

Alternativas farmacéuticas para optimizar la farmacoterapia pediátrica de la enfermedad de Chagas

Dra. Mónica Cristina García y Dr. Alvaro Jimenez-Kairuz

Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica (UNITEFA), CONICET y Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Ciudad Universitaria, X5000HUA, Córdoba, Argentina. Correos de contacto: mgarcia@fcq.unc.edu.ar, alvaro@fcq.unc.edu.ar

El presente artículo forma parte de un trabajo de investigación científica desarrollado con la finalidad de brindar alternativas terapéuticas, para dar respuesta a la necesidad de tratamientos adecuados para la farmacoterapia de la población pediátrica afectada con la enfermedad de Chagas (EC), también conocida como *Trypanosomiasis americana*.

Esta enfermedad infecciosa es causada por el protozoo flagelado *Trypanosoma cruzi* (1) y ha sido declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como “desatendida u olvidada”, ya que afecta, principalmente, a las regiones más desfavorecidas socio-económicamente (2).

La EC representa un grave problema para la salud pública en América Latina. Los últimos datos epidemiológicos indican que hay más de 8 millones de personas infectadas a nivel mundial, con más de 300.000 casos nuevos cada año (3-6). La Organización Panamericana de la Salud indicó que en Argentina habría 7.300.000 personas expuestas, 1.600.000 infectadas y más de 300.000 afectadas por cardiopatías de origen chagásico (2). Además, el Programa Nacional de Chagas de Argentina ha estimado que, cada año, nacen unos 1.300 niños infectados (7).

Esta infección constituye un problema sanitario prioritario en nuestra región, por la falta de vacunas, de tratamientos seguros y eficaces, y por la presencia persistente del vector (vinchuca) en esta área endémica (2). Cabe destacar que, en la actualidad, el Chagas congénito, transmitido

de madre a hijo durante el embarazo, constituye una de las formas de transmisión más importantes en Argentina. Además, la falta de información y de protocolos de tratamientos preventivos para evitar el contagio del recién nacido, así como de medicamentos adecuados para el tratamiento correcto de esta población infantil, conllevan al fracaso de la farmacoterapia y a la alta incidencia epidemiológica de la enfermedad. Sumado a lo anterior, la EC representa un grave problema de salud pública mundial, debido a las migraciones de personas infectadas a áreas no endémicas (8, 9).

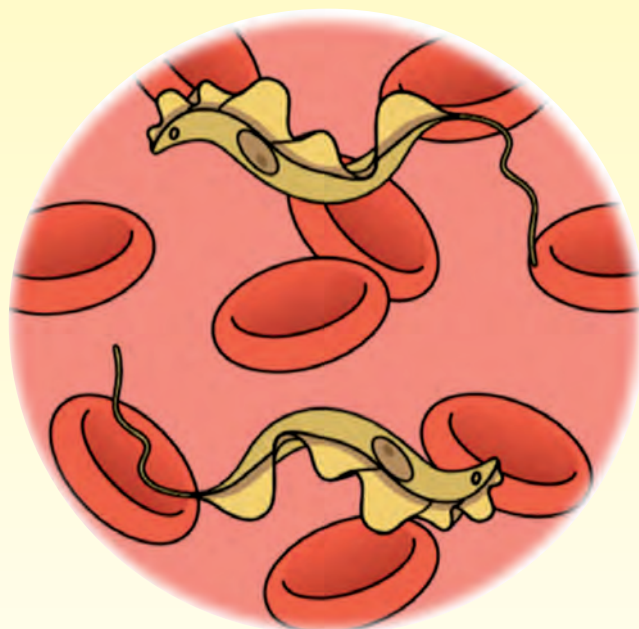


Figura 1. Representación esquemática de una muestra de sangre en la que se aprecian los glóbulos rojos y los tripomastigotes del parásito *Trypanosoma cruzi*.

