Deus,*

*por ter abençoado e iluminado meus caminhos*

*e por ser a minha força para superar os momentos de dificuldade, de falta de fé e esperança*

*e me fazer acreditar que tudo posso n'Ele.*

*A todos que acreditaram em mim, me ensinaram, apoiaram e incentivaram a continuar lutando por*

*tudo aquilo que desejo:*

*Meu amado pai, José dos Santos Campos Filho, por ser o exemplo de homem, no qual eu me espelho;*

*pela paciência e fé depositada em mim e pelo amor que me foi dado.*

*Meu querido tio, Antônio Martins de Sousa, por ser um exemplo de homem, no qual também me*

*espelho e inspiro; por me ouvir nos momentos difíceis, pelos sábios conselhos oferecidos*

*e pelo amor, carinho e fé, que me foram ofertados.*

*Minha adorada tia, Maria Regina Martins de Sousa, por ter sido uma segunda mãe para mim e pelo*

*amor, carinho, fé e bons conselhos dados a mim.*

*Minha amada, Márcia Andrea Coutinho Mattos, por ser a razão e a força que movem as engrenagens*

*do meu ser, por ter surgido como um novo amanhecer nos dias de minha vida, pelos bons momentos*

*juntos e pelo amor e carinho incondicionais que me foram ofertados.*

*Minha orientadora, Maria Palmira Dafflon Gremião, pela paciência e confiança,*

*pelo exemplo de profissional que é, pelos conhecimentos adquiridos e por me ajudar no meu*

*crescimento profissional.*

## *Agradecimentos*

---

À minha co-orientadora , Adélia Emilia de Almeida, pela orientação e ajuda na realização dos experimentos e análises.

Ao amigo, Antônio Netto Junior, pela amizade, ouvidos e ajuda dada na elaboração desse manuscrito.

À amiga e aluna de iniciação científica, Samanta Mansano de Siqueira, pela ajuda e amizade dispensadas.

À amiga, Ana Luíza Ribeiro de Souza, pela amizade e ajuda dispensadas.

Às amigas Fernanda Kolenyak e Charlene Priscila Kiill, pela amizade e ajuda dispensadas.

À amiga Fernanda Mansano Carbinatto, pela sacada de última hora, amizade e incentivo.

Ao Instituto de Química da UNESP/Araraquara, em especial, ao amigo, Douglas Cassimiro Lopes e a prof. Dra. Marisa Spirandeli Crespi, pelo conhecimento adquirido, ajuda e sugestões oferecidas nos meus experimentos.

Ao professor Dr. Raul César Evangelista, pelas sugestões dadas no meu Exame de Qualificação.

Aos professores Marco Vinícius Chaud e Beatriz Stringhetti Ferreira Cury, pelas sugestões dadas na minha Defesa de Dissertação.

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara (UNESP), especialmente aos técnicos de Laboratório Margarete, Fátima, Osmar e Mateus, pela ajuda dada na realização de meus experimentos.

Às amigas, Andréia Fernanda da Silva Iocca e Fátima Aparecida da Silva Iocca, pela ajuda nos meus primeiros passos na pós-graduação e pela amizade e incentivo.

Ao amigo, Arnóbio Antônio da Silva Junior, pelo exemplo de profissional, eterna amizade, conselhos e incentivo.

## *Agradecimentos*

---

Ao amigo, Luís Vítor Silva do Sacramento, pela amizade, sábios conselhos e incentivo.

Ao amigo, Ademir Salvi Junior, pela amizade, incentivo, torcida e pelos momentos de descontração.

Aos amigos, Vinícius Arantes, Sueli, Isabel, pelos momentos de descontração vividos em Araraquara.

Aos amigos Guilherme, Rudy e Vinícius Pestana pela amizade, incentivo e ajuda na minha preparação para meu Exame de Qualificação e Defesa de Dissertação.

Aos amigos, Gustavo, Kelly, Fabrício, Priscileila, Flávia, Hilris, Cristina Franzini, Gisele, Mariana, Gabriela, Marcelo Hiene, Danilo, Leonardo Gorla, Marcelo, Flávio e Emerson.

*"A coisa mais bela que podemos vivenciar é o mistério.  
Ele é fonte fundamental de toda verdadeira arte e de toda ciência. Aquele que  
não o conhece e não mais se maravilha, paralisado em êxtase, é como se estivesse  
morto: seus olhos estão fechados.  
Eu quero saber como Deus pensa. Eu quero saber como Deus criou este mundo.  
Não estou interessado neste ou naquele fenômeno, no espectro deste ou daquele  
elemento. Eu quero conhecer os pensamentos Dele, o resto são detalhes."*

*Albert Einstein*

## SUMÁRIO

ABREVIATURAS .....	8
LISTA DE TABELAS .....	9
LISTA DE FIGURAS .....	10
RESUMO.....	11
ABSTRACT .....	13
1. Introdução.....	15
1.1. Praziquantel .....	18
1.2. Sistema de Liberação Controlada de Fármacos.....	22
1.3. Dextrano .....	24
1.4. Hidrogéis .....	26
2. Objetivos .....	30
3. Materiais e métodos.....	31
3.1. Materiais .....	31
3.1.1. Substâncias e reagentes .....	31
3.1.2. Equipamentos analíticos e acessórios.....	31
3.2. Metodologia.....	32
3.2.1. Seleção dos sistemas solventes utilizados na preparação dos hidrogéis.....	32
3.2.2. Preparação dos hidrogéis .....	33
3.2.3. Preparação das misturas físicas .....	33
3.2.4. Estudo de solubilidade.....	34
3.2.5. Caracterização das Amostras.....	34
3.2.6. Determinação Espectroscópica de Absorção na Região do Infravermelho..	35
3.2.7. Estudos de Calorimetria Exploratória Diferencial .....	35
3.2.8. Determinação do perfil de intumescimento .....	35
3.2.9. Teste de dissolução <i>in vitro</i> .....	36
4. Resultados e discussão .....	37
4.1. Seleção dos sistemas solventes utilizados na preparação dos hidrogéis.....	37
4.2. Estudos de solubilidade .....	40
4.3. Determinação Espectrofotoscópica de Absorção na Região do Infravermelho .....	44
4.4. Estudos de Calorimetria Exploratória Diferencial .....	50
4.5. Determinação do perfil de intumescimento .....	57
4.6. Teste de Dissolução <i>In Vitro</i> .....	59
5. Conclusão.....	62
6. Perspectivas.....	63
7. Referência bibliografica.....	64

---

## **ABREVIATURAS**

BCS – Biopharmaceutical Classification System

CLAE – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

DEX-148 – Dextrano 148 kDa

DEX-70 – Dextrano 70 kDa

DSC – Calorimetria Exploratória Diferencial

IV – Infravermelho

OMS – Organização Mundial de Saúde

PVP – Polivinilpirrolidona

PZQ – Praziquantel

RENAME – Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

TGI – Trato Gastrointestinal

UV – Ultravioleta

---

---

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Efeito da mistura de etanol:água na formação de hidrogel de dextrano ....	40
Tabela 2. Calor envolvido, temperatura de início de fusão e temperatura do pico endotérmico das amostras analisadas por DSC. ....	56

---

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Formula molecular e estrutural do praziquantel.....	20
Figura 2. Formula estrutural do dextrano.....	25
Figura 3. Perfil de Solubilidade do praziquantel em sistemas solventes com diferentes valores de constantes dielétricas .....	38
Figura 4. Curva Analítica do praziquantel em Água.....	41
.....	41
Figura 5. Solubilidade do praziquantel, em água, incorporado nos hidrogéis preparadas na proporção 1:0,5 (PZQ:DEX-148 ou DEX-70). .....	42
Figura 6. Solubilidade do praziquantel, em água, incorporado nos hidrogéis preparadas na proporção 1:1 (PZQ:DEX-148 ou DEX-70). .....	43
Figura 7. Espectro no Infravermelho do Praziquantel .....	45
Figura 8. Espectro no Infravermelho de Dextrano de 70 kDa .....	46
Figura 9. Espectro no Infravermelho do Dextrano de 148 kDa .....	47
Figura 10. Espectro no Infravermelho da Mistura Física Praziquantel e Dextrano 70 .....	48
.....	48
Figura 11. Espectro no Infravermelho da Mistura Física Praziquantel Dextrano 148 .....	48
Figura 12. Espectro no Infravermelho do Hidrogel de Dextrano 70 contendo PZQ ...	49
Figura 13. Espectro no Infravermelho no Hidrogel de Dextrano 148 contendo PZQ ..	49
Figura 14. Curva de DCS do praziquantel.....	51
Figura 15. Curvas de DCS do dextrano 70 kDa (A) e do dextrano 148 kDa (B).....	52

---

---

## RESUMO

A esquistossomose é um sério problema de saúde pública nos países tropicais. No Brasil, é causado pelo *Schistosoma mansoni*. O tratamento é feito com praziquantel, o qual é eficaz contra todas as espécies importantes de esquistossomos, que afetam os seres humanos, apesar de sua alta permeabilidade no Trato Gastrointestinal (TGI). Este fármaco tem solubilidade muito baixa em água, que pode limitar a sua absorção. Devido a essa limitação, a biodisponibilidade do PZQ é muito baixa e seu aumento é um aspecto importante e desafiador no desenvolvimento de formulações. O desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos tem sido muito utilizada no intuito de solucionar a necessidade de melhora de biodisponibilidade de fármacos. Os sistemas de liberação de fármacos permitem uma maior eficácia dos fármacos com a redução das doses e de sua frequência de administração e redução dos efeitos adversos; aumentando a adesão aos tratamentos por parte dos pacientes. Muitas dessas estratégias estão sendo focadas nos sistemas matriciais poliméricos como, por exemplo, os hidrogéis, os quais são amplamente estudados por prolongarem a liberação dos fármacos. O dextrano é um polissacarídeo, que é altamente hidrofílico, atóxico, seguro, estável, biocompatível e biodegradável. O objetivo deste trabalho é o desenvolvimento de hidrogéis, utilizando dextrano com massas moleculares de 70kDa e 148kDa, e o praziquantel como fármaco-modelo. Os hidrogéis foram preparados e obtidos misturando dextrano e praziquantel em proporções fármaco:polímero de 1:0,5 e 1:1 em sistemas solventes com diferentes valores de constantes dielétricas, os quais foram secas em evaporador rotativo. As propriedades biofarmacêuticas, tais como solubilidade e taxa de dissolução, foram analisadas no delineamento dos hidrogéis. Para os ensaios de caracterização foram realizados teste de intumescimento, espectroscopia no IV e

---

---

DSC. Os testes de taxa de intumescimento mostram que os hidrogéis intumescem de forma lenta, porém mais rápida que os polímeros livres. Os resultados dos testes de dissolução mostraram que os hidrogéis liberam o fármaco de forma lenta e contínua, conforme o também observado nos testes de taxa de intumescimento, o que propicia uma liberação prolongada. Desse modo, o dextrano demonstrou ser um polímero adequado ao desenvolvimento de hidrogéis para liberação prolongada de fármacos.

---

---

## ABSTRACT

Schistosomiasis is a serious problem of public health in tropical countries. In Brazil, it is caused by *Schistosoma mansoni*. The treatment is done with praziquantel which is effective against all important schistosomiasis species, which affect the human being, in spite of its high permeability in Gastrointestinal Tract (TGI). This drug has very poorly water solubility, that could limiting its absorption. Due to this limitation, PZQ's bioavailability is very low and your increase is a challenging and an important aspect for the development of formulations. Development of drug release systems has been very used in order to solve the need of improvement of bioavailability of poorly water soluble drugs. Drug release systems allow for greater effectiveness of drugs by reducing their doses and frequency of administration and reduction of adverse effects; increasing adherence to treatments by patients. Many of these strategies have been focused in polymeric matrix systems such as, the hydrogels, which have been widely studied prolong the release of the drug. Dextran is a polysaccharide that is highly hydrophilic, non toxic, safe, stable, biocompatible and biodegradable. The objective of this work is the development of hydrogels, using dextran with molecular weight of 70kDa and 148kDa, and praziquantel as de drug-like model. Hydrogels were prepared and obtained mixing dextran and praziquantel in proportions drug:polymer of 1:0,5 and 1:1 in solvent systems with different values of dielectric constants, which were dried in rotary evaporator. Biopharmaceutical properties, such as solubility and dissolution rate, were analyzed in the design of hydrogels. Characterization assays were performed swelling test, IR spectroscopy and DSC. The tests of swelling rate showed that the hydrogels swell slowly, but faster than the free polymer. The results of dissolution tests showed that hydrogels release the drug in a slow and continued form, as also observed in tests of rate of swelling, which

---

---

provides a prolonged release. Thus, the dextran showed that has been a suitable polymer for the development of hydrogels for prolonged release of drugs.

---

## 1. Introdução

A esquistossomose é uma doença causada por trematódeos do gênero *Schistosoma*. Na América do Sul, a esquistossomose é causada pela espécie *S. mansoni*, que abrange países como Venezuela, Suriname, Antilhas e, principalmente, Brasil (REY, 2001).

O parasito causador da esquistossomose tem como hospedeiro intermediário os caramujos do gênero *Biomphalaria*, nos quais os miracídios se desenvolvem até a forma de cercárias. Estas rompem os tecidos dos caramujos em direção a água, onde continuam seu ciclo, penetrando na pele dos homens. Posteriormente, são levados pela corrente sangüínea até o fígado, amadurecendo para sua forma adulta. O ciclo se completa com casais de parasitos adultos e jovens migrando contra o fluxo sangüíneo do sistema porta hepático para as veias mesentéricas, onde depositarão seus ovos que são levados junto com as fezes humanas (NEVES, 2005; REY, 2001; STURROCK, 1993).

A infecção humana por *Schistosoma mansoni* costuma ser assintomática ou oligossintomática; pode causar alterações anatomopatológicas, cujo caráter e gravidade cobrem extensa gama de situações. A doença se apresenta sob duas formas, aguda e crônica. Na forma aguda, caracteriza-se por febre, eosinofilia, linfadenopatia, esplenomegalia, urticária, alterações intestinais (ulcerações necróticas hemorrágicas) e um processo de hepatite, que se agrava após a oviposição. Na forma crônica caracteriza-se pelo surgimento de granulomas e também por apresentar sintomas como fibrose periportal, também causada pela presença dos ovos, hepatoesplenomegalia, lesões cardiopulmonares, renais e neurológicas (REY, 2001).

Uma alternativa para o tratamento desta doença é a quimioterapia, especialmente, com praziquantel (PZQ). Este fármaco é um anti-helmíntico de amplo espectro, eficaz contra todas as espécies importantes de esquistossomos adultos e suas formas imaturas; que, além de ser utilizado largamente nos países em desenvolvimento como fármaco de primeira escolha no tratamento da esquistossomose, também é utilizado no tratamento de infecções causadas por trematódeos e cestódeos. Por sua eficácia, segurança e boa relação custo-benefício, ele é incluído na Lista Modelo de Fármacos Essenciais da Organização Mundial da Saúde (OMS) (MOURÃO, 2005; PASSERINI, 2006). Na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), o praziquantel está incluído entre os medicamentos de uso geral, entre os quais é classificado como um anti-infeccioso especial ou antiparasitário para grandes endemias (RENAME, 2002).

O PZQ possui solubilidade muito baixa em água e é altamente permeável no trato gastrointestinal (TGI); a taxa de dissolução, portanto, é o fator limitante da absorção do fármaco. A otimização da taxa de dissolução dessa classe de fármacos é, por essa razão, um aspecto importante e desafiador no desenvolvimento de formulações (PASSERINI, 2006). Muitas estratégias vêm sendo estudadas com intuito de melhorar a capacidade de dissolução dos fármacos pouco solúveis em água, algumas utilizando matrizes poliméricas para a liberação controlada de fármacos como, por exemplo, os hidrogéis.

