



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

KARLA MONIK ALVES DA SILVA

**MODULAÇÃO DAS PROPRIEDADES BIOFARMACOTÉCNICAS DE
PRAZIQUANTEL UTILIZANDO A ESTRATÉGIA DE COCRISTAIS**

Recife

2020

KARLA MONIK ALVES DA SILVA

**MODULAÇÃO DAS PROPRIEDADES BIOFARMACOTÉCNICAS DE
PRAZIQUANTEL UTILIZANDO A ESTRATÉGIA DE COCRISTAIS**

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco como requisito para obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas.

Área de concentração: Fármacos e Medicamentos

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Beate Saegesser Santos

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Ivani Malvestiti

Recife

2020

S586m Silva, Karla Monik Alves da
Modulação das propriedades biofarmacotécnicas de praziquantel utilizando a estratégia de cocristais / Karla Monik Alves da Silva. 2020.
97 f.: il.

Orientador: Beate Saegesser Santos
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde (CCS). Pós-graduação em Ciências Farmacéuticas. Recife, 2020.
Inclui referências.

1. Esquistossomose. 2. Doenças Negligenciadas. 3. Solubilidade
4. Praziquantel. I. Santos, Beate Saegesser (Orientador). II. Título.

617.6 CDD (22.ed.) UFPE (CCS2020-062)

KARLA MONIK ALVES DA SILVA

**MODULAÇÃO DAS PROPRIEDADES BIOFARMACOTÉCNICAS DE
PRAZIQUANTEL UTILIZANDO A ESTRATÉGIA DE COCRISTAIS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em: 18/02/2020.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a. Dr.^a. Beate Saegesser Santos (Presidente)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof.^a. Dr.^a. Rosali Maria Ferreira da Silva – (Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof.^a. Dr.^a. Deysiane Oliveira Brandão - (Examinadora Externa)
Universidade Federal da Paraíba

Prof.^a. Dr.^a. Cinthya Maria Pereira de Souza - (Examinadora Externa)
Centro Universitário UNIFACISA

Prof. Dr. Felipe Hugo Alencar Fernandes (Examinador Externo)
Centro Universitário UNIFACISA

Dedico essa tese de doutorado aos meus pais, Antônio Neto e Dapaz, pelo amor e referência de valores. Ao meu irmão, Charles, pela cumplicidade e apoio. A minha amada avó, Gercina, pelo imenso amor e dedicação prestada. A minha sobrinha, Camille, pelo grande incentivo que sua vinda me trouxe. Ao meu noivo, Felipe, pelo amor, amizade e companheirismo.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por todas as bênçãos derramadas durante a realização dessa etapa.

A toda minha família, pelo incentivo e pelas referências de valores ensinadas.

Aos meus pais, Antônio Neto e Dapaz por acreditarem em mim e por sempre terem com muito amor me dado apoio e incentivo durante todos esses anos.

A minha avó, Gercina, por toda ternura e amor que serviram como incentivo à realização dessa etapa.

Ao meu irmão, Charlles, pela cumplicidade e amizade e por ter me proporcionado o melhor presente que poderia ter ganhado em 2018, minha sobrinha Camille.

Ao meu noivo, Felipe, por ter se tornado meu ponto forte durante a concretização dessa etapa, dividindo comigo as angústias e alegrias, incentivando-me a seguir adiante e não desistir do meu sonho.

Aos meus amigos, pelo apoio e por estarem sempre conectados comigo mesmo nas maiores distâncias.

Ao Laboratório Unificado de Desenvolvimento e Ensaio de Medicamentos (LUDEM) em especial a José Venâncio e Rayanne Sales pela ajuda científica durante o desenvolvimento desse trabalho.

Ao professor Fábio de Souza, por ter me acolhido no grupo, proporcionando-me conhecimentos ímpares.

A minha amada orientadora Beate Santos, que sempre me acolheu de braços abertos no seu grupo, mostrando-se sempre solícita e humana desde nosso primeiro contato, tornando-se para mim um grande exemplo de pesquisadora e ser-humano.

Ao Laboratório de Interfaces, Nanomateriais e Sistemas Coloidais (LINSCL), pelo apoio sempre prestado, em especial a Antônio Gomes pela ajuda na execução e interpretação dos espectros RAMAN.

A minha coorientadora, Ivani Malvestiti, pelas contribuições e pela ajuda na execução e interpretação dos dados RMN.

Ao laboratório de Desenvolvimento e Ensaio de Medicamentos (LABDEM), pelo apoio sempre prestado, em especial à professora Ana Cláudia, por todos os ensinamentos ao longo da minha jornada científica, pela amizade construída, pela confiança e, sobretudo, pelo carinho.

À professora Marta Conceição, pelo grande apoio prestado durante a realização desse trabalho.

Ao Laboratório de Quimioinformática da Pós-Graduação de Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, pela parceria e pela elaboração dos ensaios *in silico*, em especial à doutoranda Renata Barros e o professor Marcus Tullius, responsáveis pelos experimentos.

À Universidade Estadual da Paraíba, a qual me proporcionou a graduação em Farmácia.

À Universidade Federal de Pernambuco, a qual me proporcionou o título de mestre.

À Universidade Federal da Paraíba, a qual me proporcionou parte do desenvolvimento desse trabalho.

A CAPES e o CNPq, pelo incentivo financeiro da pesquisa.

A todos, que ajudaram direta ou indiretamente na conclusão desse trabalho.

RESUMO

A esquistossomose, também conhecida popularmente como barriga d'água, é uma doença causada pelo *Schistosoma* sp., correspondendo a um dos principais problemas de saúde em muitos países em desenvolvimento. O praziquantel (PZQ) é atualmente o medicamento de escolha, para o tratamento em larga escala da esquistossomose, sendo efetivo contra todas as espécies de *Schistosoma*. Entretanto, apresenta sua absorção limitada pela baixa solubilidade, por pertencer à classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB). Assim, objetivou-se modular as propriedades biofarmacotécnicas do PZQ por meio da engenharia de cocristais, compreendendo os mecanismos físico-químicos envolvidos no aumento da solubilidade do fármaco. Inicialmente foi realizada a obtenção de cocristais do PZQ com ácidos carboxílicos (ácido cítrico, málico, sórbico, salicílico, tartárico ou oxálico), na proporção molar 1:1, por meio da evaporação do solvente sob pressão reduzida. Após a obtenção, as amostras foram caracterizadas por meio das técnicas analíticas: difratometria de raios X de pó (PDRX); espectroscopia de absorção no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), espectroscopia Raman e calorimetria diferencial de varredura (DSC) a fim de investigar possíveis interações físicas e/ou químicas entre o PZQ e os conformadores que fossem capazes de formar uma nova fase cristalina; as interações entre os constituintes foram simuladas através de ensaios *in silico* e a avaliação da solubilidade foi realizada por meio da solubilidade de saturação e perfil de dissolução. Os dados indicam que o ácido salicílico e o ácido oxálico foram capazes de formar uma nova fase cristalina do PZQ. No entanto, apenas com o ácido oxálico foi obtido o cocrystal; os demais coformadores embora tenham apresentado algum tipo de interação com o PZQ não foram capazes de formar cocrystal pelo método empregado. As simulações *in silico* apontam as possíveis formas de interação entre os constituintes dos cocristais. As novas fases cristalinas obtidas foram capazes de aumentar a solubilidade do PZQ em todos os meios testados, sendo mais intenso no fluido duodenal provavelmente pela maior capacidade de ionização dos ácidos. Dessa forma, verificou-se que é possível melhorar as propriedades biofarmacotécnicas do PZQ, reduzindo as doses terapêuticas, diversificando as formas farmacêuticas disponíveis para, futuramente, subsidiar programas governamentais nas áreas endemicamente afetadas pela esquistossomose.

Palavras-chave: Esquistossomose. Doenças Negligenciadas. Solubilidade. Praziquantel.

ABSTRACT

Schistosomiasis, also popularly known as water belly, is a disease caused by *Schistosoma* sp., Corresponding to one of the main health problems in many developing countries. Praziquantel (PZQ) is currently the drug of choice for the large-scale treatment of schistosomiasis, being effective against all *Schistosoma* species. However, its absorption is limited by low solubility, as it belongs to the Class II of the Biopharmaceutical Classification System (SCB). Thus, the objective was to modulate the biopharmacotechnical properties of the PZQ through the engineering of crystals, comprising the physical-chemical mechanisms involved in increasing the solubility of the drug. Initially, the crystals of the PZQ were obtained with carboxylic acids (citric, malic, sorbic, salicylic, tartaric or oxalic acid), in a 1: 1 molar ratio, by evaporating the solvent under reduced pressure. After obtaining, the samples were characterized using analytical techniques: powder X-ray diffraction (PDRX); Infrared absorption spectroscopy with Fourier transform (FTIR), Raman spectroscopy and differential scanning calorimetry (DSC) in order to investigate possible physical and / or chemical interactions between the PZQ and the conformers that were capable of forming a new crystalline phase; the interactions between the constituents were simulated through *in silico* tests and the evaluation of the solubility was carried out through the saturation solubility and dissolution profile. The data indicate that salicylic acid and oxalic acid were able to form a new crystalline phase of the PZQ. However, only with oxalic acid was cocrystal obtained; the other co-formulators, although having presented some type of interaction with the PZQ, were not able to form cocrystal by the method employed. The *in-silico* simulations point out the possible forms of interaction between the constituents of the crystals. The new crystalline phases obtained were able to increase the solubility of PZQ in all the tested media, being more intense in the duodenal fluid probably due to the greater ionization capacity of the acids. Thus, it was found that it is possible to improve the biopharmacotechnical properties of PZQ, reducing therapeutic doses, diversifying the pharmaceutical forms available to, in the future, subsidize government programs in areas endemically affected by schistosomiasis.

Keywords: Schistosomiasis. Neglected diseases. Solubility. Praziquantel.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Etapas do desenvolvimento de produtos farmacêuticos	20
Figura 2 -	Parâmetros avaliados durante o desenvolvimento de uma formulação.....	21
Figura 3 -	Estratégias para incremento de solubilidade do IFA baseado no SCB.....	23
Figura 4 -	Esquematização das diversas formas sólidas estruturais para aumento de solubilidade.....	25
Figura 5 -	Principais coformadores usados na obtenção de cocristais.....	28
Figura 6 -	Fórmula estrutural do Ácido Oxálico (Ácido etanodioico).....	30
Figura 7 -	Fórmula estrutural do Ácido Málico (Ácido hidroxibutanodioico).....	30
Figura 8 -	Fórmula estrutural do Ácido Cítrico (ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico).....	31
Figura 9 -	Fórmula estrutural do Ácido Tartárico (2,3-ácido dihidroxibutanodioico..	32
Figura 10-	Fórmula estrutural do Ácido Sórbico (E,E)-Hexa-2,4-ácido dioico).....	32
Figura 11-	Fórmula estrutural do Ácido Salicílico (Ácido 2-hidroxibenzoico).....	33
Figura 12-	<i>Synthons</i> envolvidos na síntese de cocristais.....	34
Figura 13-	<i>Synthons</i> supramoleculares estudados por Weyna et al., (2009).....	34
Figura 14-	Derivados orgânicos não-covalentes multicomponentes.....	37
Figura 15-	Formato V e W do diagrama de fases binário termodinâmico.....	39
Figura 16-	Estrutura química do Praziquantel.....	42
Figura 17-	PDRX de PZQ-XA (a), PZQ-SA (b), PZQ-CA (c); PZQ-TA (d), PZQ-MA (e); PZQ-SO (f).....	54
Figura 18-	Fotografia do PZQ-CA após a evaporação do solvente.....	55
Figura 19-	¹ H RMN de PZQ (a), PZQ-CA (b) e integração do sinal do PZQ com o sinal de etanol no sistema PZQ-CA (c).....	56
Figura 20-	Curvas DSC e DTG de PZQ, PZQ-XA, PZQ-MA, PZQ-SO, PZQ-CA, PZQ-TA e PZQ-AS.....	59
Figura 21-	Diagrama binário de fases do eutético baseado em DCS análises de diferentes proporções molares de PZQ e SA.....	62
Figura 22-	Espectro de espalhamento Raman do PZQ cristalino utilizado no presente estudo (a) e, para comparação, um espectro de PZQ da literatura (b).....	63

Figura 23-	Espectros de espalhamento Raman do PZQ, dos coformadores e dos compostos binários PZQ-AT (a), PZQ-MA (b), PZQ-SO (c), PZQ-XA (d), PZQ-SA (e), PZQ-CA (f).....	64
Figura 24-	Espectro de absorção no infravermelho do PZQ, dos coformadores isolados e dos produtos resultantes das combinações 1:1 de PZQ-XA (a), PZQ-CA (b), PZQ-SA (c), PZQ-MA (d), PZQ-TA (e), PZQ-SO (f).....	67
Figura 25-	Espectros de absorção no infravermelho dos componentes individuais PZQ e XA e seus compostos resultantes de diferentes proporções molares dos componentes.....	68
Figura 26-	Os cocristais gerados após otimização geométrica: PZQ-XA (a), PZQ-SA (b), PZQ-SO (c), PZQ-CA (d), PZQ-TA (e), e PZQ-MA (f).....	70
Figura 27-	Simulação das interações de hidrogênio no cocrystal gerado entre PZQ e XA.....	71
Figura 28-	Perfil de dissolução do PZQ, PZQ-XA, PZQ-CA, PZQ-TA, PZQ-MA, PZQ-SO, e PZQ-SA em fluido gástrico simulado (pH 1.2).....	76
Figura 29-	Microscopias eletrônicas de varredura de PZQ em pó puro nos seguintes aumentos: 1.000x(a), 5.000x (b), 10.000x (c) e PZQ-XA em 1.000x (d), 5.000x (e), 10.000x (f).....	78
Figura 30-	Monitoramento do padrão de difração de RX de PZQ-XA em diferentes tempos de armazenamento (a 40°) 0 dia (a), 30 dias (b), 60 dias (c) e 90 dias (d).....	81
Figura 31	Monitoramento do padrão de difração de RX de PZQ-XA submetidos a diferentes temperaturas: 0°C (a), 60°C (b), 80 °C (c), 100°C (d) e 200 °C (e).....	82