ALTERNATIVAS FARMACÉUTICAS PARA OPTIMIZAR LA FARMACOTERAPIA PEDIÁTRICA DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

La EC cursa con diferentes fases. Se desarrolla a partir de una fase aguda inicial, generalmente asintomática, caracterizada por parásitos circulantes en sangre (**Figura 1**). Posteriormente, sin un tratamiento eficaz y seguro, la infección evoluciona a la fase crónica, la cual es en general asintomática, pero con serología positiva. Varios años o incluso décadas después de la infección inicial, aproximadamente el 30-40% de los individuos infectados desarrollan una enfermedad inflamatoria crónica que afecta principalmente al tejido cardíaco (10). La miocarditis chagásica es la forma más común de miocardiopatía no isquémica en todo el mundo y la manifestación más expresiva de la enfermedad, debido a su frecuencia y severidad (11).

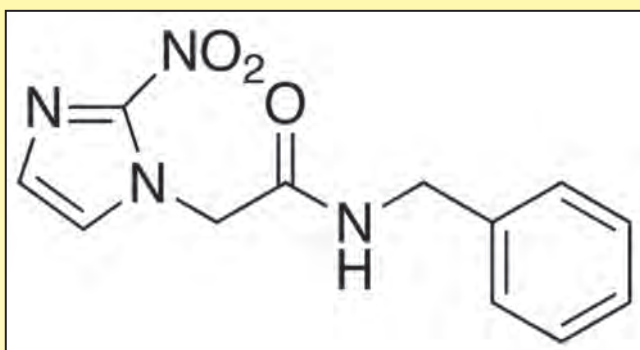


Figura 2. Estructura química del benznidazol.

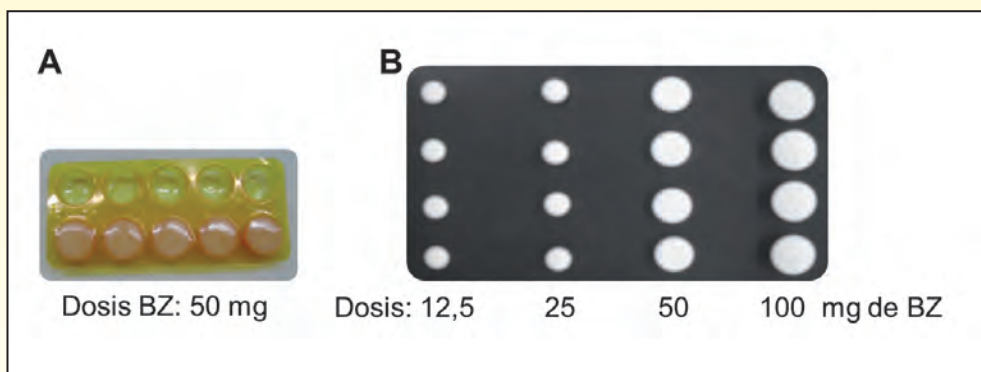
Para el tratamiento de esta enfermedad, solo se dispone de dos fármacos de reconocida utilidad terapéutica, nifurtimox y benznidazol (BZ, **Figura 2**). Estos son los únicos internacionalmente aprobados por las agencias sanitarias regulatorias para el tratamiento de la infección por *T. cruzi* y son los recomendados por la OMS. Sin embargo, en Argentina, se indica y provee el tratamiento etiológico con BZ, el cual fue fabricado y distribuido por Roche en Brasil (Rochagan®) y en Argentina

(Radanil®) hasta 2012 y, actualmente, los laboratorios Maprimed y ELEA (Abarax®, comprimidos 50 y 100 mg de BZ) fabrican el medicamento en nuestro país (12, 13). A pesar de la disponibilidad de estas presentaciones, éstas no poseen ni la forma farmacéutica ni las dosis adecuadas para la población pediátrica, grupo más susceptible de ser tratado y en el cuál se ha demostrado la mayor eficacia, seguridad y confiabilidad de la farmacoterapia antichagásica (14-17).

