



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SUR

Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia

**TESIS DE DOCTOR EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA DE
LOS MATERIALES**

**Desarrollo, caracterización y optimización de nuevos sistemas
farmacoterapéuticos de praziquantel destinados a la
administración pediátrica**

María Alejandra González

Bahía Blanca

Argentina

2020

PREFACIO

Esta Tesis es presentada como parte de los requisitos para optar al grado Académico de Doctor en Ciencia y Tecnología de los Materiales, de la Universidad Nacional del Sur y no ha sido presentada previamente para la obtención de otro título en esta Universidad u otra. La misma contiene los resultados obtenidos en investigaciones llevadas a cabo en la Planta Piloto de Ingeniería Química (dependiente del Departamento de Ingeniería Química y el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas) y en el Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, durante el período comprendido entre el 1 de abril de 2015 y el 1 de febrero de 2020, bajo la dirección de las Dras. María Verónica Ramírez Rigo y Noelia Gonzalez Vidal.

María Alejandra González



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SUR
Secretaría General de Posgrado y Educación Continua

La presente tesis ha sido aprobada el/...../....., mereciendo la calificación de(.....)

Agradecimientos

Quisiera expresar mis agradecimientos a todas aquellas personas que de una u otra manera han ayudado a la realización de este trabajo de Tesis.

En primer lugar quiero agradecer a mis directoras, Noelia y Verónica, por haber confiado en mí, por haberme guiado en todo el desarrollo de esta Tesis, por sus consejos y aportes sobre mi trabajo, pero, sobre todo, por el cariño brindado todos estos años. Gracias Noe por haber compartido cada uno de los días de estos 5 años conmigo, en los que hubo esfuerzos, penas y alegrías, gracias por tu tiempo y dedicación. Gracias Vero por tu paciencia y ayuda brindada estos años, y por tus palabras alentadoras en los momentos justos.

Gracias a la Universidad Nacional del Sur, a CONICET y a PLAPIQUI, por brindarme la beca, el financiamiento y el espacio para desarrollar este trabajo

También quiero agradecer a Fer, Agus y Tati por la buena predisposición y por el apoyo profesional que me han brindado durante todos estos años.

A mis compañeros de la cátedra de Farmacotecnia II, porque con ellos dí mis primeros pasos en el mundo de la docencia, y su calidez, paciencia y cariño hicieron que todo fuera más fácil.

A mi amor, Gonza, por su paciencia, su amor y por su incondicional apoyo en todo.

A mis amigas de la vida, por todas las risas y momentos compartidos, gracias por tantos años de amistad, y por los que vendrán.

Sin duda alguna, quiero agradecerle a mi familia, mi cable a tierra, por todo el amor que me dan, por su ánimo y confianza en mí. Gracias por mostrarme dónde está lo más importante de la vida.

Y, por último, a todos aquellos que pasaron por estos años de mi vida, formando parte de esta Tesis Doctoral.

A todos, infinitas gracias.

RESUMEN

Las enfermedades infecciosas desatendidas constituyen un serio problema de salud pública que afecta principalmente a las zonas geográficas de menores recursos. Los pacientes pediátricos son considerados un grupo muy vulnerable, siendo más susceptible a las infecciones parasitarias que la población adulta. El praziquantel es un antihelmíntico ampliamente utilizado para el tratamiento y prevención de varias parasitosis, principalmente aquellas causadas por el parásito *Schistosoma*. En la actualidad, el praziquantel se administra únicamente por vía oral, y no existen formulaciones adecuadas destinadas a la población pediátrica. Dada su baja solubilidad acuosa y alta permeabilidad, se lo enmarca en la Clase II del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica. Esta baja solubilidad condiciona fuertemente la disolución del fármaco, convirtiendo a ésta en la etapa limitante para su posterior absorción. En consecuencia, se requiere la administración de dosis elevadas, lo que ocasiona una mayor probabilidad de reacciones adversas y dificultad para la administración del fármaco en pacientes pediátricos, ya que se requiere la utilización de comprimidos de gran tamaño. Por ello, el praziquantel resulta un buen candidato para mejorar su perfil biofarmacéutico mediante herramientas tecnológicas que aumenten su solubilidad acuosa y velocidad de disolución.

Entre la vasta cantidad de estrategias disponibles para superar tales limitaciones, en esta Tesis se utilizó particularmente la reducción del tamaño de partículas. Concretamente, la aplicación de Homogeneización de Alta Presión fue la técnica seleccionada para obtener las nanosuspensiones de praziquantel. Además, la incorporación de los sistemas desarrollados en formas farmacéuticas aptas para la población pediátrica también fue abordada.