Atualmente, os hidrogéis têm ganhado muita atenção graças a sua utilidade em vários tipos de aplicações como, por exemplo, os sistemas de liberação de fármacos (VAN THIENEN, 2007). Eles têm ajudado, extensamente, a se alcançar os sistemas de liberação com características terapêuticas desejáveis. A escolha destes sistemas deve ser de acordo com uma variedade de critérios como via de

administração, tipo de material a ser liberado, cinética de liberação, entre outros. Podem ainda ser utilizados com o objetivo de se melhorar a biodisponibilidade de fármacos, como os pouco solúveis em água, categoria na qual se enquadra o praziquantel (HAMIDI, 2008).

Como exemplos de polímeros naturais utilizados na preparação de hidrogéis para liberação de fármacos têm os polissacarídeos, tais como ácido polialgínico, amido modificado, dextrano, celulose, os quais têm sido amplamente empregados, pois podem controlar a liberação dos fármacos por diferentes mecanismos (LOPES, 2005; ADRIANOV, 1998).

O dextrano, um polímero que é produzido por microorganismos, é atóxico, biodegradável. O dextrano e seus derivados são utilizados como expansores de plasma, promotores de regeneração óssea, também para preenchimento subcutâneo e dérmico. Além disso, ele está sendo amplamente pesquisado como carreador polimérico em sistemas de liberação de fármacos (BARSBAY, 2007).

A seguir, serão apresentadas algumas propriedades do praziquantel. Em seguida, ressaltaremos pesquisas focadas no desenvolvimento de Sistemas de Liberação Controlada de Fármacos, destacando o emprego de hidrogéis. E, finalmente, ressaltaremos as propriedades do dextrano.

### 1.1. Praziquantel

A história do uso de fármacos contra a esquistossomose se estende desde 1912 aos dias atuais. Incorporam-se a estes a emetina e dehidroemetina, muitos compostos antimoniais trivalentes e as tioxantonas, como lucantona; niridazol, metrifonato, oxamniquina e praziquantel (DAVIS, 1993), desses somente a lucantona é derivado de tioxantona.

Atualmente, apenas três destes fármacos estão em uso em escala global no tratamento da esquistossomose. São eles, o praziquantel (PZQ), metrifonato e oxamniquina. Todos eles estão na Lista de Fármacos Essenciais da OMS, e são administrados oralmente, com uma longa história de uso bem sucedido em uma variedade de situações (DAVIS, 1993).

A classificação dos fármacos contra esquistossomose pode ser simplificada em duas categorias. A primeira é ocupada pelo praziquantel, o único fármaco eficaz contra todas as espécies de *Schistosoma* que infectam o homem. A categoria seguinte é formada pelos fármacos mais específicos, como oxamniquina, efetiva apenas contra o *Schistosoma mansoni*, e o metrifonato, utilizado apenas contra *Schistosoma haematobium* (DAVIS, 1993).

Devido aos sérios efeitos colaterais, tais como alucinações e tonturas, excitação e até mesmo mudanças de comportamento, o tratamento com oxamniquina deve ser realizado com muito critério, ou então, administrar outro fármaco em pacientes com manifestações neuropsíquicas, no lugar da oxamniquina. Além disso, trabalhos recentes, indicam que no esquema terapêutico utilizado, pode haver falha na cura parasitológica em apreciável número de pacientes tratados (cerca de 45%) (NEVES, 2005).

Por apresentar efeitos adversos muito fracos, o praziquantel é o fármaco de escolha para o tratamento das esquistossomoses. Também conhecido por 2-(ciclohexilcarbonil)-1,2,3,6,7,11 b – hexahidro – 4H – pirazino (2,1 – a) isoquinolina – 4 – ona, é um pó cristalino, sem cor e sem cheiro e com sabor amargo característico, estável em condições normais de temperatura e armazenamento (LIMA, 2006). Apresenta fotossensibilidade, e sua faixa de fusão é entre 136 e 142°C, e sua solubilidade em água é de 0,4mg/mL, 97mg/mL em etanol e 567mg/ml em clorofórmio (USP 31, MERCK INDEX). O fármaco se apresenta na forma racêmica, e o isômero (-) é o responsável pela maior parte da atividade anti-helmíntica. Além disso, sua DL<sub>50</sub> para administração em ratos está entre 2000 e 3000 mg/kg (LIMA, 2006).

O PZQ está enquadrado no grupo II dentro do BCS, ou seja, ele é um fármaco de baixa solubilidade e alta permeabilidade no TGI. O *Biopharmaceutics Classification System (BCS)* é uma ferramenta básica de dados científicos para classificação de fármacos baseada na solubilidade em água destes, relacionada com a dose em três pHs relevantes e permeabilidade intestinal. De acordo com a BCS, os fármacos são classificados da maneira a seguir: Classe 1 (alta solubilidade – alta permeabilidade), Classe 2 (baixa solubilidade – alta permeabilidade, Classe 3 (alta solubilidade – baixa permeabilidade), e Classe 4 (baixa solubilidade – baixa permeabilidade) (BREDA, 2009).

Segundo González-Esquivel *et al.*(2005) o coeficiente de permeabilidade aparente do PZQ é  $4,4 \times 10^{-5}$  cm/s, o que é um indicativo de sua alta permeabilidade, e sugere ainda que o transporte transcelular pode ser seu principal processo de absorção. A ligação do praziquantel a proteínas do plasma varia de 79 a 80,4% na faixa de 0,187 – 3,0µg/mL, em albumina a porcentagem de ligação foi de 78 a 81%.

Em concentrações plasmáticas mais altas (10-100µg/mL) observou-se redução de 80,4 para 49,7% dessa ligação (GONZÁLEZ-ESQUIVEL, 2005). De acordo com González-Esquivel (2005), quando o PZQ é administrado com uma dieta lipídica ou após uma dieta de carboidratos, os níveis plasmáticos aumentam duas e cinco vezes, respectivamente.

A figura 1 apresenta as fórmulas, estrutural e molecular, e a massa molecular do praziquantel.

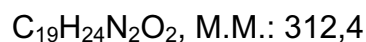
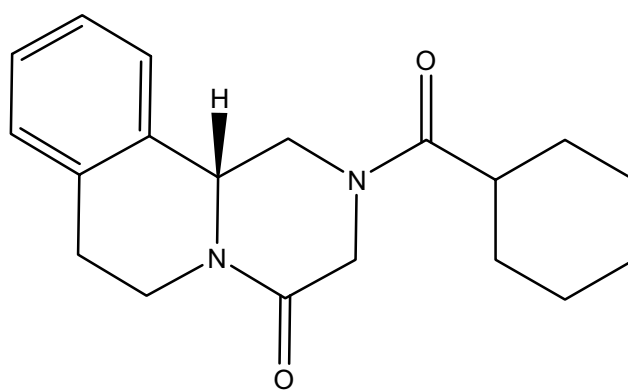


Figura 1. Fórmula molecular e estrutural do praziquantel

Segundo análises realizadas por Snyder e Green (2001), o praziquantel apresentou nos ensaios de genotoxicidade e carcinogenicidade indícios de que ele pode ser considerado um carcinógeno genotóxico. Por outro lado, Montero e Ostrosky afirmam que o PZQ é um genotóxico fraco em doses comparáveis as que alcançam a corrente sanguínea de pacientes. No entanto, salienta que há indivíduos mais sensíveis aos efeitos que outros e uma atividade co-mutagênica foi observada em dois sistemas de testes, com *Salmonella* e camundongos. Os metabolitos do PZQ presentes na urina humana e plasma de camundongos mostraram-se mutagênicos para *Salmonella* e linhagens de células de camundongos, ratos e humanos (MONTERO E OSTROSKY, 1997). Montero e

Ostrosky (1997) salienta que os sistemas de testes utilizados são variados e contraditórios. Segundo aqueles autores, enquanto alguns pesquisadores consideram este tipo de resultados negativos, outros os consideram duvidosos na melhor das hipóteses, e outros os consideram até mesmo positivos.

O mecanismo de ação deste fármaco ainda não está completamente esclarecido. Os efeitos do PZQ no *Schistosoma mansoni* consistem em contração muscular, alterações no tegumento com exposição de antígenos e alterações metabólicas. Acredita-se que esses efeitos sejam desencadeados por alteração da homeostase do cálcio intracelular em um ou mais locais de armazenamento, mediados por interação entre fármaco e membrana, mais especificamente com proteínas reguladoras do influxo de cálcio. Há evidências da existência de sítios reguladores de cálcio sensíveis ao PZQ presentes no tegumento e células musculares (LIMA, 2006).

O tratamento padrão da esquistossomose é feito com dose única, via oral, de 40mg/Kg de peso e é eficaz contra *S. haematobium*, *S. mansoni*, *S. intercalatum*. Porém, no tratamento de infecções graves são administradas duas doses de 25 ou 30 mg/Kg em intervalos de 4 h, isto é, a dose total é de 50 ou 60 mg/Kg (DAVIS, 1993). Os efeitos colaterais são de baixa intensidade e passageiros; a dor abdominal, cefaléia e sonolência são os mais importantes. Atualmente, o Ministério da Saúde, através da Fiocruz, fundação pública vinculada a este órgão do Poder Executivo, o produz para uso no tratamento de esquistossomose (NEVES, 2005; <http://www.189.28.128.100/portal/saude/gestor/default.cfm>).

Devido a sua baixa solubilidade em água, o praziquantel (PZQ) apresenta problemas de biodisponibilidade, logo, a dose utilizada é relativamente alta, por esse motivo, várias estratégias foram realizados e testados para melhorar sua

biodisponibilidade, como a preparação de co-precipitados e misturas físicas de fármaco-PVP e complexos formados por  $\alpha$ -,  $\beta$ - e  $\gamma$ - ciclodextrina e PZQ (LIMA, 2006; PASSERINI, 2006; SOUZA, 2008).

Assim, procedimentos que melhorem características como a taxa de dissolução do PZQ e, conseqüente absorção e eficácia terapêutica, são de suma importância na área farmacêutica.

### **1.2. Sistema de Liberação Controlada de Fármacos**

Durante o período de 1945 a 1975 observou-se grande interesse na descoberta de novas moléculas com atividade farmacológica. Neste período, foram introduzidos no mercado norte americano 971 fármacos novos. Entretanto, o alto custo exigido no desenvolvimento desses compostos e dos testes que regulamentam o registro de novos fármacos, tem limitado o avanço do arsenal terapêutico nas últimas décadas. Por outro lado, a descoberta de alvos específicos, bem como os estudos de biodisponibilidade, tem reorientado o interesse da pesquisa na área de planejamento racional de medicamentos. As alternativas empregadas para contornar os altos custos da introdução de novos fármacos, bem como atender os preceitos dos estudos de biodisponibilidade, foram recorrer à estratégia de desenvolvimento de sistemas que controlem a liberação de fármacos. Muitas destas estratégias, focadas no desenvolvimento de sistemas de liberação controlada de fármacos, têm permitido o aumento da eficiência de fármacos utilizados na terapêutica atual, a re-introdução de outros anteriormente descartados por suas propriedades indesejáveis e o aprimoramento de novos fármacos antes que sejam utilizados. (MAINARDES et. al., 2005, MOURÃO et. al., 2005).

Além disso, nas formulações convencionais, é difícil manter uma dose terapêutica por períodos extensos de tempo, o que geralmente requer a administração múltipla para obter o efeito terapêutico. Por outro lado, a circulação de altas concentrações de fármaco geralmente induz a efeitos adversos, pois o fármaco é transportado pela corrente sanguínea atingindo todos os tecidos, órgãos e sistemas e não apenas o seu alvo de ação. Logo, a única vantagem das formulações convencionais é seu baixo custo de desenvolvimento (KIM, 2009).

O principal interesse em relação aos sistemas de liberação é a programabilidade. O exemplo mais simples é o da liberação sustentada de fármacos, que resulta na liberação prolongada de fármaco no plasma em concentrações adequadas (KIM, 2009).

Para tratar do desequilíbrio da homeostase, é possível que uma substância ativa possa ser liberada somente quando requerida. Por exemplo, a liberação de insulina de uma matriz polimérica deve ocorrer somente em resposta ao aumento da concentração de glicose em pacientes diabéticos (KIM, 2009).

Tal sistema pode ser obtido a partir de polímeros inteligentes, que possuem sensibilidade ativa a sinais do ambiente (enzimas e biomoléculas) e mudanças de propriedades físico-químicas (temperatura, ultra-som, luz, eletricidade, tensão mecânica, pH e forças iônicas). Além disso, no que se refere a programabilidade, também é possível desenvolver sistemas de liberação de fármacos direcionados ao seu alvo de ação, o que minimiza os efeitos colaterais e mantém uma alta concentração local por um maior período de tempo (KIM, 2009).

No desenvolvimento de sistemas de liberação controlada de fármacos várias estratégias têm empregado polímeros como forma de modificar as características farmacotécnicas de substâncias ou partículas com o objetivo de melhorar o

direcionamento de fármacos, prolongar a sua ação, controlar a liberação ou diminuir a toxicidade. O uso de polímeros no desenvolvimento de sistemas de liberação controlada de fármacos tem sido intensamente pesquisado nos anos recentes e alguns autores prevêm grande desenvolvimento na interface entre a química de polímeros e as ciências biomédicas (DUNCAN, 2003; TAKAKURA e HASHIDA, 1995; ETTMAYER, 2004).

Dentre todos os polímeros, os polissacarídeos são os mais populares materiais poliméricos, empregados no desenvolvimento de sistemas de liberação, devido a uma série de características que os tornam ideais para o uso farmacêutico. Eles são polímeros de monossacarídeos, amplamente disponíveis, baratos, possuem um grande número de grupos reativos, uma ampla faixa de massas moleculares, podem variar de composição química e serem encontrados numa variedade de estruturas, com uma grande variedade de propriedades. Na natureza, podemos encontrar várias fontes desses polímeros como as algas (alginato), plantas (pectina), microorganismos (dextrano), e animal (quitosana). Devido ao fato de terem uma grande variedade de grupos químicos em suas cadeias, eles podem ser facilmente modificados quimicamente ou bioquimicamente e são altamente estáveis, seguros, não tóxicos, hidrofílicos e formam géis. Além disso, os polissacarídeos são biodegradáveis, o que sugere seu uso em sistemas de liberação direcionada de fármacos (KIM, 2009; LIU, 2008; SINHA, 2001).

### **1.3. Dextrano**

O dextrano é uma das classes de polissacarídeos que tem sido amplamente estudado. O termo “dextrano” foi cunhado por Scheibler em 1874, quando caracterizou o dextrano como um carboidrato, com rotação óptica positiva e formula

empírica  $(C_6H_{10}O_6)_n$ , que são produzidos por bactérias da espécie *Leuconostoc mesenteroides* B512F. (COVIELLO, 2007; LLOYD, 1997). Os dextranos podem ser definidos como homopolisacarídeos da glicose que caracteriza um número substancial de ligações consecutivas  $\alpha$ -(1→6) em suas cadeias maiores, geralmente mais que 50% do total de ligações. Estes  $\alpha$ -D-glucanos possuem também cadeias laterais que se originam das ligações ramificadas  $\alpha$ -(1→2),  $\alpha$ -(1→3) e  $\alpha$ -(1→4) (COVIELLO,2007). A Figura 2 apresenta a estrutura básica do dextrano.

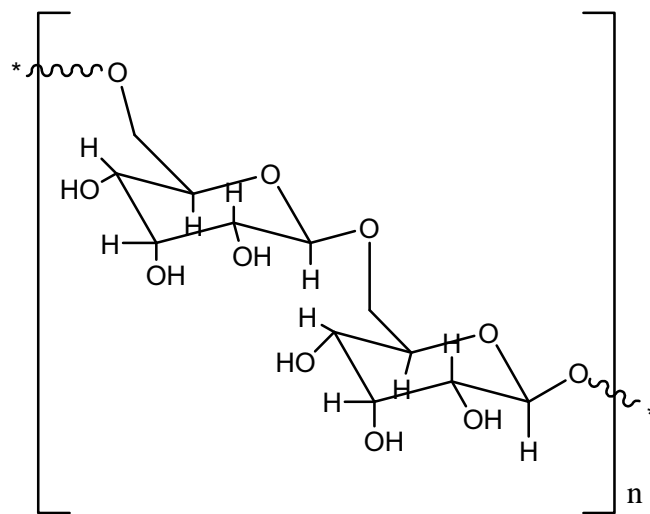


Figura 2. Formula estrutural do dextrano

O dextrano e seus derivados são altamente hidrofílicos, biocompatíveis e apresentam baixa adsorção protéica. São polímeros predominantemente lineares com diversas massas moleculares que atribuem propriedades físico-químicas, como solubilidade e viscosidade, diferentes. Os dextranos hidrossolúveis com massa molecular menor que 30000 podem ser excretados através dos rins. Estes polímeros são muito empregados na terapêutica para impedir a oclusão vascular, como expander do volume do plasma e para a terapia de anti-coagulação (HIEMSTRA et al., 2006). Eles podem ser degradados através da ação das dextranases em vários órgãos no corpo humano, como fígado, baço, rins e cólon (FERREIRA et al.,2004). Segundo alguns autores, os dextranos apresentam uma degradação enzimática

mais lenta que outros polissacarídeos. Outra propriedade do dextrano que faz dele um polímero bastante interessante como componente de sistema de liberação controlada de fármacos são seus grupos hidroxilas que permitem uma faixa ampla de substituições, em contraste ao limitado número de grupos funcionais do PEG (HIEMSTRA et al., 2006). Esta característica tem possibilitado desenvolver vários derivados com funções distintas.

