

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO



CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

THÂMARA CAROLLYNE DE LUNA ROCHA

**DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE  
ESQUISTOSSOMICIDA DE DISPERSÕES SÓLIDAS À BASE DE LQIT/LT-50 E  
LQIT/LT-51**

Recife

2020

THÂMARA CAROLLYNE DE LUNA ROCHA

**DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE  
ESQUISTOSSOMICIDA DE DISPERSÕES SÓLIDAS À BASE DE LQIT/LT-50 E  
LQIT/LT-51**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas na área de Produção e Controle de Qualidade de Medicamentos.

**Orientadora:** Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup> Rosali Ferreira da Silva.

**Co-orientadora:** Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Maria do Carmo Alves de Lima.

Recife  
2020

Catálogo na Fonte  
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

R672d Rocha, Thâmara Carollyne de Luna.  
Desenvolvimento e avaliação da atividade esquistossomicida de dispersões sólidas à base de LQIT/LT-50 e LQIT/LT-51 / Thâmara Carollyne de Luna Rocha. – 2020.  
84 f.: il.; tab.; quad.; 30 cm.

Orientadora: Rosali Ferreira da Silva.  
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS.  
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Recife, 2020.  
Inclui referências.

1. Solubilidade. 2. Esquistossomose. 3. Doenças Negligenciadas. I. Silva, Rosali Ferreira da (Orientadora). II. Título.

615.3

CDD (20.ed.)

UFPE (CCS2020-073)

THÂMARA CAROLLYNE DE LUNA ROCHA

**DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE  
ESQUISTOSSOMICIDA DE DISPERSÕES SÓLIDAS À BASE DE LQIT/LT-50  
E LQIT/LT-51**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas na área de Produção e Controle de Qualidade de Medicamentos.

**Aprovada em: 19/02/2020**

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Rosali Maria Ferreira da Silva**  
**Universidade Federal de Pernambuco**

---

**Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Beate Seagesser Santos**  
**Universidade Federal de Pernambuco**

---

**Dr. Marcelo Montenegro Rabello**  
**Universidade Federal do Vale do São Francisco**

## AGRADECIMENTOS

Minha gratidão imensamente a **Deus** por ser tão generoso e bondoso comigo, me dando forças em todos os momentos da minha vida e por sempre colocar pessoas tão incríveis no meu caminho.

Aos meus pais, **José Alberto e Maria Claudete**, por me ensinar o valor da vida e da educação, por sempre acreditar em mim e impulsionar sempre para frente, por me ajudar sempre em tudo, (mesmo achando que eu estou fazendo uma loucura). Obrigada por tudo, vocês são incríveis, minha fonte de inspiração e amor.

A toda a minha família, **tios, primos e avó**, por sempre acreditarem no meu potencial, e estarem ao meu lado em todos os momentos. Em especial aos meus tios **Clovis e Lucileide**, por ceder sua casa e sua vida durante os 5 anos da faculdade, se não fosse por vocês minha vida teria sido bem mais difícil.

A meu namorado **João Victor** por todo apoio, compreensão, amor e por me fazer rir todos os dias, você deixa as coisas mais leves e eu sou imensamente grata por isso. E também a toda sua família, pelo apoio.

A minha orientadora **Profª Drª Rosali Silva**, pela confiança, apoio dedicação durante essa jornada e por contribuir no meu crescimento dentro da pesquisa.

**Profª Drª Maria do Carmo**, pela confiança, pela atenção e compreensão. Ao meu colega de bancada **Jefferson**, por toda ajuda e disponibilidade durante esse tempo, foram dias de muitos erros e acertos.

A todos os **meus amigos** que me acompanharam nessa etapa e sempre estiveram comigo nos momentos felizes e tristes, sou mais feliz com vocês na minha vida.

Ao Prof. Dr. Pedro Rolim, e a família do **Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos – LTM** que me acolheram e me ajudaram desde o primeiro momento.

Agradeço em especial as meninas que eu conheci durante esses dois anos, vocês deixaram meus dias mais felizes. A **Joanellys**, por ter me mostrado que era capaz realizar esse sonho, por toda ajuda compreensão e força durante esse tempo. A **Aline**, minha duplinha que sempre acreditou no meu potencial quando nem eu mesmo acreditava. A **Débora e Lis**, minha padeira de corrida, graças a vocês descobri uma nova paixão por esporte e aprendi que nunca devemos desistir dos nossos sonhos. Agradeço a **Karol** por toda alegria e animação, principalmente quando as coisas não iam muito bem. A **Williana** por toda amizade nesses dois anos.

Ao **Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami – LIKA**, ao **Departamento de Química Fundamental – DQF**, ao **Departamento de Física – DF** e ao **Laboratório de Planejamento e Síntese de Fármacos – LPSF** por cederem equipamentos e instalações para a realização de análises.

Obrigada a todos vocês, tenham a certeza que cada um de uma forma única agregou na pessoa que eu sou hoje.

## RESUMO

A esquistossomose é considerada a segunda maior doença de importância à saúde pública dentre as doenças negligenciadas do mundo, onde o Praziquantel é o medicamento mais utilizado no mundo para o tratamento dessa doença, porém seu uso exclusivo pode ocasionar o desenvolvimento de uma possível resistência dos vermes de *Schistosoma mansoni*. Para aumentar o controle e a contenção da doença, novos fármacos vêm sendo desenvolvidos como alternativa para o tratamento, dentre eles o 2 - (- 5-bromo-1-h-indole-3-yl-methylene) -N- (naphthalene-1-ylhydrazine-carbothiamide (LQIT / LT-50) and 2- (1H-indole-3-methylene) - N - (naphthalen-1-yl) hydrazinocarbothioamide (LQIT / LT-51) demonstram excelente atividade esquistossomicida. Porém, essas moléculas apresentam baixa solubilidade em água, o que pode dificultar sua atividade farmacológica. Com isso, esse estudo teve como objetivo desenvolver dispersões sólidas à base de LQIT/LT-50 e LQIT/LT-51 para o tratamento da esquistossomose. Foram desenvolvidas dispersões sólidas utilizando Soluplus<sup>®</sup>, polietilenoglicol (PEG) e polivinilpirrolidona (PVP K-30) como carreadores hidrofílicos, obtidas pela técnica do solvente. As dispersões que obtiveram melhor resultado passaram por testes de solubilidade, espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), microscopia eletrônica de varredura (MEV), difratometria de raios-x (DRX), calorimetria diferencial exploratória (DSC), termogravimetria (TG), e espectroscopia Raman e atividade *in vitro*. As análises demonstraram que ao utilizar PVP-K30 obteve-se o melhor resultado, sugerindo que houve uma interação entre o PVP-K30 e os compostos analisados, observou-se assim incremento de solubilidade desses novas dispersões (LQIT/LT-50:PVP-K30 e LQIT/LT-51:PVP-K30), além da melhoria na atividade *in vitro* da dispersão de LQIT/LT-50:PVPK-30 1:4 (p/p), essa proporção mostrou resultados melhores quando comparado os resultados do LQIT/LT-50 isolado. Com isso podemos concluir que o desenvolvimento dessa dispersão se torna satisfatório para o desenvolvimento de novas formulações farmacêuticas, para o tratamento esquistossomicida.

**Palavras-Chaves:** Solubilidade. Esquistossomose. Doenças Negligenciadas.

## ABSTRAT

Schistosomiasis is considered the second major disease of public health importance among the neglected diseases in the world, where Praziquantel is the most used medicine in the world for the treatment of this disease, but its exclusive use may cause the development of a possible resistance of *Schistosoma mansoni* worms. To increase the control and containment of the disease, new drugs have been developed as an alternative to treatment, 2 - (- 5-bromo-1-h-indole-3-yl-methylene) -N- (naphthalene-1-ylhydrazine-carbothiamide (LQIT/LT-50) and 2- (1H-indole-3-methylene) - N - (naphthalen-1-yl) hydrazinocarbothioamide (LQIT/LT-51). demonstrate excellent schistosomicidal activity. However, these molecules have low water solubility, which can hinder their pharmacological activity. Thus, this study aimed to develop solid dispersions based on LQIT/LT-50 and LQIT/LT-51 for the treatment of schistosomiasis. Solid dispersions were developed using Soluplus ©, polyethylene glycol (PEG) and polyvinylpyrrolidone (PVP K-30) as hydrophilic carriers, obtained by the solvent technique. The dispersions that obtained the best results were subjected to solubility tests, absorption spectroscopy in the infrared region with Fourier transform (FTIR), scanning electron microscopy (SEM), X-ray diffraction (XRD), differential scanning calorimetry (DSC), thermogravimetry (TG) and Raman spectroscopy and *in vitro* activity. The analyzes showed that when using PVP-K30 the best result was obtained, suggesting that there was an interaction between PVP-K30 and the analyzed compounds, an increase in solubility of these new dispersions was observed (LQIT/LT-50:PVP-K30 and LQIT/LT-51:PVP-K30), in addition to the improvement in *in vitro* activity of the LQIT/LT-50:PVPK-30 1:4 (w/w) dispersion, this proportion showed better results when comparing the results of the isolated LQIT/LT-50. With that we can conclude that the development of this dispersion becomes satisfactory for the development of new pharmaceutical formulations, for the schistosomicidal treatment.

**Keyword:** Solubility. Neglected Diseases. Schistosomiasis.



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCS	Centro de Ciências da Saúde
DCFar	Departamento de Ciências Farmacêuticas
DP	Desvio Padrão
DRX	Difratometria de Raios-X
DS	Dispersão Sólida
DSC	Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC: <i>Differential Scanning Calorimetry</i> )
FTIR	Espectrofotometria de absorção na região do infravermelho, com transformada de Foruier (FTIR: <i>Fourier Trnaform Infrared Spectroscopy</i> )
LQIT	Laboratório de Química e Inovação Terapêutica
LQIT/LT-50	2-(5-bromo-1-h-indol-3-il-metileno)-N-(naftaleno-1-il_hidrazina-carbotiamida
LQIT/LT-51	2-(1H-indol-3ilmetileno) -N- (naftalen-1-il) hidrazinocarbotioamida
LTM	Laboratório de Tecnologia de Medicamentos
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
MF	Mistura Física
NEQ	Nova Entidade Química
OMS	Organização Mundial da Saúde
OXA	Oxamniquina
PEG	Polietilenoglicol
PVP	Polivinilpirrolidona
PZQ	Praziquantel
TG	Termogravimetria
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
WHO	<i>World Health Organizatio</i>

## LISTA DE SÍMBOLOS

®	Marca Registrada
°C	Grau Celsius
g	Gramma
µg	Micrograma
µM	Micromolar
min	Minuto
mL	Mililitro
mm	Milímetros
M	Molar
pH	Potencial hidrogeniônico
nm	Nanômetro
°	Grau
mg/kg	Miligramma por Kilogramma
%	Porcentagem
p/p	Peso/peso

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Parasitas adultos de <i>Schistosoma.mansoni</i>	22
Figura 2 –	Caracol do gênero <i>Biomphalaria</i>	23
Figura 3 –	Forma evolutiva do parasita	24
Figura 4 –	Ciclo biológico de <i>Schistosoma mansoni</i>	25
Figura 5 –	Estrutura molecular do LQIT/LT-50 (A) e LQIT/LT-51 (B)	29
Figura 6 –	Espectro de FTIR do LQIT/LT-50	42
Figura 7 –	Espectro de FTIR do LQIT/LT-51	42
Figura 8 –	Polímeros hidrofílicos	43
Figura 9 –	Espectro de FTIR da mistura física do LQIT/LT-50 com o Soluplus®	44
Figura 10 –	Espectro de FTIR da mistura física do LQIT/LT-50 com PVP-K30	45
Figura 11 –	Espectro de FTIR da mistura física LQIT/LT-50 com PEG 8.000	46
Figura 12 –	Curva DSC da MF do LQIT/LT-50 com o Soluplus®	48
Figura 13 –	Curva DSC do LQIT/LT-50 com PVP-K30	48
Figura 14 –	Curva DSC do LQIT/LT-50 com PEG 8000	49
Figura 15 –	Filme homogêneo do sistema LQIT/LT-50-POLÍMERO	52
Figura 16 –	Dispersão sólida de PEG 8.000	53
Figura 17 –	Espectro de FTIR do PVP-K30, LQIT/LT-50, mistura física, dispersão sólida (DS) 1:4 (p/p) e dispersão sólida (DS) 1:9 (p/p)	56
Figura 18 –	FTIR do PVP-K30, LQIT/LT-51, MF, DS 1:9	56
Figura 19 –	Curva TG do LQIT/LT-50, PVP-K30 e da dispersão sólida (DS) de 1:4 (p/p) e 1:9 (p/p) de LQIT/LT-51 e PVP-K30	58
Figura 20 –	Curva TG do LQIT/LT-51, PVP-K30 e da dispersão sólida 1:9 (p/p) de LQIT/LT-51 e PVP-K30	58
Figura 21 –	Curva DSC do LQIT/LT-50, PVP-K30, mistura física (MF), dispersão sólida (DS) 1:4 (p/p) e dispersão sólida (DS) 1:9 (p/p)	59
Figura 22 –	Curva DSC LQIT/LT-51, PVP-K30, mistura física (MF) e dispersão sólida (DS) 1:9 (p/p)	60
Figura 23 –	Difratogramas do LQIT/LT-50 e LQIT/LT-51	62

Figura 24 –	Difratogramas do LQIT/LT-50, PVP-K30, mistura física (MF), dispersão sólida (DS) 1:4 (p/p) e dispersão sólida (DS) 1:9 (p/p)	63
Figura 25 –	Difratograma LQIT/LT-51, PVP-K30, mistura física (MF), e dispersão sólida (DS) 1:9 (p/p)	64
Figura 26 –	Eletromicrografias do LQIT/LT-50, PVP-K30, dispersão sólida 1:4 (p/p), dispersão sólida 1:9 (p/p)	65
Figura 27 –	Eletromicrografias do LQIT/LT-51, PVP-K30, dispersão sólida 1:9 (p/p)	65
Figura 28 –	RAMAN do LQIT/LT-50, do LQIT/LT-51, PVPK30, dispersão sólida (DS).	67
Figura 29 –	<i>Schistosoma mansoni</i> controle negativo, com PZQ, com o LQIT/LT-50 e LQIT/LT-51	68
Figura 30 –	<i>Schistosoma mansoni</i> tratado com LQIT/LT50:PVPK30 (1:4 p/p)	70
Figura 31 –	<i>Schistosoma mansoni</i> tratado com LQIT/LT50:PVPK30 (1:9 p/p)	71
Figura 32 –	<i>Schistosoma mansoni</i> tratado com LQIT/LT51:PVPK30 (1:9 p/p)	74

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Proporções do LQIT/LT-50 e dos polímeros nas dispersões testadas	37
Tabela 2 –	Curvas do DSC para o LQIT/LT-50; Soluplus®; PVP-K30; PEG 8.000	47
Tabela 3 –	Motilidade em scores dos vermes adultos após incubação frente ao LQIT/LT-50	69
Tabela 4 –	Motilidade em scores dos vermes adultos após incubação frente a dispersão sólida 1:4 (p/p)	70
Tabela 5 –	Motilidade em scores dos vermes adultos após incubação frente a dispersão sólida 1:9 (p/p)	72
Tabela 6 –	Motilidade em scores dos vermes adultos após incubação frente ao LQIT/LT-51	73
Tabela 7 –	Motilidade em scores dos vermes adultos após incubação frente a dispersão sólida 1:9 (p/p)	74

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 –	Termos descritivos de solubilidade e seus significados	35
Quadro 2 –	Teste de Solubilidade do LQIT/LT-50	50
Quadro 3 –	Teste de Solubilidade do PVP-K30, PEG 8000 e Soluplus®	51
Quadro 4 –	Teste de solubilidade aquosa das dispersões solidas do LQIT/LT-50	54

## SUMARIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>17</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>19</b>
2.1	OBJETIVO GERAL	19
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
<b>3</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b>	<b>20</b>
3.1	TROPICAIS NEGLIGENCIADAS (DTNS)	20
3.2	ESQUISTOSSOMOSE	21
<b>3.2.1</b>	<b>Biologia e Ecossistema</b>	<b>21</b>
<b>3.2.2</b>	<b>Ciclo Biológico da Doença</b>	<b>23</b>
<b>3.2.3</b>	<b>Sintomas</b>	<b>25</b>
<b>3.2.4</b>	<b>Diagnóstico</b>	<b>26</b>
<b>3.2.5</b>	<b>Prevenção e Tratamento</b>	<b>26</b>
<b>3.2.6</b>	<b>Resistência ao Praziquantel</b>	<b>27</b>
3.3	NOVAS ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS	28
<b>3.3.1</b>	<b>Dispersões Sólidas</b>	<b>29</b>
3.4	TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO DAS DISPERSÕES SÓLIDAS	30
<b>3.4.1</b>	<b>Análise Térmica</b>	<b>30</b>
<b>3.4.2</b>	<b>Difratometria de Raios-X (DRX)</b>	<b>31</b>
<b>3.4.3</b>	<b>Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR: <i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i>)</b>	<b>32</b>
<b>3.4.4</b>	<b>Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)</b>	<b>32</b>
<b>3.4.5</b>	<b>RAMAN</b>	<b>33</b>
<b>4</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b>	<b>33</b>
4.1	MATÉRIAS-PRIMAS	33
4.2	EQUIPAMENTO	33
4.3	SÍNTESE DO LQIT/LT-50	34
<b>4.3.1</b>	<b>Síntese de Tiossemicarbazida</b>	<b>34</b>

4.3.2	<b>Síntese do 2-(-5-bromo-1-h-indol-3-il-metileno)-N-(naftaleno-1-il_hidrazina-carbotiamida(LQIT/LT-50)</b>	<b>34</b>
4.4	TESTES DE SOLUBILIDADE	35
4.4.1	<b>Escolha do Solvente</b>	<b>35</b>
4.4.2	<b>Solubilidade Aquosa</b>	<b>35</b>
4.5	ESTUDOS DE COMPATIBILIDADE ENTRE O LQIT/LT-50 E O POLÍMERO	36
4.6	OBTENÇÕES DAS MISTURAS FÍSICAS E DISPERSÕES SÓLIDAS	36
4.7	ANÁLISE FÍSICO – QUÍMICA DA MELHOR DISPERSÃO	37
4.7.1	<b>Espectrofotometria de absorção na região do infravermelho, com transformada de Foruier (FTIR: <i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i>)</b>	<b>37</b>
4.7.2	<b>Micr oscopias Eletrônica de Varredura (MEV)</b>	<b>38</b>
4.7.3	<b>Difratometria de Raios-X (DRX)</b>	<b>38</b>
4.7.4	<b>Estudos Térmicos</b>	<b>38</b>
4.7.5	<b>RAMAN</b>	<b>39</b>
4.7.6	<b>Estudos <i>In Vitro</i> para Avaliação Esquistossomicida da Dispersão Sólida</b>	<b>39</b>
5	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>41</b>
5.1	SÍNTESE DO LQIT/LT-50	41
5.2	ESCOLHA DO CARREADOR	43
5.3	ESTUDOS DE COMPATIBILIDADE ENTRE O LQIT/LT-50 E O POLÍMERO	43
5.4	ESCOLHA DO MÉTODO E TESTE DOS SOLVENTES	49
5.5	OBTENÇÕES E TESTE DE SOLUBILIDADE DAS DISPERSÕES SÓLIDAS	51
5.5.1	<b>Obtenção das dispersões com LQIT/LT50</b>	<b>51</b>
5.5.2	<b>Obtenção de dispersão e teste de solubilidade do LQIT/LT-51</b>	<b>54</b>
5.6	ANÁLISE FÍSICO – QUÍMICA DA MELHOR DISPERSÃO	54
5.6.1	<b>Análise da espectroscopia do infravermelho de Fourier (FT-IR)</b>	<b>54</b>
5.6.2	<b>Análise Térmica</b>	<b>57</b>



<b>5.6.3</b>	<b>Difratometria de Raios-X (DRX)</b>	<b>61</b>
<b>5.6.4</b>	<b>Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)</b>	<b>64</b>
<b>5.6.5</b>	<b>RAMAN</b>	<b>66</b>
<b>5.6.6</b>	<b>Atividade <i>In Vitro</i></b>	<b>67</b>
<b>6.</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>75</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>77</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A esquistossomose é considerada a segunda maior doença de importância à saúde pública dentre as doenças negligenciadas do mundo, ficando atrás apenas, da malária. Dentre as espécies infectantes dos seres humanos, *Schistosoma mansoni* destaca-se por ser um dos agentes etiológicos mais prevalentes nas regiões tropicais e subtropicais, distribuído por cerca de 54 países endêmicos (BRASIL, 2014).

Esses parasitos habita as veias mesentéricas do hospedeiro e são responsáveis pelo desenvolvimento da forma aguda e crônica da doença (VITORINO et al, 2015; BARBOSA et al., 2016). Com o objetivo de reduzir as formas graves da esquistossomose mansônica, medidas terapêuticas vêm sendo estudadas em todo mundo. No Brasil, tem-se utilizado a quimioterapia com o intuito de diminuir a morbidade, prevalência e incidência (SILVA et al., 2012; BRASIL, 2014).

Atualmente, o fármaco mais utilizado é o praziquantel (PZQ), (2-ciclohexilcarbonil-1,2,3,6,7,11b-hexahidro-4H-pirazino{2,1-a}isoquinolina-4-ona), um derivado pirazinoisoquinolina que se tornou o tratamento de escolha por ser eficaz contra todas as espécies de *Schistosoma*, ao mesmo tempo em que possui um menor custo e toxicidade em comparação aos outros compostos esquistossomicidas anteriormente utilizados (SANTIAGO et al., 2013; CIOLI et al., 2014; MARQUES et al., 2018).

O uso exclusivo do PZQ no seu tratamento pode ocasionar o desenvolvimento de uma possível resistência dos vermes de *Schistosoma mansoni* a esse fármaco (DOENHOFF, CIOLI, UTZINGER, 2008; CIOLI, et al., 2014). Devido a essa problemática, há necessidade do surgimento de novos agentes esquistossomicidas que possam ser utilizados como alternativa para o tratamento desta parasitose.

As Tiossemicarbazonas são compostos que, devido a sua estrutura, permitem a síntese de novas moléculas, o que ajuda no desenvolvimento de novos compostos com atividade farmacológica, expandindo assim suas aplicações, apresentando-se como nova alternativa de tratamento de algumas doenças, entre elas a ação esquistossomicida (FIGUERÊDO, 2017). Diante disso, foram descobertas Novas Entidades Químicas (NEQ) derivado de uma tiossemicarbazona, que é 2-(5-bromo-1-h-indol-3-il-metileno)-N-(naftaleno-1-il)-hidrazinocarbotiamida (LQIT/LT-50) e o 2-(1H-indol-3-il-metileno)-N-(naftaleno-1-il)-hidrazinocarbotioamida (LQIT/LT-51) (OLIVEIRA et al., 2015)

Segundo Almeida Júnior (2019), esse composto (LQIT/LT-50 e LQIT/LT-51) possui uma boa atividade esquistossomicida, porém apresenta baixa solubilidade em água o que pode

dificultar sua atividade farmacológica (JAIN, PATEL, LIN, 2014). Nessa premissa, acredita-se que, ao incrementar a solubilidade de uma molécula possa haver melhoramento da sua atividade farmacológica, além da sua biodisponibilidade. (SILVA et al., 2012; HUANG et al., 2016)

A utilização de novas tecnologias é uma alternativa para o incremento de solubilidade de uma molécula, dentre as novas tecnologias farmacêuticas se encontram as dispersões solidas, que vêm sendo bastante utilizados para o incremento da solubilidade de fármacos (SCHVER et al, 2018; MARQUES et al., 2018; PARK et al., 2018). Nas dispersões solidas, utiliza-se um carreador hidrofílico com um fármaco hidrofóbico, essa junção vai promover a modificação da propriedades físico-química dos fármaco, podendo melhorar sua solubilidade em água.

Diante disso, esse estudo propõe desenvolver dispersões sólidas à base de LQIT/LT-50 e LQIT/LT-51, com o intuito de incrementar a solubilidade e conseqüentemente, melhorar as atividades farmacológicas desse composto.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver dispersões de LQIT/LT-50 e de LQIT/LT-51 e realizar estudo *in vitro* dessas dispersões para o tratamento da esquistossomose.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar o LQIT/LT-50.
- Realizar estudo de compatibilidade entre o LQIT/LT-50 em diferentes polímeros;
- Obter dispersões sólidas à base de LQIT/LT-50 e LQIT/LT-51 pela técnica de solvente;
- Caracterizar físico-quimicamente as dispersões sólida obtidas, através das análises de FTIR, DR-x, MEV, Análise Termica, RAMAN.
- Avaliar estudos *in vitro* compostos LQIT/LT-50 e LQIT/LT51 e suas respectivas dispersões sólidas.

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 DOENÇAS TROPICAIS NEGLIGENCIADAS (DTNS)

As DTNs são representadas por um grupo de doenças infecciosas e transmissíveis, com características distintas, afetando 149 países e cerca de um bilhão de pessoas, sendo prevalente nos climas tropicais e subtropicais, principalmente em populações que vivem na pobreza, consideradas endêmicas nessa população (PAHO, 2019).