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Definição de solubilidade de acordo com a Farmacopeia Americana	22
Tabela 2-	Cocristais comercializados e em Fases Clínicas.....	27
Tabela 3-	Exemplos da aplicação dos conformadores usados neste trabalho em outros trabalhos.....	29
Tabela 4-	Principais Synthons moleculares envolvidos na formação de cocristais, segundo a CSD.....	35
Tabela 5-	Características das Misturas Eutéticas e dos Cocristais.....	39
Tabela 6-	Insumos Farmacêuticos utilizados no screening de cocristais.....	47
Tabela 7-	Dados DSC do PZQ e das amostras rotaevapotadas na razão de aquecimento 10 °C.min ⁻¹	60
Tabela 8-	Dados termogravimétricos da perda de massa do PZQ e das amostras rotaevaporadas na razão de aquecimento 10 °C.min ⁻¹	61
Tabela 9-	Bandas relevantes no espectro IR do PZQ, PZQ-MA, PZQ-TA, PZQ-SO, PZQ-SA, PZQ-CA, PZQ-XA e os respectivos conformadores.....	66
Tabela 10-	Análise energética dos cocristais teóricos.....	72
Tabela 11-	Tabela 11- LogP dos cocristais teóricos.....	73
Tabela 12-	Solubilidade de saturação do PZQ e das amostras rotaevaporadas em fluido gástrico simulado (pH 1,2), fluido duodenal simulado (pH 4,5), fluido intestinal simulado (pH 6,8), meio aquoso (pH 7,2) e água destilada.....	74
Tabela 13-	Liberação do PZQ aos 15 min (Q _{15Min}) aos 60 min (Q _{60min}) e Eficiência de Dissolução em 60 min (ED _{60 min}) das amostras em fluido gástrico simulado (pH) a 37 °C.....	76
Tabela 14-	Valores encontrados para o teor de PZQ nos sistemas obtidos por rotaevaporação.....	77
Tabela 15-	Distribuição do tamanho de partículas e IPD do PZQ puro e do PZQ-XA.....	79

Tabela 16-	Comportamento térmico do PZQ puro e do PZQ-XA em diferentes temperaturas de armazenamento.....	80
Tabela 17-	Comportamento térmico do PZQ puro e do PZQ-XA em diferentes temperaturas.....	80

LISTA DE SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CA	Ácido cítrico
CC	Cocristal
CV	Coefficiente de variação
DP	Desvio-padrão
DRXP	Difração de raios-X de pó
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
DTA	Análise Térmica Diferencial
FTIR	Espectroscopia na região do Infravermelho com Transformada de Fourier
IFA	Ingrediente Farmacêutico Ativo
LI	Liberação imediata
MA	Ácido málico
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
MF	Mistura Física
MO	Microscopia Óptica
°C	Graus Celsius
PZQ	Praziquantel
PZQ-CA	Praziquantel com ácido cítrico
PZQ-MA	Praziquantel com ácido málico
PZQ-SA	Praziquantel com ácido salicílico
PZQ-SO	Praziquantel com ácido sórbico
PZQ-TA	Praziquantel com ácido tartárico
PZQ-XA	Praziquantel com ácido oxálico
RE	Amostra rotaevaporada
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SA	Ácido salicílico
SO	Ácido sórbico
SQR	Substância química de referência
<i>T endset</i>	Temperatura final de fusão
<i>T onset</i>	Temperatura inicial da fusão
<i>T pico</i>	Pico da fusão

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	OBJETIVOS.....	19
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	20
3.1	DESENVOLVIMENTO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS	20
3.2	SOLUBILIDADE E SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA (SBC)	22
3.3	ESTRATÉGIAS DE INCREMENTO DE SOLUBILIDADE	24
3.4	COCRISTAL	25
3.4.1	Coformadores.....	27
3.4.2	Interações entre os constituintes – Guia empírico.....	33
3.4.3	Métodos de obtenção	35
3.4.4	Diagrama de Fases para identificação de cocristais e mistura eutética.....	36
3.4.5	Caracterização dos cocristais	39
3.5	PRAZIQUANTEL.....	41
3.5.1	Características físico-químicas.....	41
3.5.2	Esquistossomose.....	43
3.5.3	Incremento de solubilidade do Praziquantel.....	44
4	MATERIAL E MÉTODOS	46
4.1	MATERIAL.....	46
4.2	MÉTODOS	48
4.2.1	Obtenção das amostras rotaevaporadas.....	48
4.2.2.1	Difração de Raios-X de pó (PDRX).....	48
4.2.2.2	Espectroscopia de absorção no infravermelho (FTIR e/ou ATR)	48
4.2.2.3	Espectroscopia Raman.....	49
4.2.2.4	Ressonância Magnética Nuclear.....	49

4.2.2.6	Termogravimetria (TG)	49
4.2.2.7	Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	50
4.2.2.8	Distribuição do tamanho de partícula	50
4.2.2.9	Uniformidade de Conteúdo Composicional	50
4.2.2.10	Estudo de Solubilidade	50
4.2.2.11	Estudo do perfil de dissolução	51
4.2.2.12	Estudo de estabilidade	51
4.2.3	Análise estatística.....	52
4.2.4	Estudos empíricos	52
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	53
5.1	CARACTERIZAÇÃO DAS AMOSTRAS ROTA EVAPORADAS	53
5.1.1	Difratometria de Raios X	53
5.1.2	Análise Térmica	57
5.1.3	Caracterização Vibracional	62
5.2.	ESTUDOS DE SIMULAÇÃO COMPUTACIONAL	69
5.3	ESTUDO DE SOLUBILIDADE DE SATURAÇÃO E PERFIL DE DISSOLUÇÃO	73
5.4	UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO DAS AMOSTRAS ROTA EVAPORADAS	77
5.5	CARACTERIZAÇÃO COMPLEMENTAR DO COCRISTAL FORMADO.....	77
5.5.1	Aspecto Morfológico.....	77
5.5.1.1	Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	77
5.5.1.2	Distribuição do tamanho de partículas	78
5.5.2	Estudo de estabilidade.....	79
5	CONCLUSÃO.....	83
5.1	PERSPECTIVAS.....	83
	REFERÊNCIAS.....	84

1 INTRODUÇÃO

As doenças negligenciadas, muitas vezes denominadas de doenças tropicais negligenciadas (DTNs), correspondem a um grupo de doenças infecciosas que afeta predominantemente as populações mais pobres e vulneráveis, contribuindo para a perpetuação dos ciclos de pobreza, desigualdade e exclusão social, em razão principalmente de seu impacto na saúde infantil, na redução da produtividade da população trabalhadora e na promoção do estigma social (HOLLINGSWORTH et al., 2015; CHARMY; BUNDY, et al., 2019; WHO, 2019a).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), 17 doenças são classificadas como DTNs, entre elas a esquistossomose. A esquistossomíase também denominada bilharziose ou, popularmente, “barriga d’água” é uma infecção parasitária causada pelo *Schistosoma sp.* (Classe: *Trematoda*, Família: *Schistosomatidae*). As principais espécies que infectam o homem são: *S. mansoni*, *S. haematobium*, *S. intercalatum*, *S. japonicum* e *S. mekongi* (MOURÃO, 2005; JEZIORSKI, GREENBERG, 2006; JIRAUNGKOORSKUL et al., 2006; EL-NAGA, 2015, EL-NAGA, 2018).

Estima-se que cerca de 200 milhões de pessoas estão afetadas pela esquistossomose e que 6 milhões em todo o mundo estão expostas ao risco de contrair essa doença (ZANOLLA et al., 2018; WHO, 2019a, CHARMY; BUNDY, et al., 2019). Em 2015, as pesquisas apontaram que a esquistossomose é responsável por mais de 280 óbitos por ano somente na África (KING et al., 2015).

No Brasil, em torno de 25 milhões de pessoas vivem em áreas sob o risco de contrair a doença, sendo detectada em todas as regiões do país, porém são mais afetadas as regiões nordeste e sudeste. No Nordeste a ocorrência é maior nos estados de Alagoas, Bahia, Pernambuco, Rio Grande do Norte (faixa litorânea), Paraíba e Sergipe (BRASIL, 2019).

O Praziquantel (PZQ) é o fármaco de escolha para o tratamento da esquistossomose em crianças e adultos, por se tratar de um fármaco que apresenta baixa toxicidade, boa permeabilidade e se mostrar mais eficaz contra todas as espécies de *Schistosoma* que infectam o homem (CIOLI et al., 2014; SILVA et al., 2017). Assim, o PZQ está incluso na lista de medicamentos essenciais da OMS para o tratamento da Esquistossomose em adultos e crianças (WHO, 2015b), e no Brasil, faz parte da Relação Nacional de Medicamentos do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (BRASIL, 2018).

Entretanto, o PZQ pertence à classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) e, portanto, apresenta baixa solubilidade aquosa que associado ao seu extenso

metabolismo de primeira passagem hepático, resulta em uma baixa biodisponibilidade oral (LINDENBERG et al., 2004; HUANG et al., 2010; FDA, 2017; BORREGO-SÁNCHEZ et al., 2018). Dessa forma, é necessário que se busquem alternativas de incremento de solubilidade que sejam capazes de modular as propriedades físico-químicas do fármaco, facilitando a diversificação de formas farmacêuticas, uma vez que é comercializado no Brasil apenas na forma de comprimidos (150-600 mg) para tratamento humano; redução dos possíveis efeitos colaterais, uma vez que é administrado em alta dose (40 mg/kg); melhor adesão ao tratamento, uma vez que é administrado grandes comprimidos de sabor amargo e repugnante, sendo mais difícil para idosos e crianças (FONSECA et al., 2013, PERISSUTTI et al., 2017; ZANOLLA et al., 2018).

Existem várias estratégias de incremento de solubilidade usadas na literatura (GÖKE et al., 2017; DAVIS; WALKER, 2018), como o uso de surfactantes, formação de sal, redução do tamanho da partícula, formação de coamorfos (RAUTIO et al., 2008), formação de pro-drogas (STELLA; NTI-ADDAE, 2007), inclusões com ciclodextrinas (BREWSTER; LOFTSSON, 2007), dispersões sólidas (JANSSENS; VAN DEN MOOTER, 2009), misturas eutéticas, obtenção de nanopartículas (MERISKO-LIVERSIDGE; LIVERSIDGE, 2011), formação de cocristais (ELDER et al., 2013), entre outras. Diversos estudos objetivaram incrementar a solubilidade do PZQ, tais como a preparação de dispersões sólidas, inclusões com β -ciclodextrina, grânulos de rápida dispersão, polimorfo solúvel, formação de sistemas multiparticulados e formação de complexo PZQ/argila mineral e formação de cocristais (MARAGOS et al., 2009; YANG et al., 2009; TRASTULLO et al., 2015; CHAUD et al., 2013; CUGOVCAN et al., 2017; MÜNSTER et al., 2017; BORREGO-SÁNCHEZ et al., 2018; MARQUES et al., 2018; CHAVES et al., 2020).

Entretanto, apesar de existirem vários estudos na área demonstrando o uso de tecnologias diversas para obtenção de aumento da solubilidade do praziquantel, incluindo a tecnologia de cocristais (ESPINHOSA-LARA et al., 2012; CUGOVCAN et al., 2017), ainda se faz necessário o aprofundando de estudos na área, pois ainda não se tem no mercado uma formulação do PZQ com incremento de solubilidade. Ademais, embora a tecnologia de cocristais apresente algumas limitações e poucos medicamentos à base de cocristais sejam atualmente comercializados, ela apresenta grande popularidade dentro da indústria farmacêutica, devido à sua inovação e a propensão à proteção por meio de patentes (DESIRAJU, 2012; HOFFMAN et al., 2012; RODRIGUES et al., 2020); além de apresentar várias vantagens em relação às demais tecnologias, como aprimoramento da solubilidade, da taxa de dissolução, da estabilidade físico-química, da higroscopicidade, propriedades

mecânicas e biodisponibilidade (GAO et al., 2011; SHAN, ZAWOROTKO, 2008; STEED, 2013; CHAVES et al., 2020; RODRIGUES et al., 2020; TOMAR et al., 2020).