O dextrano e seus derivados estão entre os candidatos promissores para a preparação de redes de hidrogéis capazes de conceber uma liberação controlada de fármacos e proteínas. Os hidrogéis de dextrano vêm recebendo grande atenção, devido a sua variedade de aplicações, tanto biomédicas como biotecnológicas. Por serem pouco tóxicos aos tecidos e terem uma alta degradabilidade enzimática, os hidrogéis deste polímero vem freqüentemente sendo considerado como um potencial sistema matricial para liberação de substâncias bioativas, como os fármacos. Devido a sua boa biocompatibilidade, eles aparecem como sendo alternativas viáveis como carreadores de fármacos. Dentre os vários mecanismos utilizados na incorporação de fármacos a hidrogéis destacam-se: o intumescimento do hidrogel em solução contendo o fármaco e posterior adsorção e a incorporação através de reação química (BARCELLOS et al., 2000; COVIELLO, 2007; CASSANO, 2009).

#### **1.4. Hidrogéis**

Desde que o primeiro hidrogel sintético foi relatado por Wichterle e Lim, em 1954, os hidrogéis têm sido amplamente utilizados em aplicações biomédicas, em especial, como carreador de fármacos. Os hidrogéis são redes poliméricas que absorvem grandes quantidades de água sem se dispersar; essa propriedade é

denominada intumescimento. Em sistemas de liberação baseados em hidrogéis, a taxa de intumescimento é um parâmetro muito importante, pois tem grande influência sobre a propriedade de transporte de fármacos e é determinada pelo quanto são entrelaçadas as cadeias poliméricas e pelo tamanho dos poros. A taxa de intumescimento é conhecida por ser controlada pela estrutura da rede, hidrofília e grau de reticulação. Sua afinidade a água é um atributo devido a presença de grupos hidrofílicos, tais como  $-OH$ ,  $-CONH$ ,  $-CONH_2$  e  $-SO_3H$  na estrutura que forma o polímero. Graças à contribuição desses grupos, o polímero é, deste modo, hidratado em graus diferentes, dependendo da natureza do ambiente aquoso e composição do polímero (HAMIDI et al, 2008; KIM et al,2008).

Segundo relatos de Hamidi e colaboradores (2008), para se conseguir um sistema hidrogelatinoso com parâmetros físico-químicos predeterminados e perfil de liberação bem definidos, é importante ter um conhecimento da química e síntese das redes poliméricas, características quantitativas e de moldagem dos materiais, parâmetros de interação, cinética de liberação e/ou desintegração e fenômenos de transporte. Ainda, de acordo com estes pesquisadores, sob uma visão geral, os hidrogéis podem ser classificados segundo uma variedade de características, que incluem a natureza dos grupos laterais (neutros ou iônicos), características mecânicas e estruturais, método de preparação (homo- ou co- polímero), estrutura física (amorfo, semicristalino, pontes de hidrogênio, hidrocoloídal), e sensibilidade a estímulos ambientais (pH, forças iônicas, temperatura, radiação eletromagnética, entre outros).

Os hidrogéis preparados a partir de polímeros de origem natural oferecem várias propriedades vantajosas, algumas delas são: baixa toxicidade, biocompatibilidade, e apresentam uma série de propriedades físico-químicas

notáveis, que os fazem apropriados para diferentes aplicações nos sistemas de liberação de fármacos (HAMIDI et al, 2008). Por essa razão, o dextrano vem sendo extensivamente pesquisado como um candidato promissor ao desenvolvimento de hidrogéis para sistemas de liberação de fármacos.

Casadei *et al.* (2006) demonstraram que a funcionalização de dextrano com glicidilmetacrilato produziu um derivado, Dextrano-Metacrilato (Dex-MA), que foi reticulado por irradiação UV. A vantagem de tal processo é a produção de hidrogéis sem a necessidade de purificar, já que o Dex-MA é reativo o suficiente para ser reticulado através da reação fotoquímica sem qualquer agente reticulante. Estes hidrogéis têm sido amplamente estudados como sistemas de liberação modificada para fármacos hidrofílicos, dissolvendo-o na solução do polímero a ser irradiado. A incorporação de fármacos muito lipofílicos ao hidrogel é mais difícil, tendo que ser utilizado um co-solvente. Neste caso, é necessário ter, ao mesmo tempo, um bom grau de turgescência e uma solução concentrada do fármaco, sendo os solventes limitados ao metanol e etanol. A dificuldade de incorporação de moléculas lipofílicas dentro de redes hidrofílicas representa uma limitação a essa técnica (CASADEI et al., 2006).

O dextrano pode ser utilizado na preparação de hidrogéis para liberação de fármacos e substâncias bioativas de diferentes formas. Zhang et al. (2005) e Coviello e colaboradores (2007) desenvolveram hidrogéis de dextrano modificado, capazes de liberar as substâncias contidas em seus interiores devido a mudança do pH e forças iônicas. Outro exemplo de utilização dos hidrogéis de dextrano, como sistemas de liberação de fármacos, são os citados por Coviello et al. (2007) e Sinha e Kumria (2001). Segundo esses autores, é possível obter hidrogéis de dextrano com o objetivo de se alcançar uma liberação direcionada para o cólon, permitindo o

tratamento localizado de doenças colônicas ou a administração oral de peptídeos e vacinas, que devido à instabilidade no trato gastrointestinal superior, apresentam dificuldades para serem administrados por esta via.

Levando em consideração o relatado por Gonzalez-Esquivel (2005) a respeito dos efeitos de uma dieta baseada em carboidratos sobre a permeabilidade do praziquantel e relacionando isto ao fato de o dextrano pertencer à classe de carboidratos conhecidos como polissacarídeos (COVIELLO, 2007), pode-se supor que é possível que além do uso deste polímero como matriz de um sistema de liberação sustentada para aquele fármaco, ele também possa favorecer sua permeabilidade, melhorando assim a biodisponibilidade do PZQ.

## **2. Objetivos**

O objetivo deste trabalho foi desenvolver um sistema de liberação modificada a partir da preparação de hidrogéis de dextrano, e avaliar as propriedades farmacotécnicas influentes no delineamento de sistemas de liberação empregando o praziquantel como fármaco-modelo.

### **3. Materiais e métodos**

#### **3.1. Materiais**

##### **3.1.1. Substâncias e reagentes**

- Dextrano 70000 (TCI®)
- Dextrano 148000 (Sigma®)
- Etanol absoluto 99,5% (Synth®)
- Água deionizada Milli-Q
- Ácido clorídrico 37% (Chemis®)
- Lauril sulfato de sódio (BDH Chemicals Ltda.)
- Praziquantel (Shangai Pharmaceutical®)

##### **3.1.2. Equipamentos analíticos e acessórios**

- Espectrofotômetro Ultravioleta (Hewlett-Packard® Kayak-XA)
- Evaporador rotativo (Tecnal® TE-210)
- Bomba de Vácuo (Tecnal® TE-058)
- Equipamento para ensaio de dissolução (Hanson® Dissolution Test Station SR8 Plus)
- Equipamento de Análise Térmica (TA Instruments® modelo DSC-2910) - Departamento de Química Analítica do Instituto de Química - Unesp.
- Espectrofotômetro Infravermelho Fourier (Shimadzu® modelo )
- Prensa Hidráulica (Shimadzu®)
- Dispositivo para determinação de intumescimento segundo Enslin
- Equipamento para Cromatografia Líquida de Alta Eficiência Varian - mod. ProStar, com:

- Duas bombas de injeção de solvente (Prostar<sup>®</sup>/Dynamax<sup>®</sup> 210/215);
- Detector espectrofotométrico com fotodiodo (Prostar<sup>®</sup> 330 UV-VIS PDA);
- Forno controlador de temperatura da coluna;
- Sistema de integração Star;
- Sistema de injeção (Rheodyne<sup>®</sup> VS 7125) – loop de 100 $\mu$ L;
- Coluna de octadecilsilica para CLAE (25cm x 5 $\mu$ m de tamanho de partícula) – Varian<sup>®</sup>;

## 3.2. Metodologia

### 3.2.1. Seleção dos sistemas solventes utilizados na preparação dos hidrogéis

Os dextranos de diferentes massas moleculares, 70 kDa e 148 kDa, e o PZQ foram solubilizados separadamente, no intuito de avaliar comportamento dessas substâncias em diferentes sistemas solventes, compostos por etanol e água, com diferentes constantes dielétricas requeridas ( $\xi$ ).

Inicialmente, avaliou-se a solubilidade do praziquantel em sistemas solventes com constantes dielétricas requeridas iguais a 30, 40, 50, 60, 70, além de etanol ( $\xi=25,7$ ) e água ( $\xi=80,2$ ). Foi utilizado 5 mL de sistema solvente, etanol ou água, nos quais foi adicionado PZQ em excesso. Os tubos lacrados foram deixados sob agitação por 24 hs e, posteriormente, os conteúdos foram filtrados e lidos em UV, no comprimento de onda ( $\lambda$ ) de 263 nm.

Posteriormente, foi observada a formação de hidrogéis. Para tanto, os dextranos de 70 kDa e 148 kDa foram avaliados nos sistemas solventes com as constantes dielétricas requeridas de 30 (92% de etanol e 8% de água), 35 (83% de

etanol e 17% de água), 40 (74% de etanol e 26% de água), 45 (65% de etanol e 35% de água) e 50 (56% de etanol e 44% de água). Foi adicionado 0,2 g de polímero nos sistemas solventes selecionados e observado o comportamento do dextrano ao entrar em contato com o meio hidroalcoólico, caso não forma-se hidrogel, uma nova alíquota de 0,2 g era adicionada. Ocorrendo formação de hidrogel, as amostras eram separadas e armazenadas. Caso contrário, considerava-se que o sistema solvente não foi ideal para a formação de hidrogel. Além disso, foram avaliadas, visualmente, sua viscosidade e elasticidade, e ainda seu aspecto físico.

### **3.2.2. Preparação dos hidrogéis**

O PZQ, DEX-70 ou DEX-148 foram pesados em quantidades adequadas as proporções PZQ:DEX-70 ou DEX-148 de 1:1 e 1:0,5. Os hidrogéis contendo praziquantel foram preparados pelo processo de dissolução e evaporação de solvente. Neste processo, o praziquantel foi solubilizado, sob agitação constante, no sistema solvente selecionado anteriormente. Em seguida, o dextrano 70000 ou o dextrano 148000 foi adicionado, também sob agitação. Posteriormente, essa mistura foi colocada em evaporador rotativo, à temperatura de 55°C, até eliminação dos solventes e a dispersão obtida foi armazenada em recipientes adequados.

### **3.2.3. Preparação das misturas físicas**

Quantidades adequadas de PZQ, DEX-70 ou DEX-148 foram pesadas e misturadas na proporções de 1:0,5 e 1:1 (PZQ:DEX-70 ou PZQ:DEX-148). As

amostras foram preparadas em geral com auxílio de pistilo. Após a mistura, as amostras foram tamisadas e armazenadas em recipientes adequados.

#### **3.2.4. Estudo de solubilidade**

A solubilidade do PZQ incorporado nas amostras foi determinada pesando-se alíquotas de hidrogéis que contivessem 10mg de PZQ que, posteriormente, eram dispersas em 10mL de água. As amostras foram mantidas em agitação por 24 horas. Após este período foram centrifugadas a 3400rpm, por 10 minutos, e a quantidade de PZQ solubilizada foi, então, determinada por espectrofotometria no UV, no  $\lambda = 263\text{nm}$ . O experimento foi feito em triplicata e os resultados são a média dos valores obtidos.

Para a realização dos estudos de solubilidade foi elaborada uma curva analítica utilizando uma solução estoque de concentração igual a 2,5mg/mL de PZQ, em etanol, a partir da qual foram preparadas novas soluções em água, nas concentrações de 0,1; 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0; 1,2; 1,5; 1,8mg /mL de PZQ, as quais tiveram suas concentrações determinadas em espectrofotômetro no  $\lambda = 263\text{ nm}$ , As medidas foram feitas cada uma em triplicata.

#### **3.2.5. Caracterização das Amostras**

Os sistemas foram caracterizados empregando espectrofotometria de absorção na região do Infravermelho (IV) e calorimetria exploratória diferencial (DSC).

### **3.2.6. Determinação Espectroscópica de Absorção na Região do Infravermelho**

O espectro de absorção na região do Infravermelho foi obtido por meio de um espectrofotômetro Infravermelho Fourier com o objetivo de se avaliar a existência de interações entre fármaco e polímero de natureza física ou química. As amostras de PZQ, mistura física e hidrogéis foram misturadas com brometo de potássio em pó e comprimidas em uma prensa hidráulica sob uma força de 8kgF por aproximadamente 3 minutos para que pastilhas fossem obtidas. Os espectros foram registrados na região do IV e os picos identificados comparados com valores da literatura.

### **3.2.7. Estudos de Calorimetria Exploratória Diferencial**

Para a realização do estudo térmico do PZQ, DEX-70, DEX-148, mistura física PZQ/DEX-70 ou PZQ/DEX-148 e hidrogéis PZQ/DEX-70 ou PZQ/DEX-148 utilizou-se equipamento de Análise Térmica, modelo DSC-2910 (TA Instruments), capaz de operar da temperatura ambiente até 600°C.

As curvas DSC foram obtidas utilizando massa de amostra de 1,9 a 2,1mg, cadinho de alumínio e razão de aquecimento 10 °C.min<sup>-1</sup>, atmosfera de nitrogênio, com vazão média de 25 mL/min<sup>-1</sup>.

### **3.2.8. Determinação do perfil de intumescimento**

O perfil de intumescimento das amostras, em função do tempo, foi avaliada em dispositivo de Enslin adaptado (CURY, 2005). Para realizar estes ensaios foram

utilizadas 0,05g das amostras e o volume de água absorvido pela amostra foi determinado nos intervalos de 1, 5,10, 15, 20,30, 40, 60, 90, 120 min. Os ensaios foram realizados em triplicata e os resultados expressos em porcentagem (%) de água absorvida em relação a massa inicial da amostra.

### 3.2.9. Teste de dissolução *in vitro*

A taxa de dissolução do PZQ foi avaliada nos hidrogéis que apresentaram alguma melhora na solubilidade do praziquantel em água. O teor de fármaco dissolvido foi avaliado por meio da metodologia para comprimidos de PZQ descrita na USP 31, a qual foi adaptada as condições necessárias para atender aos parâmetros de análise dos hidrogéis. Foram adicionados 10mg de amostra de PZQ livre, mistura física ou hidrogéis a cubas de 150 mL., contendo meio dissolutor composto por solução aquosa de ácido clorídrico 0,1N e 2 mg de lauril sulfato de sódio para cada 1 mL de solução aquosa do ácido. Alíquotas do meio de dissolução foram coletadas e repostas nos tempos 5, 10, 15, 20, 30, 45 e 60 minutos, filtradas e analisadas por CLAE.