São chamadas de negligenciadas devido à falta de serviços de saúde pública adequada, como saneamento básico e água potável, ocasionando a facilidade no contato com o agente infectante. Ao ser infectado, o indivíduo fica muitas vezes incapacitado, afetando sua qualidade de vida, podendo até levar a morte (WHO, 2019a). Essas doenças possuem uma responsabilidade impactante sobre a morbidade e mortalidade dessa população, o que aumenta a necessidade de novas pesquisas, com foco no desenvolvimento de novas tecnologias para diagnóstico e tratamento (MARTINS-MELO et al., 2016; BRANDÃO et al., 2017)

Atualmente tem-se conhecimento da existência de 18 doenças classificadas com DTNs, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), são elas: dengue, raiva, tracoma, úlcera de buruli, bocejo, hanseníase, doença de chagas, tripanossomíase humana africana, leishmanioses, teníase, neurocisticercose, dracunculíase, equinococose, trematodíases transmitidas por alimentos, filaríase linfática, oncocercose, helmintíases transmitidas pelo solo, micetoma e a esquistossomose (WHO, 2019b).

No Brasil, as DTNs são consideradas um problema de saúde pública, sendo responsável pela maior parte de impacto na América Latina (Martins-Melo et al, 2018). Considerada uma das mais importantes dentre as doenças listada pela OMS, a esquistossomose é endêmica em 70 países, afetando mais de 250 milhões de pessoas em todo o mundo, uma das principais em termo de morbidade e mortalidade (GOUVEIA et al., 2018).

Devido a isso, a área de doenças negligenciadas vem ganhando cada vez mais destaque no Brasil, onde foi instituído o programa público de saúde voltada a essas doenças, o Programa de Pesquisas e Doenças Negligenciadas, que engloba as sete principais doenças negligenciadas, incluindo a esquistossomose (SANTOS et al., 2012)

## 3.2 ESQUISTOSSOMOSE

A esquistossomose é uma doença parasitária, causada pelas classes das Tremátodas da família Schistosomatidae do gênero *Schistosoma*. Essa doença pode ser apresentada na forma aguda e crônica. Sua infecção se dá através do contato com a água contaminada, acometendo principalmente populações de baixa renda, que não possuem saneamento básico, água potável e higiene adequada, contribuindo assim para disseminação da doença. (GOUVEIA et al., 2018; WHO, 2019c).

O gênero *Schistosoma* é dividido em seis espécies: *Schistosoma japonicum*, *Schistosoma haematobium*, *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma intercalatum*, *Schistosoma mekongi*, *Schistosoma malayensis*. Dentre as seis, apenas *Schistosoma mansoni* existe na América do Sul e Central. No Brasil, sua introdução se deu através do tráfico de escravos, que se originaram na América Central, e se tornou endêmica em vasta extensão do território nacional, acometendo milhões de pessoas. A manifestação da doença pode ser vista nas formas intestinal e urogenital, se não tratada, pode levar a efeitos danosos à saúde, de curto a longo prazo. (BRASIL, 2014; BRANDÃO et al., 2017).

Foi relatada sua transmissão em 78 países, porém apenas em 52 o tratamento preventivo é necessário, por serem considerados endêmicos. Dentre esses países, em 2017, estimou-se que aproximadamente 220,8 milhões de pessoas necessitavam de tratamento. A importância desse tratamento se dá por vários anos, reduzindo e evitando a morbidade por esse parasita. (WHO, 2019c).

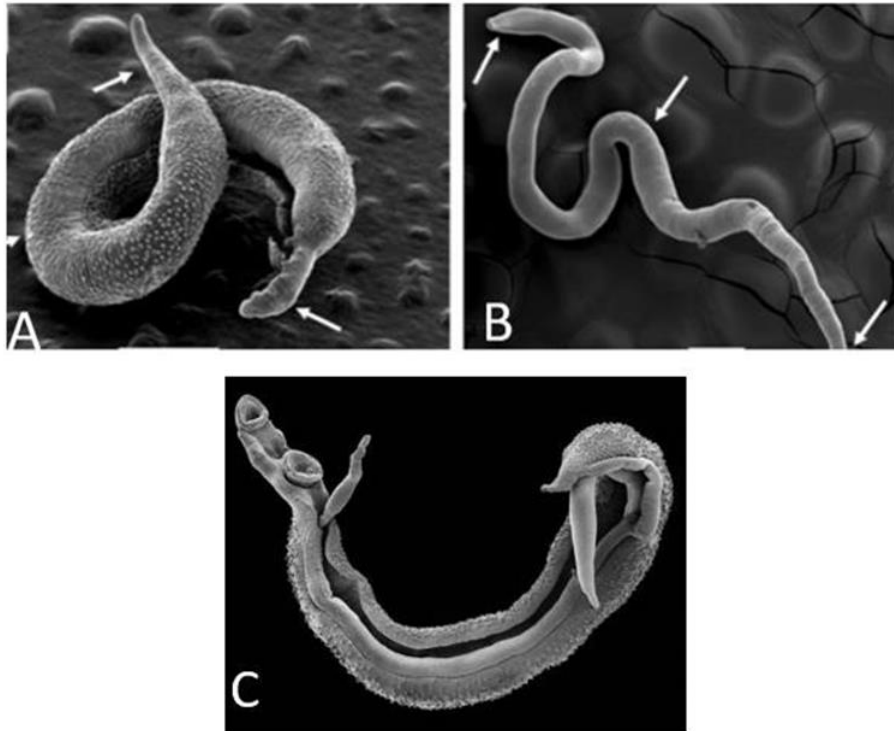
### 3.2.1 Biologia e Ecossistema

*Schistosoma mansoni* é o agente etiológico, considerado um dos mais comuns da esquistossomose humana. Ele habita as veias mesentéricas dos hospedeiros. O ciclo dessa doença ocorre em dois tipos de hospedeiros, intermediário e definitivo. Essa doença é inicialmente assintomática, o que complica sua identificação que pode evoluir para sua forma clínica, afetando a saúde do hospedeiro, sendo capaz de levar à morte (SANTOS et al., 2012; SILVA et al., 2012; SANTIAGO et al., 2013).

Esses helmintos são vermes digenéticos, delgados de coloração branca ou leitosa. São parasitas que possuem sexos separados, onde a fêmea é mais longa e mais fina (Figura 1.A), quando comparado com o macho (Figura 1.B) e se aloja no canal ginecóforico do macho

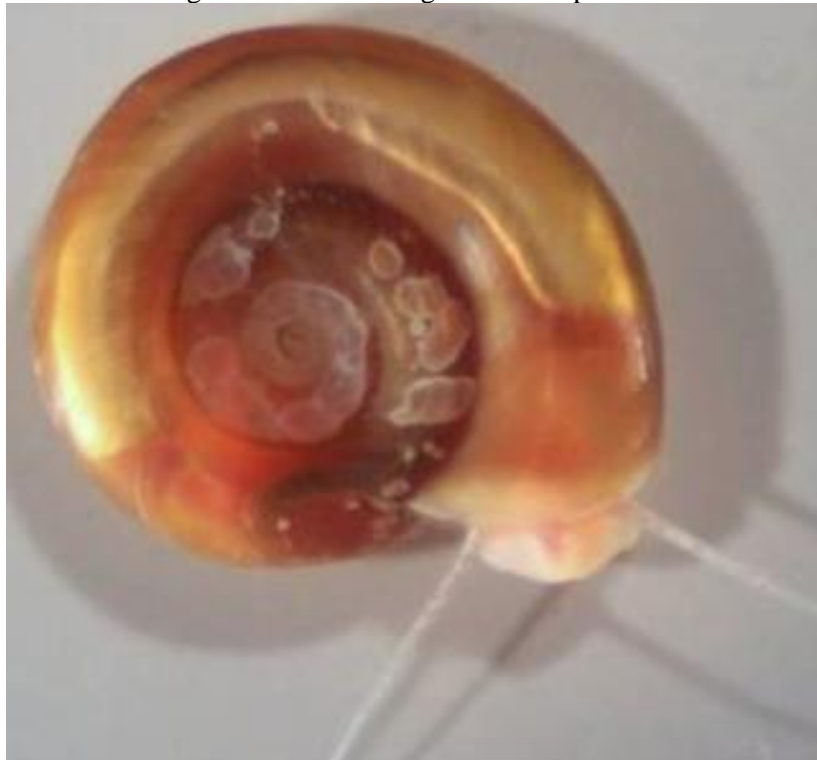
(Figura 1.C). Por ser uma parasitose heteroxênica, vai possuir um desenvolvimento sexuado, no hospedeiro primário definitivo, o homem e a forma assexuada ocorre no hospedeiro intermediários que são os caracóis, que no caso de *Schistosoma mansoni* é do gênero *Biomphalaria* (Figura 2), (SOUZA et al., 2011; SAH et al., 2015; SIQUEIRA et al., 2017).

Figura 1 - Parasitas adultos de *Schistosoma.mansoni*.



Legenda: A- Macho; B- Fêmea C: fêmea alojada no canal ginecóforo do macho.  
Fonte: Pereira, 2012 (A e B); GOUVAS, A., 2014 (C)

Figura 2 - Caracol do gênero *Biomphalaria*.



Fonte: GOUVAS, A., 2014

### 3.2.2 Ciclo Biológico da Doença

O ciclo da doença inicia quando o ovo (Figura 3. A) que contém miracídio é liberado pelo homem através das fezes e urinas contaminadas. Para dar continuidade ao ciclo, os ovos necessitam do contato direto com a água, eclodindo e liberando os miracídios (Figura 3.B), que se movimentam até encontrar seu hospedeiro intermediário, os caracóis (BRASIL, 2014). Após quatro a sete semanas infectado o caracol começa a liberar cercarias (Figura 3.C), que ao penetrar na pele do homem, vai iniciar a infecção. Ao ser infectado, o homem se torna o hospedeiro definitivo (BRASIL, 2014).



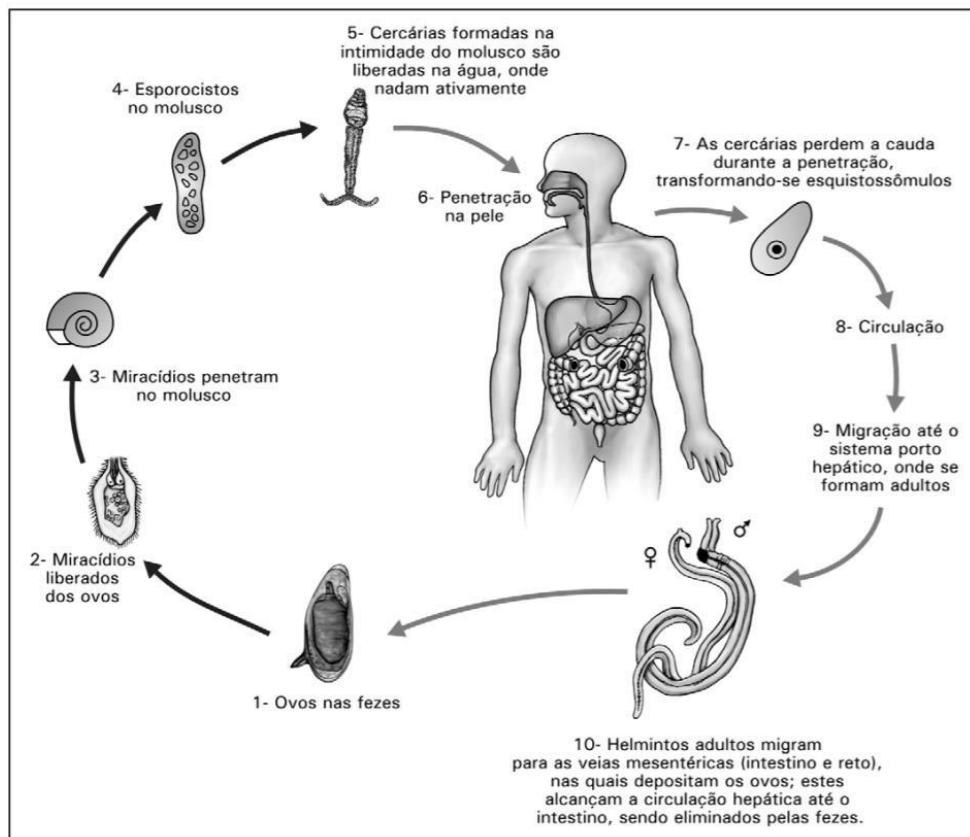
Figura 3 - Forma evolutiva do parasita.



Legenda: A-Ovo; B-Miracidio; C-Cercaria; fonte:; FiguraD. esquistossomos;  
Fonte: BRASIL2014 (A,B e C), CARVALHO, 1997 (D).

O processo de penetração dura em torno de dois a quinze minutos. Ao penetrar na pele, as cercárias perdem sua cauda e se transformam em esquistossomos (Figura 3.D). Esses por sua vez vão migrar pela corrente sanguínea, alojando-se em pulmões e fígados. Nesse momento vão se diferenciar sexualmente, em fêmeas e machos ocupando também veias mesentéricas, onde crescem e se alimentam do sangue (MERRIFIELD et al., 2016).

Ao se tornarem adultos, voltam para o sistema sanguíneo e se alojam dentro de veias mesentéricas. Ocorre o acasalamento e inicia a produção de ovos, em grande quantidade (GOUVEIA et al., 2018). Esses ovos vão atravessar a parede dos vasos, migrando para o lúmen intestinal. Uma parte deles é eliminada através de fezes e urina e a outra parte fica retido nos órgãos levando a algumas patologias. Esse ciclo pode ser observado na figura 4 (MERRIFIELD et al., 2016; SIQUEIRA et al., 2017).

Figura 4 - Ciclo biológico de *Schistosoma mansoni*.

Fonte: Souza, 2011

### 3.2.3 Sintomas

A esquistossomose pode ser apresentada como assintomática, que pode estar presente na maioria das pessoas infectadas, ou sintomática, que é a forma clínica da doença, estando presente em duas fases: aguda e crônica (SILVA et al., 2012).

A forma aguda pode ocorrer quando a cercária entra em contato com a pele, gerando uma reação urticária, durando horas ou dias, podendo levar a outras complicações e a febre Katayama. Além desses dois sintomas, pode haver também uma broncopneumonia, devido à migração dos esquistossomos para os pulmões (SILVA et al., 2012; SAH et al., 2015).

Segundo Colley et al. (2015), a morbidade é causada pelos ovos, mesmo eliminando os vermes adultos, os ovos vão continuar habitando os órgãos, por não serem excretados totalmente. Isso pode se agravar quando há exposições repetidas ao agente infeccioso, podendo desenvolver a esquistossomose crônica (GRYSEELS et al., 2012).

A fase crônica da doença pode ser vista a partir de 6 meses após a infecção, tendo a probabilidade de durar vários anos. Por atingir os órgãos de maneira progressiva apresenta-se diferentes patologias como: nas formas digestivas (intestinais, hepatointestinal,

hepatoesplênica); formas de distúrbios vasculares e pulmonares (Hipertensiva, Cianótica); forma pseudoneoplasmática; nefropatia esquistossomótica e formas de lesões ectópicas (SOUZA et al., 2011; GRYSEELS et al., 2012; BRAZIL, 2014).

### **3.2.4 Diagnóstico**

O diagnóstico clínico da esquistossomose se dá através de exames laboratoriais de fezes, urina, pela detecção dos ovos do parasita presente nas amostras, através da técnica de Kato-Katz. Esse método vai avaliar a presença de ovos, através da análise macroscópica de um esfregaço fecal (AJIBOLA et al., 2018).

Esse diagnóstico é bastante utilizado em áreas endêmicas. Porém, em áreas de baixa transmissão, seu uso fica um pouco limitado, devido à dificuldade de encontrar ovos nas fezes de pessoas infectadas, por eliminarem uma quantidade muito baixa de ovos ou, às vezes, não eliminam (WHO, 2019c).

Nesses casos, há importância de utilizar exames complementares como exames de sangue e por imagem. Através da análise do sangue, verifica-se a presença de anticorpos e/ou antígenos que indicam uma infecção (CAVALCANTI, et al., 2013).

O diagnóstico por imagem permite localizar a infecção e realizar uma análise da sua extensão e comprometimento dos órgãos causados pela doença. Essa análise é realizada através das técnicas de ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética, analisando assim a gravidade da doença, já que permite observar a sua extensão (VITORINO et al., 2012; SIQUEIRA et al., 2017).

### **3.2.5 Prevenção e Tratamento**

Uma das principais e mais eficientes abordagens preventivas da esquistossomose encontra-se no saneamento básico e distribuição de água potável, visto que a única maneira de adquirir a doença é entrar em contato com uma água infectada. A contaminação da água ocorre quando o material infectado, seja ele fezes ou urinas produzidas pelo vetor, entra em contato com a água. Com o saneamento, haverá a diminuição ou o bloqueio desse contato do material infectado com a água, podendo encerrar o ciclo biológico dessa doença (WHO, 2019c).

Outra forma de prevenção é a eliminação dos caracóis. Até 1970, essa técnica era

bastante empregada, onde utilizavam moluscidas. Esses pesticidas tratam-se de substâncias químicas que são utilizadas para matar os caracóis, porém seu uso não é seletivo, e ocasiona morte de peixes e de outros organismos, causando assim um desequilíbrio biológico. A utilização dessas substâncias não garante que todos os caracóis serão eliminados, podendo ocorrer uma nova contaminação (CIOLI et al, 2014; COLLEY et al., 2015; WHO, 2019d).

Em 1984, a OMS aprovou estratégia de controle da morbidade, através do tratamento com quimioterapia preventiva com praziquantel (PZQ), tornando-se um dos principais medicamentos para o tratamento dessa doença (COLLEY et al., 2015). Além do PZQ, outro medicamento que também vem sendo bastante utilizado para o combater *Schistosoma mansoni* é a Oximiniquina, um derivado da tetraidroquinolina. Tem como vantagem a sua administração única e apresenta efeitos colaterais leves, porém sua desvantagem é sua atuação em apenas um tipo de *Schistosoma*, não atuando no tratamento do *Schistosoma haematobium* ou *Schistosoma japonicum* (SIQUEIRA et al, 2017).

O PZQ apresenta-se como um dos principais por possuir efetividade contra todas as espécies de *Schistosoma*. O derivado pirazino-isoquinólico é utilizado globalmente, para controle da esquistossomose desde 1979, até os dias atuais (OVEDA, 2017; MARQUES et al., 2018). Esse medicamento apresenta alguns efeitos colaterais, porém, mesmo com essa desvantagem, seu uso é bem tolerado. Outro fator importante e de grande impacto é a falta de eficácia contra as formas imaturas dos vermes e possível resistência ao medicamento (DOENHOF, CIOLI, UTZINGER, 2008; SIQUEIRA et al., 2017; GOUVEIA et al, 2018).

Para o tratamento, recomenda-se a dose de 50-60mg/kg. A dose vai ser administrada de acordo com o peso e idade do infectado. Em pesos para adultos a administração é de 50mg/kg e para crianças é de 60mg/kg. Sua administração deve ser realizada após as refeições (BRASIL, 2014). A eficácia do praziquantel pode ser observada após a quarta semana de uso, a partir da presença reduzida ou ausência de ovo nas fezes (CIOLI et al., 2014).

### **3.2.6 Resistência ao Praziquantel**

Desde o seu desenvolvimento, o PZQ é o medicamento de primeira escolha para o tratamento de todas as espécies de *Schistosoma*, devido à segurança e eficácia em relação ao seu uso. Porém seu uso exclusivo por mais de 30 anos vem causando preocupação em relação à resistência de espécies de *Schistosoma* à droga, principalmente por já encontrar relatos de resistência em locais endêmicos no uso em grande escala (WANG, WANG, LIANG, 2012).

Um dos primeiros relatos foi em 1994. Um estudo em uma região do Egito observou que alguns moradores infectados não obtiveram eficiência no tratamento, demonstrando uma diminuição na sensibilidade de *Schistosoma mansoni* ao PZQ (ISMAIL et al., 1996). Estudos posteriores e estudos de indução da resistência em laboratório, demonstram que a possibilidade de resistência de *Schistosoma mansoni* ao PZQ (MELMAN et al., 2009; WANG, WANG, LIANG, 2012).

Outro fator que influencia no tratamento com o praziquantel é a sua baixa solubilidade em água e o efeito de primeira passagem. (SILVA et al, 2012). Diante disso a necessidade de realizar novos estudos e novas alternativas terapêuticas para o tratamento contra a esquistossomose.

### 3.3 NOVAS ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS

Dentre as novas alternativas terapêuticas, encontra-se o incremento da solubilidade do praziquantel, melhorando sua solubilidade e conseqüentemente, melhora a biodisponibilidade do medicamento.

Uma delas, descrita por Marques et al., (2018) foi desenvolver dispersões sólidas do PZQ, utilizando como carreador, polímeros hidrofílicos. O desenvolvimento dessa dispersão proporcionou o incremento de solubilidade da droga em comparação com o PZQ puro, obtendo assim resultados satisfatórios, que podem melhorar a eficácia terapêutica no tratamento.

O desenvolvimento de novos medicamentos vem percorrendo caminhos crescentes, apesar do custo elevado para seu desenvolvimento e produção, não impedindo a pesquisa e a descoberta de novos fármacos e candidatos a fármacos (VAN DER DOEF, et al., 2018).

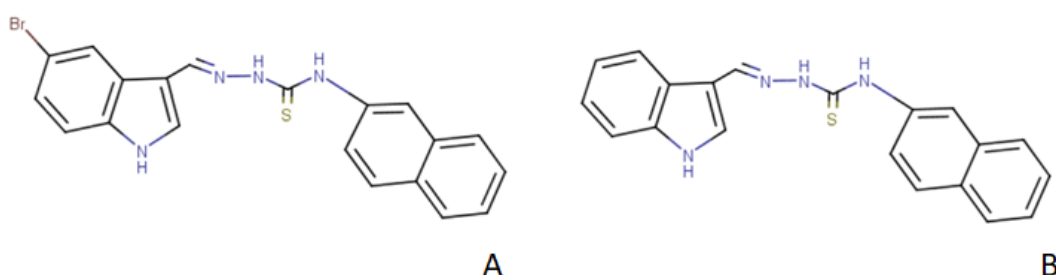
Constantemente, novos artigos de síntese e suas respectivas aplicações vêm sendo publicados, aumentando assim as alternativas terapêuticas para determinadas doenças (FLICK et al, 2016). Dentre essas sínteses, encontram-se várias classes de compostos para o tratamento da esquistossomose, dentre elas, então as tiossemicarbazonas, que possuem diversas rotas sintéticas, e conseqüentemente o desenvolvimento de moléculas diferenciadas (OLIVEIRA et al, 2017).

As tiossemicarbazonas, uma classe de compostos versáteis por possuírem uma vasta aplicação farmacológica, documentada em diversos estudos. Algumas das atividades biológicas como: antitumoral (OLIVEIRA et al, 2015), antituberculostática (SENS et al.,

2018), antioxidante (SUBHASHREE et al, 2017), antimicrobiano (YILDIRIM et al., 2014), antifúngico (NETO, 2017), antimaláricos (HENOK, KINFE, 2013), anti-inflamatórios (OLIVEIRA et al., 2016), antileishmoniose (BRITTA et al., 2016), esquistossomicida (SANTIAGO et al., 2013).

Dentre as classes das tiossemicarbazonas que possuem ação esquistossomicida, encontram-se o LQIT/LT-50 e o LQIT/LT-51 (Figura 5). Ambas as moléculas apresentam o grupo nafitil. O que diferencia um composto do outro é a presença do átomo de bromo ligado ao C-5 do núcleo índole do LQIT/LT-50 aumentando ainda mais a lipofilicidade da molécula (ALMEIDA JÚNIOR, 2019).

Figura 5 - Estrutura molecular do LQIT/LT-50 (A) e LQIT/LT-51 (B)



Fonte: Adaptado de OLIVEIRA et al., 2017

As duas moléculas podem apresentar um grande potencial para o tratamento da esquistossomose, sua lipofilicidade pode prejudicar sua atividade farmacológica, devido à baixa ou nenhuma solubilidade em água, sendo necessário um incremento de solubilidade, e conseqüentemente pode haver o aumento de sua biodisponibilidade, a fim de obter uma resposta farmacológica satisfatória. O incremento de solubilidade pode ser obtido por diversas tecnologias farmacêuticas, destacando-se dentre elas as dispersões sólidas (PINTO, 2012; MARTINS, LOPES, ANDRADE, 2013).

### 3.3.1 Dispersões Sólidas

Um dos problemas mais recorrentes dos novos candidatos a fármacos é a solubilidade em água. As Novas Entidades Químicas (NEQs) dentro de um grupo que apresenta pouco ou nenhuma solubilidade em água, dificultando assim sua transposição industrial. Devido ao grande potencial de NEQs que possui essa problemática, o crescimento em pesquisas que promova o melhoramento da solubilidade cresce cada vez mais (JERMAIN, BROUGH, WILLIAMS III, 2018).

Dentre esses métodos, encontra-se a dispersão sólida, uma das tecnologia farmacêuticas que apresentou bastante promissora para o incremento da solubilidade, que promove uma melhora na disponibilidade e absorção dos fármacos de uso oral (LIU et al., 2017; MARQUES et al., 2018). Uma das atuações das dispersões sólidas é a diminuição e inibição da cristalização das NEQs, com o intuito de amorfizar o composto, aumentando a absorção oral, e conseqüentemente, sua biodisponibilidade (HUANG, 2016).

Segundo Chiou e Riegelman (1971), as dispersões sólidas podem ser definidas como a dispersão de um ou mais compostos ativos em um carreador inerte. Os carreadores inertes, na maioria das vezes, são polímeros em estado sólido, que podem ser preparados por seis métodos diferentes: fusão, solvente, fusão-solvente, maxalagem, fluido supercrítico e *spray drying* (ALVES, 2010; COSTA, 2016; LIU et al, 2017).

As dispersões possuem várias vantagens e aplicações na indústria farmacêutica, além de melhorar a solubilidade, destaca-se também pela capacidade de distribuição homogênea e uniforme de pequenas quantidades de fármaco no estado sólido, pela estabilização de fármacos instáveis, e por auxiliar no desenvolvimento de formas farmacêuticas de liberação controlada (ALMEIDA, 2009; COSTA, 2016).