Ante la imperiosa necesidad de brindar respuestas a la necesidad de tratamientos eficaces y seguros para la población infantil, el trabajo llevado a cabo tuvo por objetivo diseñar y desarrollar nuevas formas farmacéuticas conteniendo BZ, que ofrecieran ventajas farmacoterapéuticas frente a los tratamientos actuales. En este marco, se prepararon y caracterizaron dos formas farmacéuticas masticables diferentes con sabor enmascarado: hidrogeles azucarados y comprimidos, ambos de rápida disolución de BZ. Estas formulaciones fueron diseñadas para ofrecer alternativas terapéuticas con propiedades mejoradas de velocidad de disolución de BZ, mayor facilidad de administración y versatilidad posológica, a los fines de favorecer la aceptabilidad del tratamiento por parte de los pacientes pediátricos.

Los hidrogeles azucarados masticables (HAM, **Figura 3A**) fueron obtenidos por el método de gelificado y moldeado por temperatura. Cada HAM contuvo una dosis de 50 mg de BZ y su composición estuvo libre de alcohol. Se utilizaron diferentes excipientes para su obtención, los cuales fueron seleccionados teniendo en cuenta su pertinencia a la lista GRAS (*generally recognized as safe*) (18) de la agencia sanitaria de Estados Uni-

Figura 3. Imagen de los **A**) hidrogeles azucarados masticables (HAM) y **B**) comprimidos masticables (CM), conteniendo benznidazol (BZ), desarrollados como alternativas terapéuticas para el tratamiento pediátrico de la enfermedad de Chagas.



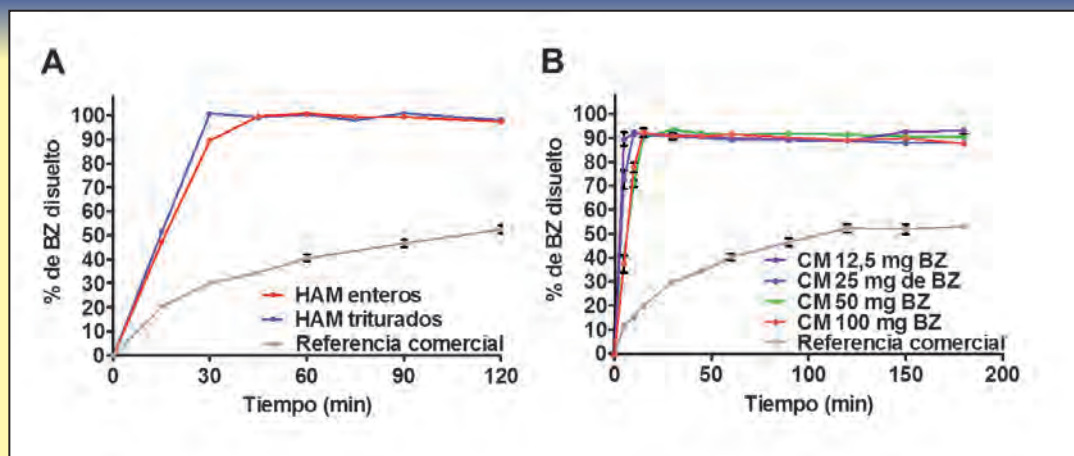


Figura 4. Perfiles de disolución de benznidazol (BZ) desde los: **A)** hidrogeles azucarados masticables (HAM), **B)** comprimidos masticables (CM) en diferentes dosis y de la referencia comercial de BZ. Medio de disolución: 900 mL de HCl 0,1 N a 37° C.

dos (FDA, *Food and Drug Administration*, por sus siglas en inglés) y considerando que éstos fueran adecuados para el tratamiento por vía oral de la población pediátrica (19, 20).

Los comprimidos masticables (CM, **Figura 3B**) se obtuvieron por el método de granulación húmeda). Se elaboraron CM con dosis de 100, 50, 25 y 12,5 mg de BZ. Para su obtención, todos los componentes de la formulación en estado sólido se pesaron y se incorporaron en una mezcladora. La mezcla se humectó con cantidad suficiente de etanol medicinal y, luego, se granuló. Una vez secados los gránulos, éstos se tipificaron y se comprimieron para obtener la forma farmacéutica.