Para a avaliação da liberação do fármaco foi preparada uma curva analítica utilizando uma solução estoque de concentração igual a 1,0mg/ml de PZQ, na fase móvel (55% água e 45% acetonitrila), a partir da qual foram diluídas em solução aquosa de ácido clorídrico 0,1N e 2% de lauril sulfato de sódio, nas concentrações de 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 µg /ml, cujas quais tiveram suas concentrações determinadas em CLAE, feitas cada uma em triplicata.

#### **4. Resultados e discussão**

Os hidrogéis vêm sendo amplamente pesquisadas como potenciais sistemas de liberação de fármacos e, por essa razão, uma alternativa viável para a melhora da taxa de dissolução de fármacos pouco solúveis em água. O praziquantel (PZQ) é um fármaco, altamente permeável, porém pouco solúvel em água, o que leva tal substância a ter uma baixa biodisponibilidade. Devido a essas características as doses utilizadas no tratamento de esquistossomose com esse fármaco, são altas podendo acarretar, em alguns casos, efeitos adversos.

O dextrano foi escolhido como polímero carreador, devido ao fato de ser um polímero natural, que apresenta baixa toxicidade, biocompatível, biodegradável, e, principalmente, hidrófilo, propriedades consideradas ideais para obtenção de hidrogéis. Além disso, esse polímero pode ser encontrado em uma variedade enorme de pesos moleculares, que lhe confere diferentes características físico-químicas, como solubilidade e viscosidade. Por essa razão, neste trabalho foram selecionados dois dextransos de massas moleculares distintas, 70000 e 148000.

##### **4.1. Seleção dos sistemas solventes utilizados na preparação dos hidrogéis**

A escolha dos sistemas solventes baseou-se no comportamento tanto do fármaco quanto do polímero em diferentes proporções dos solventes, água e etanol. A princípio, avaliou-se a solubilidade do praziquantel nos vários sistemas solventes. Nessa etapa, foi observado que o PZQ se mostrou muito solúvel nas soluções hidroalcoólicas, cujas constantes dielétricas requeridas são 30, 40 e 50. Os dados dessa análise podem ser conferidos na Figura 3.

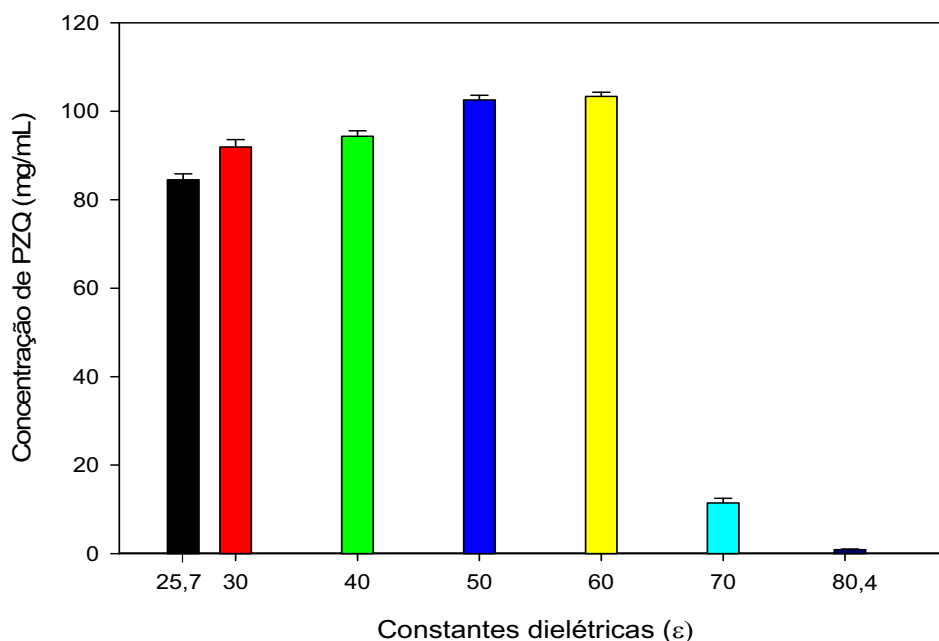


Figura 3. Perfil de Solubilidade do praziquantel em sistemas solventes com diferentes valores de constantes dielétricas

Posteriormente, realizaram-se testes para verificar quais desses sistemas formavam hidrogéis com as características desejadas. Nessa etapa, foram utilizados os sistemas solventes com constante dielétrica requerida igual a 30, 35, 40, 45 e 50. Os sistemas com valores de constantes dielétricas de 35 e 45 foram selecionados, posteriormente as análises com PZQ, com o intuito de se observar como os dextranos de 70 kDa e 148 kDa se comportam nessas constantes dielétricas.

Nas amostras preparadas com o sistema solvente de constante requerida igual a 30, observou-se que o DEX-148, após adicionar-se polímero pela terceira vez, formou um material levemente translúcido, porém não era um hidrogel, devido ao seu aspecto sólido. No entanto, o DEX-70 ao ser avaliado no mesmo sistema solvente, não se observou formação de hidrogel. Foi observada apenas uma suspensão opaca.

Em seguida, observou-se o comportamento do polímero na constante dielétrica requerida de 35. Notou-se que, ao ser adicionado o dextrano 148 formou um hidrogel um pouco mais viscoelástico e levemente translúcido, logo após se realizar uma segunda adição de dextrano. Por outro lado, o DEX-70 formou um hidrogel bem mais viscoelástico, aderente e opaco, após a segunda adição de polímero.

As amostras contendo dextrano 148 formaram hidrogel, após a terceira adição de polímero no sistema solvente de constante requerida igual a 40, com aspecto de um gel levemente translúcido. O mesmo ocorreu com a amostra preparada com dextrano 70, porém seu aspecto era um pouco mais viscoso e menos elástico que o do DEX-148 e do DEX-70 na constante dielétrica requerida igual a 35.

Entretanto, os testes feitos com ambos os dextransos nos sistemas de constantes dielétricas requeridas iguais a 45 e 50 não apresentaram nenhum indício de formação de hidrogel. Com isso, pode-se perceber que a quantidade de etanol e água interfere diretamente na formação do hidrogel. O etanol, além de permitir a solubilização do fármaco, provavelmente, propicia a reticulação do polímero através de interações físicas, como as ligações de hidrogênio ou interações intermoleculares mais fracas. A água por sua vez hidrata o polímero completando o ciclo de formação do hidrogel. É provável que durante o processo de formação do hidrogel ocorra uma competição entre o etanol e o polímero pelas moléculas de água. Por essa razão, as amostras preparadas nos sistemas solventes de constantes dielétricas requeridas iguais a 35 e 40 devem ter formado hidrogéis de forma mais eficiente que os demais sistemas solventes. Possivelmente, durante esse processo o fármaco é incorporado

à matriz polimérica. A tabela 1 apresenta o resumo dos efeitos das soluções hidroalcoólicas sobre os dextransos para a formação de hidrogéis.

Tabela 1. Efeito da mistura de etanol:água na formação de hidrogel de dextrano

<b>Constantes Dielétricas (<math>\epsilon</math>)</b>	<b>Dextrano 70</b>	<b>Dextrano 148</b>
<b>30</b>	Não formou hidrogel.	Não formou hidrogel.
<b>35</b>	Hidrogel viscoelástico, aderente e opaco.	Hidrogel viscoelástico e levemente translúcido.
<b>40</b>	Hidrogel bem viscoelástico, aderente e opaco.	Hidrogel viscoelástico, levemente translúcido.
<b>45</b>	Não formou hidrogel.	Não formou hidrogel.
<b>50</b>	Não formou hidrogel.	Não formou hidrogel.

Com base nisso, escolheu-se as amostras de hidrogel contendo dextrano 148 e dextrano 70 que foram preparadas nos sistemas solventes de constantes dielétricas iguais a 35 e 40; a partir delas foi preparado um novo lote para se realizar as análises necessárias desse sistema de liberação.

#### **4.2. Estudos de solubilidade**

A figura 4 mostra a curva analítica do PZQ em água determinada por espectrofotometria no  $\lambda = 263$  nm. Todas as análises foram realizadas em triplica e os valores apresentados são a média das três determinações.

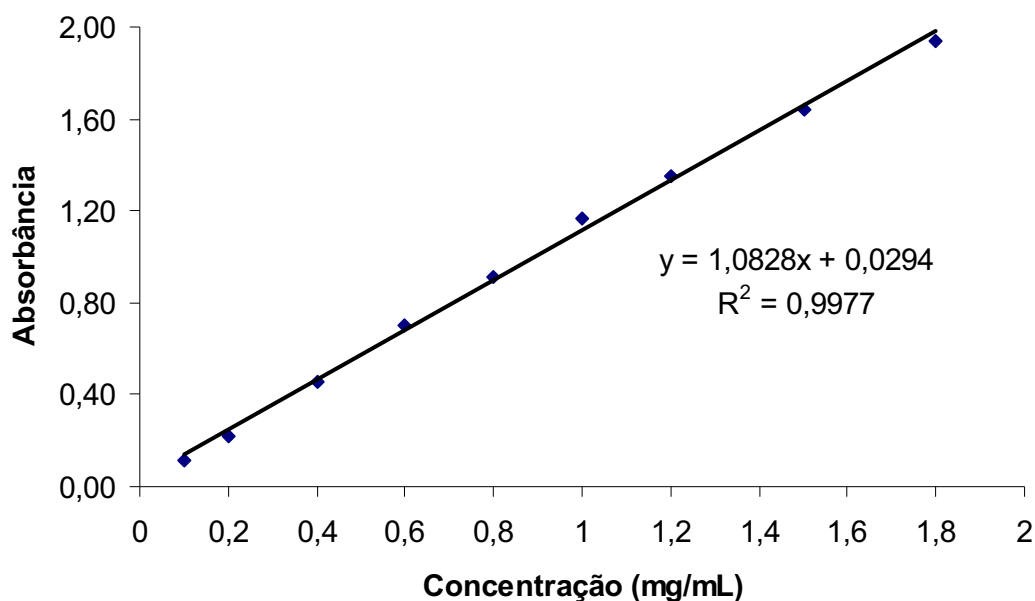


Figura 4. Curva Analítica do praziquantel em Água

A solubilidade do PZQ em água, 0,22mg/mL, serviu como um parâmetro comparativo para avaliar a influência do carreador polimérico sobre essa propriedade do fármaco.

Conforme os dados encontrados, que podem ser vistos na figura 5, não houve melhora da solubilidade do fármaco. Na verdade, houve uma redução deste parâmetro em algumas amostras, enquanto que, em outras mantiveram a solubilidade em nível semelhante ao do fármaco. É provável que tal fato tenha ocorrido devido ao dextrano ser um polímero hidrofílico e o PZQ ser muito pouco solúvel em água, e a soma desses dois fatores pode ter modificado a solubilidade do fármaco em água.

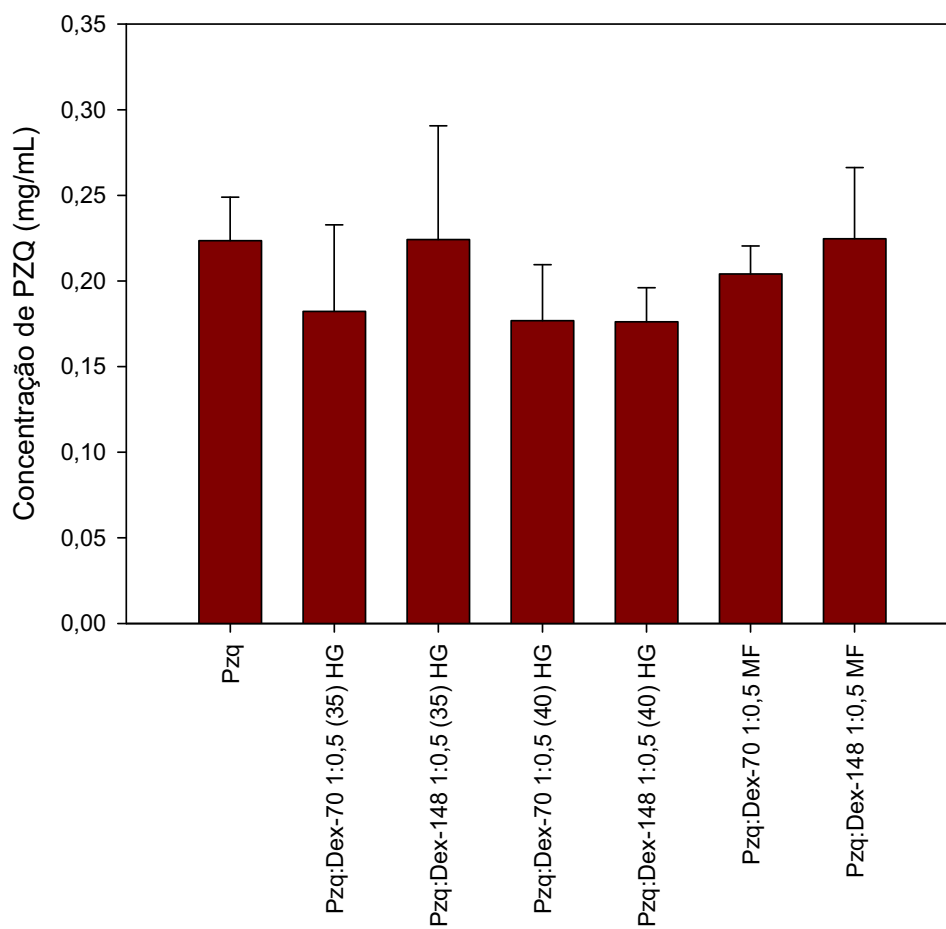


Figura 5. Solubilidade do praziquantel, em água, incorporado nos hidrogéis preparadas na proporção 1:0,5 (PZQ:DEX-148 ou DEX-70).

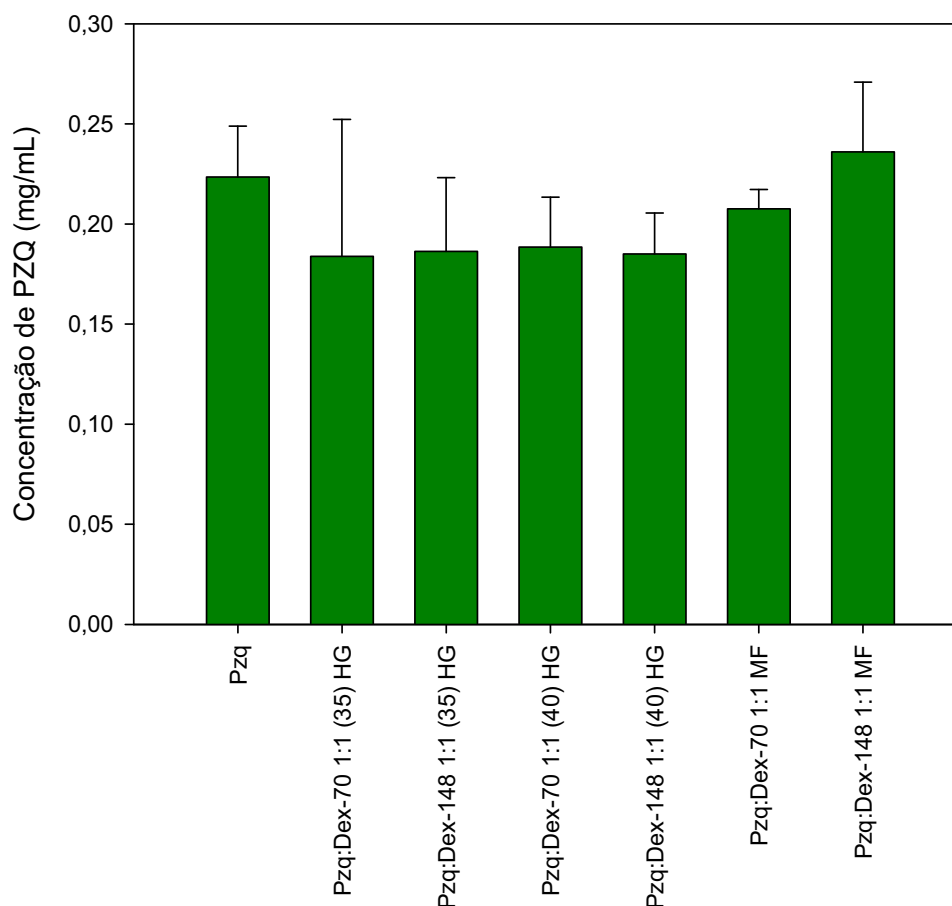


Figura 6. Solubilidade do praziquantel, em água, incorporado nos hidrogéis preparadas na proporção 1:1 (PZQ:DEX-148 ou DEX-70).