### 3.4 TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO DAS DISPERSÕES SÓLIDAS

Após o desenvolvimento das dispersões sólidas, é necessário realizar estudos de caracterização para comprovar sua formação, verificando possíveis mudanças de estado físico. Para realizar a caracterização, diversas técnicas podem ser utilizadas, dentre elas destacam os estudos térmicos, difratometria de raios-x, microscopia eletrônica de varredura e estudos espectroscópicos.

#### 3.4.1 Análise Térmica

A análise termica tem a finalidade de verificar as características do composto. Essa técnica mede as variações das propriedades químicas e/ou físicas em função do tempo e da temperatura, verificando a perda ou ganhos de massa da amostra de acordo com esses parâmetros (ANDRADE, 2016; PARAMESHWARAN, 2018).

Dentre as técnicas termoanalíticas, destacam-se a de Termogravimétrica (TG) e a Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC), técnicas essas bastante utilizadas na indústria

farmacêutica (PINTO, 2012; LAVOR et al., 2014).

#### **3.4.1.1 Colorimétrica Diferencial Exploratória (DSC: Differential Scanning Calorimetry )**

A DSC consiste em medir o fluxo de calor de uma substância em função do tempo e/ou temperatura. Através dessa técnica, pode-se medir a variação de entalpia, que aparece em forma de picos, podendo ser exotérmicos ou endotérmicos, ou através da entalpia, apresentando um deslocamento da linha base. Para cada tipo de amostra, pode-se detectar processos energéticos diferentes, analisando possíveis reações químicas e mudança de estado físico (cristalino e amorfo) (PINTO, 2012; ANDRADE, 2016; OSMAN, LIAVITSKAYA, VYAZOVKIN 2018).

#### **3.4.1.2 Termogravimetria (TG)**

A TG analisa a variação de perda de massa de uma amostra de acordo com o tempo ou temperatura. Esse evento está relacionado a uma reação térmica. Equipamento é composto por uma termobalança, que permite a pesagem da amostra continuamente em função da temperatura (DENARI, 2013).

Através dessa técnica, é possível verificar algumas reações químicas, como: calcinação, decomposição, sublimação, identificação, pureza dos compostos, entre outras reações. Essas variações podem ser observadas através de curvas termogravimétricas, que podem ser observadas através de gráficos (PROCÓPIO, 2010).

#### **3.4.2 Difractometria de Raios-X (DRX)**

A difratometria de raios-X consiste em um dos métodos de maior importância na elucidação de estruturas, devido a sua identificação qualitativa e quantitativa de substâncias cristalinas, permitindo a caracterização de novos fármacos, além de determinar a pureza para materiais sólidos (LINS, 2015; KIANG et al., 2015).

Essa técnica é baseada na lei de Bragg, que utiliza um espalhamento coerente da radiação X. Essa técnica consiste em um feixe de raios-x incidente sobre um átomo, e os elétrons presentes nesse átomo ao serem excitados vão vibrar com a mesma frequência do feixe, promovendo assim uma difração de raios-X (PALERMO, ANDERSON, DRENNEN III,



2012; LINS, 2015).

Como relatado em Palermo, Anderson e Drennen III (2012), há uma mudança no difratograma de acordo com o tipo de material. Amostras amorfas ou com baixa cristalinidade apresentam-se com halos amorfos, já as amostras cristalinas vão difratar raios-x apresentando picos relativamente agudos característicos (PALERMO, ANDERSON, DRENNEN III, 2012).

### **3.4.3 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR: *Fourier Transform Infrared Spectroscopy*)**

O FTIR é uma técnica bastante utilizada na identificação de compostos, caracterização de grupos funcionais, pureza do composto, e para verificar a compatibilidade fármaco e excipiente, tornando-se bastante empregado no desenvolvimento de novos medicamentos (LINS, 2015; FÁTIMA, et al., 2018).

Essa técnica utiliza a radiação entre  $4000-400\text{ cm}^{-1}$ , permitindo uma alteração no estado de energia vibracional das moléculas, obtenção de espectro de absorção, e identificação de determinada substância, através das bandas apresentadas no espectro (SILVERSTEIN, WEBSTER, KIEMLE, 2015; FERRAZ, 2017).

### **3.4.4 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)**

A microscopia eletrônica de varredura (MEV) é uma das técnicas utilizadas principalmente para analisar estruturas dos materiais, com aumento de 300.000 vezes, fornecendo assim informações detalhadas das amostras a serem analisadas (DUARTE et al, 2003). Essa técnica utiliza elétrons para formação das imagens, proporcionando imagens com melhor resolução, possuindo vantagem quando comparado com imagens de microscópio óptico (FERRAZ, 2017).

O princípio dessa técnica consiste basicamente em utilizar feixes de elétrons para explorar a superfície da amostra, por linhas sucessivas, sendo transmitido um sinal detector a uma tela catódica cuja varredura esta sincronizada com o feixe incidente, sendo assim o sinal da imagem vai ser resultado da interação do feixe incidente com a superfície da amostra. Essa imagem obtida a partir do sinal da varredura pode apresentar diversas características (DEDAVID, GOME, MACHADO, 2007).

### 3.4.5 RAMAN

A espectroscopia RAMAN é uma técnica utilizada para analisar a estrutura e composição molecular através de suas bandas, fornecendo informações como os grupos funcionais presentes na molécula, além de verificar mudanças estruturais, após a modificação das propriedades físicas (GIL, 2015; KHANAFER, VAFAI, 2016).

Essa técnica foi relatada pela primeira vez em 1928, por Raman e Krishnan. Baseia-se na dispersão inelástica de luz monocromática, promovendo o espalhamento inelástico (BARBOZA, 2012), devido a isso o RAMAN vem sendo aplicado cada vez mais no desenvolvimento de novo produtos farmacêuticos. Sua aplicação vai desde a identificação química de uma nova molécula até o controle de qualidade de um medicamento já desenvolvido ( PEUDEL, RAIJADA, RANTANEN, 2015)

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 MATÉRIAS-PRIMAS

O composto LQIT/LT50 foi sintetizado (4,07g) e o LQIT/LT-51 (2,00g) foi doado pelo Laboratório Laboratório de Química e Inovação Terapêutica, da Universidade Federal de Pernambuco (LQIT-UFPE).

Os polímeros utilizados foram Soluplus<sup>®</sup> (BASF<sup>®</sup>, Germany), PVP-K30 (ASPEN<sup>®</sup>, South Africa) e PEG 8000 (ALDRICH<sup>®</sup>, USA).

### 4.2 EQUIPAMENTO

Foram utilizados os seguintes equipamentos: Balança analítica Bioprecisa modelo FA2104N; Sistema de Análise Térmica Shimadzu<sup>®</sup> modelo DSC 60; Estufa de circulação Ethiketechnology<sup>®</sup>. Modelo 420/50; PerkinElmer<sup>®</sup>; Espectrofotometria de Absorção na Região do Infravermelho modelo Spectrum400; Difractometria de Raios-X Siemens Bruker<sup>®</sup> modelo D8 Advance; microscopia eletrônica de varredura (MEV) utilizando um microscópio ZEISS<sup>®</sup> modelo EVO- LS15; Microscópio Raman confocal Senterra da Bruker<sup>®</sup> modelo Optik GMBH; microscopia eletrônica de varredura; Agitador Fisatam modelo 752; Sonicador

Limp Sonic LS-3D-2-X.

### 4.3 SÍNTESE DO LQIT/LT-50

A síntese do LQIT/LT-50 foi realizada seguindo o que foi descrito por Oliveira et al (2017), realizada em duas etapas: Síntese da tiossemicarbazida e LQIT/LT-50.

Após realizou-se as análises de determinação de ponto de fusão e Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), para identificação da estrutura.

#### 4.3.1 Síntese de Tiossemicarbazida

Em um balão de fundo redondo, com capacidade de 250 mL, foi adicionado 1g (0.00539 mol) do isotiocianato e 20 mL de cloreto de metano. Após a solubilização completa de isotiocianato, foi acrescentado 0,4 mL da hidrazina. A mistura de reação permaneceu sob agitação por 60 minutos à temperatura ambiente. Ao final deste período, observou-se a precipitação de sólido amorfo. A esse sólido adicionou 10 mL de hexano e, após 10 minutos, realizou a filtração, na qual o sobrenadante deverá ser descartado e o precipitado formado a tiossemicarbazida substituída, após seco, foi pesado e utilizado na segunda etapa.

#### 4.3.2 Síntese do 2-(-5-bromo-1-h-indol-3-il-metileno)-N-(naftaleno-1-il\_hidrazina-carbotiamida (LQIT/LT-50)

Em um balão de fundo redondo, com capacidade para 250 mL, foram adicionados 1,26g (0,00555 mol) da tiossemicarbazida substituída, 30 mL de etanol, e 40 gotas de ácido acético sob agitação. Após 10 minutos, foi adicionado 1,24g (0,00555 mol) de 5-bromoindol-3-carboxialdeído, mantendo a mistura sob agitação vigorosa durante 2h à temperatura ambiente. O precipitado foi filtrado utilizando papel filtro, lavado com etanol e depois seco em exsiccador sob vácuo.

#### 4.4 TESTES DE SOLUBILIDADE

Os testes de solubilidade foram baseados nos padrões e métodos preconizados pela Farmacopeia Brasileira 6ª Edição (BRASIL, 2019), onde sua solubilidade foi expressa em partes, como pode-se observar na Quadro 1. Esse teste foi aplicado para a escolha do solvente que apresentasse melhor solubilidade aquosa da dispersão sólida.

Quadro 1 - Termos descritivos de solubilidade e seus significados

<b>Termo descritivo</b>	<b>Volumes aproximados de solvente em mililitro por grama de substância</b>
Muito solúvel	Menos de 1 parte
Facilmente solúvel	De 1 a 10 partes
Solúvel	De 10 a 30 partes
Moderadamente solúvel	De 30 a 100 partes
Pouco solúvel	De 100 a 1000 partes
Muito pouco solúvel	De 1000 a 10000 partes
Praticamente insolúvel ou insolúvel	Mais de 10000 partes

Fonte: BRASIL, 2019

##### 4.4.1 Escolha do Solvente

Para o desenvolvimento das dispersões sólidas foi necessário realizar a escolha de um solvente que solubilizasse tanto a o LQIT/LT-50 quanto os polímeros, como ambos são moléculas com características hidrofílicas diferentes, tornou-se um desafio a escolha do solvente.

Os solventes foram escolhidos de acordo com a polaridade, na seguinte ordem: água, dimetilsulfóxido (dmsO), acetonitrila, etanol, acetona, metanol, acetato de etila, cloroformio, diclorometano, hexano, DMSO:etanol (1:5). Os solventes testados para o LQIT/LT-51, foi o solvente que melhor solubilizasse o LQIT/LT-50.

##### 4.4.2 Solubilidade Aquosa

Para verificar a solubilidade aquosa das dispersões sólidas, foram utilizados padrões e métodos preconizados pela Farmacopeia Brasileira 6ª Edição, de acordo com a Quadro 1.

#### 4.5 ESTUDOS DE COMPATIBILIDADE ENTRE O LQIT/LT-50 E O POLÍMERO

A análise de compatibilidade entre a LQIT/LT-50 e cada um dos polímeros, foi realizada baseando-se nas transições de fase, que foram caracterizadas por Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC) e Espectroscopia de absorção na região do infravermelho, com transformada de Fourier (FTIR). A termogravimetria (TG) não foi realizada devido a falta de disponibilidade do equipamento.

A análise de DSC foi realizada em um calorímetro diferencial de varredura, modelo DSC-60 (Shimadzu®), a uma razão de aquecimento de  $20^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ , sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ( $50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ), intervalo máximo de temperatura de  $25^{\circ}\text{C}$  a  $250^{\circ}\text{C}$ . Para a realização dos ensaios, foram utilizadas massa de amostras de  $2,00 \pm 0,10\text{mg}$  em um porta-amostra de alumínio fechado. Antes dos ensaios foram obtidas curvas em branco para avaliar a linha de base do sistema. Para a calibração da célula do DSC, foi empregado o índio metálico ( $T_{\text{fusão}} = 156,6^{\circ}\text{C}$ ;  $H_{\text{fusão}} = 28,7\text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$ ) com pureza de 99,99%.

A análise de FTIR, foi realizada utilizando o equipamento PerkinElmer® (*Spectrum 400*), com dispositivo de reflectância total atenuada (ATR) (*Miracle ATR, Pike Technologies Spectroscopic Creativity*), com cristal de selênio, analisando as amostras separadas e suas respectivas misturas físicas. Essas amostras foram transferidas diretamente para o compartimento do dispositivo de ATR. Foram obtidas micrografias de 650 a  $4000\text{ cm}^{-1}$  com resolução de  $4\text{ cm}^{-1}$ .

Não foi realizado teste de compatibilidade com o LQIT/LT-51 devido a pouca quantidade de composto.

#### 4.6 OBTENÇÕES DAS MISTURAS FÍSICAS E DISPERSÕES SÓLIDAS

As misturas físicas foram obtidas na proporção de 1:1 (p/p) através da homogeneização por agitação simples durante 5 min em frasco de penicilina (Alves, 2016).

As dispersões sólidas do LQIT/LT-50 em Soluplus®, PEG e PVP K-30 foram preparadas pela técnica do solvente. O LQIT/LT50 e o polímero foram misturados nas proporções 1:1; 1:4; 1:9 (p/p), como pode-se observar na Tabela 1. Os componentes foram solubilizados separadamente utilizando o solvente escolhido. A solução contendo LQIT/LT50 foi vertida na solução contendo o polímero e, posteriormente, essa mistura foi mantida durante 15 min no ultrassom. A dispersão com carreador e o fármaco foi vertida em um

recipiente de silicone e o solvente foi removido completamente por evaporação  $60 \pm 5^\circ\text{C}$  sob pressão normal em estufa Fabbe-Primar<sup>®</sup>. Em seguida, o produto seco foi pulverizado, utilizando um gral de porcelana com o auxílio de um pistilo e sob-resfriamento, utilizando nitrogênio líquido (GOMES, 2014).

O mesmo ocorreu com o desenvolvimento de dispersão sólida do LQIT/LT-51, porém, devido à pouca quantidade de LQIT/LT-51, foram realizadas as dispersões com o melhor polímero (quando comparado com o LQIT/LT-50) e com a proporção de maior rendimento.

Tabela 1 - Proporções do LQIT/LT-50 e dos polímeros nas dispersões testadas.

PROPORÇÃO (p/p)	PORCENTAGEM DO POLIMERO (%)	PORCENTAGEM DE LQIT/LT-50 (%)	PORCENTAGEM DE LQIT/LT-51 (%)
1:1	50,0	50,0	-
1:4	80,0	20,0	-
1:9	80,0	10,0	10,0

Fonte: Autoria própria

#### 4.7 ANÁLISE FÍSICO – QUÍMICA DA MELHOR DISPERSÃO

##### 4.7.1 Espectrofotometria de absorção na região do infravermelho, com transformada de Foruier (FTIR: *Fourier Transform Infrared Spectroscopy*)

Foi realizado o FTIR do LQIT/LT-50, LQIT/LT-51, do polímero, das misturas físicas e das dispersões sólidas obtidas utilizando o equipamento PerkinElmer<sup>®</sup>(Spectrum400) com dispositivo de reflectância total atenuada (ATR) (Miracle ATR, Pike Technologies Spectroscopic Creativity), com cristal de selênio. As análises das amostras foram transferidas diretamente para o compartimento do dispositivo de ATR. Foram obtidas as micrografias de 650 a 4000  $\text{cm}^{-1}$  com resolução de 4  $\text{cm}^{-1}$ .

#### **4.7.2 Microscopias Eletrônica de Varredura (MEV)**

As análises foram realizadas em parceria com o Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA). A avaliação da morfologia do LQIT/LT-50, LQIT/LT-51, do polímero e das dispersões obtidas foram realizadas por microscopia eletrônica de varredura (MEV) utilizando um microscópio EVO<sup>®</sup> modelo LS 15 - ZEISS, operando em 10KV, após serem fixadas em fita de dupla face de carbono e metalizadas com ouro em um ciclo de 60 segundos por 6 minutos (Metalizador Quorum<sup>®</sup>, Q150T).

#### **4.7.3 Difratometria de Raios-X (DRX)**

Os testes foram realizados em parceria com o Centro de Tecnologias Estratégicas do Nordeste.

Foram obtidos difratogramas do LQIT/LT-50, LQIT/LT-51, do polímero, das misturas físicas e das dispersões sólidas, utilizando difratômetro D8 Advance (Bruker, Alemanha), equipado com ânodo de cobre. Foi utilizado intervalo de angular de 5-70° e uma velocidade de varredura de 0,03° por 1 segundo (Montellae, 2018).

#### **4.7.4 Estudos Térmicos**

Foram realizados estudos térmicos, por meio das técnicas de Termogravimetria (TG) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), em atmosfera de nitrogênio.

##### ***4.7.4.1 Termogravimetria***

As análises termogravimétrica do LQIT/LT-50, LQIT/LT-51, do polímero, das dispersões sólidas foram realizadas em uma termobalança, modelo TGA-60 (Shimadzu<sup>®</sup>). As curvas foram obtidas em uma razão de aquecimento de 10°C.min<sup>-1</sup>, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (100 mL.min<sup>-1</sup>), utilizando porta-amostra, num intervalo de temperatura de 30°C a 600°C. Os experimentos foram feitos utilizando massa de amostras de 5,00 ± 0,5 mg em suporte de amostras de platina. A calibração do equipamento foi realizada na razão de aquecimento de 10°C.min<sup>-1</sup>, com o padrão de oxalato de cálcio.

#### 4.7.4.1 Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC: *Differential Scanning Calorimetry*)

No DSC foram realizadas as análises do LQIT/LT-50, LQIT/LT-51, do polímero, das misturas físicas e das dispersões sólidas, em um calorímetro diferencial de varredura, modelo DSC-60 (Shimadzu®), a uma razão de aquecimento de 20°C.min<sup>-1</sup>, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL.min<sup>-1</sup>) e, intervalo de temperatura de 25°C a 250°C. Para a realização dos ensaios foram utilizadas amostras de 2,00 ± 0,10mg em porta-amostras de alumínio fechado. Antes dos ensaios, foram obtidas curvas em branco para avaliar a linha de base do sistema. Para a calibração da célula do DSC, foi empregado o índio metálico (T<sub>fusão</sub>=156,6°C; H<sub>fusão</sub>=28,7 J.g<sup>-1</sup>) com pureza de 99,99%.

#### 4.7.5 RAMAN

Microscópio Raman confocal Senterra da Bruker Optik GMBH, equipado com objetivas de 50 e 100X. Os espectros Raman foram excitados por um laser de 532 nm, com intensidade de 5 mWe um tempo de integração de 10 segundos e 10 acumulações. Foram realizados para o LQIT/LT-50, LQIT/LT-51, o polímero e as dispersões sólidas.

#### 4.7.6 Estudos *In Vitro* para Avaliação Esquistossomicida da Dispersão Sólida

##### 4.7.6.1 Infecção de Caramujos, Obtenção de Cercárias e Infecção de Camundongos com *Schistosoma mansoni* (cepa BH).

Fezes de camundongos infectados foram coletadas e tratadas de acordo com a técnica de sedimentação espontânea ou Hoffman. Em seguida, o sedimento foi exposto à iluminação e à temperatura de 28°C, até que pudesse haver eclosão dos miracídios de *Schistosoma mansoni*. Os miracídios foram postos em contato com caramujos da espécie *Biomphalaria glabrata*, permanecendo expostos à luz e ao calor por no mínimo 2 horas. Após a infecção, os moluscos foram postos em aquários e livres de exposição luminosa (STANDEN, 1952). Passados trinta dias, os moluscos infectados foram novamente expostos à luminosidade, para a eliminação das cercárias. Após 1 hora de exposição, foi obtida a suspensão cercariana. Os camundongos previamente anestesiados com Xilasina e Ketamina foram infectados por via per cutânea com uma fração da suspensão cercariana contendo em média de 120 cercárias. Os



animais permaneceram em contato com a suspensão por aproximadamente 30 minutos sob luminosidade para a penetração das cercárias. Recuperados do processo anestésico, os animais foram devolvidos para suas respectivas gaiolas (SMITHERS e TERRY, 1965; LOMBARDO et al., 2019).

**4.7.6.2 Avaliação da suscetibilidade in vitro de vermes adultos de *Schistosoma mansoni* frente ao LQIT/LT50, LQIT/LT50:PVP-K30 (1:4), LQIT/LT50:PVP-K30 (1:9), LQIT/LT51 e LQIT/LT-51:PVP-K30 (1:9).**

Após 50 dias de infecção, os camundongos foram eutanasiados por deslocamento cervical e, após perfusão do sistema porta-hepático e vasos mesentéricos, os vermes adultos foram recuperados e lavados em meio RPMI-1640 acrescido de HEPES 20mM pH = 7,5 e suplementado com penicilina (100 UI/mL), estreptomicina (100µg/mL) e soro bovino fetal a 10%. Em seguida, os vermes foram transferidos para placas de cultura de tecidos com 24 poços contendo 2 mL do mesmo meio suplementado. Cada poço recebeu dois casais de vermes adultos e, em seguida, foram incubados a 37°C, em atmosfera úmida contendo 5% de CO<sub>2</sub> (LOMBARDO et al., 2019).

Após o período de 2 horas de adaptação ao meio, foram adicionados nas placas o LQIT/LT50, LQIT/LT50:PVP-K30 (1:4 p/p), LQIT/LT50:PVP-K30 (1:9 p/p), LQIT/LT51 e LQIT/LT51:PVP-K30 (1:9 p/p) nas concentrações que nortearam de 200-12,5µM. Em seguida, as placas foram novamente incubadas em estufa sob as mesmas condições. O monitoramento dos vermes foi estabelecido dentro do intervalo de 24 horas, sendo avaliados durante 5 dias de exposição às NEQs. Com auxílio do microscópio invertido, com um aumento da objetiva de 4, os parâmetros avaliados foram atividade motora, alterações de tegumento e taxa de mortalidade. Foram considerados mortos os vermes que não apresentaram nenhum movimento durante 2 minutos de observação. A motilidade foi classificada utilizando o sistema de pontuação em uma escala de 0-3. Sendo: 3, o movimento do corpo completo; 2, o movimento do corpo parcial; 1 corpo paralisado movendo apenas as extremidades; e 0, morto (MANNECK et al.2010).

Os ensaios foram realizados triplicata para cada concentração utilizada. Meios de cultura contendo a dispersão PVP-K30 a 90% e 80% e DSMO a 1,6% livre na concentração máxima avaliada e meio livre foram utilizados como controles negativos. O praziquantel na concentração de 10 µM foi utilizado como controle positivo.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 SÍNTESE DO LQIT/LT-50

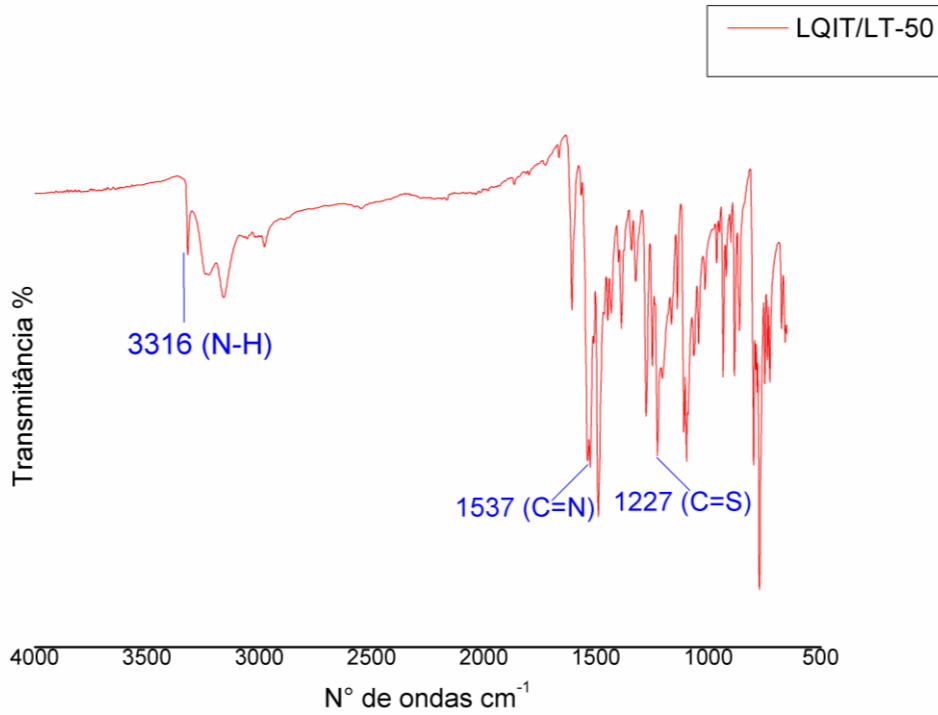
A síntese do LQIT/LT50 foi realizada no LQIT-UFPE, como descrito por Oliveira (2017), para iniciar a pesquisa, necessita realizar a indentificação química desse composto (ANDRADE, 2016). Para isso foi realizado ensaio de determinação da faixa de fusão e FTIR do LQIT/LT-50 (Figura 6) sintetizado e do LQIT/LT-51 que foi doado (Figura 7).

Para o LQIT/LT-50 a determinação de faixa de fusão foi realizada em triplicata, com a média e desvio padrão (DP) do LQIT/LT-50 entre os valores obtidos foram de  $203^{\circ}\text{C} \pm 0,816497$  (DP) a  $205^{\circ}\text{C} \pm 0,816497$  (DP). O LQIT/LT-51 que foi doado também passou pelo teste de ponto de fusão realizada em triplicata, com a média e desvio padrão (DP) entre  $196 \pm 2,5$  (DP) a  $200 \pm 2,5$  (DP).