Dessa forma, é importante o investimento em pesquisas que incrementem a solubilidade do PZQ por meio de cocristais, uma vez que é possível melhorar suas propriedades biofarmacotécnicas, reduzindo as doses terapêuticas, diversificando as formas farmacêuticas disponíveis para, futuramente, subsidiar programas governamentais nas áreas endemicamente afetadas pela esquistossomose.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Modular as propriedades biofarmacotécnicas do PZQ por meio da engenharia de cocristais, compreendendo os mecanismos físico-químicos envolvidos no aumento da solubilidade do fármaco e suas implicações quanto à estabilidade.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

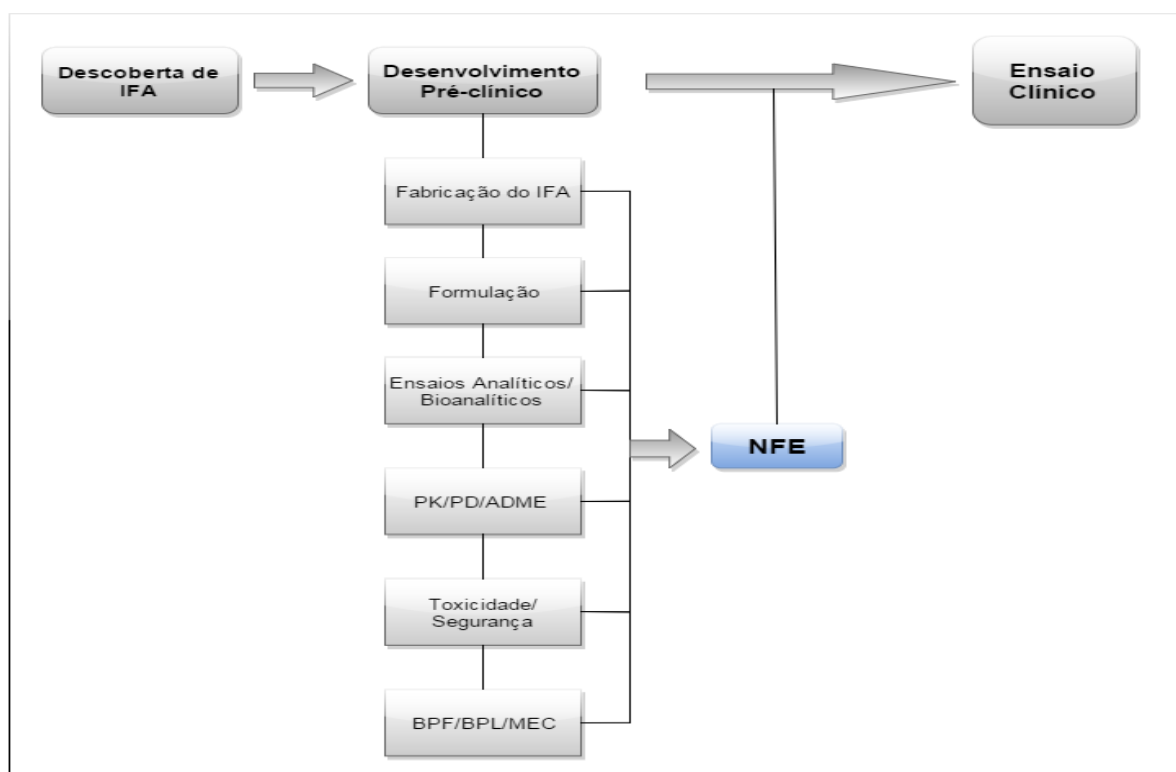
- Realizar estudos de caracterização do PZQ e coformadores;
- Selecionar os coformadores de acordo com estudos prévios da literatura;
- Preparar cocristais de PZQ, por evaporação de solvente, à pressão reduzida;
- Realizar estudo das interações físico-químicas dos cocristais de PZQ utilizando Espectroscopia no Infravermelho (IV), Espectroscopia Ramam, Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC), Difração de raios X de pó (PDRX) e Termogravimetria (TG);
- Selecionar os cocristais de PZQ, por meio da avaliação da solubilidade e do perfil de dissolução;
- Realizar caracterização complementar dos cocristais selecionados, utilizando microscopia eletrônica de varredura (MEV);
- Avaliar a interação entre os constituintes por meio de estudos *in silico*;
- Realizar estudos de estabilidade acelerada dos cocristais de PZQ selecionados.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 DESENVOLVIMENTO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS

O desenvolvimento de um novo medicamento seja ele obtido a partir de um composto químico sintético ou extraído de uma fonte natural corresponde a um processo longo e complexo que envolve uma abordagem multidisciplinar (Figura 1) (GIBSON et al, 2008; PINTO et al., 2013; SIMÕES et al., 2019). As tecnologias metodológicas envolvidas na elaboração deste processo são indispensáveis para assegurarem a eficácia, segurança, qualidade e estabilidade do medicamento desenvolvido.

Figura 1-Etapas do desenvolvimento de produtos farmacêuticos.



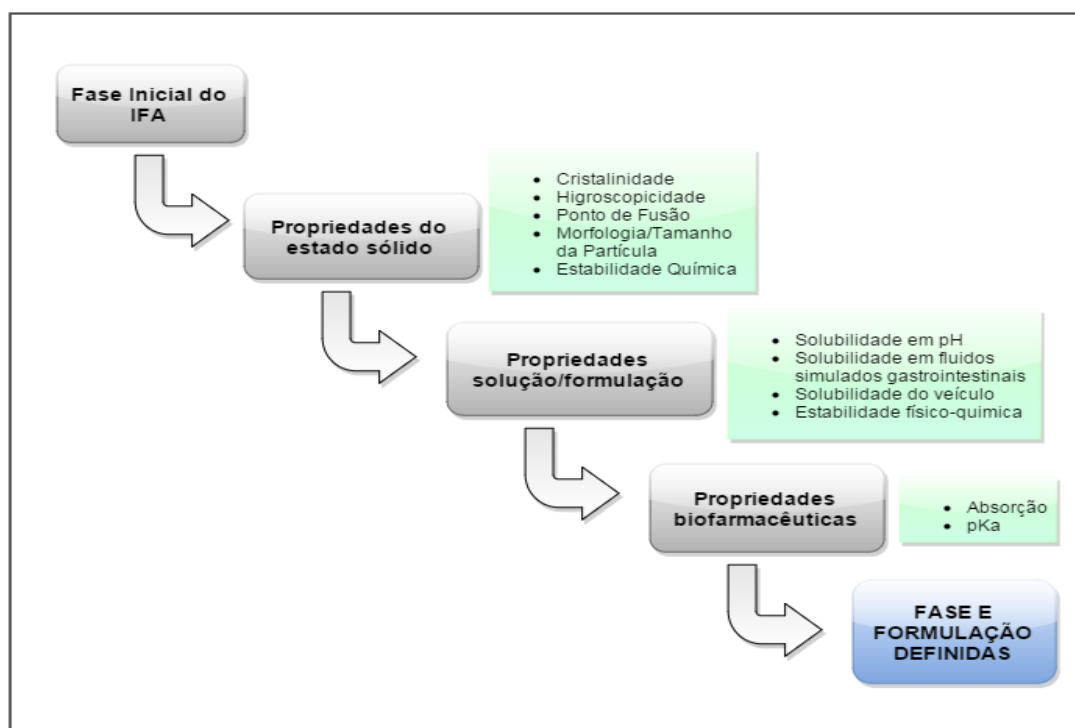
Legenda: IFA: Ingrediente Farmacêutico Ativo; PK: Farmacocinética; PD: Farmacodinâmica; ADME: Administração, Distribuição, Metabolismo, Excreção; BPF: Boas Práticas de Fabricação; BPL: Boas Práticas de Laboratório; MEC: Material de Ensaio Clínico; NFE: Novo IFA de Estudo.

Fonte: Adaptado de SHAH; AGNIHOTRI, 2011.

Durante o processo de desenvolvimento de produtos farmacêuticos há a necessidade de um bom planejamento para selecionar e promover formulações bem caracterizadas, a fim de garantir uma forma farmacêutica estável e com característica biofarmacêutica satisfatória (SHAH, AGNIHOTRI, 2011).

Na fase de formulação do desenvolvimento pré-clínico, descrito na Figura 1 alguns parâmetros devem ser criteriosamente avaliados, principalmente quando um dos componentes presentes na formulação se apresenta no estado sólido (PALUCKI et al., 2010). Esses critérios são divididos em quatro categorias (Figura 2). De acordo com os autores, é indispensável a avaliação das propriedades do estado sólido dos constituintes durante o desenvolvimento de uma nova formulação. Nessa fase ocorre o levantamento das características físico-químicas dos constituintes, propiciando o direcionamento dos estudos inerente ao desenvolvimento de novas formulações.

Figura 2- Parâmetros avaliados durante o desenvolvimento de uma formulação.



Fonte: PALUCKI et al., 2010.

3.2 SOLUBILIDADE E SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA (SBC)

Segundo Kawabata et al. (2011) a descoberta de novos candidatos a fármacos apresentando baixa solubilidade aumentou em cerca de 70% nos últimos anos (KU et al., 2010). Dentre esses, cerca de 40 % dos fármacos dos medicamentos de liberação imediata são praticamente insolúveis ($\leq 100 \text{ mg. L}^{-1}$), justificando a necessidade de uma melhor avaliação a cerca desse parâmetro no desenvolvimento de uma formulação.

A solubilidade de um insumo farmacêutico ativo (IFA) é um parâmetro crítico no desenvolvimento de uma formulação, influenciando a dissolução, além de afetar a absorção e consequentemente a biodisponibilidade de um medicamento (FIGUEROA et al., 2012; KALEPU et al., 2015).

A farmacopeia americana (The United States Pharmacopeia – USP) define sete faixas de solubilidade para fármacos, conforme a Tabela 1. Kasim et al. (2003) utiliza essa classificação para atribuir a solubilidade de fármacos indicados como essenciais pela Organização Mundial de Saúde. Entre eles encontra-se o Praziquantel.

Tabela 1- Definição de solubilidade de acordo com a Farmacopeia Americana (USP, 2007).

Definição	Parte solvente/1 parte soluto	Faixa de solubilidade (mg.L^{-1})	Solubilidade atribuída (mg.L^{-1})
Muito solúvel	< 1	≥ 1000	1000
Livemente solúvel	1-10	100-1000	100
Solúvel	10-30	33-100	33
Moderadamente solúvel	30-100	10-33	10
Levemente solúvel	100-1000	1-10	1
Muito pouco solúvel	1000-10000	0,1-1	0,1
Praticamente insolúvel	≥ 10000	< 0,1	0,01

Fonte: USP, 2007.

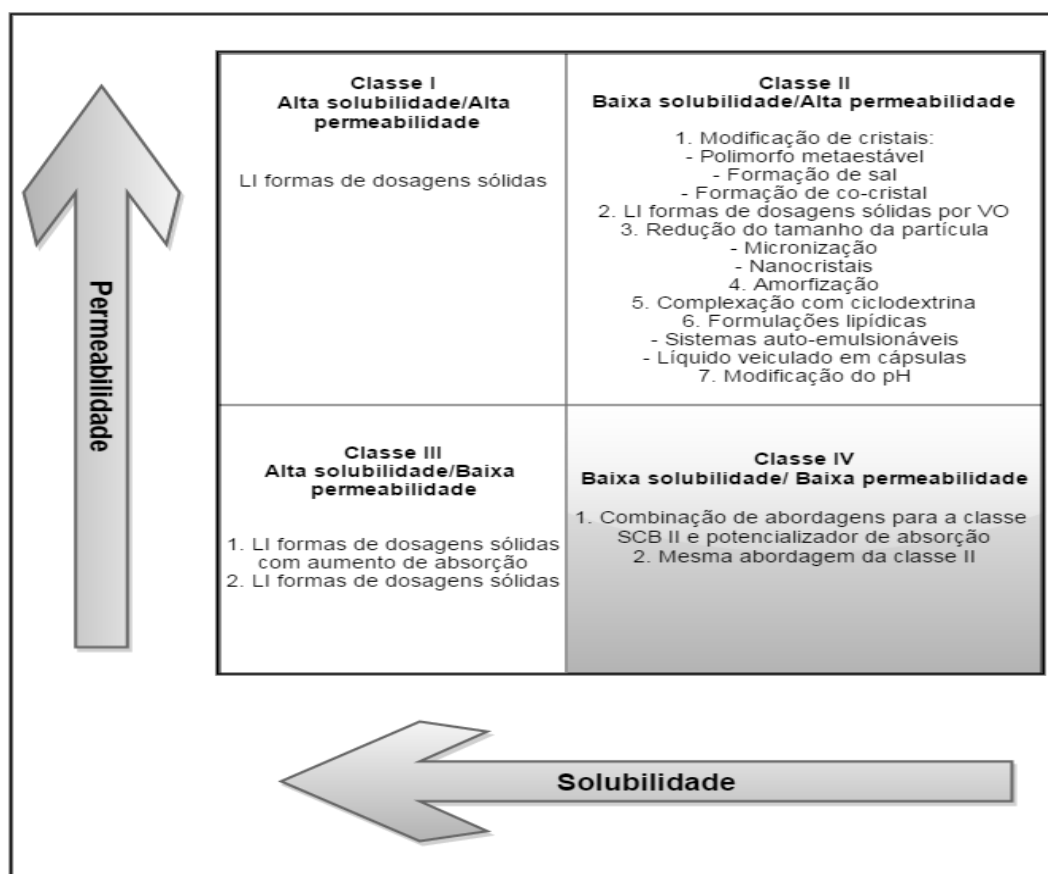
Amidon et al. (1995) revelaram que os parâmetros fundamentais para controlar a taxa e a extensão da absorção da droga após administração oral, são a permeabilidade através da membrana gastrointestinal (GI) e a solubilidade / dissolução do fármaco. Com base nesses parâmetros desenvolveu o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB).

Esse sistema auxilia na previsão da absorção *in vivo*, pois prediz o grau de solubilidade e permeabilidade dos IFAs. Estes são classificados em quatro classes de acordo com a SCB:

Fármacos de classe I – alta permeabilidade e alta solubilidade; Fármacos de classe II: alta permeabilidade e baixa solubilidade; Fármacos de classe III: baixa permeabilidade e alta solubilidade e Fármacos de classe IV: baixa permeabilidade e baixa solubilidade (FIGUEROA et al., 2012; ZUR et al., 2014; KELEPU et al., 2015).

Na Figura 3, visualizam-se possíveis estratégias para solucionar os inconvenientes encontrados nos IFAs pertencentes a cada classe. Para fármacos de classe I e III, estratégias mais simples são utilizadas. Porém, para fármacos de classe II e IV, o desenvolvimento de formulações com base nas propriedades físico-químicas e biofarmacêuticas do medicamento é necessário para obter biodisponibilidade suficiente e reproduzível após administração oral (KAWABATA et al., 2011, BASAVARAJ et al., 2014).

Figura 3- Estratégias para incremento de solubilidade do IFA baseado no SCB.



Legenda: LI: liberação imediata; VO: Via oral

Fonte: Adaptado de Kawabata et al., 2011.

3.3 ESTRATÉGIAS DE INCREMENTO DE SOLUBILIDADE

Geralmente a biodisponibilidade de fármacos classe II é limitada pela taxa de dissolução, assim, o aumento dessa taxa pode ser considerado um ponto chave para o incremento da biodisponibilidade dessa classe de fármacos (TAUPITZ et al., 2013). Existem vários fatores que podem interferir na taxa de dissolução, como a área de superfície, coeficiente de difusão, espessura da camada de difusão, concentração de saturação, quantidade de fármaco dissolvido e o volume do meio de dissolução (BAIRD; TAYLOR, 2012; KAWABATA et al., 2011).