As amostras de hidrogel PZQ:DEX-70 1:0,5 e 1:1 preparadas no sistema solvente com constante dielétrica requerida igual a 35 (Figuras 5 e 6) apresentaram uma solubilidade levemente inferior a do fármaco livre, ambas apresentaram uma concentração de 0,18mg/mL de PZQ solubilizado. No entanto, a amostra de PZQ:DEX-148 1:0,5 preparada na mesma solução exibiu uma solubilidade semelhante a do PZQ, 0,22mg/mL; enquanto que a amostra PZQ:DEX-148 1:1 apresentou uma concentração de 0,19mg/mL, um valor levemente menor em relação ao fármaco livre.

Entretanto, o comportamento observado nas amostras PZQ:DEX-70 1:0,5 e 1:1, PZQ:DEX-148 1:0,5 e 1:1 preparadas na constante dielétrica 40 foram

semelhantes e apontaram solubilidades menores que a do PZQ livre, 0,18mg/mL para as amostras preparadas com dextrano 70000 e 0,19mg/mL para as amostras preparadas com dextrano 148000.

Como explicitado anteriormente, uma vez que, o dextrano é extremamente solúvel em água e a solubilidade do PZQ, no mesmo solvente, é baixa, o fármaco se solubilizara muito menos, já que o dextrano toma conta da maior parte do solvente, o que acaba por interferir na solubilidade do fármaco.

Dentre as amostras, foram selecionada a PZQ:DEX-70 e PZQ:DEX-148 na proporção de 1:0,5, uma vez que, os resultados de solubilidade nas amostras de 1:0,5 e 1:1 foram muito semelhantes, logo, é preferível utilizar uma quantidade menor de material, visando a economia e a otimização do processo de obtenção desses hidrogéis. Essas amostras selecionadas foram preparadas com o sistema solvente de constante dielétrica requerida igual a 35, cuja escolha é devido a maior quantidade de etanol, o que pode propiciar uma melhor solubilização do fármaco e otimizar o processo de preparação dos hidrogéis, futuramente. Dessa forma, com a escolha desses hidrogéis serão realizadas as demais análises para a avaliação desses sistemas.

#### **4.3. Determinação Espectrofotoscópica de Absorção na Região do Infravermelho**

A espectroscopia de absorção na região do Infravermelho é uma ferramenta muito útil para a avaliação de possíveis interações químicas entre o fármaco e o polímero, que geram alterações nos grupos funcionais característicos do fármaco.

A radiação infravermelha corresponde à parte do espectro eletromagnético situada entre as regiões do visível e das microondas. A porção de maior utilidade

está situada entre  $4000\text{ cm}^{-1}$  e  $400\text{ cm}^{-1}$ , e denomina-se região média do infravermelho. Essa região é muito utilizada para a confirmação estrutural de moléculas, uma vez que, todos os compostos possuem espectros na região do infravermelho, muito característicos, que não se repetem de molécula para molécula (SILVERSTEIN, 2006; WATSON, 1999).

As figuras 7 – 13 mostram os espectros de absorção no infravermelho do praziquantel, dextrano 70 e 148, misturas físicas e hidrogéis.

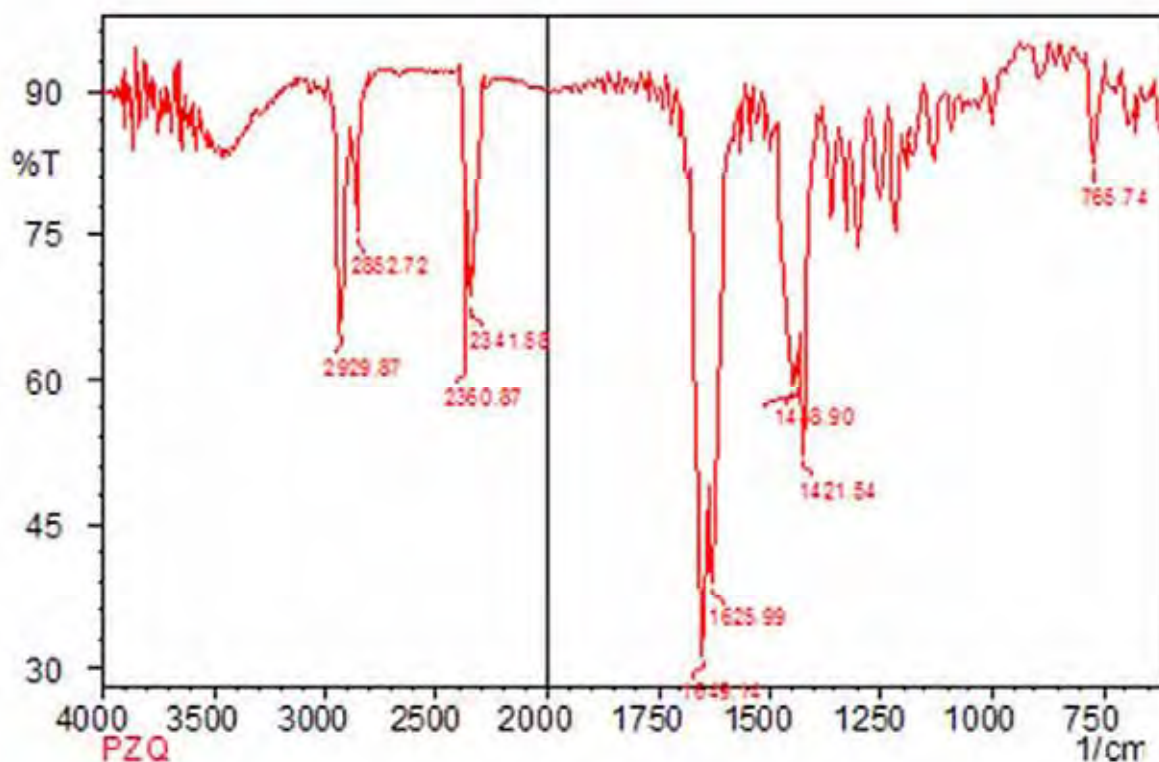


Figura 7. Espectro no Infravermelho do Praziquantel

No espectro de absorção do PZQ (Figura 7) foi observada uma banda na região de  $3400\text{ cm}^{-1}$ , provavelmente, devido ao estiramento do grupo OH, neste caso, atribuído a presença de moléculas de água. As bandas em  $2929,87\text{ cm}^{-1}$  e  $2852,72\text{ cm}^{-1}$  são referentes as vibrações de C-H das deformações axiais simétrica e assimétrica de  $\text{CH}_2$  e  $\text{CH}_3$ , conforme o que foi observado também por Mainardes et

al. (2006). Ainda, segundo a autora, pode se observar em  $1630\text{ cm}^{-1}$  uma banda referente à absorção do estiramento das carbonilas (C=O) presentes na molécula do fármaco e, que pode ser observada na figura 7 em  $1649,14\text{ cm}^{-1}$ . Também pode-se ver entre  $1350$  e  $1000\text{ cm}^{-1}$  várias bandas sobrepostas que indicam deformação axial C-N, igualmente observadas por Mainardes et al (2006).

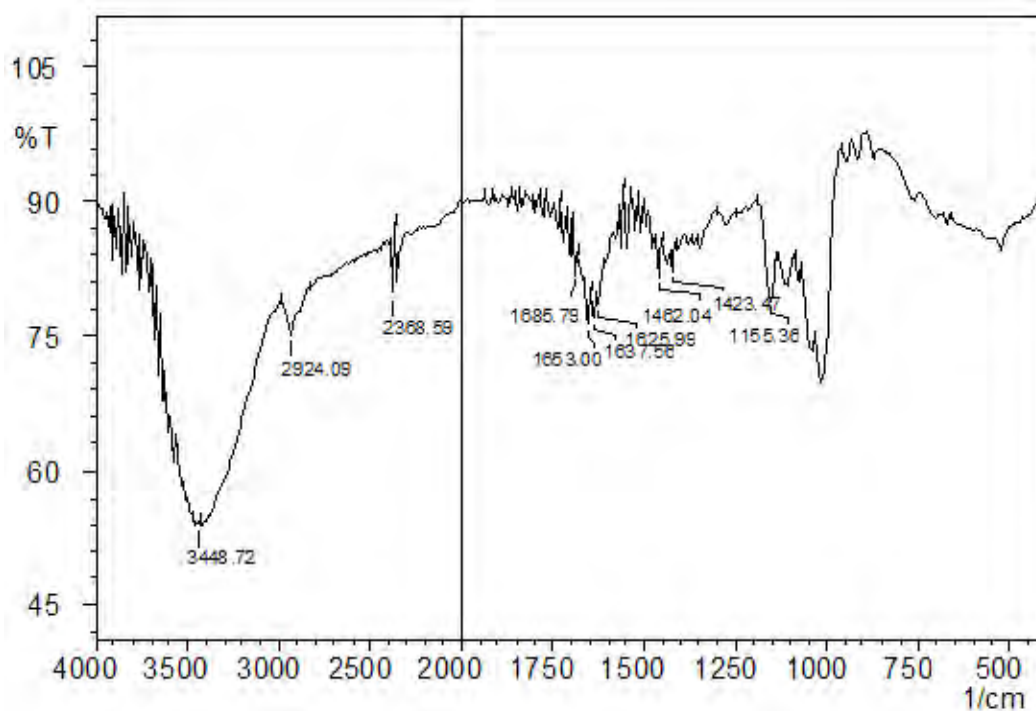


Figura 8. Espectro no Infravermelho de Dextrano de 70 kDa

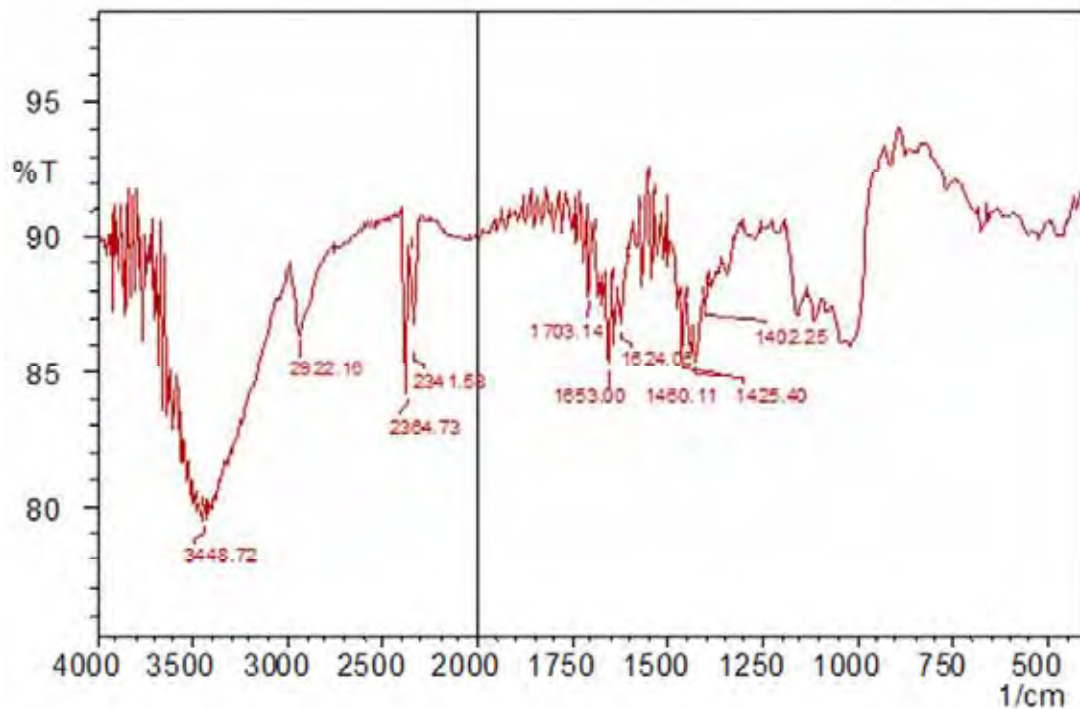


Figura 9. Espectro no Infravermelho do Dextrano de 148 kDa

Conforme observado em Stenekes et al. (2001) e Pitarresi et al. (2007), nos espectros de absorção do Dextrano de 70 kDa (Figura 8) e do Dextrano de 148 kDa (Figura 9) pode-se observar uma banda larga em  $3448\text{ cm}^{-1}$  resultante do estiramento dos grupos OH presentes na molécula dos polímeros. Stenekes et al. (2001) relata ainda a presença de uma banda em  $2900\text{ cm}^{-1}$  referente a vibrações CH/CH<sub>2</sub>, que também pode ser observadas em  $2922\text{ cm}^{-1}$  (Figura 9) e  $2924\text{ cm}^{-1}$  (Figura 8).

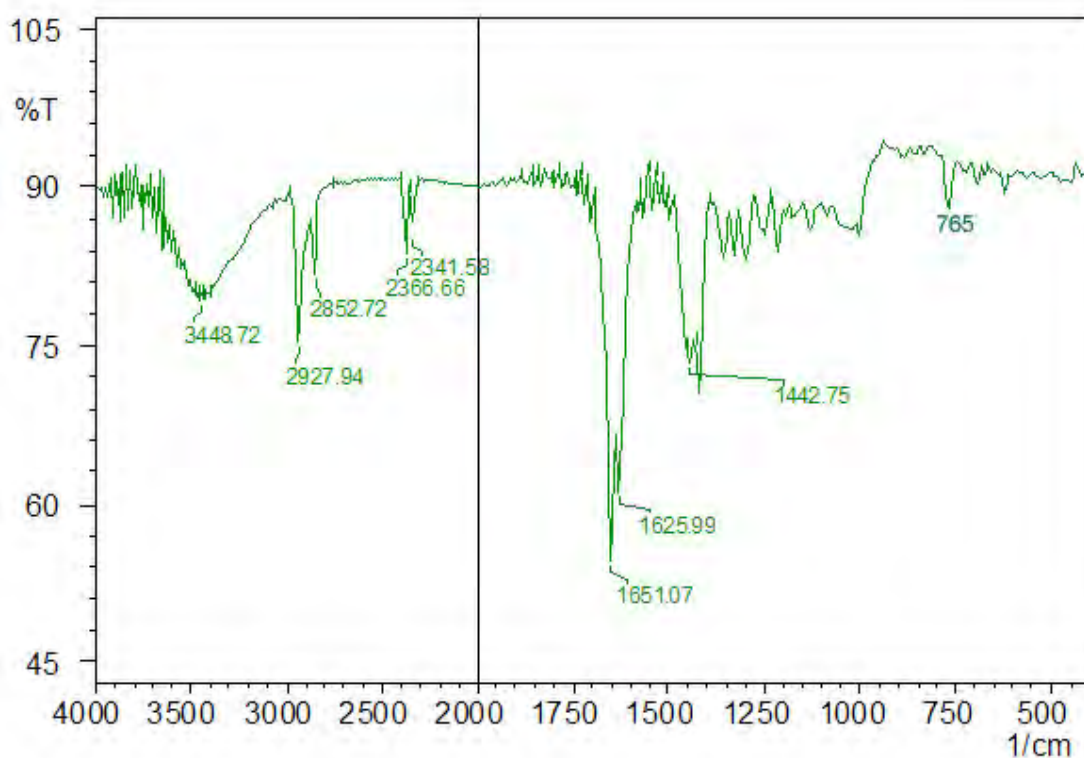


Figura 10. Espectro no Infravermelho da Mistura Física Praziquantel e Dextrano 70