Os espectros obtidos por vibracional no infravermelho tiossemicarbazonas, em geral, apresentam deformação axial em  $1537\text{-}1547\text{ cm}^{-1}$  e  $1203\text{-}1243\text{ cm}^{-1}$ , assim como a ausência dos picos em  $2500\text{-}2600\text{ cm}^{-1}$  (OLIVEIRA et, al., 2017).

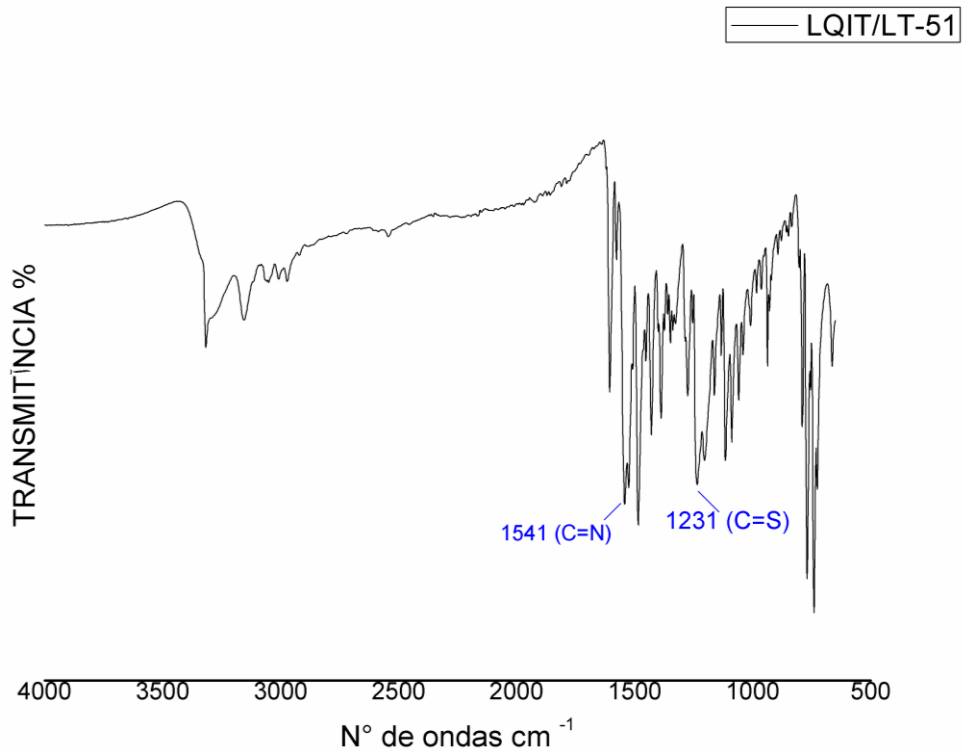
O LQIT/LT-50 (Figura 6) apresenta deformação axial em  $1537\text{ cm}^{-1}$  (C=N) e  $1227\text{ cm}^{-1}$  (C=S). No espectro do LQIT/LT-51 (Figura 7) apresenta uma deformação axial em  $1541\text{ cm}^{-1}$  (C=N) e  $1231\text{ cm}^{-1}$  (C=S). Com isso, observa-se que o resultados do FTIR de ambos os compostos coincide com os dados da literatura.

Figura 6 - Espectro de FTIR do LQIT/LT-50



Fonte: Autoria própria

Figura 7 - Espectro de FTIR do LQIT/LT-51



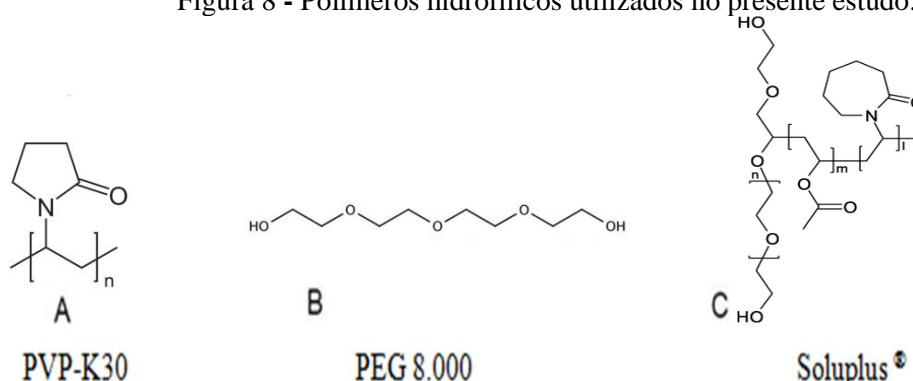
Fonte: Autoria própria

## 5.2 ESCOLHA DO CARREADOR

Uma das formas de desenvolvimento das dispersões sólidas são utilizando carreadores hidrofílicos. Dentre esses carreadores, os polímeros hidrofílicos, vêm sendo bastante utilizados por impedirem a junção das moléculas cristalinas de farmacos pouco solúveis e por apresentarem uma ótima estabilidade. Entre esses polímeros o polivinilpirrolidona (PVP), polietilenoglicol (PEG), Soluplus<sup>®</sup>, polivinilpirrolidona vinilacetato (PVPVA), hidroxipropilmetilcelulose acetilsuccinato (HPMCAS) são os mais utilizados (ALVES, 2012; GOMES, 2014, BENES et al., 2017; LIU et al., 2017; MONTALLAE, TAHERI, HOMAYOUNI, 2018).

Os polímeros escolhidos foram PVP-K30, PEG 8.000 e Soluplus<sup>®</sup> (Figura 8), devido à presença de grupos doadores de elétrons, que permitem a formação de ligações de hidrogênio com o LQIT/LT-50 e o LQIT/LT-51, bem como a *expertise* do grupo em sua utilização e a disponibilidade da matéria-prima para o desenvolvimento desse trabalho (COSTA, 2016).

Figura 8 - Polímeros hidrofílicos utilizados no presente estudo.



Fonte: Adaptado de ALVES, 2012; GOMES, 2014.

## 5.3 ESTUDOS DE COMPATIBILIDADE ENTRE O LQIT/LT-50 E O POLÍMERO

Com os polímeros escolhidos para o desenvolvimento dessas dispersões sólidas, realizou-se o estudo de compatibilidade entre eles e o composto em estudo (LQIT/L5-50), através das técnicas de FTIR e DSC, do composto puro e das misturas físicas (MF), verificando a compatibilidade e possíveis interações (PINTO, 2012 ANDRADE, 2016; MADHUSUDBAN et al., 2017).

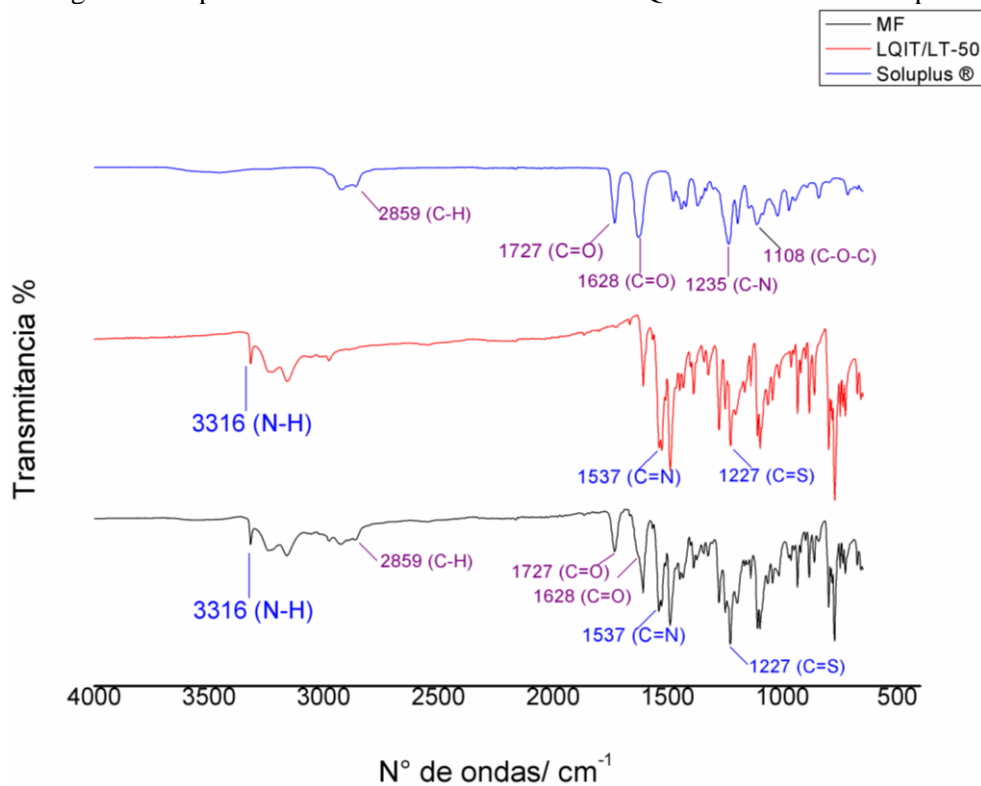
A análise das misturas físicas tem como objetivo verificar a presença e/ou ausência dos picos característicos de cada composto, verificando se já nessa etapa ocorreu interação ou

sobreposição de bandas entre o LQIT/LT-50 e os polímeros (ALVES, 2010; COSTA, 2016; ALVES, 2016;).

No espectro FTIR do LQIT/LT-50, além desses picos de identificação do composto, observa-se outros picos, entre eles o pico indicativo de grupos doadores de hidrogênio (H), N-H (Figura 9, 10, 11), com picos de deformação axial em  $3316\text{ cm}^{-1}$  (SILVERSTEIN, WEBSTER, KIEMLE, 2015; OLIVEIRA et al., 2017).

Como pode-se observar na figura 9, o Soluplus<sup>®</sup> apresenta bandas com de formações axiais em C-H de  $2859\text{ cm}^{-1}$ , em C=O de  $1727\text{ cm}^{-1}$  e  $1628\text{ cm}^{-1}$  em C-N de  $1235\text{ cm}^{-1}$  e C-O-C de  $1108\text{ cm}^{-1}$ , corroborando com achados na literatura. A partir desses dados podemos observar que a MF de LQIT/LT-50 com Soluplus<sup>®</sup> apresenta algumas de suas ligações características, sugerindo assim que não houve interação entre eles, devido à ocorrência de sobreposição das bandas do LQIT/LT-50 ( $3316\text{ cm}^{-1}$ ,  $1537\text{ cm}^{-1}$ ,  $1227\text{ cm}^{-1}$ ) e do Soluplus<sup>®</sup> ( $2859\text{ cm}^{-1}$ ,  $1727$  e  $1628\text{ cm}^{-1}$ ) (SHAMMA, BASH, 2013; SILVERSTEIN, WEBSTER, KIEMLE, 2015; SOUZA, 2017).

Figura 9 - Espectro de FTIR da mistura física do LQIT/LT-50 com o Soluplus<sup>®</sup>

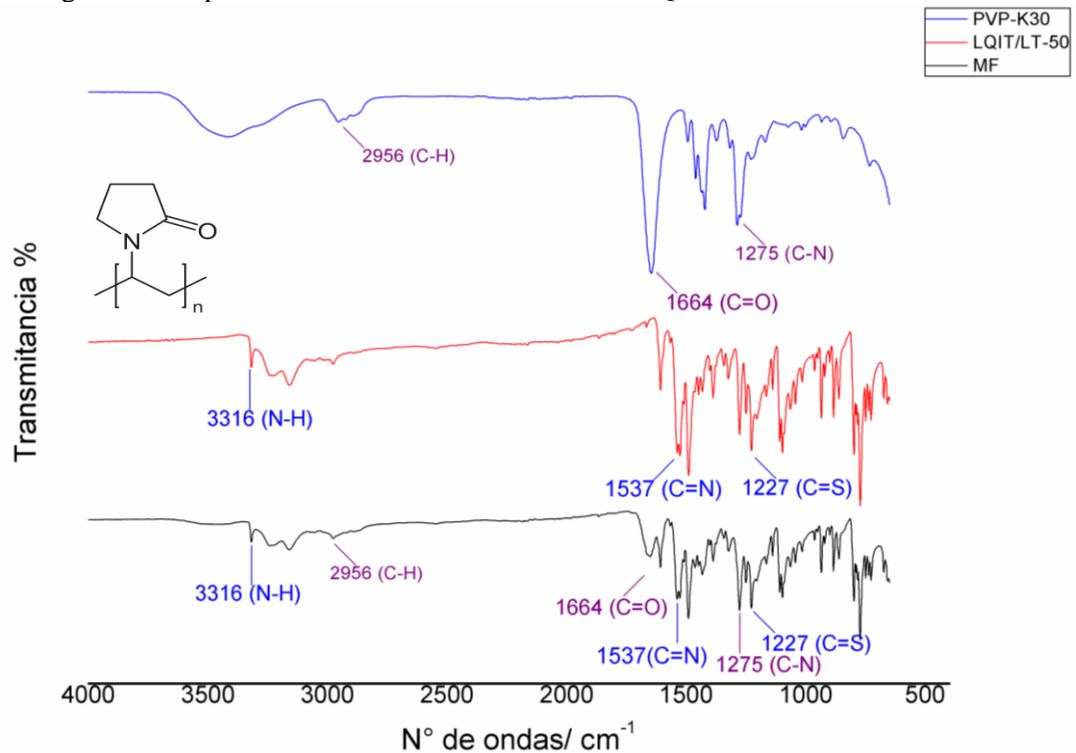


Fonte: Autoria própria

No FTIR do PVPK-30 foi identificada a presença do estiramento de C=O em  $1664\text{ cm}^{-1}$ , C-N de  $1275\text{ cm}^{-1}$  e C-H em  $2956\text{ cm}^{-1}$  (Figura 10), (GUPTA et al., 2005; SILVERSTEIN,

WEBSTER, KIEMLE, 2015; GOMES, 2014). Ao se observar as misturas físicas do LQIT/LT-50 com o PVPK-30, verificam-se bandas características dos dois compostos, identificando assim que houve sobreposição de todas as bandas, sugerindo que não ocorreu interação entre eles.

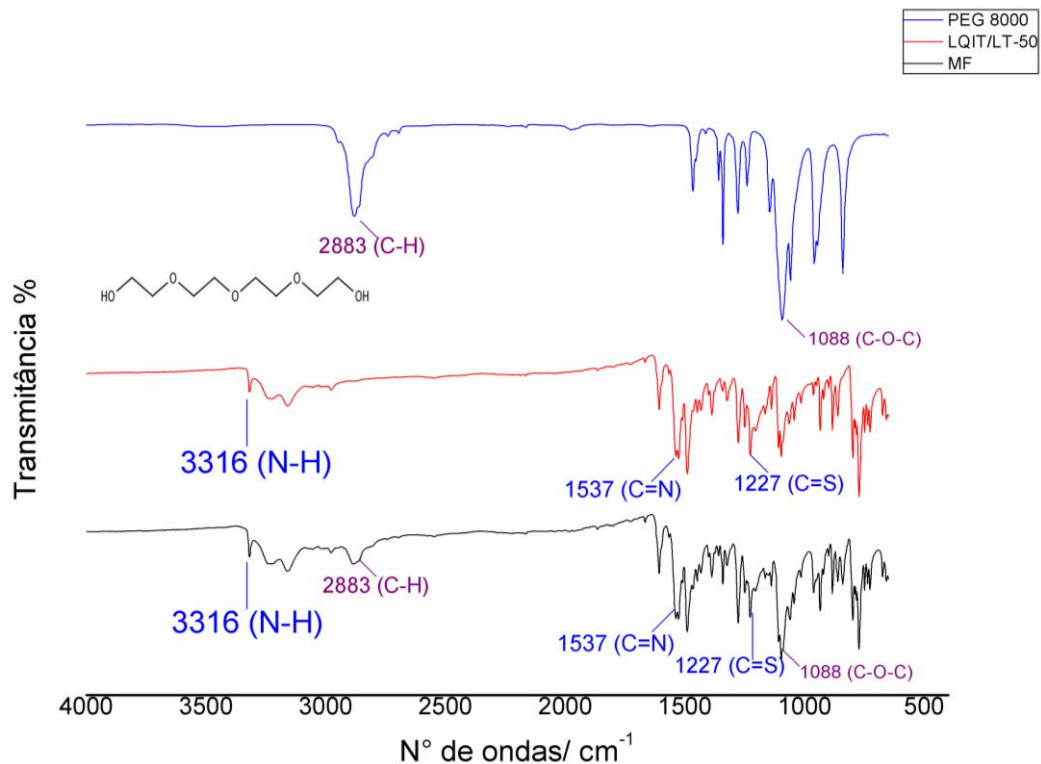
Figura 10 - Espectro de FTIR da mistura física do LQIT/LT-50 com PVP-K30



Fonte: Autoria própria

Na análise de compatibilidade do PEG 8.000 (Figura 11), observou-se sobreposição de bandas características do LQIT/LT-50 e do PEG 8.000, sugerindo que não houve interação entre ele e o LQIT/LT-50, visto que as ligações referentes ao PEG 8.000 de  $2883 \text{ cm}^{-1}$  são indicativas de C-H e  $1088 \text{ cm}^{-1}$  de C-O-C podem ser vistas ao analisar a MF do LQIT/LT-50 com o PEG 8.000 (BISWAL, SAHOO, MURTHY, 2009).

Figura 11 - Espectro de FTIR da mistura física LQIT/LT-50 com PEG 8.000



Fonte: Autoria própria

O pico característico do grupo N-H ( $3316\text{ cm}^{-1}$ ), grupo doador de H, referente ao composto LQIT/LT-50, esteve presente em todas as análises das misturas físicas. Diante disso, sugere-se que as misturas físicas entre o LQIT/LT-50 e os polímeros estudados não apresentam interações.

Além das análises de FTIR dos compostos isolados, realizou-se também o estudo de compatibilidade das misturas físicas através do DSC, com o objetivo de avaliar assim como o FTIR a ocorrência de sobreposição de bandas, do composto em estudo com os polímeros (LIU et al., 2017).

Sendo assim, verificou-se a presença dos eventos térmicos específicos do LQIT/LT-50, Soluplus® (Figura 12), PVP-K30 (Figura 13) e PEG 8000 (Figura 14) (BISWAL, SAHOO, MURTHY, 2009.; SHAMMA, BASH, 2013; SOUZA, 2017). O LQIT/LT-50 apresenta o pico endotérmico inicial em  $208,02^{\circ}\text{C}$  e final em  $215^{\circ}\text{C}$  (Figuras 12, 13 e 14), pode-se observar na Tabela 2.

Tabela 2 - Curvas do DSC para o LQIT/LT-50; Soluplus®; PVP-K30; PEG 8.000

<b>COMPONENTE</b>	<b>TEMPERATURA INICIAL</b>	<b>TEMPERATURA FINAL</b>
<b>LQIT/LT-50</b>	208.02°C	215.22°C
<b>Soluplus®</b>	56.89°C	77.77°C
<b>PVP-K30</b>	23.04°C	97.09°C
<b>PEG 8.000</b>	57.97°C	63.90°C

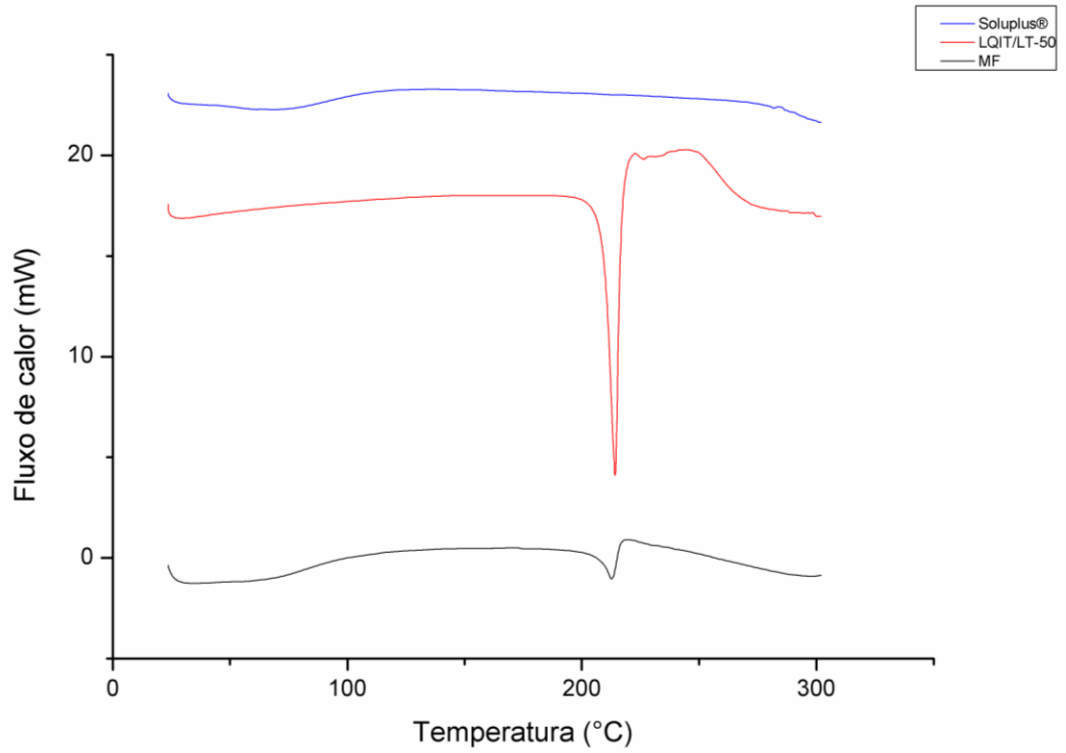
Fonte: Autoria própria

Na figura 12 observa-se que o Soluplus® apresenta uma leve curva no sentido endotérmico que é característico da perda de água do composto, no intervalo de 56.89°C e 77,77°C (Tabela 2), O PVP-K30 (Figura 13) também apresenta a curva endotérmica, característico perda de água no intervalo de 23,04°C e 97,09°C (Tabela 2). Na figura 14, o PEG 8.000 apresenta a curva referente a perda de água, em 57,97 e 63,90. O mesmo evento endotérmico dos polímeros observados podem ser visto na mistura física, assim como o evento endotérmico do LQIT/LT-50, no intervalo de 208,02°C e 215,22°C

Os termogramas das misturas físicas apresentaram uma pequena diminuição na intensidade dos picos do LQIT/LT-50 (Figuras 12, 13 e 14), sugestivo da possibilidade de solubilização do LQIT/LT-50 com os polímeros, como foi observado em Souza (2017). Apesar dessa diminuição de intensidade, os resultados do DSC das misturas físicas corroboram com os resultados observados no estudo de compatibilidade do FTIR, sugerindo que não ocorre interação entre eles.