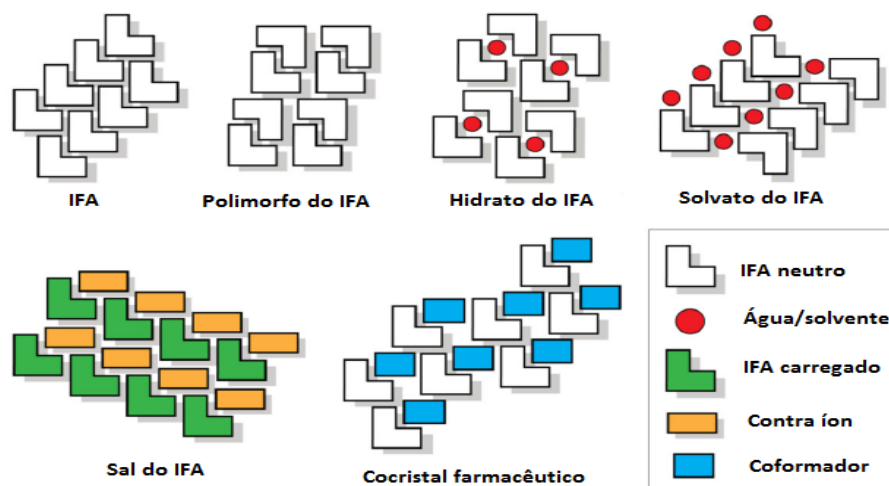
Dessa forma, técnicas que modulam esses fatores são descritas na literatura para melhorar o desempenho da dissolução de fármacos classe II e IV, a saber: modificação cristalina (polimorfos metaestáveis, formação de sal e cocrystal), redução do tamanho de partícula, formação de pró-droga, amorfização, utilização de solubilizantes e surfactantes, uso de ciclodextrinas e polímeros isolados ou na forma de sistemas multicomponentes, dentre outras (BAIRD; TAYLOR, 2012; KAWABATA et al., 2011, GOMES et al., 2015).

Todas essas estratégias partem da modificação do estado sólido do IFA, sejam modificações físicas, como redução do tamanho da partícula, nanosuspensões, complexações, dispersão do fármaco em polímeros, sejam modificações químicas, como formação de sal, pró-droga e cocrystal. No entanto, os métodos mais aplicados para incremento de solubilidade são as que se baseiam em modificações físicas da molécula, como redução do tamanho da partícula, complexação com estruturas de ciclodextrinas e a associação de fármacos com carreadores (GUÉ, 2013; RODRIGUEZ-ALLER et al., 2015; ABUZAR et al., 2017).

Porém, essas estratégias embora ofereçam incremento de solubilidade não apresentam boa estabilidade físico-química, apresentando uma maior tendência ao retorno do estado sólido inicial, além de uma baixa reprodutibilidade. Essas são desvantagens pouco evidenciadas nas estratégias obtidas por modificação química, como nos cocristais (KARASHIMA et al., 2016; KUMINEK et al., 2016).

A Figura 4 ilustra as formas sólidas estruturais obtidas por modificação química aplicada pela indústria farmacêutica para incremento de solubilidade de fármacos pouco solúveis.

Figura 4- Esquematização das diversas formas sólidas estruturais para aumento de solubilidade.



Fonte: adaptado de Shan; Zaworotko, 2008.

3.4 COCRISTAL

Cocrists são complexos cristalinos compostos por duas ou mais substâncias em proporção estequiométrica definida e que são sólidos em condições ambientes (25 °C/1 atm). Ao longo das últimas décadas, os cocrists têm recebido atenção significativa por parte da indústria farmacêutica e vários cocrists farmacêuticos têm sido relatados (ROCHA et al., 2016).

Cocrists farmacêuticos, por sua vez, são definidos como compostos formados por um IFA e uma molécula não tóxica ou outro IFA, chamado de coformador, ligados por ligações não covalentes (ligações de hidrogênio, van der waals e ligações π - π) (ROCHA et al., 2016; CHAVES et al., 2020) ou ainda como “sólidos cristalinos com múltiplos componentes compostos de um fármaco e um ou mais compostos, conhecidos como coformadores (FDA, 2013). O coformador pode ser um excipiente, nutracêutico, ou também outro fármaco (mais raro) (BETHUNE; SCHULTHEISS; HENCK, 2011; JIANG, et al., 2014).

Os cocrists estão intrinsecamente relacionados com outros sólidos multicomponentes farmacologicamente relevantes, como os sais, solvatos ou hidratos (Figura 4).

Diferentemente dos sais e solvatos/hidratos, os cocrists possuem características peculiares como ligações de hidrogênio e estrutura cristalina própria. Nos solvatos, a forma sólida do fármaco apresenta molécula do solvente de cristalização na estrutura cristalina, em proporção estequiométrica ou não; e quando esse solvente se trata da água, temos os hidratos.

Os sais são formas sólidas iônicas ou eletrovalentes resultante da interação entre um IFA ionizável e um contra-íon que pode ser molecular (ex: mesilato, acetato) ou atômico (ex: sódio, brometo) numa proporção estequiométrica (VIOGLIO et al., 2017; CAVANAGH et al., 2018).

A estratégia tradicional de formulação de sal para melhorar a solubilidade de fármacos torna-se ineficiente quando se trata de moléculas que não possuem grupos funcionais ionizáveis, têm porções sensíveis que são propensas à decomposição/racemização e/ou não são suficientemente ácido/base para permitir a formação de sal. Essas moléculas são possíveis de serem moduladas através da produção de cocristais. Para os fármacos não ionizáveis ou compostos com valores de pKa em uma faixa onde a formação de sal possível é muito limitada, a produção de um cocrystal é uma alternativa interessante (BABU; NANGIA, 2011; ELDER; HOLM; DIEGO, 2013; RODRIGUES et al., 2020).

Nas técnicas de preparação de cocristais são utilizados os mesmos princípios de cristalização, em que em solução supersaturada uma substância começa a sofrer nucleação com formação de “clusters” (cachos) e consequente cristalização. É no estágio de nucleação que os átomos se arranjam de uma forma definida e periódica que define a estrutura do cristal. A velocidade de nucleação e de crescimento é comandada pela existência de supersaturação na solução (JONES; MOTHERWELL; TRASK, 2006).

As vantagens inerentes aos cocristais não são limitados apenas às melhorias da solubilidade, mas também ao aprimoramento de outras propriedades como taxa de dissolução, estabilidade físico-química, higroscopicidade, propriedades mecânicas e biodisponibilidade. (GAO et al., 2011; SHAN, ZAWOROTKO, 2008; STEED, 2013).

Embora cocristais apresentem grande popularidade dentro da indústria farmacêutica devido à sua inovação e a vantagem de proteção por meio de patentes (DESIRAJU, 2012; HOFFMAN et al., 2012) existem até o momento no mercado poucos medicamentos à base de cocristais (MALAMATARI et al., 2017), como o Entresto[®], produzido pela Novartis, (sacubitril-valsartan), que foi aprovado pela FDA (Food and Drug Administration), em 2015, para o tratamento de falência cardíaca e o Lexapro[®], Lundbeck, (ácido oxálico-escitalopram) que foi aprovado, em 2009, para o tratamento de depressão intensa e distúrbios de ansiedade. Além desses medicamentos, existem outros que estão em fases clínicas, como mostra a Tabela 2.

Tabela 2- Cocristais comercializados e em Fases Clínicas.

Cocrystal	Indicação	Status	Referência
Escitalopram – ácido oxálico (Lexapro®)	Depressão e ansiedade	Comercializado	DUGGIRALA et al., 2016; HARRISON et., 2003;
Sacubitril - valsartan - água (Entresto®)	Cocrystal multidroga para insuficiência cardíaca	Comercializado	KALE et al., 2016; DUGGIRALA et al., 2016;
Ertugliflozin - L - ácido piroglutâmico (1:1)	Cocrystal para a prevenção da hiperglicemia na diabetes mellitus tipo 2	Fase Clínica III	DUGGIRALA et al., 2016;
Tramadol - celecoxibe	Cocrystal multidroga para dor aguda pós-operatório	Fase Clínica II	ALMANSA et al., 2017;
TAK-020	Cocrystal contendo um inibidor da tirosina quinase desenvolvido para o tratamento da artrite reumatoide	Fase Clínica I	KALE et al., 2016.

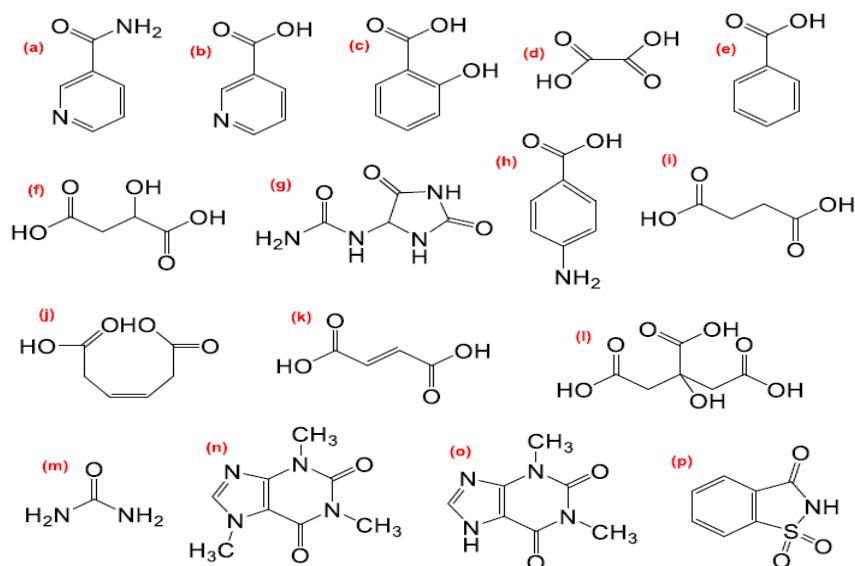
Fonte: Autoria própria.

3.4.1 Coformadores

A segunda etapa na síntese de cocristais consiste na escolha dos coformadores. Essa etapa é a etapa mais importante e desafiadora, uma vez que os coformadores devem ser substâncias que tenham grupos funcionais que sejam capazes de interagir com os grupos funcionais do IFA. Ademais, essas substâncias devem ser seguras, atóxicas e sem efeitos adversos secundários e devem estar incluídas na lista da FDA como substância segura para consumo humano (GRAS, do inglês *Generally Recognized As Safe*) (KARAGIANNI et al., 2018).

A Figura 5 mostra os principais coformadores usados na literatura e incluídos na lista CSD (*Cambridge Structural Database*) para obtenção de cocristais.

Figura 5- Principais coformadores usados na obtenção de cocristais.



Legenda: a) nicotinamida; b) ácido nicotínico; c) ácido salicílico; d) ácido oxálico; e) ácido benzoico; f) ácido málico; g) alantoína; h) ácido *p*-aminobenzoico; i) ácido succínico; j) ácido maleico; k) ácido fumárico; l) ácido cítrico; m) uréia; n) cafeína; o) teofilina e p) sacarina.

Fonte: adaptado de FABIÁN et al., 2009.

A partir do conhecimento da estrutura do PZQ, que se trata de uma molécula lipofílica que transporta dois grupos amida capazes de formar interações de ligação de hidrogênio confiáveis partir das carbonilas (ESPINHOSA-LARA et al., 2013) e que é capaz de interagir fortemente com ácidos carboxílicos sendo mais propício a formar cristais (ESPINHOSA-LARA et al., 2013; CUGOVCAN et al., 2017), foram escolhidos seis coformadores, a saber: ácido oxálico, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido sórbico e ácido salicílico. Segundo Espinhosa-Lara et al., (2013) e Zanolla et al., (2018) o PZQ racêmico é um excelente candidato a formar cocristais com ácidos dicarboxílicos alifáticos.

Esses coformadores vêm sendo bastante utilizados na produção de cocristais, em variadas proporções e por diferentes métodos de obtenção, com a finalidade de se obter uma maior solubilidade, uma maior taxa de dissolução e/ ou aumento da estabilidade do IFA. A Tabela 3 traz alguns exemplos.

Tabela 3- Exemplos da aplicação dos conformadores usados neste trabalho em outros trabalhos.

IFA	Coformado r	Proporção	Método	Ref.
Cafeína	Ácido Oxálico	2:1	Evaporação de solvente sob pressão reduzida;	OTSUKA et al., 2017;
Paracetamol		1:1	Moinho de bolas.	MAENO et al., 2014.
Itraconazol	Ácido Málico	1:1	Cocristalização utilizando anti-solvente;	OBER et al., 2013;
Sulfametoxazol		2:1	Cocristalização anti-solvente de gás.	IMCHALEE et al., 2014.
Teofilina	Ácido Cítrico	1:1	Moagem manual;	HSU et al., 2012;
Dapagliflozina		1:1	Evaporação de solvente a temperatura ambiente.	DENG et al., 2017.
Itraconazol	Ácido Tartárico	1:1	Cocristalização anti-solvente e spray drier;	KARASHIMA et al., 2017;
Aciclovir		1:1	Evaporação em solução e técnica de moagem.	SARKAR, ROHANI, 2014.
2,3 dimetil-pirazina	Ácido Salicílico	1:1	Cocristalização anti-solvente;	WANG et al., 2017;
Carbamazepina		1:1	Moinho de bolas.	CAO et al., 2018.

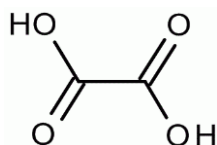
Fonte: Autoria própria.