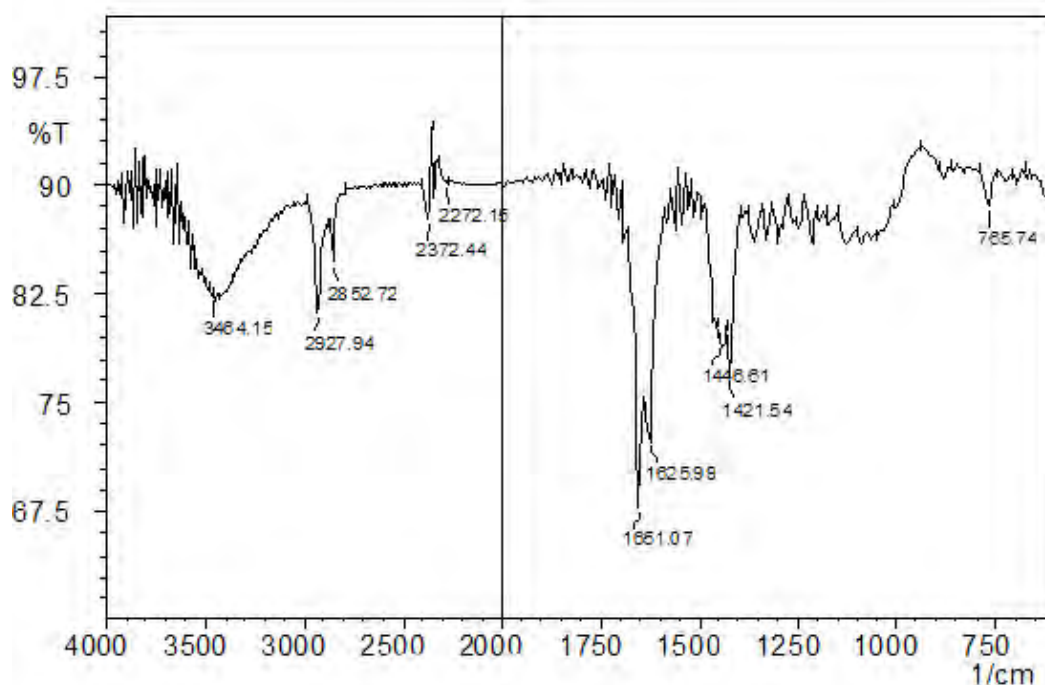


Figura 11. Espectro no Infravermelho da Mistura Física Praziquantel Dextrano 148

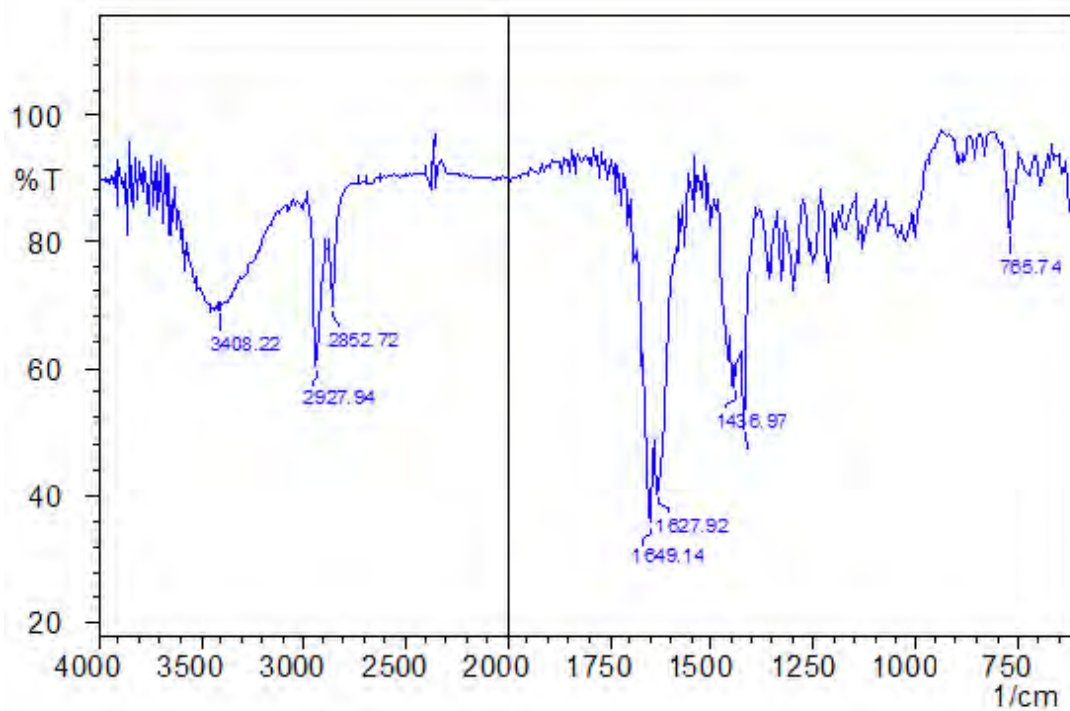


Figura 12. Espectro no Infravermelho do Hidrogel de Dextrano 70 contendo PZQ

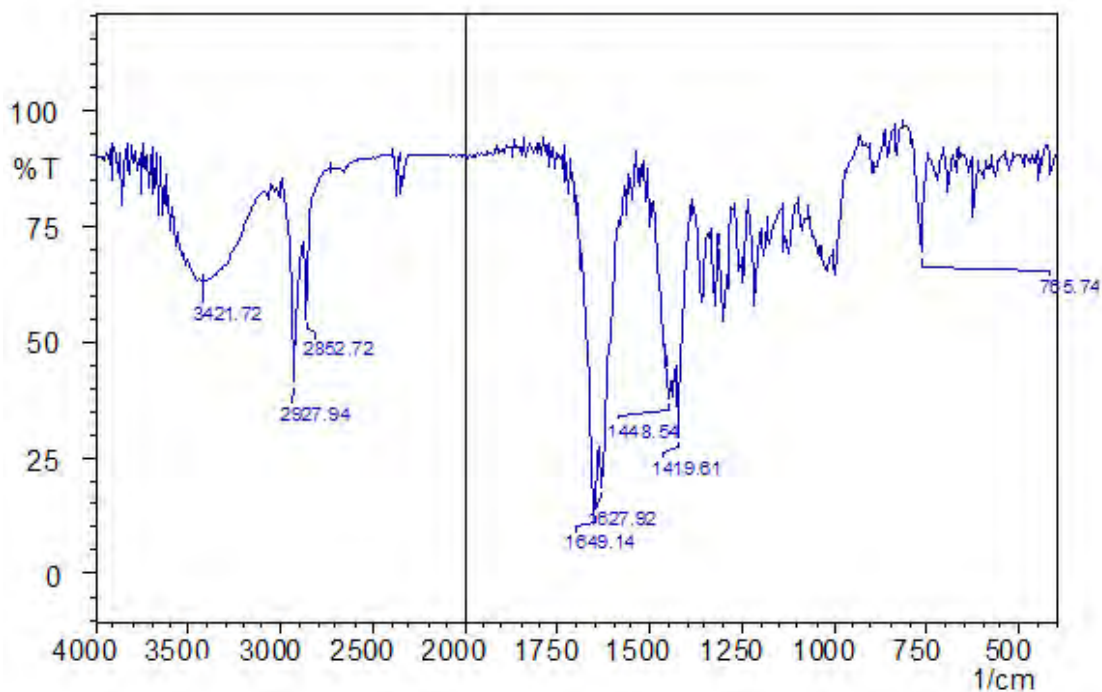


Figura 13. Espectro no Infravermelho no Hidrogel de Dextrano 148 contendo PZQ

A partir da comparação dos espectros de absorção na região do Infravermelho das misturas físicas e dos hidrogéis pode-se observar a conservação dos grupos funcionais característicos do fármaco e do polímero, o que confirma a integridade tanto do fármaco quanto do polímero.

#### **4.4. Estudos de Calorimetria Exploratória Diferencial**

O DSC é um dos métodos de análise térmica mais amplamente utilizados dentro do campo farmacêutico. O método geralmente envolve a aplicação de um sinal de aquecimento ou resfriamento linear para uma amostra e a mensuração subsequente da temperatura e energia associada com uma faixa de eventos térmicos que incluem a fusão, cristalização, transição vítrea e reações de decomposição (READING, M E CRAIG, D.Q.M, 2007).

O DSC tem uma variedade enorme de aplicações, algumas de interesse na área farmacêutica são a detecção e caracterização de polimorfismos, caracterização de hidratos, solvatos e sistemas vítreos de interesse farmacêutico (MCCAULEY E BRITAIN, 1995; READING, M E CRAIG, D.Q.M, 2007). Uma aplicação muito comum do DSC é a determinação de possíveis interações entre um fármaco e os excipientes em uma formulação. É de vital importância detectar qualquer incompatibilidade durante o estágio de pré-formulação que venha a ser descoberta somente durante os estudos subsequentes de estabilidade. Em uma das variações desse método, a mistura binária de cada ingrediente é preparada, e as mudanças no comportamento térmico durante a fusão das amostras são monitoradas, tais alterações poderiam indicar tanto uma interação física como química entre os dois componentes (MCCAULEY E BRITAIN, 1995).

As figuras 14, 15 e 16 mostram as curvas de DSC do PZQ, DEX-70, DEX-148, misturas físicas e hidrogéis.

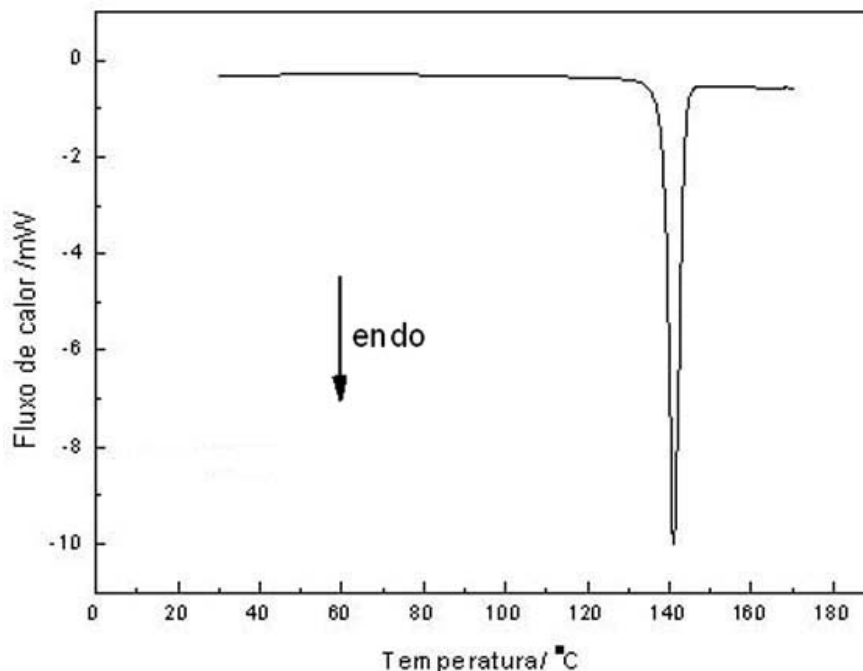


Figura 14. Curva de DCS do praziquantel

Na Figura 14 podemos observar que a curva de DSC do praziquantel apresenta um pico endotérmico agudo e bem pronunciado em 141°C, temperatura que coincide com o ponto de fusão do fármaco e indica sua natureza cristalina (HUSSEIN et al., 1998; MAINARDES et al., 2006). Podemos notar, que o dextrano de 70kDa (Figura 15a) possui um pico endotérmico em 51,80°C, que indica o início da evaporação da água de cristalização presente na amostra, que também foi observado de forma similar por Stenekes et al. (2001). Próximo a 220°C, como foi observado por Zhang e Chu (2002), pode-se notar a transição vítrea do dextrano 70.

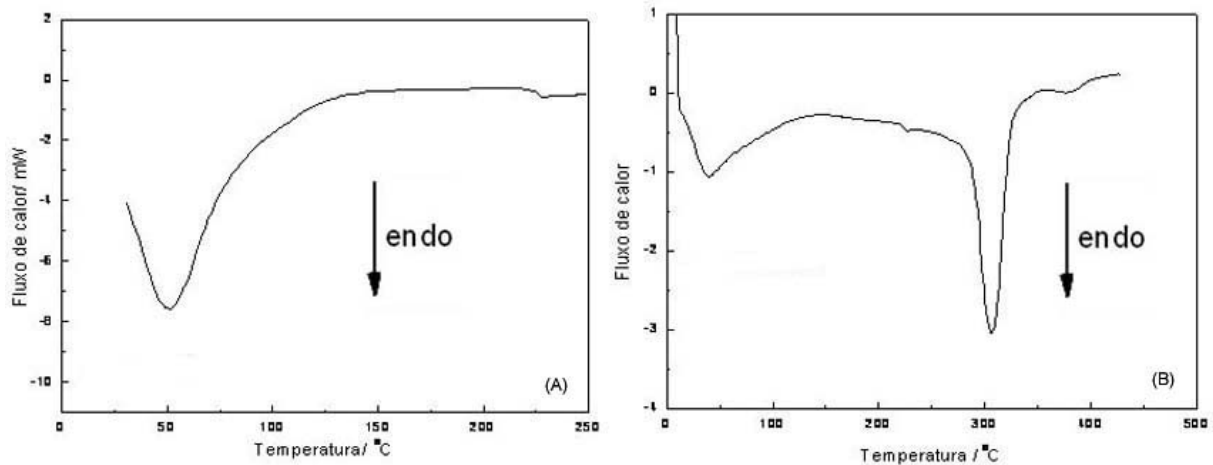


Figura 15. Curvas de DCS do dextrano 70 kDa (A) e do dextrano 148 kDa (B)

A Figura 15b mostra que o dextrano de 148kDa também apresenta um pico endotérmico em 38,91°C, que indica a evaporação de água ligada ao polímero e, também, pode-se observar a degradação do polímero pouco acima de 300°C, como ambos foram relatados por Stenekes et al. (2001). Essa transição vítrea indica que não há cristalinidade alguma tanto nas amostras de dextrano 70 quanto nas de dextrano 148, confirmando assim a estrutura amorfa do polímero. A possível causa de uma temperatura de transição vítrea tão alta seria a existência de fortes ligações de hidrogênio entre as macromoléculas de dextrano (ZHANG e CHU, 2002).

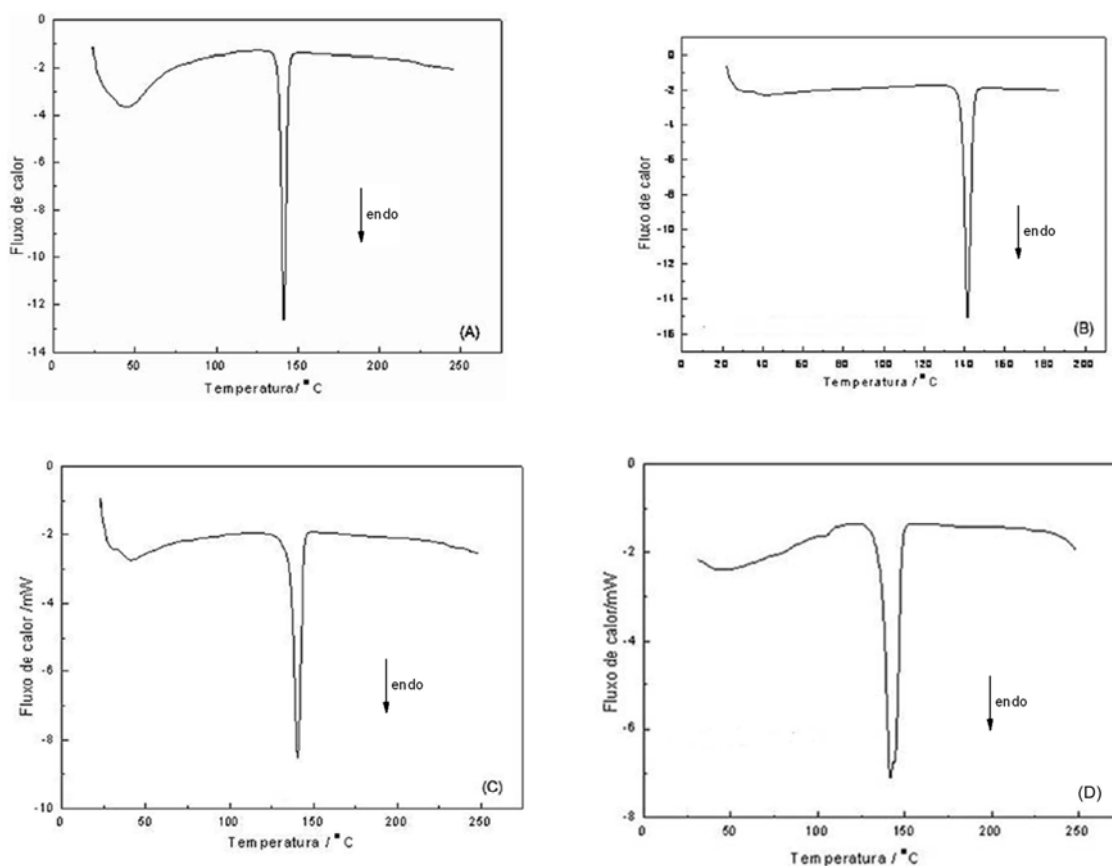


Figura 16. Curvas de DCS das misturas físicas PZQ:DEX-70 (1:0,5) (A) e PZQ:DEX-148 (1:0,5) (B), e hidrogéis PZQ:DEX-70 (1:0,5) (C) e PZQ:DEX-148 (1:0,5) (D).