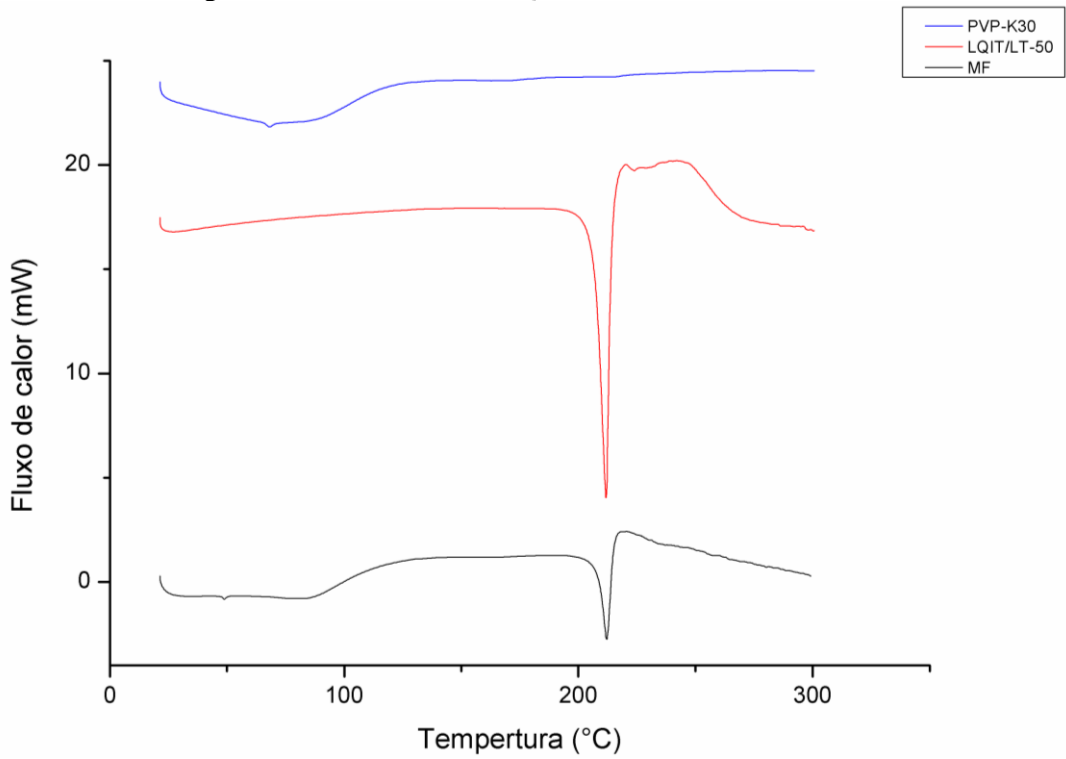


Figura 12 - Curva DSC da MF do LQIT/LT-50 com o Soluplus®



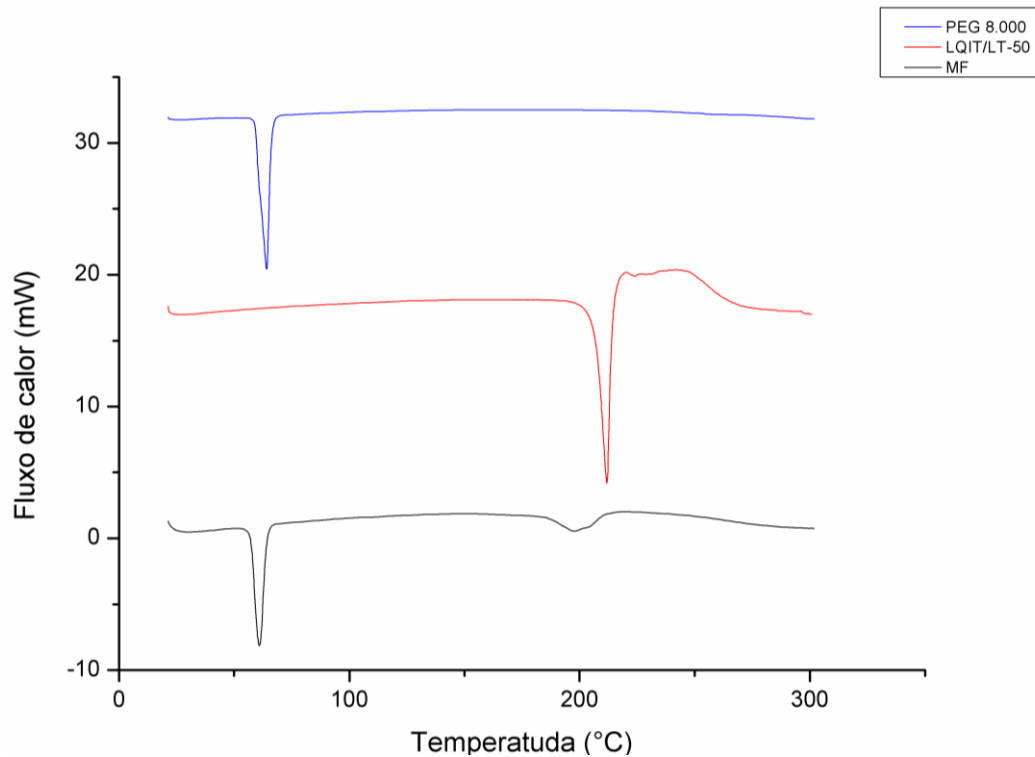
Fonte: Autoria própria

Figura 13 - Curva DSC do LQIT/LT-50 com PVP-K30



Fonte: Autoria própria

Figura 14 - Curva DSC do LQIT/LT-50 com PEG 8000



Fonte: Autoria própria

#### 5.4 ESCOLHA DO MÉTODO E TESTE DOS SOLVENTES

Para a obtenção da dispersão sólida, dentre os diversos métodos, foi escolhido o método de solvente, por ser um dos mais descritos na literatura, ser de baixo custo, de fácil execução e por possuir aplicação industrial (ALVES, et al., 2012; PAUDEL, et al., 2013; VASCONCELOS et al., 2016).

Para o desenvolvimento desse método, é necessária a escolha de um ou mais solventes que solubilize tanto o LQIT/LT-50 como o polímero. Inicialmente verificou-se a solubilidade do composto, através do teste de solubilidade da Farmacopéia Brasileira (6ª Edição.) com diferentes solventes (Quadro 2 e 3).

Quadro 2 - Teste de Solubilidade do LQIT/LT-50

<b>Solvente</b>	<b>Solubilidade</b>
<b>Água</b>	Insolúvel
<b>Dimetilsulfóxido</b>	Solúvel
<b>Acetonitrila</b>	Insolúvel
<b>Etanol</b>	Pouco Solúvel
<b>Acetona</b>	Moderadamente Solúvel
<b>Metanol</b>	Muito Pouco Solúvel
<b>Acetato de Etila</b>	Insolúvel
<b>Clorofórmio</b>	Insolúvel
<b>Diclorometano</b>	Insolúvel
<b>Hexano</b>	Insolúvel
<b>Dimetilsulfóxido:Etanol (1:5)</b>	Moderadamente Solúvel

Legenda: Insolúvel: mais de 10000 partes de solvente; Pouco solúvel: de 100 a 1000 partes de solvente; Moderadamente solúvel: de 30 a 100 partes de solvente; Solúvel: de 10 a 30 partes de solvente; Facilmente solúvel: de 1 a 10 partes de solvente.

Fonte: Autoria própria

O Quadro 2 descreve que, o LQIT/LT-50 obteve melhores resultados de solubilidade para os solventes: dimetilsulfóxido (DMSO), etanol, acetona, DMSO:Etanol (1:5 v/v). Desta forma, esses solventes foram escolhidos para realizar a solubilidade dos polímeros (Quadro 3), por serem os solventes de melhor solubilidade para o composto.

Quadro 3 Teste de Solubilidade do PVP-K30, PEG 8000 e Soluplus®

<b>Solvente</b>	<b>Polímero</b>	<b>Solubilidade</b>
<b>Dimetilsulfóxido</b>	PVP-K30	Facilmente Solúvel
	Soluplus®	Insolúvel
	PEG 800	Pouco Solúvel
<b>Acetona</b>	PVP-K30	Insolúvel
	Soluplus®	Solúvel
	PEG 800	Solúvel
<b>Etanol</b>	PVP-K30	Facilmente Solúvel
	Soluplus®	Solúvel
	PEG 800	Moderadamente Solúvel
<b>Dimetilsulfóxido:Etanol (1:5)</b>	PVP-K30	Solúvel
	Soluplus®	Pouco Solúvel
	PEG 800	Moderadamente Solúvel

Legenda: Insolúvel: mais de 10000 partes de solvente; Pouco solúvel: de 100 a 1000 partes de solvente; Moderadamente solúvel: de 30 a 100 partes de solvente; Solúvel: de 10 a 30 partes de solvente; Facilmente solúvel: de 1 a 10 partes de solvente.

Fonte: Autoria própria

A partir desse estudo foram escolhidos os solventes DMSO, etanol e a proporção de DMSO:etanol (1:5 v/v) para o desenvolvimento das dispersões. A acetona teve seu uso descartado, por ser um solvente muito volátil, pode apresentar evaporação durante os testes, dificultando assim o desenvolvimento das dispersões sólidas. Apesar do DMSO possuir insolubilidade em Soluplus®, seu uso fez-se necessário por apresentar ótimo resultado no teste de solubilidade do LQIT/LT-50, sendo um forte candidato para ser utilizado no desenvolvimento das dispersões.

## 5.5 OBTENÇÕES E TESTE DE SOLUBILIDADE DAS DISPERSÕES SÓLIDAS

### 5.5.1 Obtenção das dispersões com LQIT/LT50

Para o desenvolvimento das dispersões, foram testados os polímeros PVP-K30, Soluplus® e PEG 8.000, com os solventes DMSO, Etanol e DMSO:Etanol (1:5 v/v). Esses

solventes foram utilizados para solubilizar tanto os polímeros como o LQIT/LT-50 com a finalidade de obter filmes homogêneos após a secagem (Figura 15).

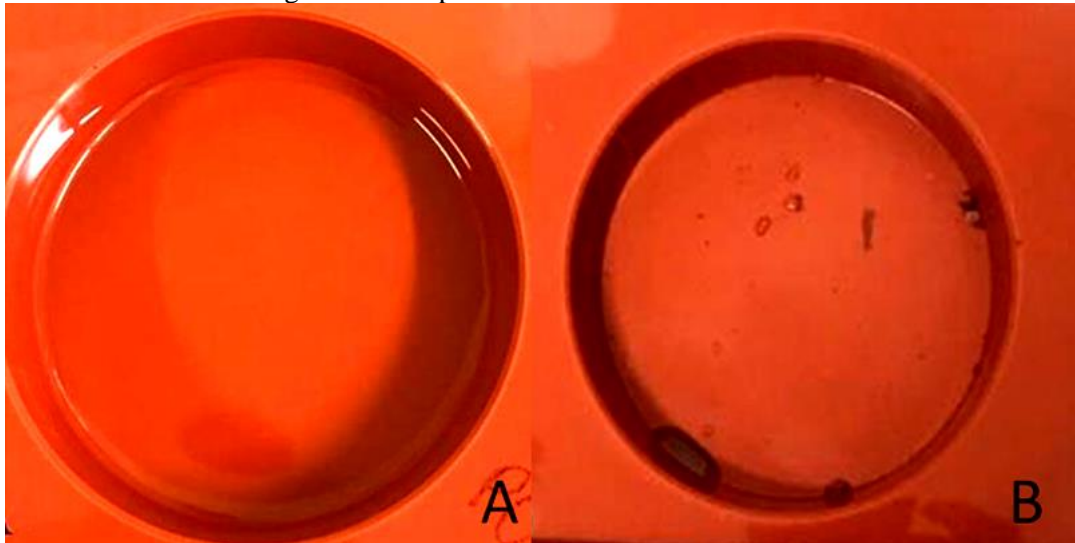
Figura 15 - Filme homogêneo do sistema LQIT/LT-50-PVP-K30



Fonte: Fonte: Autoria própria

Ao utilizar o DMSO como solvente foram obtidas dispersões sólidas do polímero PVPK-30 nas proporções 1:1 (p/p), 1:4 (p/p) e 1:9 (p/p), porém o mesmo não ocorreu quando foi utilizado como carreadores o PEG 8.000 e Soluplus<sup>®</sup>. O PEG 8000 sofreu uma degradação durante a secagem, foi verificado macroscopicamente ocorrendo mudança de coloração (incolor para preto), conforme a figura 16, fato que segundo Alves (2010), pode ser justificado pela biodegradabilidade do polímero a fatores como aumento da temperatura. Não foram obtidas dispersões com o Soluplus<sup>®</sup> por esse polímero ser insolúvel no DMSO.

Figura 16 - Dispersão sólida de PEG 8.000



Legenda: A- dispersão de PEG 8.000 antes da secagem, B- dispersão de PEG 8.000 durante a secagem.

Fonte: Autoria própria.

Com o solvente etanol, foram obtidas dispersões com os polímeros PVP-K30 nas proporções 1:4 (p/p) e 1:9 (p/p). O mesmo não ocorreu na proporção de 1:1 (p/p), apesar de ter formado um filme homogêneo, este ficou retido no recipiente, fato que pode ser justificado pela pouca quantidade de compostos utilizados; foi observado que o rendimento com essa proporção foi muito baixa. Já as dispersões utilizando o Soluplus<sup>®</sup> obtiveram sua formação nas três proporções testadas. O mesmo não ocorreu com o PEG 8.000, pois houve uma desestabilização durante a secagem, sugerindo que não ocorreu a formação de um filme homogêneo adequado.

As dispersões desenvolvidas com o solvente DMSO/Etanol (1:5 v/v) apesar de obterem sucesso no desenvolvimento do filme homogêneo, apresentaram algum tipo de alteração (mudança de coloração e formação de grumos) durante o processo de produção ou após o armazenamento (armazenado em empendorf por dois meses no dessecador, envolto no papel alumínio), demonstrando, desta forma, que este sistema não é estável para a produção de dispersão por este método. Após o desenvolvimento, as dispersões obtidas passaram por testes de solubilidade aquosa, com o objetivo de verificar o incremento de solubilidade do LQIT/LT-50.

Como pode-se verificar na Quadro 4, o polímero e o solvente que se mostram mais satisfatório no desenvolvimento da dispersão foram o PVP-K30 e o etanol nas proporções de 1:4 (p/p) e 1:9 (p/p), mostrando o incremento de solubilidade do LQIT/LT-50. Após as escolhas das dispersões, foram realizados testes físico-químicos de caracterização (FTIR,

DSC, TG, DRX, MEV, RAMAN), com o objetivo de analisar a formação da dispersão e as interações entre os compostos. Segundo Lui et al (2017), para que ocorra o incremento de solubilidade, é necessário que o composto passe do estado cristalino para baixa cristalinidade ou o estado amorfo, pois quanto menor a cristalinidade do composto, menor a energia necessária para promover a solubilização.

Quadro 4 - Teste de solubilidade aquosa das dispersões solidas do LQIT/LT-50

Solvente	LQIT/LT-50	Polímero	Dispersão 1:1	Dispersão 1:4	Dispersão 1:9
DMSO	LQIT/LT-50	PVP-K30	Insolúvel	Insolúvel	Insolúvel
Etanol	LQIT/LT-50	PVP-K30	Não obtida	Muito pouco solúvel	Muito pouco solúvel
	LQIT/LT-50	Soluplus®	Insolúvel	Insolúvel	Insolúvel

Legenda: Insolúvel: mais de 10000 partes de solvente; Pouco solúvel: de 100 a 1000 partes de solvente; Moderadamente solúvel: de 30 a 100 partes de solvente; Solúvel: de 10 a 30 partes de solvente; Facilmente solúvel: de 1 a 10 partes de solvente.

Fonte: Autoria própria

### 5.5.2 Obtenção de dispersão e teste de solubilidade do LQIT/LT-51

Para as análises com o LQIT/LT-51, não foram realizados esses testes de compatibilidade do composto com o polímero devido à indisponibilidade de matéria-prima. A escolha do polímero foi baseado nos resultado das dispersões contendo do LQIT/LT-50 (Quadro 4).

Como o polímero que apresentou melhor incremento de solubilidade do LQIT/LT-50 foi o PVP-K30, com solvente etanol, foram utilizado para o desenvolvimento das dispersão de LQIT/LT-51 na proporção de 1:9 (p/p), já que essa apresentou maior rendimento. Assim como o LQIT/LT-50, ao utilizar o LQIT/LT-51 na proporção de 1:9 (p/p) observou-se que houve um incremento de solubilidade, passando de insolúvel para pouco solúvel.

## 5.6 ANÁLISE FÍSICO – QUÍMICA DA MELHOR DISPERSÃO

### 5.6.1 Análise da espectroscopia do infravermelho de Fourier (FTIR)

Na análise de FTIR, foram verificadas as possíveis interações entre o composto em

estudo e os polímeros, como foi discutido na seção 5.3. Nessa etapa de análise físico-química da melhor dispersão, foi analisada a interação entre o PVP-K30 e os compostos (LQIT/LT-50 e LQIT/LT-51), após a formação das dispersões.

O LQIT/LT-50 e o LQIT/LT-51 apresentam grupos doadores de H como o grupo N-H, C=N e C=S em deformação axial em  $3316\text{ cm}^{-1}$ ,  $1537\text{-}1547\text{ cm}^{-1}$  e  $1203\text{-}1243\text{ cm}^{-1}$  respectivamente, conforme citados em Oliveira (2017). A formação de dispersão sólida é sugerida quando ocorre a interação entre o composto e o polímero, através da formação de pontes de H, quando os picos referentes aos grupos doadores e receptores de H sofrem mudanças ou desaparecem do FTIR (SAH et al., 2013; TEJA et al., 2013, ZANG, et al., 2018).

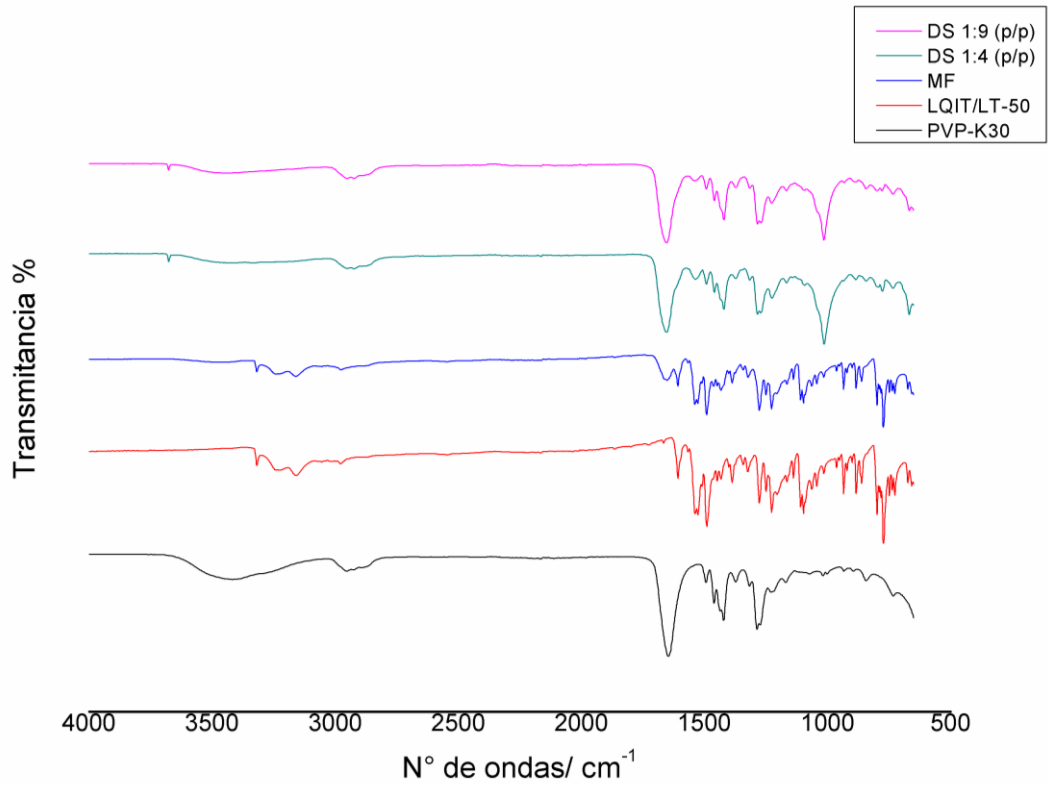
No espectro do PVP-K30, verificou-se a presença dos estiramentos C-N ( $1275\text{ cm}^{-1}$ ) e C=O de amida cíclica ( $1664\text{ cm}^{-1}$ ). Ambas são referentes a grupos que provavelmente são aceptores de H, permitindo assim que ocorra a formação de ligação de H com o LQIT/LT-50 e o LQIT/LT-51 (ASSIS, 2017).

Ao analisar os gráficos das dispersões utilizando o LQIT/LT50 (Figura 17), foi verificado que os picos da deformação axial em N-H ( $3316\text{ cm}^{-1}$ ) desapareceram completamente nas proporções de 1:4 e 1:9 (p/p), sugerindo assim que essa metodologia promove a interação entre o LQIT/LT-50 e o PVP-K30. Isso pode ser observado também na Figura 16 no desenvolvimento de dispersão de LQIT/LT-51 com o PVP-K30 na proporção de 1:9 (p/p) (SAH et al., 2013; TEJA et al., 2013).

Segundo Konga et al., (2018), o desaparecimento dos picos característicos do composto nas dispersões utilizando PVP-K30, sugere a encapsulação do composto pelo PVP-K30. Pode-se sugerir que o mesmo ocorre com o LQIT/LT-50 (Figura 17) e o LQIT/LT-51 (Figura 18), na formação da dispersão sólida.

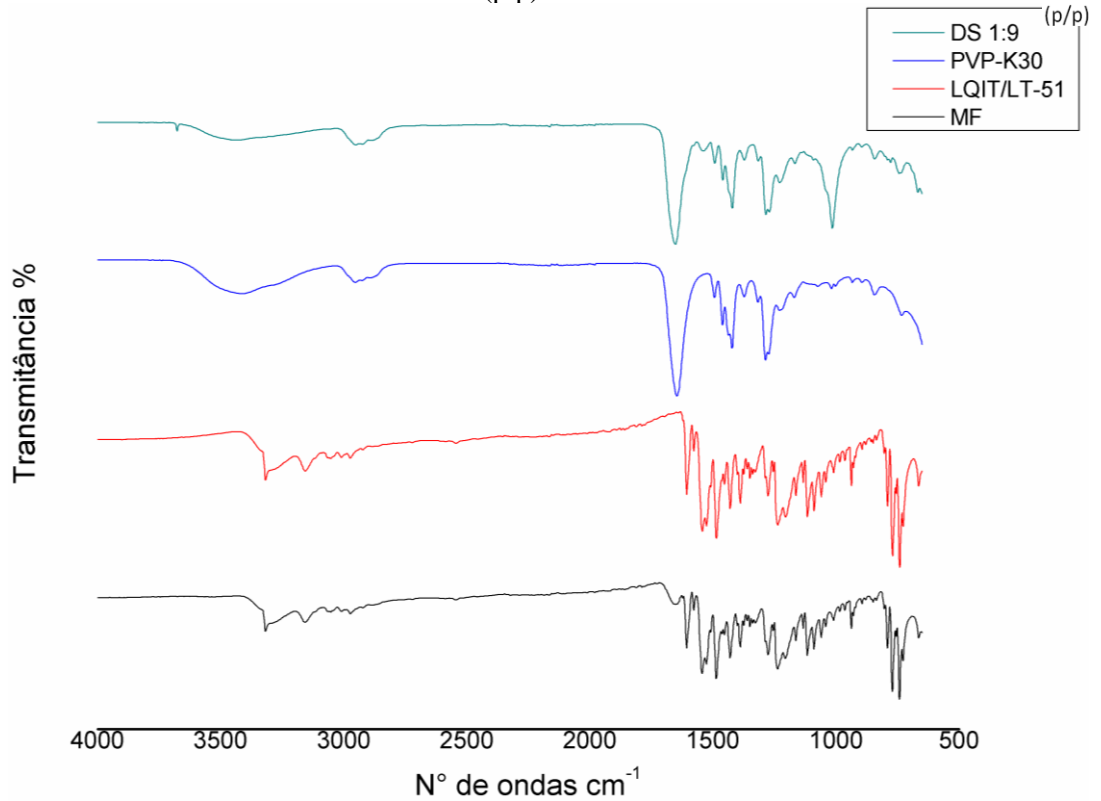


Figura 17 - Espectro de FTIR do PVP-K30, LQIT/LT-50, mistura física, dispersão sólida (DS) 1:4 (p/p) e dispersão sólida (DS) 1:9 (p/p).



Fonte: Autoria própria

Figura 18 - Espectro de FTIR do PVP-K30, LQIT/LT-51, mistura física e dispersão sólida (DS) 1:9 (p/p).



Fonte: autoria própria.

## 5.6.2 Análise Térmica

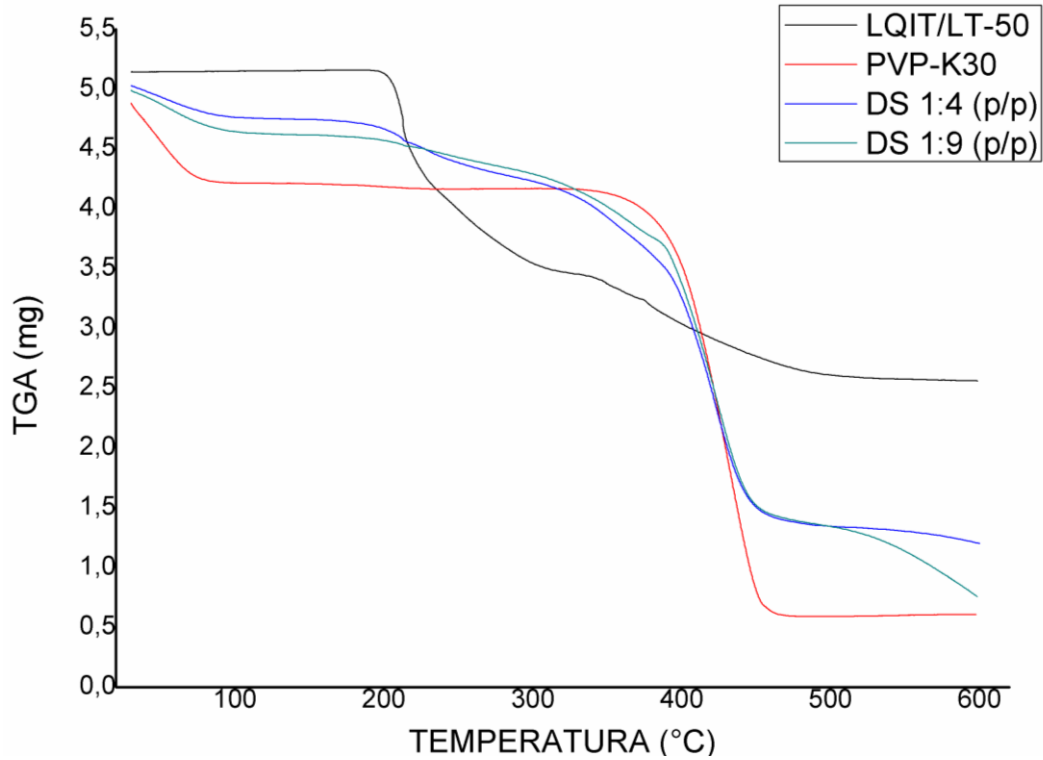
### 5.6.2.1 Termogravimétrica (TG)

As curvas de TG das amostras do LQIT/LT-50 (Figura 19), apresenta duas curvas, uma que representa um grande estágio de perda de massa, sendo este entre 211,90°C e 224,99°C, com 20.32% de perda de massa constante. No LQIT/LT-51 (Figura 20) pode-se observar a mesma característica do LQIT/LT-50, porém a perda de massa encontra-se entre 202,18°C e 220,29°C, com 28,73%, de perda de massa constante.

Analisando-se a curva de TG para o PVP K-30, observa-se uma perda de massa que pode ser relacionada à perda de água, que ocorre entre 40,83°C e 72,87°C, com 13,84% de perda e, posteriormente, um processo entre 415,89-454,56°C, com 59,23% de perda de massa, que é representativo da decomposição sugerida de carbonização (ALVES, 2010), indicativo de carbonização.