3.4.1.1 Ácido Oxálico

Também chamado ácido etanodioico, corresponde a um ácido dicarboxílico, de fórmula molecular $C_2H_2O_4$ (forma anidra – MM 90,03 g/mol); parcialmente solúvel em água e em álcool, possui ponte de fusão em torno de 101-102 °C; possui sabor doce; é um sólido cristalino

e incolor; não apresenta atividade biológica, mas é muito utilizado em métodos farmacêuticos e como coadjuvantes farmacêuticos por se tratar de uma substância segura de acordo com o GRAS.

Figura 6- Fórmula estrutural do Ácido Oxálico (Ácido etanodioico)

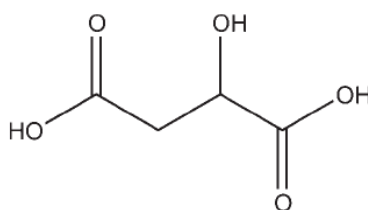


Fonte: GRAS.

3.4.1.2 Ácido Málico

Também conhecido como ácido butanodienoico, corresponde um ácido dicarboxílico, de fórmula $C_4H_6O_5$ (forma anidra – MM 134,06 g/mol); solúvel em água e em álcool, possui ponto de fusão em torno de 130 °C; possui sabor azedo e adstringente; é um sólido cristalino branco; muito utilizado com acidulante, aromatizante e estabilizante na indústria alimentícia. Na indústria farmacêutica é bastante utilizado na higienização e regeneração de ferimentos e queimaduras (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009).

Figura 7- Fórmula estrutural do L-Ácido Málico (Ácido hidroxibutanodioico)



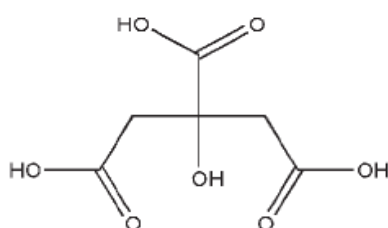
Fonte: ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009.

3.4.1.3 Ácido Cítrico

Também conhecido como citrato de hidrogênio, trata-se de um ácido tricarboxílico, de fórmula $C_6H_8O_7$ (forma anidra – MM 192,12 g/mol); solúvel em água e facilmente solúvel em álcool; possui ponto de fusão em torno de 153 °C; possui sabor ácido e adstringente; é um sólido

cristalino branco; muito utilizado em formulações farmacêuticas e produtos alimentícios. Em formulações farmacêuticas é muito utilizado para ajuste de pH de soluções e matrizes de comprimidos; para revestimento de comprimidos para liberação entérica; para produção de comprimidos efervescentes e como estabilizantes em processos de spray drier. Na indústria alimentícia ele é muito utilizado como acidulante e antioxidante (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009).

Figura 8- Fórmula estrutural do Ácido Cítrico (ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico).

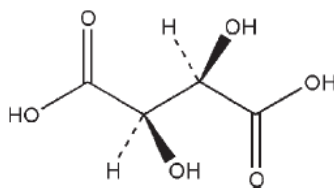


Fonte: ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009.

3.4.1.4 Ácido Tartárico

Ácido tartárico é um composto de ação mista que apresenta o grupo funcional ácido e álcool em sua estrutura; possui fórmula molar $C_4H_6O_6$ (MM 150,09 g/mol); solúvel em água e facilmente solúvel em álcool; possui ponto de fusão em torno de 168-170 °C; é inodoro e possui sabor extremamente azedo; pode ser encontrado como um cristal incolor ou branco. O ácido tartárico é utilizado em bebidas, produtos de confeitaria, produtos alimentícios e formulações farmacêuticas como um acidulante. Ademais, também é usado como um agente sequestrante e como um agente sinérgico antioxidante. Em formulações farmacêuticas, é amplamente utilizado em combinação com bicarbonatos, como componente ácido de grânulos, pós efervescentes e comprimidos. Além de sua utilização na formação de cocristais, ele é bastante utilizado na formação de sais como estratégia de incremento de solubilidade (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009).

Figura 9- Fórmula estrutural do Ácido Cítrico (ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico).

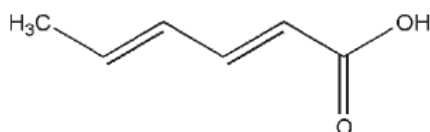


Fonte: ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009.

3.4.1.5 Ácido Sórbico

Também conhecido como ácido hexadienoico, corresponde a um ácido dicarboxílico, de fórmula $C_6H_8O_2$ (MM 112,13 g/mol). É pouco solúvel em água e facilmente solúvel em álcool; possui ponto de fusão em torno de 135 °C; é um pó cristalino insípido, amarelado com um odor característico fraco. É muito utilizado na indústria de alimentos, farmacêutica e cosmética como conservante, evitando o crescimento de micro-organismos, tais como fungos e leveduras). (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009).

Figura 10- Fórmula estrutural do Ácido Sórbico (E,E)-Hexa-2,4-ácido dioico).

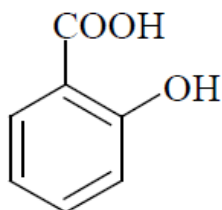


Fonte: ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009.

3.4.1.6 Ácido Salicílico

O ácido salicílico é um β -Hidroxiácido com propriedades esfoliantes e antimicrobianas; possui fórmula molecular $C_7H_6O_3$ (MM 138,12 g/mol); pouco solúvel em água e facilmente solúvel em álcool; possui ponto de fusão em torno de 158-161 °C; é um pó esponjoso, branco e cristalino ou cristais brancos, geralmente em forma de agulhas finas, inodoro e de sabor a princípio adocicado, passando a azedo. É muito utilizado em preparações cosméticas e farmacêutica, além de sua utilização como conservante na indústria alimentícia (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

Figura 11- Fórmula estrutural do Ácido Salicílico (Ácido 2-hidroxibenzoico).



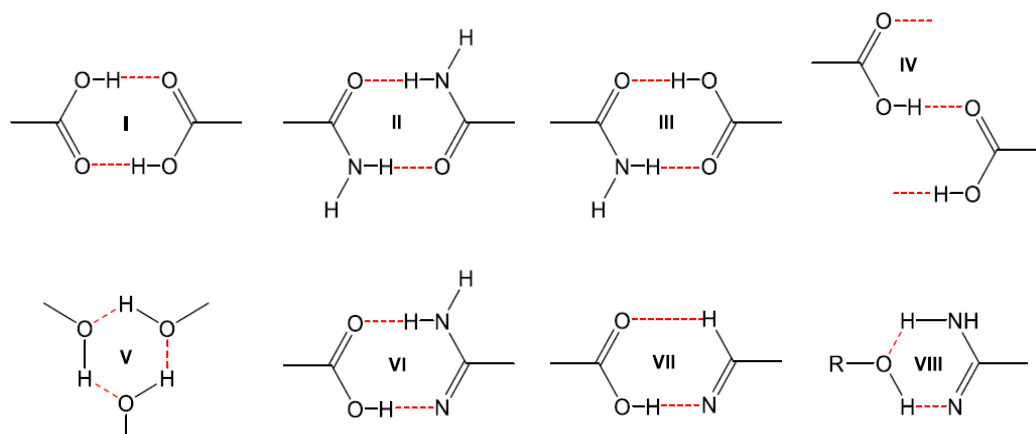
Fonte: BRASIL, 2010.

3.4.2 Interações entre os constituintes – Guia empírico

Na formação de cocristais é importante a seleção adequada do coformador, tornando o estudo mais racional, dinâmico e menos dispendioso. O critério mais comumente utilizado é observar a formação de “*synthons* supramoleculares”, que ocorre a partir da interação entre os grupos funcionais do IFA e do coformador resultando na formação de uma supermolécula que irá desempenhar um papel importante na formação dos cocristais (THAKURIA et al., 2013).

Synthons são classificados como unidades subestruturais críticas que contém um máximo de informação em padrão de tamanho reduzido e suficientemente estável para serem consideradas entidades independentes. Quimicamente falando, são padrões de interações não covalentes que se repetem entre as moléculas e contribuem para a estruturação tridimensional de um sólido, no caso, um cocrystal. *Synthons* formados por interações entre dois grupos funcionais iguais são classificados como *homosynthons*, enquanto as interações entre dois grupos funcionais diferentes são mais favoráveis e caracterizam os *heterosynthons* (ROCHA et al., 2016; MALAMATARI et al., 2017). A Figura 12 mostra os principais *Synthons* envolvidos na formação de cocristais.

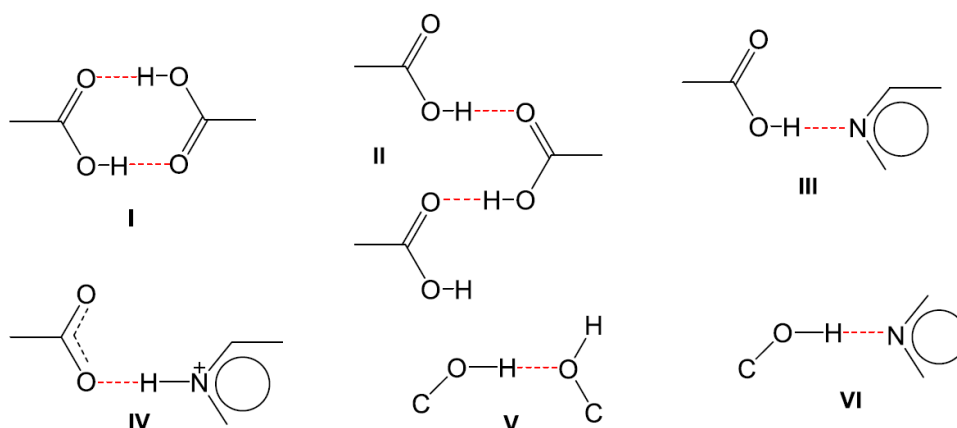
Figura 12- Synthons envolvidos na síntese de cocristais.



Fonte: BLAGDEN et al., 2007.

De acordo com Weyna et al., (2009), existe uma hierarquia de *Synthons* supramoleculares em que certos *heterosynthons* são persistentes e adequados para a síntese de cocristais (Figura 13), como é o caso do *heterosynthons* III que é favorecido em relação aos *homosynthons* I e II e do *heterosynthons* IV que é favorecido em relação ao *homosynthons* V.

Figura 13- Synthons supramoleculares estudados por Weyna et al. (2009).

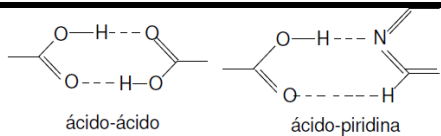
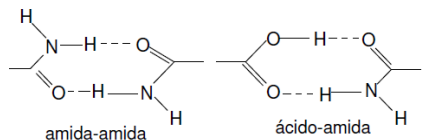
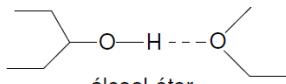


Fonte: Silva Filho (2016), adaptado de Weyna et al. (2009).

Dessa forma, os grupos funcionais propícios à formação dos *Synthons* são o ácido carboxílico, o álcool e a amidas, sendo ligados estruturalmente por ligações de hidrogênios. Essa afirmação também foi confirmada por Qiao et al., (2011).

A ferramenta mais utilizada para auxiliar na investigação de coformadores consiste no banco de dados de Cambridge Structural Database (CSD), que possui mais de 300.000 estruturas cristalinas de moléculas pequenas. Essa ferramenta é útil na identificação das interações de hidrogênios mais estáveis entre estruturas cristalinas na formação dos *Synthons* moleculares (ROCHA et al., 2016). A Tabela 4 mostra os principais *Synthons* moleculares envolvidos na formação de cocristais, segundo a CSD, a partir dos grupos funcionais anteriormente citados.

Tabela 4- Principais *Synthons* moleculares envolvidos na formação de cocristais, segundo a CSD.

Coformadores (natureza química)	<i>Synthons</i> moleculares
1. Ácidos carboxílicos (ácido cítrico, ácido oxálico, ácido benzoico, ácido acético)	 ácido-ácido ácido-piridina
2. Amidas (nicotinamida, uréia, sacarina)	 amida-amida ácido-amida
3. Álcoois (manitol, sorbitol)	 álcool-éter

Fonte: MIROSHNYK et al. (2009)

Assim, os *Synthons* moleculares contribuem para que os cocristais apresentem propriedades físico-químicas diferentes dos compostos iniciais como resultado direto das interações ocorridas entre o IFA e o coformador. Ademais, essas unidades possibilitam a formação de diversos cocristais para um mesmo IFA a partir da interação com diferentes coformadores,

3.4.3 Métodos de obtenção

Diversos métodos de obtenção de cocristais vêm sendo desenvolvidos, devido o grande interesse da indústria. Esses métodos apresentam vantagens e desvantagens, e, portanto, a escolha de um deve ser avaliada quanto às características do fármaco em questão e do conformador usado. Contudo, a cristalização assistida por solução (cocrystalização por evaporação de solvente ou cristalização em solução) e a moagem no estado sólido (moagem a

seco ou assistida por solvente) são os métodos mais utilizados. Entretanto, outros métodos também são utilizados com intuito de diminuir os resíduos, aperfeiçoar o processo, melhorar a reprodutibilidade e aumentar o rendimento, como o método de secagem por spray drier, liofilização, lama (do inglês *Slurryng*), adição de anti-solvente, resfriamento com fluido supercrítico e a cocristalização assistida por ultrassom (JONES et al., 2006; BRITTAIN et al., 2010).