Ambas formulaciones presentaron una mejora significativa en el enmascaramiento de mal sabor del fármaco y en los perfiles de disolución respecto de los comprimidos disponibles comercialmente utilizados como referencia.

La preparación de los HAM produjo formulaciones con adecuadas uniformidades de peso y contenido, según las especificaciones generales de Farmacopea Argentina para cualquier forma farmacéutica (21). Para los estudios de disolución se evaluó el desempeño de los HAM enteros y triturados (con el fin de simular la masticación previa a la deglución). Se observó que en ambos estados los HAM se disolvieron completamente, liberando más del 85% de BZ antes de los 30 min y alcanzando un total del 99% de BZ disuelto luego de 120 min de ensayo; en tanto que, desde la formulación de referencia solo se disolvió el 50% de BZ (**Figura 4A**). Cabe destacar que, durante los primeros 5 min, para los HAM triturados se disol-

vió una cantidad de BZ 1,9 veces superior a la que presentaron los HAM enteros, lo cual se explicaría por el aumento de la superficie expuesta y de contacto con el medio de disolución.

La evaluación farmacotécnica de los CM mostró que la dureza y friabilidad cumplieron las especificaciones generales de Farmacopea Argentina (21) para este tipo de formulación. La uniformidad de peso fue aceptable y se confirmó con una alta uniformidad del contenido de BZ. Los CM se desintegraron en un tiempo inferior a 10 min, superando ampliamente el comportamiento de la formulación de referencia (tiempo de desintegración=25 min). Los resultados de disolución evidenciaron que los CM liberan completamente el BZ en un tiempo inferior a 15 min (**Figura 4B**).

En virtud de lo expuesto, es posible establecer que los HAM y los CM desarrollados presentan propiedades farmacéuticas alentadoras y superadoras frente a los comprimidos comerciales disponibles en el mercado que fueron utilizados como referencia. Los resultados obtenidos pueden ser considerados prometedores, no solo por el aumento en la velocidad de disolución de BZ en un fluido que simula condiciones estomacales, sino también por el enmascaramiento efectivo del mal sabor y la posibilidad de masticar la formulación para su administración, lo que aportaría una mejora en la aceptabilidad y cumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes, particularmente de la población pediátrica. Ambas formulaciones se obtuvieron utilizando materiales y metodologías con procesos y equipamientos que, generalmente, se encuentran disponibles en la industria farmacéu-

ALTERNATIVAS FARMACÉUTICAS PARA OPTIMIZAR LA FARMACOTERAPIA PEDIÁTRICA DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

tica. En consecuencia, la producción de estas formulaciones sería fácilmente escalable, exhibiendo la versatilidad posológica de contener dosis entre 12,5 y 100 mg de BZ. Además, los HAM podrían desarrollarse en la farmacia galénica de los servicios de farmacia asistenciales, como medicamentos magistrales, lo que permitiría dar una respuesta rápida a la falta de tratamientos adecuados para la farmacoterapia de la EC en niños.