En el Capítulo 1 se describe la relevancia de las enfermedades infecciosas desatendidas, así como el desarrollo de formulaciones destinadas a la población pediátrica. También se describen las principales características de las nanosuspensiones como posible alternativa para superar problemas de solubilidad de los fármacos.

En el Capítulo 2 se presentan todos los materiales utilizados en las distintas etapas de desarrollo y las técnicas implementadas para caracterizar las materias primas y los productos obtenidos.

En el Capítulo 3 se presenta el diseño de las nanosuspensiones de praziquantel mediante la metodología de homogeneización de alta presión, así como la selección de los excipientes más adecuados para su elaboración. Posteriormente, se aborda la caracterización realizada sobre las nanosuspensiones más promisorias, en términos fisicoquímicos y biofarmacéuticos.

En el Capítulo 4 se expone la optimización, mediante secado por atomización, de una de las nanosuspensiones elaboradas en el Capítulo 3, seleccionada en base al mejor desempeño obtenido en su disolución in vitro. Además se incluye el desarrollo de una forma farmacéutica extemporánea, que consiste en el polvo secado por atomización y posteriormente redispersado en un vehículo adecuado. Asimismo, se llevó a cabo la caracterización tanto del polvo como del producto redispersado, en términos fisicoquímicos y biofarmacéuticos.

En el Capítulo 5 se presenta el desarrollo de gomas masticables conteniendo praziquantel nanoparticulado, incorporado tanto en forma de nanosuspensión como de polvo resuspendido. Asimismo, se realizó una caracterización que incluyó propiedades fisicoquímicas, farmacéuticas y mecánicas.

Por último, en el Capítulo 6 se presentan las conclusiones generales de esta Tesis, junto a los principales aspectos a considerar en trabajos futuros.

De esta forma, se logró aplicar exitosamente una combinación de procesos tecnológicos a fin de mejorar propiedades biofarmacéuticas desfavorables del praziquantel, y obtener formas farmacéuticas aptas para la administración pediátrica, actualmente no disponibles en el mercado.

ABSTRACT

Neglected infectious diseases constitute a serious public health problem that mainly affects geographical areas of lower resources. Pediatric patients are considered a very vulnerable group, being more susceptible to parasitic infections than the adult population. Praziquantel is an anthelmintic widely used for the treatment and prevention of several parasitosis, mainly those caused by the *Schistosoma* parasite. Currently, praziquantel is administered merely by oral route and there are no suitable formulations intended for the pediatric population. Due to its low aqueous solubility and high permeability, praziquantel belongs to Class II in the Biopharmaceutical Classification System. This low solubility strongly affects the drug dissolution, becoming the limiting step for its subsequent absorption. Consequently, the administration of high doses is required, which causes a greater probability of adverse reactions and difficulty for the drug administration to pediatric patients, since the use of large tablets is required. Therefore, praziquantel is an interesting candidate for the improvement of its biopharmaceutical profile through the application of technological tools that increase its aqueous solubility and dissolution rate.

Among the large number of strategies available to overcome such limitations, in this Thesis particle size reduction was particularly used. Specifically, High Pressure Homogenization was the selected technique to obtain praziquantel nanosuspensions. In addition, the incorporation of the developed systems into pharmaceutical forms suitable for pediatric population was also addressed.

In Chapter 1, it is described the importance of neglected infectious diseases, as well as the development of formulations for the pediatric population. In addition, the main characteristics of nanosuspensions, as a possible alternative to overcome drug solubility problems, are also described.

In Chapter 2, it is presented all the materials that have been used at the different development stages, and the techniques implemented to characterize the raw materials and the obtained products.

In Chapter 3, it is presented the design of praziquantel nanosuspensions by the application of High Pressure Homogenization, as well as the selection of the most suitable excipients for its development. Subsequently, the characterization of the most promising nanosuspensions is addressed, in physicochemical and biopharmaceutical terms.

In Chapter 4, it is described the optimization, by spray drying, of a nanosuspension described in Chapter 3, and selected based on the obtained in vitro dissolution performance. In addition, it is also included the development of an extemporaneous pharmaceutical form, which consists of the spray-dried powder and subsequently redispersed in a suitable vehicle. Likewise, the characterization of the powder as well as the redispersed product was carried out, in physicochemical and biopharmaceutical terms.

In Chapter 5, it is presented the development of chewable gels containing nanoparticulate praziquantel, incorporated as nanosuspension or redispersed powder. Furthermore, the characterization of these products was carried out, including physicochemical, pharmaceutical and mechanical properties.

In Chapter 6, the general conclusions of this Thesis are presented, as well as the main aspects to be considered for future works.

In this sense, a combination of technological processes was successfully applied to improve unfavorable biopharmaceutical properties of praziquantel and obtain suitable pharmaceutical forms for pediatric administration, currently not available in the pharmaceutical market.