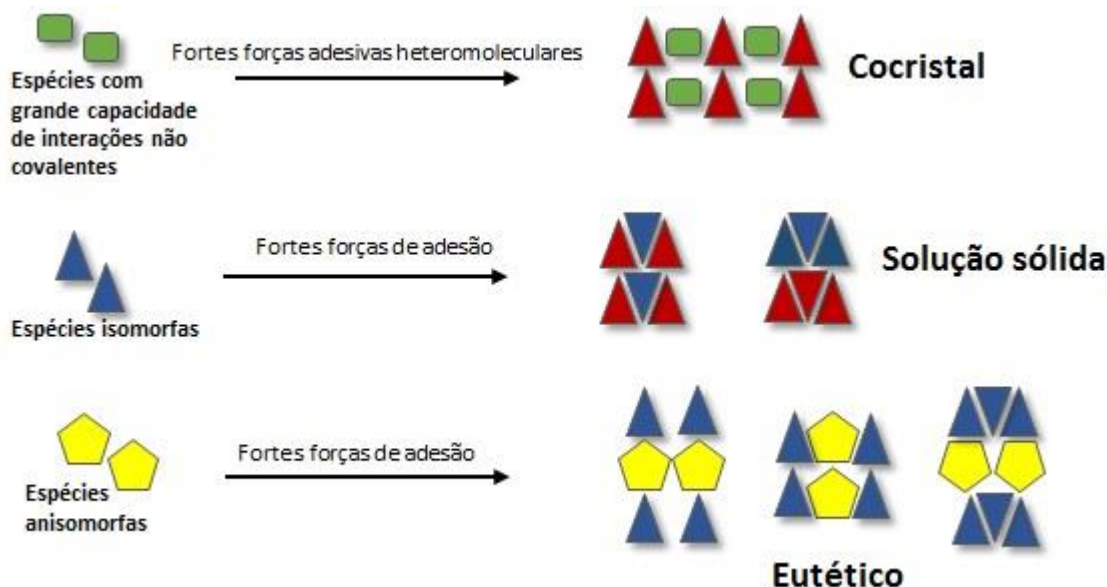
O método utilizado neste trabalho foi a cocristalização por evaporação de solvente sob pressão reduzida, por se tratar de uma metodologia com boa reprodutibilidade, facilmente executável e de fácil transposição de escala, além de apresentar bom rendimento.

No método da evaporação de solvente sob pressão reduzida, os cocristais são obtidos após a evaporação do solvente a partir de uma solução contendo o IFA e o coformador (GURUNATH et al., 2013). Este método tem solucionado muitos problemas de alguns métodos que utilizam elevadas temperaturas, pois a evaporação do solvente pode ser removida sem aquecimento ou em baixas temperaturas. Entretanto, este método apresenta como pré-requisito a escolha do solvente e/ou co-solvente, que deve ser comum para o cocristal e o fármaco (LEUNER; DRESSMAN, 2012). Os solventes frequentemente utilizados nesse método incluem o metanol, etanol, acetato de etila, acetona, água e mistura de solventes. Uma importante desvantagem correspondente à presença de remanescente de solvente após evaporação que pode causar toxicidade além de modificações na estrutura da matriz (LE-NGOC VO et al., 2013). Porém, esse problema não é observado nesse trabalho em que não foi preciso usar um solvente tóxico devido todos os constituintes serem facilmente solubilizados em álcool absoluto (99°).

3.4.4 Diagrama de Fases para identificação de cocristais e mistura eutética

A aplicação do fenômeno da cocristalização para obtenção de novos sólidos orgânicos com diferentes propriedades físico-químicas resulta em diferentes derivados orgânicos não-covalentes multicomponentes, tais como cocristais, soluções sólidas e eutéticos como esquematizado na Figura 14. O controle durante todo o processo e o conhecimento acerca de todas as etapas envolvidas é o que determina a obtenção confiável e específica de um produto de cocristalização desejado. Sendo essa etapa intrinsecamente complexa, observa-se que existem poucos produtos à base de cocristais no mercado.

Figura 14- Derivados orgânicos não-covalentes multicomponentes.



Fonte: Autoria própria.

Os aspectos estruturais e funcionais dos eutéticos orgânicos têm sido relativamente menos explorados em comparação às soluções sólidas e os cocristais, tornando-se muitas vezes difícil de identificar se houve a formação de um cocrystal ou de uma mistura eutética com base apenas nos princípios de engenharia dos cocristais (CHERUKUVADA; ROW, 2014).

Como se verifica na Figura 14 existem diferenças na estrutura dos multicomponentes formados, como a natureza das interações, uma vez que nos cocristais as interações adesivas (heteromoleculares) entre as moléculas constituintes são mais intensas (se sobrepõem) que as interações coesivas (homo/auto) dos componentes individuais. Por outro lado, quando as interações coesivas dominam, para materiais similares (isomorfos), são formadas as soluções sólidas, enquanto para materiais não isomorfos (anisomorfos), materiais eutéticos são formados (CHERUKUVADA; ROW, 2014; CHADHA et al., 2017).

Assim, em geral, eutéticos são definidos como “aglomeração de unidades repetitivas de solução sólida mantida unida em um complexo cristalino por interações intermoleculares e heteromoleculares muito fracas”, diferentemente de cocristais que são, em geral, definidos como “cristais mistos unidos por ligações fortes”. Termodinamicamente, os eutéticos correspondem a uma mistura física intimamente combinada que possui ponto de fusão inferior ao ponto de fusão dos constituintes separados, resultado da redução da estabilidade térmica decorrente do aumento da área superficial dos componentes e está intimamente ligada ao

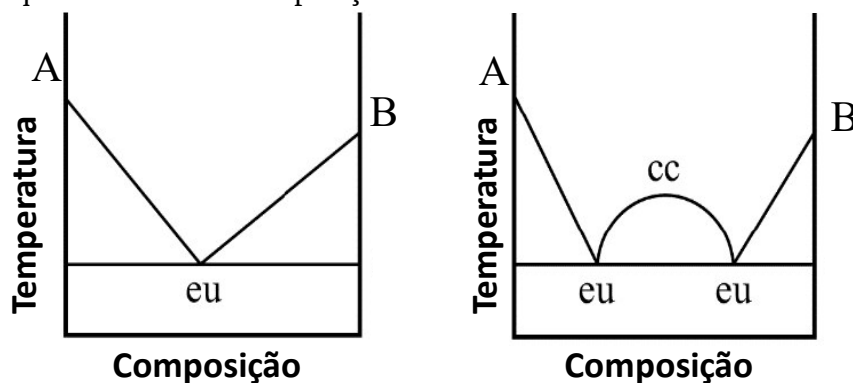
aumento da taxa de dissolução; e os cocristais apresentam ponto de fusão, na maioria das vezes, diferentes dos constituintes separados que pode ser inferior ou superior (CHADHA et al., 2017).

Em um screen de cocristais, quando a combinação dos constituintes exibe ponto de fusão maior ou intermediário em comparação aos constituintes isolados, pode-se concluir que houve formação de cocrystal, porém, podem ocorrer situações em que a combinação resulte em um baixo ponto de fusão sem distinções difratográficas e espectrais, o que leva a um dilema sobre a real definição do sólido formado, se consiste em um eutético definitivo ou um cocrystal não resolvido (CHERUKUVADA; ROW, 2014).

Nesse contexto, o diagrama de fase binário termodinâmico é bastante utilizado para identificar se houve formação de cocrystal ou mistura eutética. Esse diagrama é produzido a partir de dados calorimétricos obtidos por meio de técnicas calorimétrica, particularmente a análise térmica diferencial (DTA) e a calorimetria exploratória diferencial (DSC), sendo esta mais utilizada.

Um diagrama de fase binária de um eutético (Figura 15 A) assume uma forma de “V” e de um cocrystal “W”. Na formação eutética, existe apenas uma fase, que é a fase eutética. Assim, é preciso procurar um único ponto de fusão baixo e constante (*solidus*) característico da fase eutética em todas as diferentes proporções. No caso de um sistema binário de formação de cocristais (A: B) (Figura 15 B), três fases diferentes são formadas, um cocrystal e dois eutéticos, um entre o cocrystal e o material A e o outro entre o cocrystal e o material B. Correspondentemente, três diferentes pontos de fusão, dos quais pelo menos dois de baixa natureza de fusão devem ser observados. Os dois pontos de baixo ponto de fusão se relacionam com a eutética do cocrystal com os constituintes isolados e representam as interseções inferiores esquerda e direita do diagrama de fases do tipo “W” do cocrystal. A posição da interseção superior relacionada com a fusão da fase de cocrystal pode ser superior, mediana ou inferior aos braços, isto é, dos materiais isolados (CHERUKUVADA; ROW, 2014).

Figura 15- Formato V e W do diagrama de fases binário temperatura versus composição que caracterizam composições eutéticas.



Legenda: eu: eutético; cc: cocrystal; A: composto A; B: composto B.

Fonte: Adaptado de LIN et al., 2014.

A Tabela 5 mostra as principais diferenças entre os cocristais e as misturas eutéticas.

Tabela 5- Características das Misturas Eutéticas e dos Cocristais.

Características	Mistura Eutética	Cocrystal
Estado do material	Cristalino	Cristalino
Número de fases	Múltiplas	Apenas uma
Estequiometria	Não definida	Bem definida
Uniformidade	Heterogênea	Heterogênea

Fonte: LIN et al., 2014.

3.4.5 Caracterização dos cocristais

A caracterização de um cocrystal é uma etapa importante e indispensável na identificação do sólido bem como no desenvolvimento de uma formulação. Essa caracterização pode ser obtida por meio da utilização de diferentes técnicas. Porém, a presença de uma não exclui a importância de outra. A utilização de uma única técnica não é suficiente para obter uma caracterização completa. Assim, são utilizadas técnicas termoanalíticas, difração de raios-X, espectroscopia, ressonância magnética nuclear, ensaios de solubilidade, análises morfológicas, entre outros, para uma caracterização mais completa (SETHIA; SQUILANTE, 2013, DUGGIRALA et al., 2016; PINDELSKA et al., 2017).

As técnicas termoanalíticas avaliam as características do sistema em função da temperatura. Estas técnicas são frequentemente utilizadas na indústria farmacêutica como técnicas rápidas e precisa do controle da qualidade e desenvolvimento de produtos (QI et al, 2015), incluindo caracterização térmica (GOMES et al., 2007; WILCZYNSKI et al., 2015), estudos de estabilidade (MARCINIEC et al., 2004), estudo de compatibilidade e pré-formulação (PROCÓPIO et al., 2011), como também qualificação de fornecedores. Dentre elas, a análise termogravimétrica (TG) e a calorimetria exploratória diferencial (DSC) são bastante utilizadas na caracterização de dispersão sólida (NASCIMENTO et al.,2009).

A DSC é uma técnica pela qual se mede a diferença de energia fornecida à amostra e a um material de referência, termicamente inerte, em função da temperatura, enquanto a substância e a referência são submetidas a uma programação controlada de temperatura. Essa técnica possibilita acompanhar e obter dados quantitativos quanto às alterações físicas ou químicas da amostra, tais como: mudança de estado físico, transições de fase ou reações de desidratação e de decomposição (MATOS et al., 2009; SILVA et al., 2009, OLIVEIRA, 2011).

Termogravimetria corresponde à técnica na qual a mudança de massa de uma substância é medida em função da temperatura. Esta técnica determina as perdas ou ganhos de massa de uma substância em função da temperatura ou do tempo. As curvas geradas possibilitam a obtenção de informações quanto à estabilidade térmica da amostra, composição e estabilidade dos compostos intermediários e do produto final (ARAÚJO, 2003; AMICO et al, 2011).

A difração de raios-X foi usada por muitos anos para determinar a cristalinidade de materiais (CLAS et al., 1995). Em sistemas farmacêuticos, a cristalografia de raios-X é agora usada rotineiramente para determinar conjuntos de proteínas de drogas-alvo e otimizar o planejamento de fármacos (LUNDSTROM, 2006). A difração de raios X consiste em uma técnica não destrutiva e bem estabelecida com uma boa reprodutibilidade. Ela usa uma quantidade relativamente pequena de amostra e recolhe a maior parte das intensidades espalhadas a partir da amostra examinada (LU et al., 2001).

A espectroscopia na região do infravermelho é um tipo de espectroscopia de absorção que usa a região do infravermelho no espectro eletromagnético. Assim como, as demais técnicas espectroscópicas, ela pode ser usada para identificar um composto ou investigar a composição de uma amostra, e se baseia no fato de que as ligações químicas das substâncias possuem frequências de vibrações específicas, as quais correspondem a níveis de energia da molécula (VIANNA-FILHO et al., 2013, ESSID et al., 2015).

O ensaio de dissolução permite avaliar a taxa de liberação *in vitro* do fármaco fornecendo informações úteis para o desenvolvimento de formulações para administração oral.

Dissolução pode ser definida como um processo pelo qual um fármaco é liberado de sua forma farmacêutica e se torna disponível para ser absorvido pelo organismo. O ensaio de dissolução é um teste físico de natureza destrutiva, no qual o fármaco passa para a forma solúvel a partir da forma farmacêutica intacta ou de seus fragmentos e partículas formados durante o teste, no caso de cápsulas e comprimidos. Portanto, a dissolução é uma importante condição para absorção sistêmica do fármaco, podendo afetar a biodisponibilidade do mesmo (ANSEL, 2007, CUFFINE et al., 2011).

O estudo da morfologia externa das partículas é a principal aplicação da microscopia óptica na área farmacêutica. Também se avalia a cristalinidade, mas na maioria das vezes, apenas quando o ensaio está descrito nas monografias dos compêndios oficiais. Entretanto a microscopia óptica possui outras aplicações, tais como avaliações das dimensões das partículas e estudo de polimorfismo (polimorfos diferentes desviam a luz polarizada de forma distinta) (CUFFINE et al., 2011).

A microscopia eletrônica de varredura (MEV) é uma técnica útil para a caracterização dos diferentes efeitos superficiais dos polimorfos e morfologia das partículas. Ela se baseia na irradiação de um feixe fino de elétrons sobre uma amostra. A interação entre o feixe e a superfície da amostra provoca a emissão de uma série de radiações. Na microscopia eletrônica de varredura, a detecção dos elétrons secundários é responsável pela imagem de alta resolução da topografia da superfície analisada. O aumento da imagem é muito superior ao obtido pela microscopia óptica (CUFFINE et al., 2011).