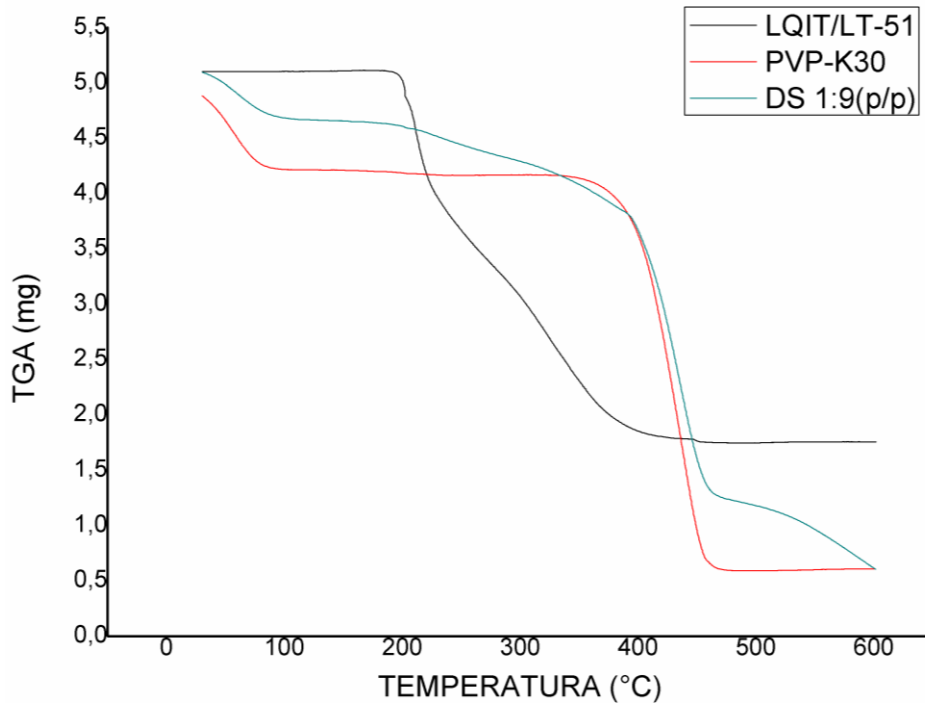
A curva de TG da dispersão sólida em todas as proporções analisadas apresentou três eventos de perda de massa, o primeiro referente a perda de água do PVPK30, outro evento de perda de massa do composto (LQIT/LT-50 e LQIT/LT-51) em todas as proporções observadas e a terceira é referente a degradação das dispersões.

Figura 19 - Curva TG do LQIT/LT-50, PVP-K30 e da dispersão sólida (DS) de 1:4 (p/p) e 1:9 (p/p) de LQIT/LT-51 e PVP-K30.



Fonte: Autoria própria

Figura 20 - Curva TG do LQIT/LT-51, PVP-K30 e da dispersão sólida 1:9 (p/p) de LQIT/LT-51 e PVP-K30.



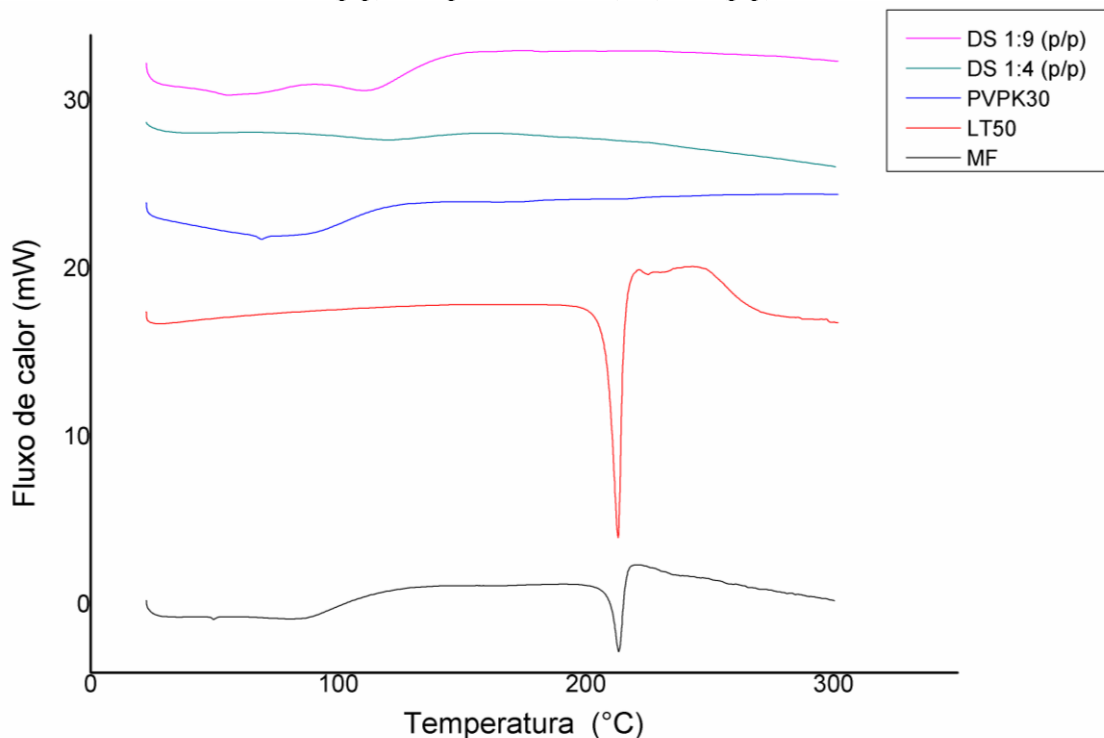
Fonte: autoria própria.

### 5.6.2.2 Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC)

Este estudo foi realizado a fim de analisar o comportamento térmico e a miscibilidade dos compostos com o polímero. Para isso, foram analisados os compostos isolados LQIT/LT-50, LQIT/LT-51 e PVP- K30, as suas respectivas misturas físicas (MF) e dispersões sólidas, como pode-se observar na figura 17 e 18 (FAEL, RÁFOLS, DEMIREL, 2018).

O LQIT/LT-50 (Figura 21) e o LQIT/LT-51 (Figura 22) apresentam pico endotérmico em 212 °C e 202.69°C respectivamente, sendo ambos os picos característicos da faixa de fusão da sua estrutura cristalina. Nessa mesma faixa de temperatura, no TG, inicia o evento de degradação, para os dois compostos (LQIT/LT-50 e LQIT/LT-51). O PVP-K30 possui características higroscópicas, sendo seu pico endotérmico entre 23.04°C a 135.0°C, podendo indicar a evaporação de água (Figuras 21 e 22). Essa análise foi realizada também com as dispersões, com a finalidade de observar comportamento térmicos das dispersões (GUEDES et al., 2011; MEDEIROS, 2013).

Figura 21 - Curva DSC do LQIT/LT-50, PVP-K30, mistura física (MF), dispersão sólida (DS) 1:4 (p/p) e dispersão sólida (DS) 1:9 (p/p)



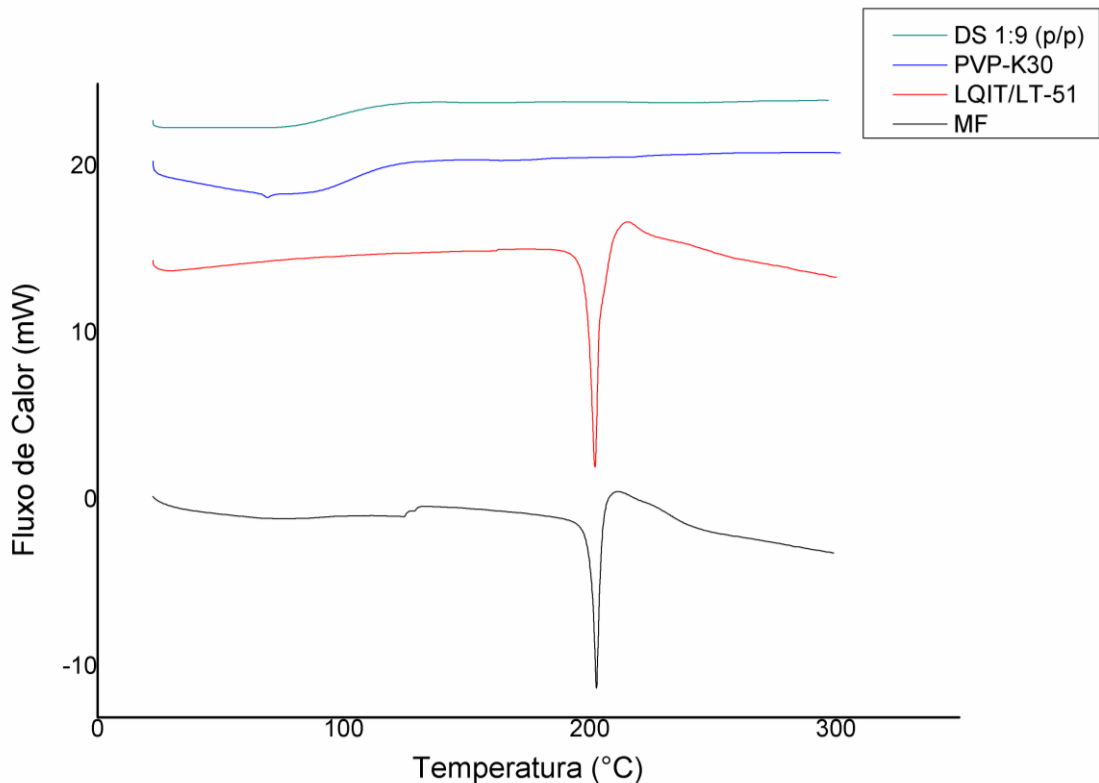
Fonte: Autoria própria

Na figura 21 podemos observa-se as dispersões do LQIT/LT-50 com o PVP-K30 nas proporções 1:4 e 1:9 (p/p), em ambas as proporções não é possível observar os picos

característicos do LQIT/LT-50, sugerindo assim que houve uma interação entre eles, visto que não pode ser observado o evento térmico do PVP-K30, apenas na dispersão de 1:4 (p/p), sugestivo da total evaporação de água durante o processo de secagem, fato que não ocorreu com o 1:9 (p/p), pois é possível observar nessa proporção o evento endotérmico sugestivo da evaporação de água (GOMES, 2014; FAEL, RÁFOLS, DEMIREL, 2018).

Na dispersão 1:9 (p/p) referente ao LQIT/LT-51 com PVP-K30 (Figura 22), observou-se o desaparecimento do pico característico do LQIT/LT-51, assim como uma diminuição do perfil endotérmico do PVP-K30, sugerindo assim que houve uma interação entre eles e que uma maior quantidade de água foi evaporada durante a secagem (MEDEIROS, 2013; COSTA, 2016).

Figura 22 - Curva DSC LQIT/LT-51, PVP-K30, mistura física (MF) e dispersão sólida (DS) 1:9 (p/p)



Fonte: Autoria própria.

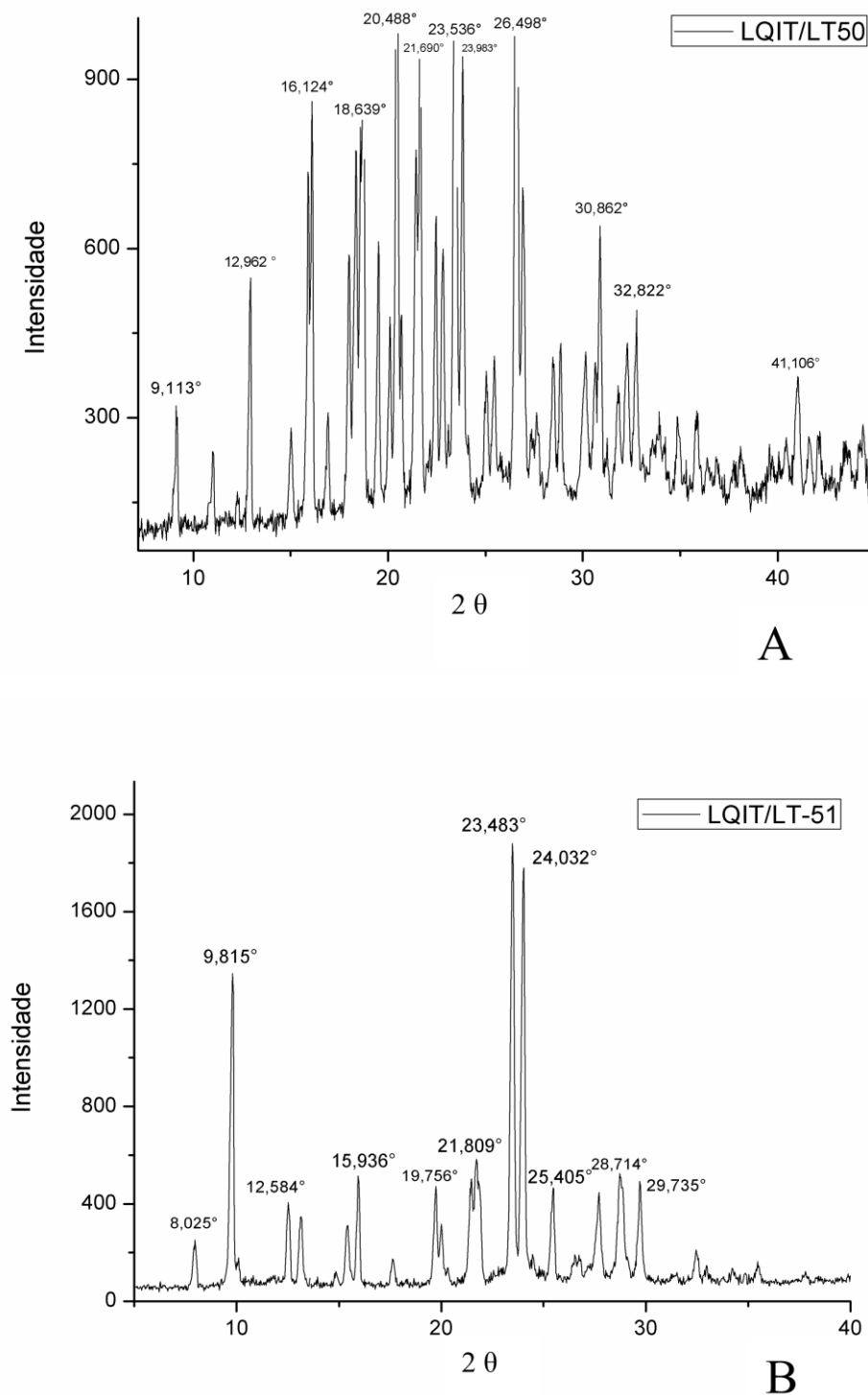
Os resultados dessa análise demonstrou a ausência dos picos endotérmicos característicos do pico de fusão da estrutura cristalina tanto do LQIT/LT-50 (Figura 21) como do LQIT/LT-51 (Figura 22) nas dispersões, sugerindo assim que houve a obtenção das dispersões sólidas foi realizada com sucesso (PEDREIRO, 2012; AGRAWAL et al., 2013; SHAMMA, BASH, 2013; MARQUES et al., 2018).

### 5.6.3 Difractometria de Raios-X (DRX)

Nesta análise, foram observados os padrões difratométricos do LQIT/LT-50; LQIT/LT-51; PVP-K30, suas respectivas MF e dispersões.

O LQIT/LT-50 (Figura 23A) apresenta picos intensos em  $2\theta$ : 9,113°; 12,962°; 16,124°; 18,639°; 20,488°; 21,690°; 23,536°; 23,963°; 26,498°; 30,862°; 32,822°; 41,106°. Enquanto o LQIT/LT-51 (Figura 23B) apresenta picos intensos em  $2\theta$ : 8,025°; 9,815°; 12,584°; 15,946°; 19,765°. 21,809°; 23,483°; 24,032°; 25,405°; 28,714°; 29,735°. O PVP-K30 é representado pela ausência de picos, indicando assim uma natureza amorfa, diferenciando do LQIT/LT-50 e LQIT/LT-51 (FRIZION, 2011; PALERMO, ANDERSON, DRENNEN III, 2012;).

Figura 23 - Difratogramas do LQIT/LT-50 e LQIT/LT-51

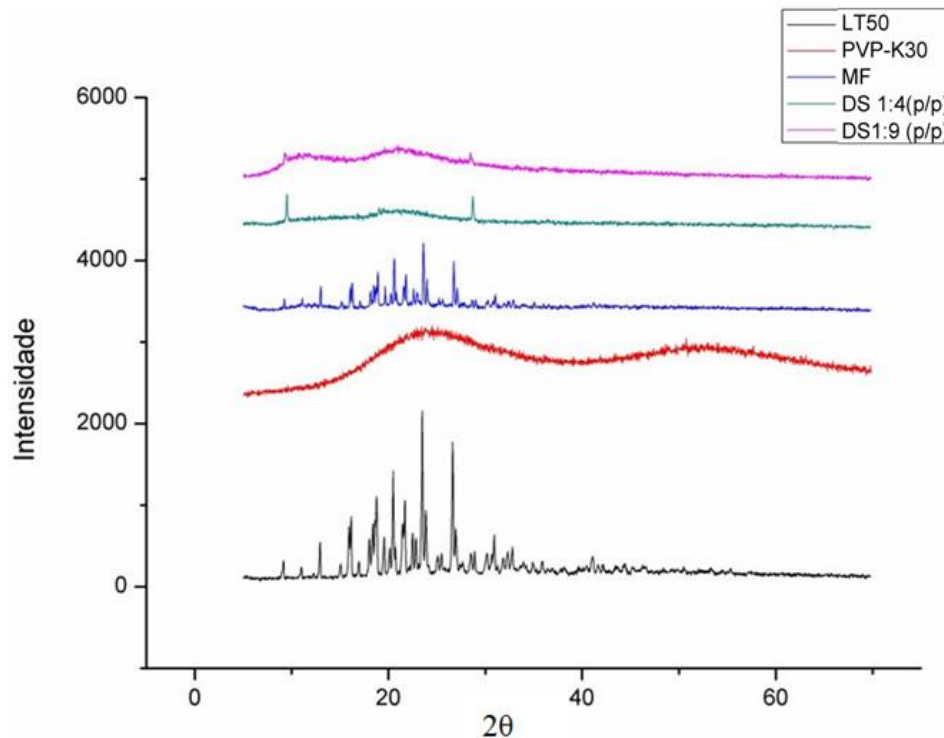


Fonte: Autoria própria.

Ao analisar o difratograma das misturas físicas do LQIT/LT-50 com PVP-K30 (Figura 23A), observa-se que não houve mudança nos picos de difração característicos do LQIT/LT-50 (Figura 24), indicando assim que não houve mudança no estado desse composto ao desenvolver as mistura física (ALVES, 2010). Diferente dos resultados das dispersões sólidas

de (LQIT/LT50:PVP-K30) de 1:4 (p/p) e 1:9 (p/p). Ambas as dispersões apresentaram diminuição da intensidade dos seus picos de difração (Figura 24).

Figura 24 - Difratomogramas do LQIT/LT-50, PVP-K30, mistura física (MF), dispersão sólida (DS) 1:4 (p/p) e dispersão sólida (DS) 1:9 (p/p)



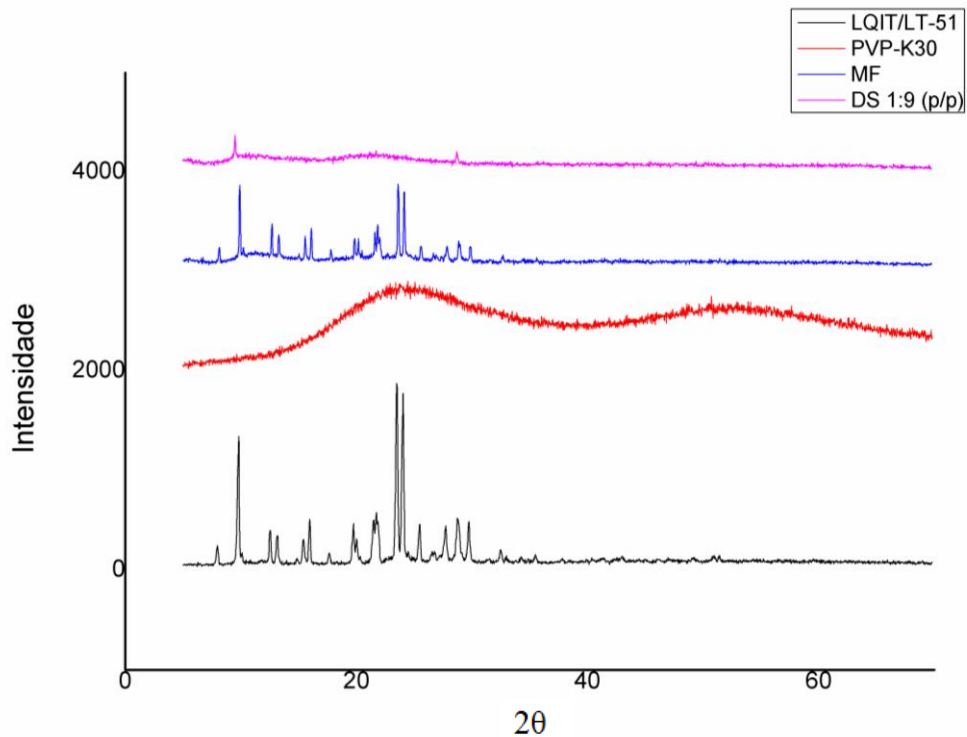
Fonte: Autoria própria.

O mesmo resultado das misturas físicas do LQIT/LT-50 pode ser observado quando analisado o difratograma da mistura física do LQIT/LT-51 com o PVP K-30, ou seja, não apresentaram mudanças após sua formação. Na dispersão 1:9 (p/p), foi observada uma mudança no difratograma (Figura 25), apresentando também uma diminuição dos picos de difração quando comparados com o LQIT/LT-51 (Figura 23 B).

Os difratogramas das dispersões do LQIT/LT-50 e LQIT/LT-51 (Figura 24 e 25) com PVP-K30 demonstraram mudança nos padrões do difratograma dos compostos em estudos isolados, em todas as proporções testadas, sugerindo uma diminuição da cristalinidade de ambos os compostos analisados (FIGUEREDO, 2017; MONTALLAE, TAHERI, HOMAYOUNI, 2018), o que corrobora com o teste de DSC (LIU et al, 2018).



Figura 25 - Difratoograma LQIT/LT-51, PVP-K30, mistura física (MF), e dispersão sólida (DS) 1:9 (p/p)



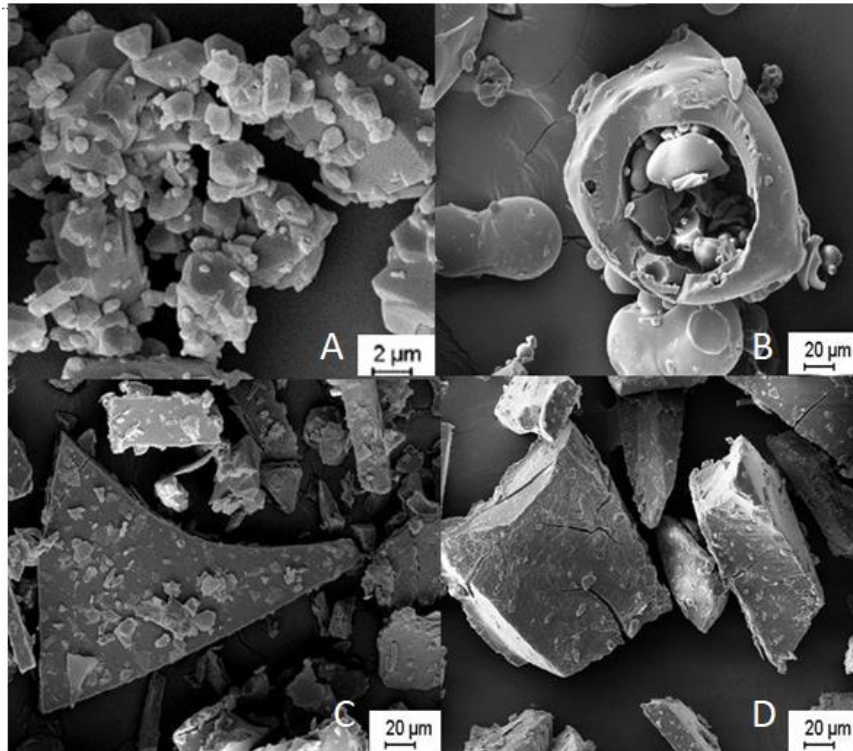
Fonte: Autoria própria.

#### 5.6.4 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

Esta técnica possibilita observar, de forma detalhada, a morfologia dos compostos, permitindo analisar a forma, tamanho, correlacionar as estruturas morfológicas, e assim contribuir na identificação da formação das dispersões, através da observação da mudança morfológica (CHOI et al., 2018).