REFERENCIAS

- (1) McGhee, R., and Cosgrove, W. (1980) Biology and physiology of the lower Trypanosomatidae. *Microbiological Reviews* 44, 140-173.
- (2) Pan American Health Organization, P. (2016) in *Regional Office for the Americas of the World Health Organization*.
- (3) Campi-Azevedo, A., Gomes, J., Teixeira-Carvalho, A., Silveira-Lemos, D., Vitelli-Avelar, D., Sathler-Avelar, R., Peruhype-Magalhaes, V., Bela, S., Silvestre, K., Batista, M., Schachnik, N., Correa-Oliveira, R., Eloi-Santos, S., and Martins-Filho, O. (2015) Etiological treatment of Chagas disease patients with benznidazole lead to a sustained pro-inflammatory profile counterbalanced by modulatory events. *Immunobiology* 220, 564-74.
- (4) Moncayo, A., and Silveira, A. (2009) Current epidemiological trends for Chagas disease in Latin America and future challenges in epidemiology, surveillance and health policy. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 17-30.
- (5) Schofield, C., Jannin, J., and Salvatella, R. (2006) The future of Chagas disease control. *Trends in parasitology* 22, 583-8.
- (6) World Health Organization, W. (2016) in *Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR)*.
- (7) Ministerio de Salud Presidencia de la Nación, Programa Nacional de Chagas (2015).
- (8) Cencig, S., Coltel, N., Truyens, C., and Carlier, Y. (2012) Evaluation of benznidazole treatment combined with nifurtimox, posaconazole or AmBisome(R) in mice infected with *Trypanosoma cruzi* strains. *International journal of antimicrobial agents* 40, 527-32.
- (9) Rassi, A. J., Rassi, A., and Marin-Neto, J. (2010) Chagas disease. *The Lancet* 375, 1388-1402.
- (10) Aoki, M., Carrera-Silva, E., Cuervo, H., Fresno, M., Girones, N., and Gea, S. (2012) Nonimmune cells contribute to crosstalk between immune cells and inflammatory mediators in the innate response to *Trypanosoma cruzi* Infection. *Journal of parasitology research* 2012, 1-13.
- (11) Coura, J., and Borges-Pereira, J. (2012) Chagas disease. What is known and what should be improved: a systemic review. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 45(3), 286-296.
- (12) García, M., Manzo, R., and Jimenez-Kairuz, A. (2015) Extemporaneous benznidazole oral suspension prepared from commercially available tablets for treatment of Chagas disease in paediatric patients. *Tropical Medicine and International Health* 20(7), 864-870.
- (13) Maya, J., Orellana, M., Ferreira, J., Kemmerling, U., Lopez-Munoz, R., and Morello, A. (2010) Chagas disease: Present status of pathogenic mechanisms and chemotherapy. *Biological Research* 43, 323-331.
- (14) Davies, C., Dey, N., Negrette, O., Parada, L., Basombrio, M., and Garg, N. (2014) Hepatotoxicity in mice of a novel anti-parasite drug candidate hydroxymethylnitrofurazone: a comparison with Benznidazole. *PLoS neglected tropical diseases* 8, 1-12.
- (15) Urbina, J., and Docampo, R. (2003) Specific chemotherapy of Chagas disease: controversies and advances. *Trends in parasitology* 19, 495-501.
- (16) Pinazo, M., Munoz, J., Posada, E., Lopez-Chejade, P., Gallego, M., Ayala, E., del Cacho, E., Soy, D., and Gascon, J. (2010) Tolerance of benznidazole in treatment of Chagas' disease in adults. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 54, 4896-4899.
- (17) Croft, S. L., Barrett, M. P., and Urbina, J. A. (2005) Chemotherapy of trypanosomiasis and leishmaniasis. *Trends in parasitology* 21, 508-512.
- (18) Fabiano, V., Mameli, C., and Zuccotti, G. V. (2011) Paediatric pharmacology: remember the excipients. *Pharmacological Research* 63, 362-365.
- (19) van der Vossen, A. C., van der Velde, I., Smeets, O., Postma, D., Eckhardt, M., Vermes, A., Koch, B. C., Vulto, A., and Hanff, L. (2017) Formulating a poorly water soluble drug into an oral solution suitable for paediatric patients; lorazepam as a model drug. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 100, 205-210.
- (20) Zajicek, A., Fossler, M. J., Barrett, J. S., Worthington, J. H., Ternik, R., Charkoftaki, G., Lum, S., Breikreutz, J., Baltezor, M., and Macheras, P. (2013) A report from the pediatric formulations task force: perspectives on the state of child-friendly oral dosage forms. *The AAPS journal* 15, 1072-1081.
- (21) Ministerio de Salud y Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). *Farmacopea Argentina 7° ed.* (2014), Ciudad Autónoma de Buenos Aires.