3.5 PRAZIQUANTEL

3.5.1 Características físico-químicas

O praziquantel (PZQ) foi descoberto em 1972 pela Bayer e até então é usado como um agente anti-helmíntico com ampla ação contra vários trematódeos e cestóides (BRUTON et al., 2011). Quimicamente é conhecido como 2-(Cicloexilcarbonil) -1,2,3,6,7,11b-hexaidro-4Hpirazino[2,1- α]isoquinolin-4-ona (Figura 16) (USP, 2011).

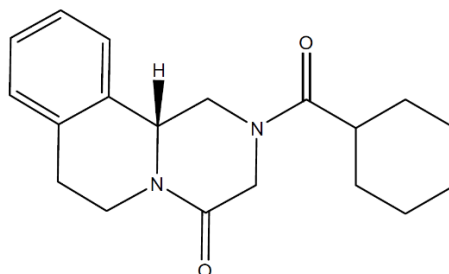
Este fármaco é comumente encontrado como uma mistura racêmica (1:1 na mistura de enantiômeros) com um carbono quiral. O R-(-)-enantiômero, ou *levo*, é ativo, enquanto que o S-(+)-enantiômero, ou *dextro*, é inativo. Meyer et al. (2009) demonstraram que, além de não contribuir efetivamente nos tratamentos, o enantiômero D-praziquantel ainda seria o

responsável por acentuar o sabor extremamente desagradável do medicamento (BORREGO-SANCHEZ., 2017).

O PZQ pertence à classe das pirazinoisoquinolonas, possui massa molar de 312,4 g/mol; caracteriza-se como um sólido branco cristalino, com um odor característico e um sabor extremamente desagradável; apresenta baixa solubilidade em água (0,4 mg/mL) e ótima solubilidade em solventes orgânicos, como o clorofórmio, metanol e álcool; em condições ambientes é estável e a fusão ocorre entre 136 e 140°C (BRASIL, 2010; USP, 2011). Apresenta boa permeabilidade intestinal (coeficiente de permeabilidade de $4,4 \times 10^{-5}$ cm/s) e curto tempo de meia vida ($T_{\text{máx}}$ 0,8-3h). Entretanto, possui baixa biodisponibilidade absoluta devido a sua baixa solubilidade e extenso metabolismo hepático (ZANOLLA et al., 2018).

Dessa forma, o desenvolvimento de uma formulação capaz de aumentar a solubilidade do PZQ é de relevante importância para o aumento da biodisponibilidade, uma vez que sua absorção é limitada apenas pela solubilidade, por se enquadrar na classe II do SCB.

Figura 16- Estrutura química do Praziquantel.



Fonte: USP, 2011.

Desde os anos 80, a utilização do PZQ como fármaco de escolha para o tratamento da esquistossomose é justificada pela eficiência no combate a todos os tipos de esquistossomosos que infectam o homem, o baixo custo, a segurança no uso prolongado e os poucos efeitos colaterais, se comparado aos demais medicamentos usados, como a oxamniquina e o metrifonato, os quais são eficientes apenas para alguns tipos de esquistossomosos além de apresentarem fortes reações adversas (NOGI et al., 2009, CIOLLI et al., 2014; PERISSUTTI et al., 2017).

Devido a tal importância, o PZQ encontra-se presente na lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial de Saúde (OMS) (WHO, 2017). Este medicamento é apresentado usualmente na forma de comprimidos de 150 mg e 600 mg, que devem ser engolidos sem mastigação para evitar vômito, devido ao forte sabor. Os comprimidos precisam

ser partidos para ajuste de dosagem, que é de 40 mg/kg em dose única ou de 20 mg/kg a cada 8 horas por dia, para o combate da esquistossomose (FONSECA et al., 2013, ZANOLLA et al., 2018).

No Brasil, o tratamento se dá por meio da administração de PZQ em dose única, supervisionada, de 50 mg/kg para adultos e 60 mg/kg para crianças (maior de 2 anos com peso superior a 10kg; até 15 anos com peso maior que 30kg) (BRASIL, 2017). Desta forma, as doses consumidas podem ser irregulares e de difícil adesão, principalmente por parte das crianças e idosos, que apresentam dificuldades de ingerir o medicamento, tanto por causa do tamanho do comprimido quanto pelo sabor, uma vez que não consegue ser mascarado por métodos tradicionais, como adição de aromatizantes e açúcar (MEYER et al., 2009, COSTA et al., 2016; MÜNSTER Et al., 2017).

3.5.2 Esquistossomose

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), existem ao todo dezessete doenças negligenciadas no mundo. Essas doenças se disseminam principalmente em ambientes em que existem estruturas sanitárias e moradias em situações precárias, além de fatores como a dificuldade de acesso ao sistema de saúde pela população. As doenças se tornam negligenciadas por serem irrelevantes em questões de rentabilidade, pois não atraem o interesse de investimentos por instituições financeiras internacionais, ou até mesmo, das indústrias de medicamentos (VASCONCELOS et al., 2016).

O segundo lugar dentre as doenças infecto-parasitárias de maior prevalência no mundo é da esquistossomose, que afetando cerca de 240 milhões de indivíduos em 76 países (BARBOSA et al., 2016) e 779 milhões de pessoas no mundo estão em constante ameaça de serem infectadas pelo *Schistosoma mansoni* (FONSECA et al., 2016). Os principais países acometidos são: Suriname, Venezuela, Brasil e Ilhas do Caribe (ARAUJO et al., 2017).

No Brasil, a esquistossomose foi e ainda é um problema de saúde pública, estima-se que sete a oito milhões de pessoas estejam infectadas pelo *S. mansoni* (BARBOSA et al., 2016). Dentre os estados Brasileiros, os mais atingidos são Alagoas, Sergipe, Bahia, Minas Gerais, Espírito Santo, Paraíba e Pernambuco (ARAUJO et al., 2017).

A esquistossomose mansônica é uma doença parasitária causada pelo helminto *Schistosoma mansoni* (CANTHANHÊDE et al., 2016). Ela é provocada por vermes do gênero *Schistosoma*, que têm como hospedeiros intermediários caramujos de água doce do gênero *Bimphalaria* (DEININGER et al., 2018).

A importância do cuidado com essa parasitose é devido à gravidade das manifestações clínicas da doença e de sua evolução (GOMES et al., 2016). Segundo o SES (2016), a esquistossomose está em segundo lugar como a doença parasitária de maior impacto socioeconômico, atrás apenas da malária.

Historicamente a região nordeste engloba os maiores casos da doença, exibindo o destaque de Pernambuco com a maior prevalência de casos (AMORIM et al., 2014). Essa prevalência da esquistossomose no Nordeste, de acordo com Gomes et al. (2016), está interligada a fatores como pobreza, higienização precária, saneamento básico deficiente e ao baixo desenvolvimento econômico.

No Brasil, calcula-se que 1,5 milhões de indivíduos vivem em ambientes propícios para contrair a doença (GOMES et al., 2016). É notório que fatores biológicos, demográficos, socioeconômicos, políticos e culturais podem levar a transmissão e disseminação da doença e que também têm contribuído para a formação de quadros endêmicos. Situações precárias do saneamento básico, o destino dos resíduos e o contato com coleções hídricas contaminadas são causas predominantes e determinantes para o aumento da prevalência da endemia (GALINDO et al., 2016).

Estudos mostram que a relação da ausência de condições mínimas de saneamento básico está estritamente ligada a locais com alto nível de endemia por esquistossomose, contribuindo para o aumento das doenças nessas áreas. Assim como também a coleta e tratamento de esgoto, mostram que nos locais com menor assistência tem mais casos de contato com o caramujo e casos positivos de esquistossomose (SAUCHA et al., 2015).

3.5.3 Incremento de solubilidade do Praziquantel

Vários estudos têm sido desenvolvidos ao longo do tempo com o propósito de resolver o problema da baixa solubilidade do PZQ, a fim de obter uma formulação com boa adesão ao paciente, facilitando a deglutição, diminuindo os possíveis efeitos colaterais e aumentando a eficácia do tratamento. Entre eles, encontram-se a preparação de dispersões sólidas (El-ARINI et al., 1998; DE LA TORRES et al., 1999; CHAUD et al., 2013; COSTA et al., 2016; MARQUES et al., 2018), inclusões com β -ciclodextrina (BECKETT et al., 1999; MARAGOS et al., 2009), nanopartículas sólidas lipídicas (YANG et al., 2009), grânulos de rápida dispersão (TRASTULLO et al., 2015), granulação por fusão combinado com congelamento ultrasônico por spray (PASSERINI et al., 2006), polimorfo solúvel (ZANOLLA et al., 2018), formação de

complexo PZQ/argila mineral (BORREGO-SÁNCHEZ et al., 2018), formação de sistemas multiparticulados (MÜNSTER et al., 2017).

Além dessas estratégias, algumas tentativas de formação de cocristais foram realizadas. Espinhosa-Lara et al., (2012) obtiveram cocristais de PZQ com ácido oxálico, ácido málico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido glutárico, ácido adípico e ácido pimélico, por meio da tecnologia de moagem assistida por solvente. Foram obtidos nove cocristais na proporção 1: 1 e 1:2 os quais foram bem caracterizados quimicamente, porém, nenhum experimento que avalie a performance de solubilidade e estabilidade foi elucidado. Cugovcan et al., (2017) obtiveram aumento de solubilidade do PZQ por meio de cocristais com ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico e ácido salicílico por meio da moagem assistida por solvente. Sanchez-Guadarrama et al., (2015) obtiveram cocristais de PZQ com ácido málico por meio de moagem assistida por solvente com a finalidade de se obter cocristais puros a partir da mistura racêmica do PZQ.

Assim, apesar de existirem estudos de PZQ na forma de cocristais, ainda é de grande relevância estudos na área, pois os mecanismos envolvidos no incremento de solubilidade e as peculiaridades de cada cocrystal formado ainda não estão totalmente elucidados nos trabalhos citados anteriormente. Ademais, de acordo com o exposto nesse documento, verifica-se que a tecnologia de cocrystal vem sendo bastante apreciada pela indústria farmacêutica, por ser algo inovador, apesar dos desafios que sua produção dispõe, uma vez que se trata de uma tecnologia que deve ser bastante caracterizada e compreendida, pois sofre interferência de diversos fatores, como o tipo de método adotado, o tipo de solvente usado, os coformadores usados, etc.

4 MATERIAL E MÉTODOS

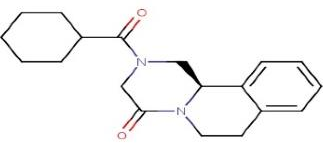
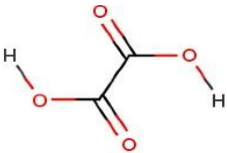
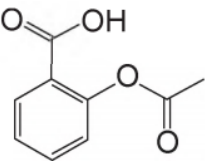
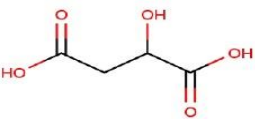
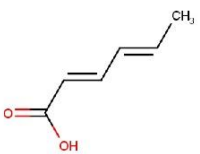
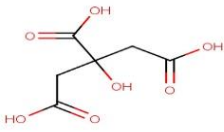
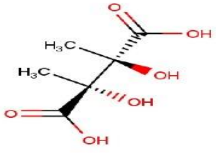
4.1 MATERIAL

O Praziquantel-SQR (99% de pureza; lote: BCBS5420D) foi obtido a partir da Sigma e o Praziquantel-Insumo Farmacêutico Ativo (99% de pureza; lote: 20160609) foi obtido a partir da Copermed®.

Os seguintes itens foram utilizados como coformadores e todos obtidos a partir da Sigma (99% de pureza): ácido oxálico (lote: BCB57568C), ácido cítrico (lote: SLBR3765V), ácido sórbico (lote: SLBT2983); ácido málico (lote: 16E05b0230), ácido salicílico (lote: BCBS6419V) e ácido tartárico (lote: 00000096-40). Todos os solventes (álcool etílico 98%, Ácido clorídrico) utilizados apresentaram grau HPLC e elevada pureza.

Os insumos farmacêuticos utilizados foram nomeados conforme Tabela 6.

Tabela 6- Insumos Farmacêuticos utilizados no screening de cocristais.

Identificação	Coformadores	Estrutura química
PZQ	Praziquantel	
XA	Ácido oxálico	
SA	Ácido salicílico	
MA	Ácido málico	
SO	Ácido sórbico	
CA	Ácido cítrico	
TA	Ácido tartárico	

Fonte: Autoria própria.

4.2 MÉTODOS

4.2.1 Obtenção das amostras rotaevaporadas

As amostras rotaevaporadas usando ácido oxálico (PZQ-XA), ácido cítrico (PZQ-CA), ácido sórbico (PZQ-SO), ácido málico (PZQ-MA), ácido salicílico (PZQ-SA) e ácido tartárico (PZQ-TA) foram preparadas por meio da evaporação de solvente à pressão reduzida na proporção equimolar 1:1 (fármaco/carreador).

Inicialmente a mistura física foi totalmente solubilidade em álcool absoluto (99°) seguida da secagem em rotaevaporador LOGEM (modelo LSCS 1/52c) sob as seguintes condições: pressão de 700 mmHg e temperatura de 50°C. Após o processo, as amostras foram submetidas à secagem em estufa durante 2h à 50°C para obter uma melhor secagem.

4.2.2 Caracterização das amostras

4.2.2.1 Difração de Raios-X de pó (PDRX)

Para análise por PDRX foi utilizado um difratômetro Bruker AXS modelo D5000 (Siemens), tubo emissor de cobre ($1,54060 \text{ \AA}$), geometria θ - 2θ , tensão aplicada de 40 KV, corrente de 30 mA, $\theta_i = 5^\circ$, $\theta_f = 45^\circ$, tamanho de passo de 0,02, velocidade de $20^\circ/\text{min}$ (SILVA, et al., 2019).

4.2.2.2 Espectroscopia de absorção no infravermelho (FTIR e/ou ATR)

Os espectros FT-IR do PZQ puro e das amostras rotaevaporadas foram obtidos usando um modelo de sistema da Shimadzu® IR Prestige-21.