Nas eletromicrografias dos compostos e sistema binário estudados, podem ser observados cristais irregulares de formato característicos para o LQIT/LT-50 (Figura 26 A), LQIT/LT-51 (Figura 27 A) e partículas esféricas de superfície lisa para o PVP-K30 (Figura 26 B e 27 B) (KONGA, et al., 2018)

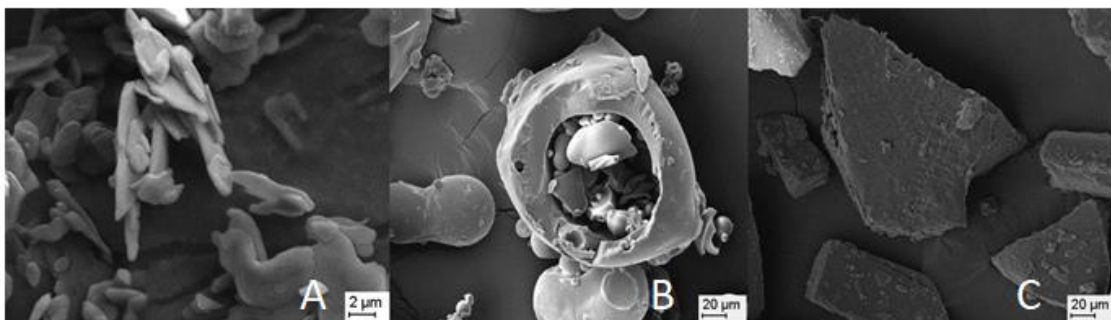
Figura 26 - Eletromicrografias do LQIT/LT-50, PVP-K30, dispersão sólida 1:4 (p/p), dispersão sólida 1:9 (p/p)



Legenda: A- LQIT/LT-50; B- PVP-K30, C- dispersão sólida 1:4, D- dispersão sólida 1:9.  
Fonte: Autoria própria.

Na eletromicrografia das dispersões sólida do LQIT/LT-50 tanto na proporção 1:4 (p/p) (Figura 26 C) como na proporção de 1:9 (p/p) (Figura 26 D), não foi visualizada a morfologia cristalina original do LQIT/LT-50, não sendo possível realizar a separação visual entre o composto e o polímero. O mesmo pode ser observado na dispersão do LQIT/LT-51 1:9 (p/p) (Figura 27C).

Figura 27 - Eletromicrografias do LQIT/LT-51, PVP-K30, dispersão sólida 1:9 (p/p)



Legenda: A- LQIT/LT-51, B- PVP-K30, C- dispersão sólida 1:9  
Fonte: Autoria própria.

Portanto, diante da mudança na estrutura das dispersões de LQIT/LT-50, LQIT/LT-51 com PVP-K30, sugere-se que ocorreu mudança no seu perfil cristalino, devido a possíveis

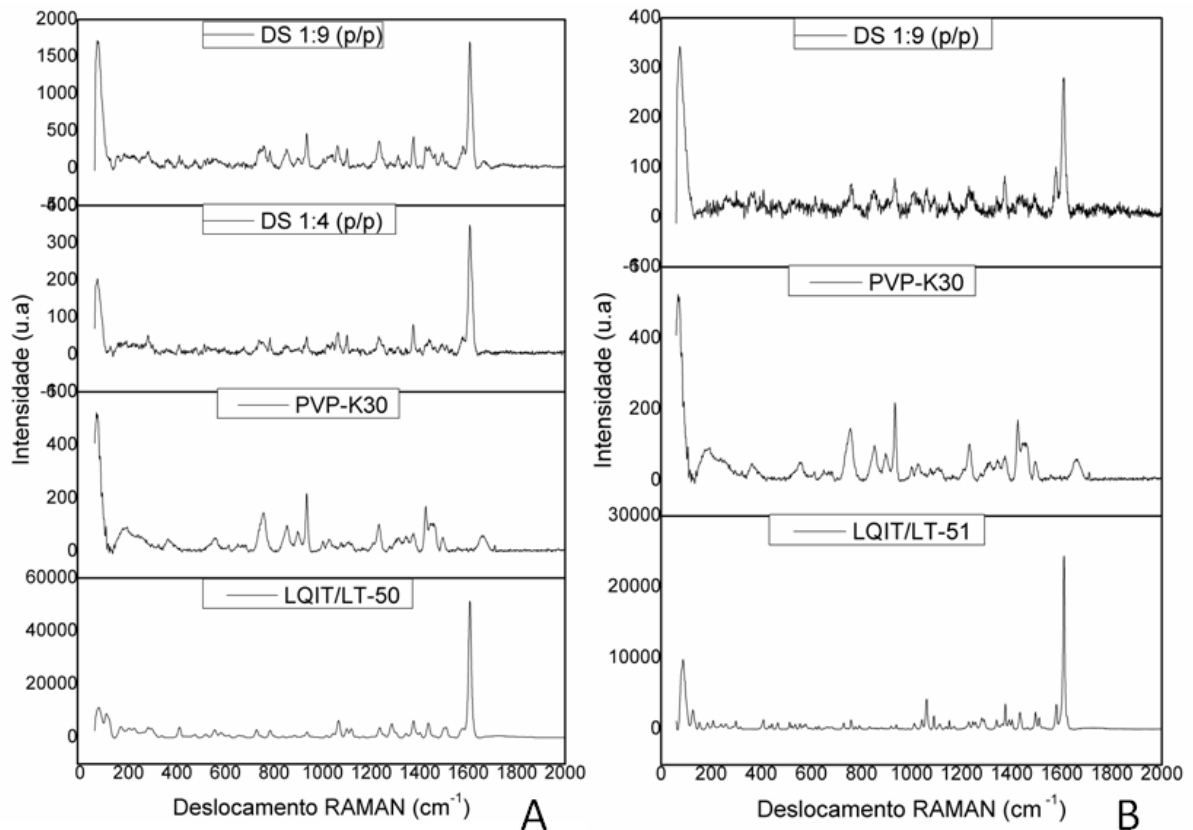
interações químicas, corroborando com os resultados de FTIR, DSC e DRX (ALVES, 2010).

### 5.6.5 RAMAN

A técnica de RAMAN, é complementar a técnica de FTIR, sendo utilizada para verificar a integridade do composto, verificando se ocorreu mudança estrutural do LQIT/LT-50, LQIT/LT-51 e o PVP-K30 isolado, analisando se ocorre alguma mudança após a formação da dispersão (AGRAWAL et al., 2013; PEUDEL, RAIJADA, RANTANEN, 2015).

O LQIT/LT-50, quando analisado de forma isolada apresenta pico característico em  $1605\text{ cm}^{-1}$  (referente ao grupo aromático),  $1371\text{ cm}^{-1}$  (C-CH<sub>3</sub>),  $1073\text{ cm}^{-1}$  (C=S). Nas dispersões com PVP-K30 na proporção 1:4 (p/p) e 1:9 (p/p) foi verificada a presença dos mesmos picos presente no espectro do LQIT/LT-50 isolado (Figura 28 A). O mesmo pode ser verificado com o LQIT/LT-51 que apresentam pico característico em  $1607\text{ cm}^{-1}$  (referente ao grupo aromático),  $1374\text{ cm}^{-1}$  (C-CH<sub>3</sub>),  $1057\text{ cm}^{-1}$  (C=S) o mesmo pico pode observar na dispersão 1:9 (p/p) (Figura 28 B) (UCI, 2019).

Figura 28 - RAMAN do LQIT/LT-50, do LQIT/LT-51, PVPK30, dispersão solida (DS).



Legenda: A- LQIT/LT-50, PVP-K30, dispersão solida de LQIT/LT-50:PVPK30 nas proporções 1:4 (p/p) e 1:9 (p/p). B- LQIT/LT-51, PVP-K30, dispersão solida de LQIT/LT-51:PVPK30 nas proporções 1:4 (p/p) e 1:9 (p/p)

Fonte: Autoria própria.

Diante disso, pode-se verificar que não houve indícios de interação entre os compostos e o PVP-K30 após o desenvolvimento da dispersão, por não ocorrer deslocamento do pico, sugerindo que a integridade dos compostos (LQIT/LT-50 e LQIT/LT-51) se mantem.

### 5.6.6 Atividade *In Vitro*

As atividades esquistossomicidas do LQIT/LT-50 e LQIT/LT-51 foram observadas por Almeida Júnior e colaboradores (2019), na qual foi utilizada uma concentração inicial de 200  $\mu\text{M}$  em um período de 0 a 120h, e foi observado que no tempo de 24h com a concentração de 200 e 100  $\mu\text{M}$  obteve-se um resultado de 100% da mortalidade ( $score=0$ ) em ambos os compostos.

Para isso, foram realizados testes com controle negativo e positivo. Para o controle negativo os vermes adultos de *Schistosoma mansoni* (Cepa BH) livre da droga (Figura 29 A) nos intervalos observados se mantiveram sem alterações durante a análise, estando aderindo

no fundo da placa, acasalados com presença de ovos (*score*=3). O praziquantel (PZQ) foi utilizado como controle positivo, pôde-se observar perda imediata na motilidade e peristaltismo dos vermes, além de alterações no seu tegumento, observando seu encurtamento (Figura 29 B).

Como ilustrado na Tabela 3 para o LQIT/LT-50 (Figura 29 C), no intervalo de 24 horas as concentrações de 200  $\mu\text{M}$ , 100  $\mu\text{M}$  e 50 $\mu\text{M}$  provocaram o desacasalamento dos vermes resultando em ausência de ovos no meio, além de alterações tegumentares com presença de bolhas e espinhos e taxa de mortalidade de 100%, 100% e 50%, respectivamente. Após 48 horas de incubação, a concentração de 50 $\mu\text{M}$  resultou em 100% de mortalidade (*Score*=0). Neste mesmo intervalo, pôde-se notar que, na concentração de 25 $\mu\text{M}$ , os vermes estavam desacasalados e com peristaltismo reduzido (*Score*=2) e com presença de bolhas no seu tegumento. A mortalidade total (*Score*=0) na concentração de 25 $\mu\text{M}$  foi observada ao fim de 96 horas de exposição ao fármaco.

Figura 29 - *Schistosoma mansoni* controle negativo, com PZQ, com o LQIT/LT-50 e LQIT/LT-51



Legenda: A- Controle negativo, B- PZQ, C- LQIT/LT-50, D- LQIT/LT-51, após 24h.  
Fonte: Autoria própria.

Tabela 3 - Motilidade em *scores* dos vermes adultos após incubação frente ao LQIT/LT-50

Motilidade em scores dos vermes após incubação (%)																				
Grupo	24h			48h				72h				96h				120h				
	2	1	0	3	2	1	0	3	2	1	0	3	2	1	0	3	2	1	0	
LTs LQIT/LT-50 (n=12)																				
Controle DMSO	100																			
Controle Meio	100																			
PZQ (10 µM)		33.33	66.64			25	75			16.66	83.34			8.33	91.67			8.33	91.67	
200 µM			100				100				100				100				100	
100 µM			100				100				100				100				100	
50 µM		16.66	33.34	50			100				100				100				100	
25 µM		100				100				16.66	41.66	41.66			100				100	
12.5 µM		100				66.66	33.34			33.34	66				83.34	16.66			50 50	

Legenda: *Score* de motilidade, expresso em porcentagem dos vermes adultos (casais) com 50 dias controles e tratados com LQIT/LT-50 durante 120 horas. (*score* 3), vermes que apresentam movimentos típicos, exibindo peristaltismo dos órgãos internos, ventosas em movimento, aderindo ao fundo ou lados da placa de cultura; descrições típicas de vermes do controle negativo; (*score* 2), movimentos reduzidos em todo o corpo, peristaltismo dos órgãos internos e ventosas; (*score* 1), movimentos apenas nas extremidades ou em apenas uma das extremidades (região anterior e / ou posterior), com ausência de peristaltismo dos órgãos internos e não aderência das ventosas; (*score* 0), ausência completa de movimentos e tegumento com ou sem alterações de coloração

Fonte: Autoria própria.

As dispersões sólidas referentes a esse composto foram avaliadas como ilustrado nas tabelas 4 e 5.

Na tabela 4, foi analisado o LQIT/LT-50:PVPK-30 (1:4 p/p) na qual, no intervalo de 24 horas, houve morte de 100% (*score*=0) dos vermes expostos à concentração de 50µM (Figura 30 A). Após 72 horas, a concentração de 25µM provocou a morte de 100% dos vermes (Figura 30 B), além de apresentarem alterações tegumentares, o desacasalamento e contorção estrutural. Quando comparamos a dispersão com o composto puro, foi observado que houve uma melhora na atividade farmacológica, visto que ao utilizardiminuir em dosagens (utilizando 50µM) observou-se morte de 100% (*socre*=0) em 24h, diferente dos resultados do LQIT/LT-50 que a morte de 100% é necessário utilizar o dobro (100µM).

Figura 30 - *Schistosoma mansoni* tratado com LQIT/LT50:PVPK30 (1:4 p/p)



Legenda: LQIT/LT50:PVPK30 (50 µM) 1:4 (p/p) após 24h, B- LQIT/LT50:PVPK30 (25 µM) 1:4 (p/p) após 72h.

Fonte: Autoria própria

Tabela 4 - Motilidade em *scores* dos vermes adultos após incubação frente a dispersão sólida 1:4 (p/p)

Grupo	Motilidade em scores dos vermes após incubação (%)																			
	24h				48h				72h				96h				120h			
LQIT/LT-50:PVP-K30 1:4 (p/p) (n=12)	3	2	1	0	3	2	1	0	3	2	1	0	3	2	1	0	3	2	1	0
Controle PVP-K30 80% (200 µM)	100				100				100				100				100			
Controle Meio	100				100				100				100				100			
PZQ (10 µM)		33.33	66.64			25	75			16.66	83.34			8.33	91.67			8.33	91.67	
200 µM			100				100				100				100				100	
100 µM			100				100				100				100				100	
50 µM			100				100				100				100				100	
25 µM	8.34	66.66	25		8.34	66.66	25		100				100				100			
12.5 µM	100				91.67	8.33			8.33	91.67			100				100			

Legenda: *Score* de motilidade, expresso em porcentagem dos vermes adultos (casais) com 50 dias controles e tratados com LQIT/LT-50 durante 120 horas. (*score* 3), vermes que apresentam movimentos típicos, exibindo peristaltismo dos órgãos internos, ventosas em movimento, aderindo ao fundo ou lados da placa de cultura; descrições típicas de vermes do controle negativo; (*score* 2), movimentos reduzidos em todo o corpo, peristaltismo dos órgãos internos e ventosas; (*score* 1), movimentos apenas nas extremidades ou em apenas uma das extremidades (região anterior e / ou posterior), com ausência de peristaltismo dos órgãos internos e não aderência das ventosas; (*score* 0), ausência completa de movimentos e tegumento com ou sem alterações de coloração

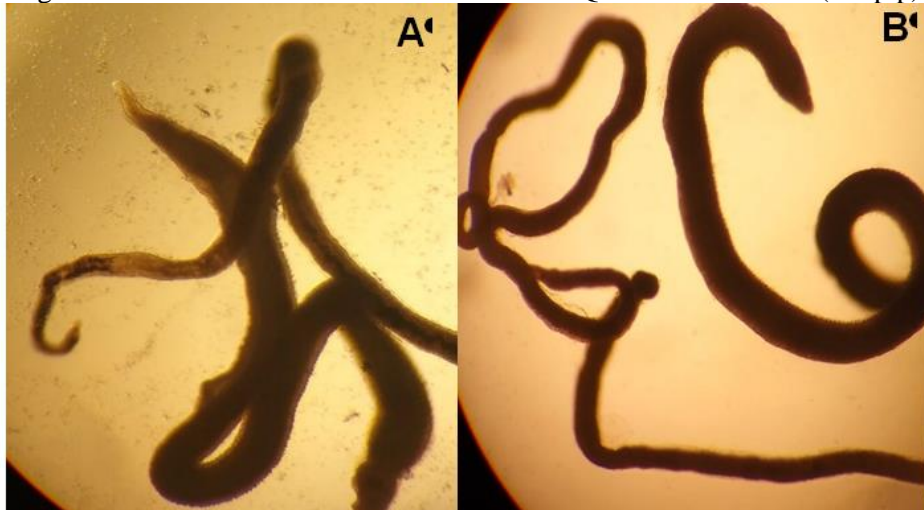
Fonte: Autoria própria

Os mesmos resultados não foram observados quando analisada a dispersão LQIT/LT-50:PVP-K30 (1:9 p/p). Na tabela 5, observar-se que, no intervalo de 24 horas apenas as

concentrações de 200  $\mu\text{M}$  e 100  $\mu\text{M}$  (Figura 31 A) provocaram mortalidade total dos vermes ( $score=0$ ). Já em 50 $\mu\text{M}$  foram observados uma redução do peristaltismo ( $score=2$ ) e o desacasalamento dos vermes. Somente após 72 horas de exposição ao fármaco, todos os vermes estavam mortos ( $score=0$ ) na concentração de 50 $\mu\text{M}$  (Figura 31 B).

Ao aumentar a quantidade de polímero, pôde-se observar uma redução na atividade da dispersão sólida quando comparado com o composto puro e com a proporção 1:4 (p/p), que em 50 $\mu\text{M}$  a morte de 100% ( $score=0$ ) ocorreu em 48 horas para LQIT/LT-50 e 24 horas para LQIT/LT-50:PVP-K30 1:4 (p/p). Esses resultados mostraram que LQIT/LT-50:PVP-K30 na proporção (1:9 p/p) as dispersões não possuem uma atividade satisfatória.

Figura 31 - *Schistosoma mansoni* tratado com LQIT/LT50:PVPK30 (1:9 p/p)



Legenda: A- LQIT/LT50:PVPK30 (100 $\mu\text{M}$ ) 1:9 (p/p) após 24h B- LQIT/LT50:PVPK30 (50 $\mu\text{M}$ ) 1:9 (p/p) após 72h

Fonte: Autoria própria



Tabela 5 - Motilidade em *scores* dos vermes adultos após incubação frente a dispersão sólida 1:9 (p/p)

Grupo	Motilidade em scores dos vermes após incubação (%)																			
	24h				48h				72h				96h				120h			
LQIT/LT-50:PVP-K30 1:9 (p/p) (n=12)	3	2	1	0	3	2	1	0	3	2	1	0	3	2	1	0	3	2	1	0
Controle PVP-K30 90% (200 µM)	100				100				100				100				100			
Controle Meio	100				100				100				100				100			
PZQ (10 µM)		33.33	66.64			25	75			16.66	83.34			8.33	91.67			8.33	91.67	
200 µM			100				100				100				100				100	
100 µM			100				100				100				100				100	
50 µM		83.34	16.66			16.66	83.34				100				100				100	
25 µM	100				100				58.34	41.66			58.34	41.66			25	75		
12.5 µM	100				100				100				100				100			

Legenda: *Score* de motilidade, expresso em porcentagem dos vermes adultos (casais) com 50 dias controles e tratados com LQIT/LT-50 durante 120 horas. (*score* 3), vermes que apresentam movimentos típicos, exibindo peristaltismo dos órgãos internos, ventosas em movimento, aderindo ao fundo ou lados da placa de cultura; descrições típicas de vermes do controle negativo; (*score* 2), movimentos reduzidos em todo o corpo, peristaltismo dos órgãos internos e ventosas; (*score* 1), movimentos apenas nas extremidades ou em apenas uma das extremidades (região anterior e / ou posterior), com ausência de peristaltismo dos órgãos internos e não aderência das ventosas; (*score* 0), ausência completa de movimentos e tegumento com ou sem alterações de coloração

Fonte: Autoria própria

Na Tabela 6, estão ilustrados os resultados, da motilidade em *score* dos vermes adultos, após do composto LQIT/LT-51 (Figura 29 D). Após 24 horas de incubação, pôde-se observar mortalidade de 100% apenas nas concentrações de 200 µM e 100 µM. Em 48 horas de exposição, as concentrações de 50 µM e 25 µM provocaram o desacasalamento dos vermes, redução do peristaltismo e alterações tegumentares como presença de bolhas e espinhos; além disso, não foi observada presença de ovos. No entanto, apenas em 50 µM, houve mortalidade de 50% dos vermes. Ao fim de 96 horas, 100% dos vermes estavam mortos na concentração de 50 µM.

Tabela 6 - Motilidade em scores dos vermes adultos após incubação frente ao LQIT/LT-51

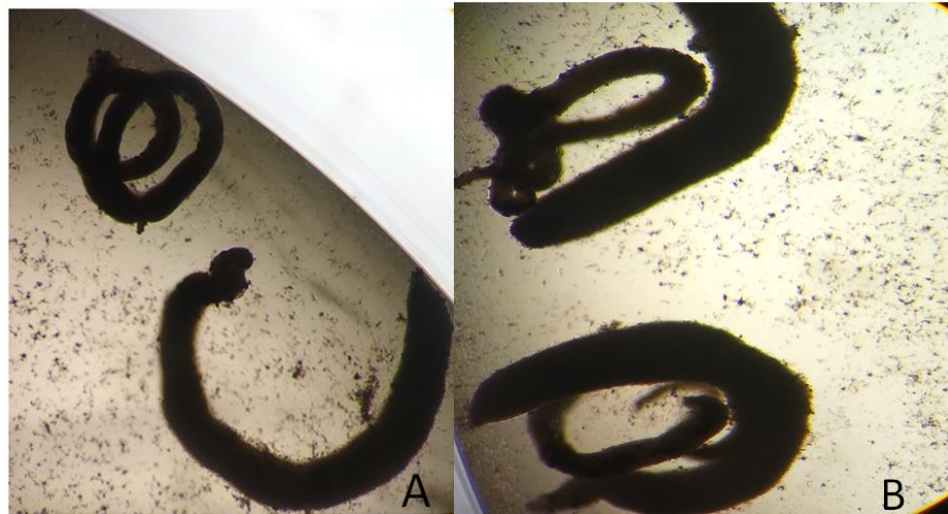
Grupo	Motilidade em scores dos vermes após incubação (%)																			
	24h				48h				72h				96h				120h			
LQIT/LT-51 (n=12)	3	2	1	0	3	2	1	0	3	2	1	0	3	2	1	0	3	2	1	0
Controle DMSO	100				100				100				100				100			
Controle Meio	100				100				100				100				100			
PZQ (10 µM)			33.33	66.64			25	75			16.66	83.34			8.33	91.67			8.33	91.67
200 µM			100				100				100				100				100	
100 µM			100				100				100				100				100	
50 µM		100				33.34	16.66	50		16.66	83.34			100					100	
25 µM	16.66	83.34			8.33	91.67			8.33	91.67			8.33	91.67					100	
12.5 µM	100				100				100				100				16.66	83.34		

Legenda: *Score* de motilidade, expresso em porcentagem dos vermes adultos (casais) com 50 dias controles e tratados com LQIT/LT-50 durante 120 horas. (*score* 3), vermes que apresentam movimentos típicos, exibindo peristaltismo dos órgãos internos, ventosas em movimento, aderindo ao fundo ou lados da placa de cultura; descrições típicas de vermes do controle negativo; (*score* 2), movimentos reduzidos em todo o corpo, peristaltismo dos órgãos internos e ventosas; (*score* 1), movimentos apenas nas extremidades ou em apenas uma das extremidades (região anterior e / ou posterior), com ausência de peristaltismo dos órgãos internos e não aderência das ventosas; (*score* 0), ausência completa de movimentos e tegumento com ou sem alterações de coloração

Fonte: Autoria própria

Ao analisar a dispersão de LQIT/LT-51:PVP-K30 na proporção 1:9, ilustrado na Tabela 7, pode-se observar que não houve melhora significativa quando comparado com composto puro. Visto que utilizando 50µM, em 96horas, não houve mortalidade, apenas redução do peristaltismo (*score*=2) e o desacasalamento dos vermes (Figura 32 B), sendo observado 100% de mortalidade no intervalo de 24 horas apenas nas concentrações de 200 µM e 100µM (Figura 32 A).

Esse resultado foi semelhante à dispersão de LQIT/LT-50 na mesma proporção. Quando utilizado uma quantidade maior de polímero, a dispersão não apresentou uma atividade satisfatória, sugerindo assim que a quantidade de polímero pode ter interferido no potencial ativo do fármaco. Para uma melhor comparação, é sugere-se o desenvolvimento de dispersões de LQIT/LT-51:PVP-K30 na proporção 1:4 (p/p), que não foi realizada desenvolvida nesse trabalho devido a pouca quantidade de LQIT/LT-51.

Figura 32 - *Schistosoma mansoni* tratado com LQIT/LT51:PVPK30 (1:9 p/p)

Legenda: A- LQIT/LT51(50µM) pura em após 96h, B- LQIT/LT-51:PVPK-30 (50 µM) 1:9 (p/p) após 120h

Fonte: Autoria própria

Tabela 7 - Motilidade em *scores* dos vermes adultos após incubação frente a dispersão sólida 1:9 (p/p)

Grupo	Motilidade em scores dos vermes após incubação (%)																			
	24h				48h				72h				96h				120h			
	3	2	1	0	3	2	1	0	3	2	1	0	3	2	1	0	3	2	1	0
LQIT/LT-51:PVP-K30 1:9 (p/p) (n=12)																				
Controle PVP-K30 80% (200 µM)	100				100				100				100				100			
Controle Meio	100				100				100				100				100			
PZQ (10 µM)		33.33	66.64			25	75			16.66	83.34			8.33	91.67			8.33	91.67	
200 µM			100				100				100				100				100	
100 µM			100				100				100				100				100	
50 µM		100				100				100				100					41.66	58.34
25 µM		100				100				33.34	66.66			33.34	66.66				100	
12.5 µM		100				100				66.66	33.34			66.66	33.34				66.66	33.34

Legenda: *Score* de motilidade, expresso em porcentagem dos vermes adultos (casais) com 50 dias controles e tratados com LQIT/LT-50 durante 120 horas. (Score 3), vermes que apresentam movimentos típicos, exibindo peristaltismo dos órgãos internos, ventosas em movimento, aderindo ao fundo ou lados da placa de cultura; descrições típicas de vermes do controle negativo; (score 2), movimentos reduzidos em todo o corpo, peristaltismo dos órgãos internos e ventosas; (score 1), movimentos apenas nas extremidades ou em apenas uma das extremidades (região anterior e / ou posterior), com ausência de peristaltismo dos órgãos internos e não aderência das ventosas; (score 0), ausência completa de movimentos e tegumento com ou sem alterações de coloração

Fonte: Autoria própria.