A mistura física de praziquantel e dextrano 70000 (Figura 16a) mostra um pico endotérmico em 141,34°C, indicando que a mistura fármaco – polímero não gera alterações no comportamento térmico do praziquantel. No entanto, o hidrogel de dextrano 70 (Figura 16c) contendo PZQ, apesar de apresentar um pico endotérmico próximo a 140,53°C mostrou uma energia requerida menor que a mistura física das mesmas substâncias, e as energias de ambos são inferiores se comparadas com a entalpia do praziquantel (Tabela 2). Como se sabe, nos cristais de praziquantel as interações intermoleculares são muito mais fortes que as interações entre moléculas de praziquantel incorporadas ao hidrogel ou a mistura

física, pois a quantidade de energia necessária para fundir o praziquantel livre é mais alta. No entanto, na mistura física a quantidade de energia para fundir o fármaco é menor, devido a presença das moléculas de dextrano que ocupam o mesmo espaço que as de praziquantel e as separam, tornando as interações intermoleculares entre as moléculas do fármaco mais fracas. Deve-se levar em consideração também, que há interações entre as moléculas de praziquantel e as de dextrano, porém estas são extremamente mais fracas. Já nos hidrogéis, ocorrem as mesmas interações, porém de forma mais branda, pois as moléculas do fármaco estão mais separadas no interior da rede polimérica formada pelas macromoléculas de dextrano, reduzindo assim mais ainda a quantidade de energia necessária para gerar a fusão do praziquantel. Abaixo, na figura 17, pode-se visualizar um esquema de como as moléculas de praziquantel e dextrano organizam-se nos diferentes sistemas.

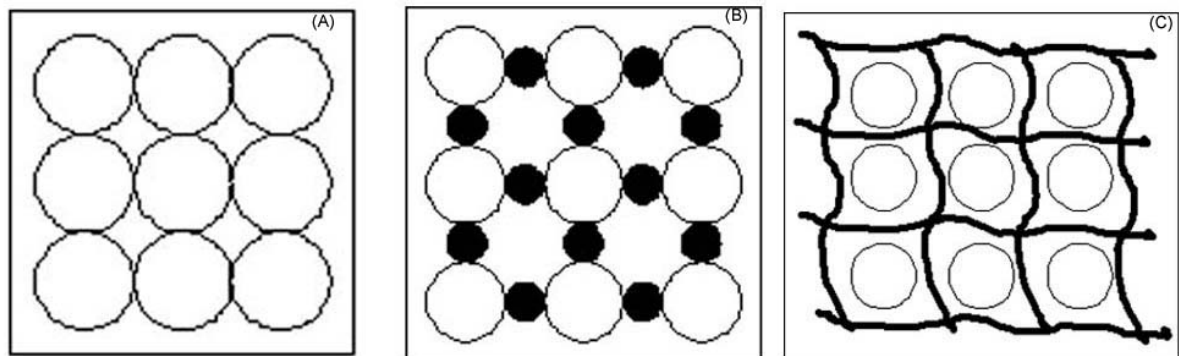


Figura 17. Esquemas da organização das moléculas de praziquantel (a) e dextrano nas misturas físicas(b) e hidrogéis (c).

Tanto o hidrogel quanto a mistura física de PZQ:DEX-148 (Figura 16b e 16d) apresentaram picos endotérmicos próximos a 141°C, entretanto, tanto a mistura física quanto o hidrogel apresentaram uma energia requerida maior que a da mistura física com dextrano 70 e o hidrogel com o mesmo polímero (Figura 16a e 16c). No

entanto, a diferença entre o calor envolvido na fusão do hidrogel com dextrano 70 kDa e da mistura física foi de 10,32 J/g, enquanto que a diferença entre hidrogel com dextrano 148 kDa e sua mistura física foi de 10,38 J/g, não demonstrando nenhuma diferença significativa, possivelmente, devido ao fato de os polímeros serem da mesma espécie química, diferindo apenas no tamanho das cadeias. E, provavelmente, tal diferença comportamento térmico ocorre devido ao tamanho dessas cadeias poliméricas de dextrano. Uma vez que, o dextrano 148 tem cadeias maiores que as do dextrano 70, é provável que seja necessária uma quantidade extra de energia para romper as interações intermoleculares com outras moléculas de dextrano 148 e de praziquantel também, para então este se decompor. O resumo de todos os dados obtidos pelo DSC pode ser observado na Tabela 2.

Pode-se concluir, portanto, que ocorreram interação do tipo sólido-sólido entre polímero e fármaco, causadas por interações moleculares fracas, que não interferiram de forma significativa sobre o fármaco e no sistema de liberação.

Tabela 2. Calor envolvido, temperatura de início de fusão e temperatura do pico endotérmico das amostras analisadas por DSC.

<b>AMOSTRA</b>	<b>CALOR ENVOLVIDO (J.g<sup>-1</sup>)</b>	<b>TEMP. DE INÍCIO DE FUSÃO (°C)</b>	<b>TEMP. PICO (C°)</b>
HG PZQ:DEX-70 (1:0,5)	45,84	136,42	140,53
MF PZQ:DEX-70 (1:0,5)	56,16	138,68	141,34
HG PZQ:DEX-148 (1:0,5)	55,95	136,74	141,82
MF PZQ:DEX-148 (1:0,5)	66,33	138,94	141,59
PZQ	95,51	138,85	141,00
DEX-70	-	-	-
DEX148	-	-	-

#### **4.5. Determinação do perfil de intumescimento**

O comportamento de intumescimento dos hidrogéis utilizados na obtenção de sistemas de liberação prolongada de fármacos é muito importante, uma vez que a taxa de liberação do fármaco é controlada pela taxa de difusão do líquido penetrante e do fármaco através do polímero gelificado. Portanto, a hidrofilia do polímero, a estrutura de rede formada e o número de grupos ionizáveis presentes na estrutura polimérica determina a quantidade de água absorvida pelo polímero (CURY, 2005).

A Figura 17 apresenta o perfil de intumescimento da amostra em função do tempo. Pode-se observar que houve um maior intumescimento das amostras com o fármaco em relação ao polímero isolado. Inicialmente, podemos observar que nos primeiros 30 minutos os dextransos de 70 kDa e 148 kDa não apresentaram intumescimento algum, entretanto após 40 minutos de contato com a superfície umidificada da placa sinterizada, os polímeros iniciam o processo de intumescimento para finalmente, depois de 120 minutos, obter uma taxa de intumescimento, respectivamente, de 384% e 387%.

No entanto, os hidrogéis apresentaram um comportamento bem diferente do mostrado pelos polímeros livres. Podemos notar que o hidrogel preparado com dextrano 148 começa a intumescer já com 5 minutos, tendo um taxa de intumescimento de 179%, que após 10 minutos tem um grande aumento chegando a 366%, mantendo-se constante até os 90 minutos. Aos 120 minutos o hidrogel de dextrano 148 apresenta uma porcentagem de intumescimento de 544%.

No entanto, o hidrogel preparado com dextrano 70 com 10 minutos tem uma porcentagem de intumescimento igual a 58%, que cresce gradualmente até

completar 40 minutos, obtendo uma taxa de intumescimento de 358% em relação a sua massa original, que se mantém constante até os 90 minutos, visto que aos 120 minutos apresenta um novo aumento, chegando a 536%. Pode-se notar, portanto, que o hidrogel de dextrano 70 contendo PZQ apresentou um intumescimento um pouco mais lento que o preparado com dextrano 148, obtendo também uma taxa final de intumescimento 8% menor em relação ao polímero de 148000 kDa.

O mecanismo mais provável ocorre devido ao fato de o dextrano ser um polímero linear, que se caracteriza por um número maior que 50% de ligações consecutivas  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 6) em suas cadeias maiores e, também, por suas cadeias laterais que se originam das ligações ramificadas  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 2),  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 3) e  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 4), prováveis responsáveis pela interação física entre as cadeias poliméricas e, conseqüente formação das redes de hidrogel. Além disso, o polímero possui uma grande quantidade de grupamentos hidroxilas, que são responsáveis por sua hidrofília e, possivelmente, pela formação de ligações de hidrogênio entre as cadeias do polímero.

Provavelmente, o dextrano de 70kDa e o de 148kDa, na sua forma livre, apresenta suas cadeias muito mais próximas e unidas umas as outras, por meio de ligações de hidrogênio que ocorrem entre os diversos grupos hidroxilas existentes na molécula, dificultando assim, a entrada de água no interior da rede polimérica. É possível que a presença do fármaco gere modificação na conformação dos grupos OH e aumente a distância entre as várias cadeias de dextrano e reduzindo a quantidade de hidroxilas livres para a formação de pontes de hidrogênio, o que, provavelmente, deixou esses grupos mais expostos, propiciando assim um contato maior com a água e favorecendo a formação de hidrogel mais rapidamente.

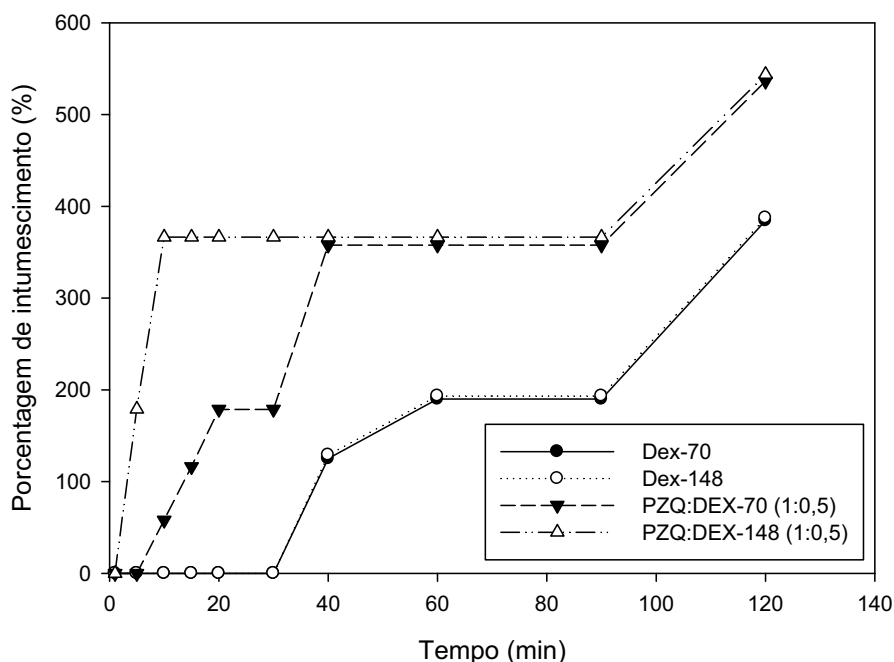


Figura 18. Perfil de intumescimento dos dextranos 70kDa e 148kDa, e hidrogéis de praziquantel preparados com ambos os polímeros

#### 4.6. Teste de Dissolução *In Vitro*

A figura 18 mostra a curva analítica do PZQ em água. Todas as análises foram realizadas em triplica e os valores apresentados são a média das três determinações.

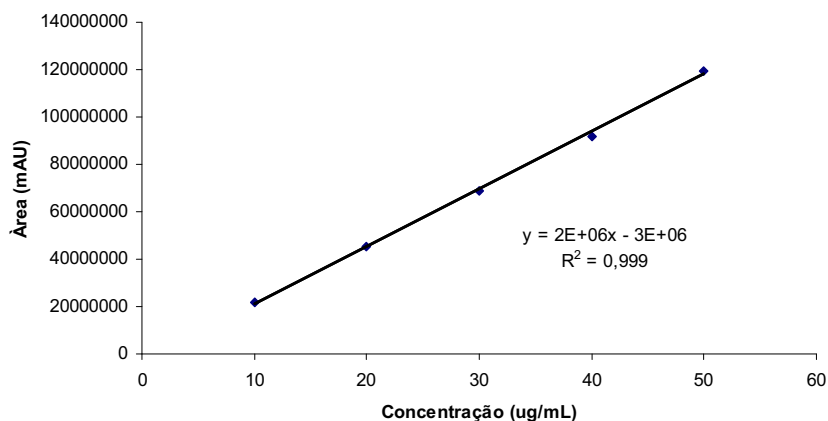


Figura 19. Curva Analítica do praziquantel em solução aquosa de ácido clorídrico e lauril sulfato de sódio

As liberações do fármaco livre e da mistura física serviram de comparativos para se determinar a influência do polímero sobre o fármaco presente na amostra. A Figura 19 mostra os resultados dos ensaios de liberação do PZQ. Segundo as análises, a amostra PZQ:DEX-70 (1:0,5) teve uma porcentagem máxima de liberação em 60 minutos, de 10,2% contra 27,6% do PZQ e 29,7% da mistura física, a qual é uma quantidade de fármaco liberado muito inferior a do fármaco livre e da mistura física.

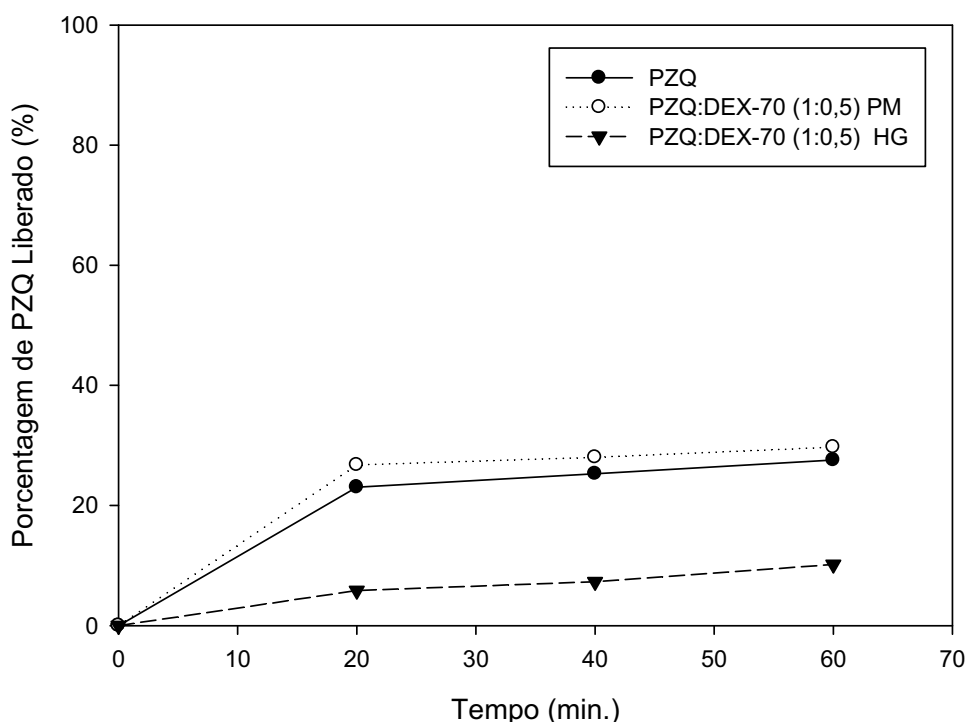


Figura 20. Perfil de Liberação do hidrogel PZQ: DEX-70 (1:0,5), sua mistura física e fármaco livre

Pelo perfil apresentado pela amostra PZQ:DEX-70 (1:0,5) é possível observar uma liberação contínua do fármaco, o que significa que o hidrogel de dextrano obtido age como um sistema de liberação prolongada. Como se sabe, a taxa de intumescimento dos hidrogéis é o que determina o perfil de liberação de fármacos. Logo, é possível traçar uma relação entre o perfil de intumescimento dos hidrogéis

de dextrano, observado anteriormente, com o perfil de liberação. Sendo assim, uma provável explicação para esse perfil de liberação seria devido ao fato de que a capacidade de intumescimento dos hidrogéis pode ter sido afetada graças a uma possível interação molecular muito forte entre as cadeias poliméricas, apesar do possível rearranjo dos grupos OH, interações essas que também foram relatadas anteriormente, nas análises de DSC. Provavelmente, as ligações de hidrogênio ainda existentes dificultariam o aumento dos espaços entre as cadeias poliméricas, permitindo a entrada de água, como foi visto nos testes de intumescimento, porém impedindo a saída de fármaco, prolongando assim o tempo de liberação de fármaco.