Diante desses resultados, pode-se observar que a melhor dispersão foi a LQIT/LT-50:PVP-30 na proporção 1:4. Ao utilizar essa dispersão, obteve-se uma melhora no resultado

esperado, onde 100% da morte dos vermes (score=0) foi obtido utilizando 50 $\mu$ M da dispersão em 24h.

Esses estudos corroboram com os achados de Figueira, Marques et al., (2018) e Paulino (2019), que também desenvolveram dispersões sólidas com compostos distintos com a mesma finalidade, para atividade esquistossomicida. Foi observado que as dispersões melhoraram a resposta de atividades *in vitro* contra *Schistosoma mansoni*. Assim, como observado nesse estudo, pode-se sugerir que as dispersões sólidas podem melhorar a atividade farmacológica dos compostos *in vitro*, tornando assim um forte candidato para desenvolvimento farmacêutico.

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A síntese do LQIT/LT-50 apresentou resultados semelhantes a trabalhos já descritos na literatura, conforme foi demonstrado nas análises de ponto de fusão e de FTIR. Assim como o material doado de LQIT/LT-51. Outra característica comum desses compostos é a sua insolubilidade em água.

Através do estudo de compatibilidade verificou-se que ambos os polímeros (PVP-K30, Soluplus<sup>®</sup>, PEG 8.000) foram compatíveis com o LQIT/LT-50, porém o único que se mostrou satisfatório para o desenvolvimento de dispersões pela técnica do solvente foi o PVP-K30, mostrando-se satisfatório também para o desenvolvimento de dispersões de LQIT/LT-51.

Durante as análises das melhores dispersões na proporção de 1:4 (p/p) e 1:9 (p/p) (LQIT/LT-50) e 1:9 (p/p) (LQIT/LT-51), verificou-se que essas dispersões sólidas promoveram o incremento de solubilidade tanto do LQIT/LT-50 como do LQIT/LT-51.

Nos espectros de IV, houve o desaparecimento do pico de N-H dos compostos (LQIT/LT-50 e LQIT/LT-51), sendo um indicativo de interação com o grupo aceptor de H do PVP-K30, assim como os picos endotérmicos referente ao ponto de fusão da estrutura dos compostos.

Os resultados de DRX demonstram mudança nos padrões do difratograma dos compostos quando comparados com os mesmos isolados, em todas as proporções testadas. Nas eletromicrografias analisadas observou-se uma mudança estrutural, sugerindo que houve mudança do seu perfil morfológico.

Na análise de RAMAN, os picos característicos dos compostos puderam ser observados nas análises nas dispersões sólidas, porém com intensidade diminuída.

No estudo *in vitro*, observou-se que a dispersão que obteve o melhor resultado foi com a dispersão de LQIT/LT-50 com PVP-K30 em 1:4 (p/p) e que dispersões com a proporção de 1:9 (p/p), tanto do LQIT/LT-50, quanto a de LQIT/LT-51 não apresentou resultados muito satisfatórios, quando comparados com resultado na proporção 1:4 (p/p).

Sendo assim as perspectivas para esse estudo são realizar teste *in vivo*, depósito de patente, no instituto nacional da propriedade intelectual, realizar estudo de dissolução das dispersões sólidas e desenvolvimento de novas formas farmacêuticas contendo a dispersão de LQIT/LT-50:PVP-K30 para o tratamento esquistossomicida.

## REFERÊNCIAS

- AGRAWAL, A. M., et al. Characterization and performance assessment of solid dispersions prepared by hot melt extrusion and spray drying process. **International journal of pharmaceutics**, v. 457, n.1, p. 71-81, 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.08.081>
- ALMEIDA, H. E. P. P. J. **Preparação e caracterização de dispersões sólidas e micropartículas lipídicas contendo Ibuprofeno**. 2009. Dissertação (Mestrado em Controle de Qualidade) Universidade do Porto, Porto, 2009.
- ALMEIDA JÚNIOR, A. S. A. et al. In vitro activity, ultrastructural studies and in silico pharmacokinetic properties of indol-3-yl-thiosemicarbazones derivatives and analogues against juvenile and adult worms of *S. mansoni*. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 138, n. 104985, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.104985>
- ASSIS, J. M. C. **Preparação e caracterização físico-química de siapersões sólidas de flubendazol obtida por extrusão a quente**. 2017. Dissertação (Mestre em Fármaco e Medicamentos), Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2017.
- ALVES, L. D. S. **Desenvolvimento de dispersões solidas binárias visando o incremento da solubilidade aquosa do antirretroviral efavirenz**. 2010. Dissertação (Mestrado em Inovação Terapêutica) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2010.
- ALVES, L. D. S. *et al.* Avanços, propriedades e aplicações de dispersões sólidas no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas. **Revista de Ciências Farmaceuticas Basica e Aplicada**, v. 33, n. 1, p. 17–25, 2012.
- ANDRADE, F.H.D. **Estudos de caracterização de um novo agente esquistossomicida e tripanossomicida (LPSF/GQ-238)**. 2016. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2016.
- AJIBOLA, O. et al. Tools for Detection of Schistosomiasis in Resource Limited Settings. **Medical sciences**, v. 6, n. 2, p. 39, 2018.
- BARBOSA, C. et al., Morbidity of mansoni schistosomiasis in Pernambuco-Brazil: Analysis on the temporal evolution of deaths, hospital admissions and severe clinical forms (1999–2014). **Acta Tropica**. 2016; n. 164, p. 10-16 <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2016.06.024>
- BARBOZA, M. F. **Espectroscopia RAMAN na L-VALINA deuterada a baixas temperaturas**. 2012. (Mestre em Física), Universidade Federal do Ceará, Ceará, 2012.
- BENES, M. et al. Methods for the preparation of amorphous solid dispersions - A comparative study. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 38, p 125-134, 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jddst.2017.02.005>
- BISWAL, S.; Sahoo, J.; Murthy, P. N. Caracterização de dispersões sólidas de gliclazida-PEG 8000. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v.8, n. 5, p. 417-424, 2009. DOI: <http://dx.doi.org/10.4314/tjpr.v8i5.48085>

BRANDÃO, E. et al. Neglected tropical diseases in Brazilian children and dolescents: data analysis from 2009 to 2013. **Infectious Diseases of Poverty**. v. 6, n. 1, p. 154, 2017. DOI: 10.1186 / s40249-017-0369-0

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**. v. 1. 6. ed., p. 58, Brasília: ANVISA, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Vigilância da Esquistossomose Mansoni**: diretrizes técnicas, 4. ed., Brasília: Ministério da Saúde, 2014, 144 p.

BRITTA, E. A. et al. Generating nanoparticles containing a new 4-nitrobenzaldehyde thiosemicarbazone compound with antileishmanial activity. **Materials Science and Engineering C**, v. 69, p. 1159–1166. <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2016.08.021>

CARVALHO, Z.M. et al. Relação entre a patogenicidade do *Schistosoma mansoni* em camundongos e a suscetibilidade do molusco vetor. IV. Infeciosidade dos miracídeos. **Rev. Saúde Pública S. Paulo**, 31: 488-494. Acesso em: <http://books.scielo.org/id/37vww/pdf/carvalho-9788575413708-04.pdf>

CAVALCANTI, M. G. Schistosomiasis in areas of low endemicity: a new era in diagnosis. **Trends Parasitol**, v. 29, n. 2, p. 75-82, 2013. DOI: 10.1016/j.pt.2012.11.003

CHIOU, W. L.; RIEGELMAN, S. Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion Systems. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 60, n. 9, p. 1281–1302, 1971.

CIOLI, D. et al. Schistosomiasis control: praziquantel forever? **Molecular & Biochemical Parasitology**, v. 195, n. 1, p. 23-29, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molbiopara.2014.06.002>.

CHOI, JIN-SEOK, et al. Solid dispersion of dutasteride using the solvent evaporation method: approaches to improve dissolution rate and oral bioavailability in rats. **Materials Science and Engineering C**, v.90, p. 387-396, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.04.074>

COLLEY, D. G. et al. Human schistomiasis. **Lancet**, v. 383, n. 9936, p. 2253-64, 2015. 10.1016/S0140-6736(13)61949-2

DENARI, G. B. **Contribuição ao Ensino de Análise Térmica**. 2013. Dissertação (Mestre em Química Analítica e Inorgânica). Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

DEDAVID, B.A.; GOMES, C.I.; MACHADO, G. **Microscopia eletrônica de varredura: aplicações e preparação de amostras: materiais poliméricos, metálicos e semicondutores**. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2007. Disponível em: <http://www.pucrs.br/edipucrs/online/microscopia.pdf>

DOENHOFF M. J., CIOLI, D., UTZINGER J. Praziquantel: mechanisms of action, resistance and new derivatives for schistosomiasis. **Antimicrobials** , v. 21, n. 6, p 659-67, 2008. DOI: 10.1097/QCO.0b013e328318978f.

FLINCK, A. C. et al. Synthetic approaches to the 2014 new drugs. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 24, n. 9, p. 1937-1980, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.03.004>

FIGUEIRÊDO, C. B. M. **Obtenção de sistemas dispersos para tratamento da doença de Chagas**. 2017. Tese (Doutorado em Inovação Terapêutica) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2017.

FATIMA, S. et al. Polymeric nanoparticles as a platform for permeability enhancement of class III drug amikacin. **Colloids Surf B Biointerfaces**, v. 169, p. 206-213. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2018.05.028

FERRAZ, L. R. M. **Desenvolvimento e avaliação da liberação *in vitro* de drug delivery system ph-dependente à base de benznidazol e zif-8 visando a obtenção de uma terapia alternativa para a doença de chagas**. 2017. Tese de doutorado, (Doutor em Ciências Farmacêuticas). Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2017.

FAEL, H.; RÀFOLS, C.; DEMIREL, A. L. Poly (2-ethyl-2-oxazoline) as an alternative to poly (vinylpyrrolidone) in solid dispersions for solubility and dissolution rate enhancement of drugs. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 107, n. 9, p. 2428-2438. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.05.015>

FRIZION, F. **Obtenção e caracterização das propriedades de dispersões sólidas de loratadina em polivinilpirrolidona**. 2011. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2011.

GIL, O. M. **Espectroscopia RAMAN Aplicada ao Estudo da Resposta Bioquímica de Tecidos a Compostos Lamelares**. 2015. Dissertação (Mestrado em Química), 2015.

GOMES, T. A. **Obtenção e caracterização de dispersões sólidas para o incremento da solubilidade do efavirenz na terapia anti-hiv**. 2014. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2014.

GOUVAS, A. **The blood fluke story-snail collecting in Lake Victoria**. 2014. Disponível: [https://www.nhm.ac.uk/natureplus/community/research/life\\_sciences\\_news/super-flies\\_and\\_parasites/blog/2014/05.1.html](https://www.nhm.ac.uk/natureplus/community/research/life_sciences_news/super-flies_and_parasites/blog/2014/05.1.html). Acesso: 05/02/2020.

GOUVEIA, M. J. et al. Drug Repurposing for Schistosomiasis: Combinations of Drugs or Biomolecules. **Pharmaceuticals**. v. 11, n. 15, p. 1-34, 2018. DOI: 10.3390 / ph11010015

GRYSEELS, B. Schistosomiasis. **Infectious Disease Clinics of North America**. v. 26, n. 2, p. 383-397, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2012.03.004>

GUEDES, F. L., et al. Solid dispersions of imidazolidinedione by PEG and PVP polymers with potential antischistosomal activities. **Aaps Pharmscitech**, v. 12, n.1, p. 401-410, 2011. DOI: 10.1208/s12249-010-9556-z

GUPTA, P. et al. Role of molecular interaction in stability of celecoxib– PVP amorphous systems. **Molecular pharmaceuticals**, v. 2, n. 5, p. 384-391, 2005. <https://doi.org/10.1021/mp050004g>.

HUANG, G. et al. Cytotoxic properties of the alkaloid rutaecarpine and its oligocyclic derivatives and chemical modifications to enhance water-solubility. **Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 105, n. 12, p. 3549-3561. 2016. DOI: 10.1016 / j.xphs.2016.08.017.



ISMAIL, M. *et al.* Characterization of isolates of *Schistosoma mansoni* from Egyptian villagers that tolerate high doses of praziquantel. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 55, n. 2, p. 214–218, 1996. DOI: 10.4269 / ajtmh.1996.55.214

Jain, S.; Patel, N.; Lin, S. Estratégias de aprimoramento da solubilidade e dissolução: entendimento atual e tendências recentes. **Desenvolvimento de medicamentos e farmácia industrial**, v. 41, n. 6, p. 875-887, 2015

JERMAIN, V. S., BROUGH, C. WILLIAMS III, R. O. Amorphous solid dispersions and nanocrystal technologies for poorly watersoluble drug delivery – Anupda. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 535, p. 379-392. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.10.051>

KAGA, K. *et al.* Nanoparticle formation of PVP/astaxanthin inclusion complex by solution-enhanced dispersion by supercritical fluids (SEDS): effect of PVP and astaxanthin Z-isomer content. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 136, p. 44-51, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2018.02.008>

KIANG, Y.H. *et al.* Conformational Isomerism in Solid State of AMG 853—Structure Studies Using Solid-State Nuclear Magnetic Resonance and X-ray Diffraction. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 104, n. 7, p.2161–2168, 2015. DOI: 10.1002 / jps.24457

KINFE H. H., BELAY, Y. H. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Thiosemicarbazone–Triazole Hybrid Compounds Antimalarial Agents, **S. Afr. J. Chem.**, v. 66, p. 130–135, 2013

LAVOR, E. P. *et al.* Application of thermal analysis to the study of antituberculosis drugs–excipient compatibility. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 115, n. 3, p. 2303-2309, 2014. DOI 10.1007/s10973-013-3050-2

LINS, T. B. **Estudo de correlação dos parâmetros térmicos e difração de raios x de diferentes cristais e dispersões sólidas de atorvastatina**. 2015. Dissertação (Mestre em Ciências Farmacêuticas). Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2015.

LIU, X. *et al.* Characterization of amorphous solid dispersions. **Journal of Pharmaceutical Investigation**, v. 48, 2017. DOI 10.1007/s40005-017-0361-5

LOH, G. O.K., TAN, Y.T.F., & Peh, K. K. Hydrophilic polymer solubilization on norfloxacin solubility in preparation of solid dispersion. **Powder technology**, v. 256, p. 462-469, 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.powtec.2014.01.089>

LOMBARDO, F. C., *et al.* Life cycle maintenance and drug-sensitivity assays for early drug discovery in *Schistosoma mansoni*. **Nature protocols**, v. 14, n. 2, p. 461-481, 2019. DOI: [10.1038 / s41596-018-0101-y](https://doi.org/10.1038/s41596-018-0101-y)

KAGA, K. *et al.* Nanoparticle formation of PVP/astaxanthin inclusion complex by solution-enhanced dispersion by supercritical fluids (SEDS): effect of PVP and astaxanthin Z-isomer content. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 136, p. 44-51, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2018.02.008>

KIANG, Y.H. et al. Conformational Isomerism in Solid State of AMG 853—Structure Studies Using Solid-State Nuclear Magnetic Resonance and X-ray Diffraction. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 104, n. 7, p.2161–2168, 2015. DOI: 10.1002 / jps.24457

KINFE H. H., BELAY, Y. H. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Thiosemicarbazone–Triazole Hybrid Compounds Antimalarial Agents, **S. Afr. J. Chem.**, v. 66, p. 130–135, 2013

MADHUSUDHAN, A. et al. Design and Evaluation of Efavirenz loaded Solid Lipid Nanoparticles to Improve the Oral Bioavailability. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science Research**, v. 2, n. 4, p. 84-89, 2012.

MANNECK, T., et al. Schistosoma mansoni: antischistosomal activity of the four optical isomers and the two racemates of mefloquine on schistosomula and adult worms in vitro and in vivo, **Exp. Parasitol**, v. 127, p. 260–269, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.exppara.2010.08.011>.

MARTINS-MELO, et al. Mortality from neglected tropical diseases in Brazil, 2000–2011. **Neglected tropical diseases in Brazil**. v. 94, p. 103–110, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.15.152363>

MARTINS-MELO, et al. The burden of Neglected Tropical Diseases in Brazil, 1990-2016: A subnational analysis from the Global Burden of Disease Study. **Polos Neglected Tropical Diseases**. v. 12, n. 6, p. 0006559, 2018. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006559>

MARTINS, C. R., LOPES, W. A., ANDRADE, J. B. Solubilidade das Substâncias Orgânicas. **Química Nova**, v. 36, n. 8, p. 1248-1255, 2013.

MARQUES, C. S. F. Solid dispersion of praziquantel enhanced solubility and prove the efficacy of the schistosomiasis treatment. **Journal of Drug Delivery Science and Technology** V. 45, p. 124–134, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.03.009>.

MERRIFIELD, M. et al. Advancing a vaccine to prevent human schistosomiasis. **Vaccine**, V. 34, n. 26, p. 2988-2991, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.03.079>

MELMAN, S.D. et al. Reduced Susceptibility to Praziquantel among Naturally Occurring Kenyan Isolates of Schistosoma mansoni. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 3, p. 1-10, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000504>

MOTALLAE, S.; TAHERI, A.; HOMAYOUNI, A. Preparation and characterization of solid dispersions of celecoxib obtained by spray-drying ethanolic suspensions containing PVP-K30 or isomalt. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 46, p. 188–196, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.05.020>.

NETO, L.N.A. et al. Synthesis, cytotoxicity and antifungal activity of 5-nitro-thiophenethiosemicarbazones derivatives. **Chemico-Biological Interactions**, v. 272, p. 172-181, 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbi.2017.05.005>

OLIVEIRA, J. F. Evaluation of anti-inflammatory effect of derivative (E)-N-(4-bromophenyl)-2-(thiophen-2-ylmethylene)-thiosemicarbazone **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 80, p. 388–392, 2016. DOI: 10.1016 / j.biopha.2016.03.047

OSMAN, Y. B., LIACITSKAYA, T., VAYAZOVKIN, S. Polyvinylpyrrolidone affects thermal stability of drugs in solid dispersions. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 551, p 111-120. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.09.020>

PALERMO, R. N. et al., Use of Thermal, Diffraction, and Vibrational Analytical Methods to Determine Mechanisms of Solid Dispersion Stability. **Journal of Pharmaceutical Innovation**, v. 7, n. 1, p. 2–12, 2012. <https://doi.org/10.1007/s12247-012-9121-2>.

PARK, J. H. et al. Comparison of a revaprazan-loaded solid dispersion, solid SNEDDS and inclusion compound: Physicochemical characterisation and pharmacokinetics. *Colloids Surf B Biointerfaces*. v. 162, n 1, p. 420-426. 2018. doi: 10.1016/j.colsurfb.2017

PARAMESHWARAN, R. et al. **Capítulo 13 - aplicações da análise térmica no estudo de materiais de mudança de fase**. S. Vyazovkin, N. Koga, C. Schick (Eds.), Handbook of Thermal Analysis e Calorimetria, Elsevier Science BV (2018), p. 519-572

PAULINO, S. J. S. **Desenvolvimento tecnológico de formas farmacêuticas sólidas a base de LPSF/GQ-238 para o tratamento esquistossomídeo**. 2019. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2019.

PEDREIRO, N. L. **Desenvolvimento e caracterização de dispersão sólida com propriedade mucoadesiva para liberação de zidovudina**. 2012. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Estadual Paulista, Araraguara, 2012.

PEUDEL, A. RAIJADA D., RANTANEN J. Raman spectroscopy in pharmaceutical product design. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 89, p. 3-20. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.04.003>

PINTO, M. A. L. **Estudo termoanalítico da carbamazepina: hidratação/ desidratação, decomposição térmica e interações com excipientes empregados em formulações farmacêuticas**. 2012. Dissertação (Mestrado em ciências) Universidade de São Paulo, 2012.

PROCÓPIO, J. V. V. **Estudos de parâmetros térmicos e de dissolução da sinvastatina na caracterização tecnológica de excipientes**. 2010. Dissertação (Mestre em Ciências Farmacêuticas). Universidade Federal de Pernambuco, 2010.

SANTIAGO, E. F. et al. Evaluation of the anti-Schistosoma mansoni activity of thiosemicarbazones and thiazoles. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 58, n. 1, p. 352–363, 2014. DOI: 10.1128 / AAC.01900-13.

SAH, V. K. et al. Human schistosomiasis: A diagnostic imaging focused review of a neglected disease. **Radiology of Infectious Diseases**, v. 2, n. 3, p. 150-157, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.jrid.2015.11.007>

SANTOS, F. L. A. et al. Pesquisa, desenvolvimento e inovação para o controle das doenças negligenciadas. **Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences**. v. 33, n. 1, p. 37-47, 2012.

SCHVER, G.C.R.M. et al. Solid dispersions to enhance the delivery of a potential drug candidate LPSF/FZ4 for the treatment of schistosomiasis. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 115, p. 270-285. 2018. DOI: 10.1016 / j.ejps.2018.01.014.

SILVA, K. et al., Alternativas terapêuticas no combate à Esquistossomose Mansônica. **Rev Ciênc Farm Básica Apl.**, 2012;33(1):9-16

SHAMMA, R. N.; BASHA, M. Soluplus®: A novel polymeric solubilizer for optimization of Carvedilol solid dispersions: Formulation design and effect of method of preparation. **Powder technology**, v. 237, p. 406-414, 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.powtec.2012.12.038>

SOUZA, F. *et al.* Esquistossomose mansônica: aspectos gerais, imunologia, patogênese e história natural: revisão. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 9, n. 4, p. 300-7, 2011.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D.J. Identificação **Espectrométrica de Compostos Orgânicos**, 7ª ed., LTC: Rio de Janeiro, 2015.

SIQUEIRA, L. P. et al. Schistosomiasis: Drugs used and treatment strategies. **Acta Tropica**, v. 176, p. 179-187. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2017.08.002>

SMITHERS, S. R.; TERRY, R. J. The infection of laboratory hosts with cercariae of *Schistosoma mansoni* and the recovery of the adult worms. **Parasitology**, v. 55, n. 4, p. 695-700, 1965. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0031182000086248>

SOUZA, C. M. P. **Desenvolvimento de formulação de associação em dose fixa a partir de dispersões sólidas de hidroclorotiazida e anlodipino**. 2017. Tese de sotorado (Doutorado em Ciências Farmacêuticas), 2017.

Standen, O.D. Experimental Infection of *Australorbis Glabratus* with *Schistosoma Mansoni*, **Annals of Tropical Medicine & Parasitology**, v. 46, n. 1, p. 48-53, 1952 DOI: 10.1080/00034983.1952.11685504

SUBHASHREE, G. R. *In vitro* antioxidant, anti-inflammatory and *in silico* molecular docking studies of thiosemicarbazones. **Journal of Molecular Structure**, v. 1145, p. 160-169, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.05.054>

TEJA, S. B., et al. Drug-excipient behavior in polymeric amorphous solid dispersions. **Journal of Excipients and Food Chemicals**, v. 4, p. 3, p. 1048, 2013.

UNI. University of California, Department of Chemistry. **RAMAN Band Correlation Table Approximate Group Intensity Wavenumber Range (cm<sup>-1</sup>)**. 2019. Disponível em: <https://www.chem.uci.edu/~dmitryf/manuals/Raman%20correlations.pdf>. Acesso em 31/03/2020.

VASCONCELOS, T. *et al.* Amorphous solid dispersions: Rational selection of a manufacturing process. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 100, p. 85–101, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.01.012>

VAN DER DOEF, T. F. New approaches in psychiatric drug development. **European Neuropsychopharmacology**, v. 28, n. , p. 983-993, 2018. DOI: 10.1016 / j.euroneuro.2018.06.006

VITORINO, R. R. *et al.* Esquistossomose mansônica: diagnóstico, tratamento, epidemiologia, profilaxia e controle. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 10, n. 1, p. 39-45, 2012.

WANG, W., WANG, L., LIANG YS. Susceptibility or resistance of praziquantel in human schistosomiasis: a review. **Parasitol Res**, v. 111, n. 5, p 1871-7, 2012. DOI 10.1007/s00436-012-3151-z

YILDRIM, H. *et al.* Ruthenium (II) complexes of thiosemicarbazone: Synthesis, biosensor applications and evaluation as antimicrobial agents. **Materials Science and Engineering C**, v. 44, p 1-8, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2014.08.007>

ZHANG, C. *et al.* Dissulfiram gel in situ termossensível com base na dispersão sólida para catarata. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas** v.13, n. 6, p. 527-535, 2018. 10.1016/j.ajps.2018.02.010

PAHO, Pan American Health Organization. Neglected Infectious Diseases in the Americas: Success Stories and Innovation to Reach the Neediest. 2019. disponível em: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=12406:neglected-infectious-diseases-americas-success-stories-innovation-reach-neediest&itemid=42097&lang=en](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=12406:neglected-infectious-diseases-americas-success-stories-innovation-reach-neediest&itemid=42097&lang=en). Acesso em 23/09/2019

WHO. World Health. **Neglected tropical diseases** 2019a. Disponível em: [https://www.who.int/neglected\\_diseases/diseases/en](https://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en). Acesso em 24/09/2019.

WHO. World Health. **Neglected tropical diseases** – Summary. 2019b. Disponível em: [https://www.who.int/neglected\\_diseases/diseases/summary/en/](https://www.who.int/neglected_diseases/diseases/summary/en/). Acesso em 24/09/2019.

WHO. World Health. **Schistosomiasis**. 2019c. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/schistosomiasis>. Acesso em 24/09/2019,

WHO. World Health. **Field use of molluscicides in schistosomiasis control programmes: an operational manual for programme managers**. 2019d. Disponível em: <https://www.who.int/schistosomiasis/resources/9789241511995/en/>. Acesso em: 24/09/2019.