Esse mecanismo pode propiciar uma melhora em várias propriedades do fármaco como, por exemplo, a biodisponibilidade, tempo de meia vida e redução de seus efeitos adversos.

## 5. Conclusão

A utilização de hidrogéis como sistemas de liberação de fármacos apresentou resultados interessantes. O dextrano mostrou ser um polímero adequado para o desenvolvimento de sistemas de liberação sustentada, uma vez que foi possível se obter hidrogéis desse polímero contendo praziquantel com propriedades apropriadas para formação desses sistemas e para esse tipo de liberação. Além disso, o método de preparação desenvolvido é simples de ser executado e não necessita de substâncias reticulantes. Nos ensaios de liberação *in vitro*, o perfil do hidrogel mais prolongado, provavelmente, ocorre devido a interação entre as moléculas de dextrano, que aprisiona o PZQ na matriz, liberando-o de maneira contínua.

A análise de intumescimento mostrou-se bastante determinante na caracterização dos hidrogéis. Embora as características físicas de um polímero sejam resultado de suas propriedades estruturais, a alteração da taxa de intumescimento pode alterar o perfil de liberação. As análises de DSC mostraram que haviam interações intermoleculares fracas que não interferiram na eficiência dos hidrogéis. A espectroscopia de absorção na região do Infravermelho foram muito úteis para se verificar a inexistência de qualquer interação química entre o fármaco e o polímero.

Por fim, além de uma liberação contínua, os polímeros foram capazes de incorporar o fármaco a uma matriz. Dessa forma, pode-se observar que, bem provavelmente, o dextrano pode gerar alterações significativas em diferentes propriedades farmacotécnicas do praziquantel, como solubilidade e taxa de dissolução.

## **6. Perspectivas**

Perante os resultados promissores obtidos neste trabalho um estudo mais aprofundado dos hidrogéis de dextrano e as interações físicas, que promovem a reticulação física dos polímeros, e como essas interações interferem no perfil de intumescimento e, conseqüentemente, no perfil de liberação dos fármacos pode contribuir para a avaliação do potencial destes sistemas na liberação controlada de praziquantel.

Além dos estudos realizados com praziquantel, a utilização de outros fármacos com baixa solubilidade em água e a avaliação da influência no perfil de liberação, entre outras propriedades, pode gerar uma plataforma tecnológica que module a liberação de diferentes tipos de fármacos.

### 7. Referência bibliográfica

ADRIANOV, A.K.; PAYNE, L.G. Polymeric carriers for oral uptake of microparticles. **Adv. Drug Del. Rev.**, v. 34, p. 155-177, 1998.

BARCELLOS, I.O.; KATIME, I.A.; SOLDI, V.; PIRES, A.T.N. Influência do Comonômero e do Método de Polimerização na Cinética de Liberação de Fenobarbiton a partir de Hidrogéis. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 10, p. 100-115, 2000.

BARSBAY, M.; GÜNER, A. Miscibility of dextran and poly(ethylene glycol) in solid state: Effect of the solvent choice. **Carbohydr Polym**, v. 69, p. 214-223, 2007.

BRASIL. **Ministério da Saúde.** Disponível em <http://www.189.28.128.100/portal/saude/gestor/default.cfm>. Acesso em: 06 de abril de 2009.

BREDA, S.A.; JIMENEZ-KAIRUZ, A.F.; MANZO, R.H.; OLIVERA, M.E. Solubility behaviour and biopharmaceutical classification of novel high-solubility ciprofloxacin and norfloxacin pharmaceutical derivatives. **Inter. J. Pharm.** v. 371, p. 106-113, 2009.

CASADEI, M.A.; CERRETO, F.; CESA, S.; GIANNUZZO, M.; FEENEY, M.; MARIANECCI, C.; PAOLICELLI, P. Solid lipid nanoparticles incorporated in dextran hydrogels: A new drug delivery system for oral formulations. **Inter. J. Pharm.**, v. 325, p. 140-146, 2006.

CASSANO, R.; TROMBINO, S.; MUZZALPO, R.; TAVANO, L.; PICCI, N. A novel dextran hydrogel linking trans-ferulic acid for the stabilization and transdermal delivery of vitamin E. **Eur. J. Pharm. Biopharm**, v. 72, p.232-238, 2009.

COVIELLO, T.; MATRICARDI, P.; MARIANECCI, C.; ALHAIQUE, F. Polysaccharide hydrogels for modified release formulations. **J. Cont. Rel.**, v. 119, p. 5-24, 2007.

CURY, B.S.F. **Reticulação da alta amilose**: Processo de obtenção, caracterização e avaliação do desempenho em sistema de liberação prolongada de fármacos, 2006. 124f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara, 2006.

DAVIS, A. Antischistosomal drugs and clinical practice. In: JORDAN, P.; WEBBE, G.; STURROCK, R.F. (Ed.) **Human schistosomiasis**. Wallingford : CAB International, 1993, cap. 10, p.367-404.

DE CAMPOS, A. M.; SÁNCHEZ, A.; ALONSO, M. J. Chitosan nanoparticles: a new vehicle for improvement of the delivery of drugs to the ocular surface. Application to cyclosporin A. **Int.J.Pharm.**, v. 224, p. 159 –168, 2001.

DUNCAN, R. The dawning era of polymer therapeutics. **Nat. Rev. Drug Discov.**, v. 2, p. 347-360, 2003.

ETTMAYER, P.; AMIDON, G.L.; CLEMENT, B.; TESTA, B.. Lessons learned from marketed and investigational prodrugs. **J. Med. Chem.** v. 47, p. 2393 – 2404, 2004.

FERREIRA, L.; GIL, M.H.; CABRITA, A.M.S.; DORDICK, J.S. Biocatalytic synthesis of highly ordered degradable dextran-based hydrogels. **Biomaterials**, v. 26, p. 4707-4716, 2005.

FERREIRA, P.; CALVINHO, P.; CABRITA, A.S.; SCHACHT, E.; GIL, M.H. Synthesis and characterization of new methacrylate based hydrogels. **Rev Bras Cienc Farm.** v. 42, p. 419-427, 2006.

GONZÁLEZ-ESQUIVEL, D.; RIVERA, J.; CASTRO, N.; YEPEZ-MULIA, L.; HELGI, J.C. In vitro characterization of some biopharmaceutical properties of praziquantel. **Int. J. Pharm.** v. 295, p. 93-99, 2005.

HAMIDI, M.; AZADI, A.; RAFIEI, P. Hydrogel nanoparticles in drug delivery. **Adv. Drug Deliv. Rev.** v. 60, p. 1638-1649, 2008.

HIEMSTRA, C.; AA, L.J.V.D.; ZHONG, Z.; DIJKSTRA, P.J.; FEIJEN, J. Novel in situ forming, degradable dextran hydrogels by Michael addition chemistry: synthesis, rheology, and degradation. **Macromolecules**, v. 40, p. 1165-1173, 2007.

HUSSEIN, I. EL-SUBBAGH; ABDULLAH, A. AL-BADR. Praziquantel. **Anal. Prof. Drug Subst. and Exc.**, v. 25, p. 464-500, 1998.

KIM, S.; KIM, J.; JEON, O.; KWON, I.C.; PARK, K. Engineered polymers for advanced drug delivery. **Eur. J. Pharm. Biopharm**, v.71, p.420-430, 2009.

LIMA, A.C. **Obtenção e caracterização de dispersões sólidas de praziquantel.** 2006. 83f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara, 2006.

LIU, Z.; JIAO, Y.; WANG,Y.; ZHOU,C.; ZHANG,Z. Polysaccharides-based nanoparticles as drug delivery systems. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, v. 60, p. 1650-1662, 2008.

LLOYD, L.L.; KENNEDY, J.F.; METHACANON, P.; PATERSON, M.; KNILL, C.J. Carbohydrate polymers as wound management aids. **Carbohydr. Polym.**, v. 37, p. 315-322, 1998.

LOPES, C.M.; LOBO, J.M.S.; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, v. 41, p. 143-154, 2005.

MAINARDES, R.M. **Desenvolvimento de nanopartículas de PLA e PLA-PEG para administração intranasal de zidovudina.** 2007. 133f. Tese (Doutorado em Ciências

Farmacêuticas) – Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara, 2007.

MAINARDES, R.M.; GREMIÃO, M.P.D.; EVANGELISTA, R.C. Thermoanalytical study of praziquantel loaded-PLGA nanoparticles. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, v. 42, p. 523-530, 2006.

MAINARDES, R.M.; URBAN, M.C.C.; CINTO, P.O.; CHAUD, M.V.; EVANGELISTA, R.C.; GREMIÃO, M.P.D. Liposomes and micro/nanoparticles as colloidal carriers for nasal drug delivery. **Curr. Drug Deliv.**, v. 3, 275-285, 2006.

MCCAULEY, J.A.; BRITTAIN, H.G. Thermal methods of analysis. In: BRITTAIN, H.G. (Ed.) **Physical Characterization of pharmaceutical solids**. New York:Marcel Dekker, 1995, cap. 8, p. 223-251.

O’Neil, M. J. (Ed.) **The MERCK INDEX**: an encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. 14<sup>th</sup> ed. Whitehouse Station: Merck, 2006 p. 1325.

MONTERO, R.; OSTROSKY, P. Genotoxic activity of Praziquantel. **Mut. Res.** v. 387, p. 123-139, 1997.

MOURÃO, S. M; COSTA, P. I.; MARORA, H. R.; GREMIÃO, M. P. D. Improvement of antischistosomal activity of praziquantel by incorporation into phosphatidylcholine-containing liposomes. **Int. J. Pharm.**, v. 295, p. 157-162, 2005

MOURÃO, S.C. **Preparação e caracterização de lipossomas contendo praziquantel**. 2001. 125f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”, Araraquara, 2001.

NEVES, D. P.; MELO, A.L.; COELHO, P.M.Z. *Schistosoma mansoni* e a Doença In: **Parasitologia humana**. 11<sup>a</sup> ed. São Paulo: Atheneu, 2005, cap. 22, p.193-221, 494p.

PASSERINI, N.; ALBERTICI, B.; PERISSUTI, B.; RODRIGUEZ, L. Evaluation of melt granulation and ultrasonic spray congealing as techniques to enhance the dissolution of praziquantel. **Int. J. Pharm.** v. 318, p. 92-102, 2006.

PITARRESI, G.; CASADEI, M.A.; MANDRACCHIA, D.; PAOLICELLI, P.; PALUMBO, F.S.; GIAMMONA, G. Photocrosslinking of dextran and polyaspartamide derivatives: A combination suitable for colon-specific drug delivery. **J. Cont. Rel.**, v 119, p. 328-338, 2007.

READING, M; CRAIG,D.Q.M. Principles of differential scanning calorimetry. In: CRAIG, D.Q.M.; READING,M. (Ed.) **Thermal analysis of pharmaceuticals**. Boca Raton:CRC Press, 2007, cap. 1, p. 1-21.

Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - **RENAME**/ Secretária de Políticas de Saúde, Departamento de atenção básica, Gerência técnica de assistência Farmacêutica. - 3<sup>a</sup> ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2002, p. 11, 31.

REY, L. **Schistosoma mansoni e Esquistossomiase**: a doença. In:Parasitologia: parasitos e doenças parasitárias do homem nas Américas e na África. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001, cap. 33, p.426-441.

REY, L. **Schistosoma mansoni e Esquistossomiase**: epidemiologia e controle . In: Parasitologia: parasitos e doenças parasitárias do homem nas Américas e na África. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001, cap. 35, p.454-477.

REY, L. **Schistosoma mansoni e Esquistossomiase**: o parasito. In: Parasitologia: parasitos e doenças parasitárias do homem nas Américas e na África. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001, cap. 32, p.413-425.

SILVERSTEIN, R.M.; BASSLER, G.C.; MORRIL, T.C. Identificação espectrofotométrica de compostos orgânicos. 7<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro:LTC, 2006. 490p.

SIMONSEN, L.; HOVGAARD, L.; MORTENSEN, P.B.; BRØNDSTED, H. Dextran hydrogels for colon-specific drug delivery. V. Degradation in human intestinal incubation models. **Eur. J. Pharm. Sci.**, v. 3, p. 329-337, 1995.

SINHA, V.R.; KUMRIA, R. Polysaccharides in colon-specific drug delivery. **Inter J Pharm**, v. 224, p. 19-38, 2001.

SNYDER, R.D.; GREEN, J.W. A review of the genotoxicity of marketed pharmaceuticals. **Mut. Res.** v. 488, p. 151-169, 2001.

SOUZA, A.L.R. **Avaliação do efeito do praziquantel veiculado em dispersões lipídicas no tratamento de camundongos infectados com *Schistosoma mansoni***. 2008. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara, 2008.

STENEKES, R.J.H.; LOEBIS, A.E.; FERNANDES, C.M.; CROMMELIN, D.J.A.; HENNINK, W.E. Degradable dextran microspheres for the controlled release of liposomes. **Inter J Pharm**, v. 214, p. 17-20, 2001.

STENEKES, R.J.H.; TALSMA, H.; HENNINK, W.E. Formulation of dextran hydrogel by cristalization. **Biomaterials**, v. 22, p. 1891-1898, 2001.

STURROCK, R.F. The parasites and their life cycles. In: JORDAN, P., WEBBE, G., STURROCK, R.F. (Ed.) **Human schistosomiasis**. Wallingford : CAB International, 1993, cap. 1, p.1-32.

TAKAKURA, Y.; HASHIDA, M. Macromolecular drug carrier systems in cancer chemotherapy: macromolecular prodrugs. **Crit. Rev. Oncol. Hematol.**, v. 18, p.207-231, 1995

THE UNITED STATES PHARMACOPEIA (USP 31), The National Formulary (NF 23). By authority of the United States Pharmacopeial Convention. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention, Inc, 2008 p. 3056-3057.

VAN THIENEN, T.G.; HORKAY, F.; BRAECKMANS, K.; STUBBE, B.G.; DEMEESTER, J.; DE SMEDT, S.C. Influence of free chains on the swelling pressure of PEG-HEMA and dex-HEMA hydrogels. **Int. J. Pharm.** v. 337, p.174-185, 2008.

WATSON, D.G. *Pharmaceutical Analysis: A textbook for pharmacy students and pharmaceutical chemists*. 1<sup>a</sup>ed. London:Harcourt Publishers, 1999, 337p.

ZHANG, R.; TANG, M.; BOWYER, A.; EISENTHAL, R.; HUBBLE, J. A novel pH- and ionic-strength-sensitive carboxy methyl dextran hydrogel. **Biomaterials**, v. 26, p. 4677-4683, 2005.

ZHANG, Y.; CHU, C.C. Thermal and mechanical properties of biodegradable hydrophilic-hydrophobic hydrogels based on dextran and poly(lactic acid). **J. Mater. Sci. Mater. Med.**, v. 13, p. 773-781, 2002.