As amostras foram previamente preparadas com brometo de potássio na proporção de aproximadamente 1:5 (amostras: KBr). Os discos de KBr foram preparados por meio da compressão do pó em uma prensa hidráulica, com uma pressão de 9 toneladas e digitalizada contra o branco do KBr em números de onda em um intervalo de 400 a 4000 cm^{-1} (SILVA, et al., 2019).

As amostras rotaevaporadas foram analisadas por espectroscopia vibracional por refletância total atenuada (ATR) utilizando-se cristal de ZnSe na faixa de $4000\text{-}650 \text{ cm}^{-1}$.

4.2.2.3 Espectroscopia Raman

Os espectros Raman foram gravados em uma unidade dispersiva Raman da Ocean óptica equipada com um laser de excitação de 785 nm, 70 mW. Cada espectro é o resultado de 5 varreduras 10s carregadas. A unidade possui calibração automática contínua usando um padrão interno.

Os dados foram coletados pelo software de aquisição de dados SentinelSoft e processados no GRAMS AI.

4.2.2.4 Ressonância Magnética Nuclear

Os compostos foram analisados por espectroscopia de ^1H RMN utilizando o espectrômetro Varian Unity Plus 300, operando na frequência 299,9 MHz, utilizando o CDCl_3 como solvente.

4.2.2.5 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

As análises foram feitas utilizando um calorimétrico diferencial exploratório, DSC 50 da Shimadzu, calibrado com índio (PF: 156,6 °C; $\Delta H_{\text{fus}} = 28,54 \text{ J.g}^{-1}$) e zinco (PF: 419,6 °C). As amostras foram hermeticamente fechadas em cadinhos de alumínio com 2mg e aquecidas na razão de aquecimento de 10 e 20 °C.min⁻¹ até 300°C, em atmosfera de nitrogênio (SILVA, et al., 2019).

As curvas foram analisadas por meio do programa TASYs da Shimadzu para analisar os eventos endotérmicos e exotérmicos. Os valores negativos da entalpia fazem referências aos processos endotérmicos.

4.2.2.6 Termogravimetria (TG)

As curvas DTA e TGA foram obtidas em um analisador térmico simultâneo DTA / TGA, modelo DTG-60 (Shimadzu). As amostras ($5,0 \pm 0,1 \text{ mg}$) foram analisadas em cadinhos de alumina em atmosfera de nitrogênio ($50,0 \text{ ml min}^{-1}$), na faixa de temperatura de 25-900 °C e taxa de aquecimento de 10 °C min⁻¹. Os dados foram analisados no software TA60-WS (SILVA, et al., 2019).

4.2.2.7 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

A morfologia da superfície das amostras foi examinada com um microscópio eletrônico Zeiss Leo 1430 VP a uma voltagem acelerada de 10 ou 15 kV, em ampliações de 500 ou 1000x. Antes da análise, as amostras foram pulverizadas com ouro.

4.2.2.8 Distribuição do tamanho de partícula

A distribuição do tamanho de partícula de PZQ e PZQ XA foi determinada em um analisador de tamanho de partícula de difração a laser (Cilas 1090, Orleans, França). As leituras foram realizadas na faixa de 0,10 a 500 μm , utilizando alíquotas das amostras secas. A distribuição do tamanho das partículas foi expressa em termos de diâmetro médio, D10%, D50% e D90%, que representam os diâmetros para os quais 10%, 50% e 90% da população estão abaixo de cada valor, respectivamente. A dispersão da população de partículas foi caracterizada pelo índice de polidispersão (PDI), calculado de acordo com a Equação 1.

$$PDI = (D_{90\%} - D_{10\%})/D_{50\%}$$

4.2.2.9 Uniformidade de Conteúdo Composicional

A uniformidade de conteúdo das amostras rotaevaporadas foi obtida a partir do doseamento das amostras. Uma quantidade equivalente a 20 mg de PZQ, na proporção equimolar 1:1 foi pesada e diluída em álcool absoluto, seguida de filtração em filtro de seringa de 0,45 μm . A solução produzida foi lida em espectrofotômetro UV/vis, no modelo 1650PC, marca Shimadzu, usando um comprimento de onda de $\lambda = 263 \text{ nm}$.

4.2.2.10 Estudo de Solubilidade

O estudo de solubilidade foi conduzido de acordo com o método reportado por Higuchi e Connors (1965), com modificações. Os resultados foram obtidos em triplicata a partir da adição de quantidades em excesso de PZQ em água destilada, tampão fosfato de potássio (pH 6,8 - fluido intestinal simulado), HCl 0,01 mol.g⁻¹ (pH 4,5 - fluido duodenal simulado) e 0,1 mol.g⁻¹ (fluido gástrico simulado).

As soluções foram agitadas constantemente a 100 rpm em incubadora de bancada com agitação orbital (Shaker) – modelo TE 420, marca Tecnal, e mantidas a temperatura constante

de 37°C. Após 24 horas, as amostras foram filtradas em membranas de 0,45 µm e analisadas no espectrofotômetro UV- 1650PC - Shimadzu a $\lambda = 263$ nm.

O fluido gástrico simulado (pH 1,2), o fluido duodenal simulado (pH 4,5) e o fluido intestinal simulado (pH 6,8), todos sem enzimas, foram preparados de acordo com a Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010).

4.2.2.11. Estudo do perfil de dissolução

O perfil de dissolução foi realizado utilizando um dissolutor (Nova ética® 299) e o aparato II da USP (pá).

As amostras equivalentes a 20mg de PZQ foram submetidas à dissolução no interior de cápsulas de gelatina e mantidas nas seguintes condições: rotação de 50 rpm, temperatura de banho de $37 \pm 0,5$ °C, meio fluido gástrico simulado (HCl 0,1 M – pH 1,2), duração de 60 minutos. Alíquotas de 5 mL foram retiradas em intervalos de tempo predeterminado (no intervalo de 5 a 60 minutos), filtradas em filtros de seringa de 0,45 µm e analisadas no espectrofotômetro UV (UV- 1650PC - Shimadzu®) a $\lambda = 263$ nm.

O ensaio foi realizado em triplicata e conduzido de acordo com Cugovcan et al., (2017) com modificações. A eficiência de dissolução após 60 min (DE60 min), definida como a área sob a curva de dissolução até 60 min, expressa como uma porcentagem da área do retângulo descrita por 100% de dissolução no mesmo tempo (DOIPHODE et al.,2008) foi calculada de acordo com a Equação 2:

$$DE_{60\ min} = \frac{\int_0^t Q dt}{Q_{100\%} \times t} \times 100$$

Q: porcentagem dissolvida do PZQ;

t: correspondente tempo de dissolução.

4.2.2.12 Estudo de estabilidade

O PZQ e o PZQ-XA foram submetidos a testes de estabilidade acelerada. As amostras foram armazenadas a 40 ± 2 ° C / $75 \pm 5\%$ de umidade relativa em frascos abertos por três meses, utilizando uma estufa de secagem (câmara de estabilidade adaptada).

A degradação térmica forçada foi realizada expondo as amostras em estufa a 60 °C, 80 ° C, 100 ° C e 200 ° C. Em períodos pré-selecionados (tempo inicial e 24h de exposição), as

amostras foram retiradas e o teor de cada amostra foi determinado em espectrofotômetro UV-1650PC-Schimadzu em $\lambda=263$ nm.

Ademais, foi realizado a difração de raios X em pó de PZQ-XA para determinar sua capacidade de retorno à forma inicial.

Todos os ensaios foram realizados em triplicata.

4.2.3 Análise estatística

Todos os resultados foram expressos como média $\pm$ DP e analisados por ANOVA de uma via, seguida pelo teste de Tukey. O valor de $P < 0,05$ foi significativo.

4.2.4 Estudos empíricos

As estrutura dos conformadores e do PZQ foram desenhadas usando Marvin 18.10.0, 2018, ChemAxon (<http://www.chemaxon.com>), geradas o 3D e salvas no formato “.mol”.

Otimizações geométricas e pesquisas conformacionais foram realizadas usando o Spartan for Windows 10.0 (Wavefunction, Irvine, CA, EUA). A geometria da estrutura química de cada conformador juntamente com o PZQ foi inicialmente otimizada com um campo de força do Campo de Força Molecular da Merck® (HALGREN, 1996).

Ademais, foi construído o cocrystal com proporção molar 1:1 entre o PZQ e cada conformador e uma nova otimização geométrica foi realizada com base no método semi-empírico, modelo Austin 1(AM1) (DEWAR et al., 1985).

Após a otimização e minimização do cocrystal, foram analisadas as possíveis interações entre cada conformador e PZQ no cocrystal. Depois disso, o cocrystal foi submetido a nova análise com base no método semi-empírico AM1 selecionando IR para cálculo das frequências vibracionais e intensidades de infravermelho juntamente com os modos vibracionais correspondentes e cálculo das propriedades termodinâmicas, e QSAR para cálculo de descritores baseados na superfície de densidade de elétrons, o mapa de potencial eletrostático e o mapa de potencial de ionização local, bem como a polarizabilidade e logP (estimado de acordo com o método de Ghose, Pritchett, Crippen (ARUP; CRIPPEN, 1988)).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 CARACTERIZAÇÃO DAS AMOSTRAS ROTA-EVAPORADAS

5.1.1 Difractometria de Raios X

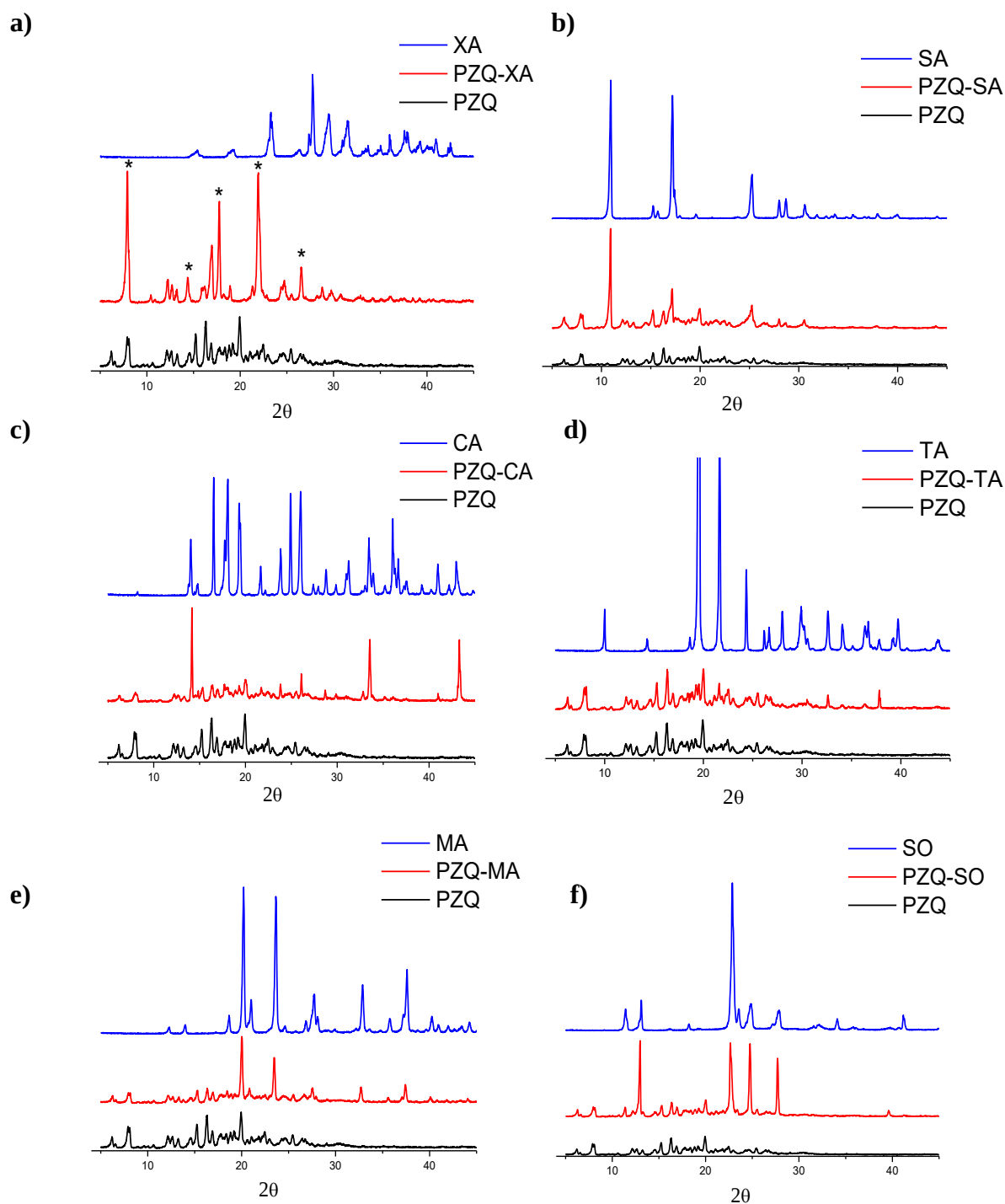
DRX é uma técnica não destrutiva essencial na caracterização preliminar de cocristais, na qual o aparecimento ou desaparecimento de novos picos nos padrões difratométricos em comparação com componentes individuais confirma uma alteração na fase cristalina e indica uma potencial formação de um cocrystal (JANG et al., 2016; YANG et al., 2018; ROMERO et al., 2019). A análise do padrão DRX do PZQ (Figura 17) revelou a natureza cristalina do fármaco, com dois picos de espalhamento duplo em valores 2θ de 6,7-8,5 ° e picos de alta intensidade em 4,01 °; 15,42 °; 16,74 ° e 20,09 °, bem como vários picos secundários, confirmando a presença da mistura racêmica do PZQ na amostra (EL-ARINI et al., 1998; TRASTULLO et al., 2015).

De acordo com a Figura 17 (a), apenas o PZQ-XA apresentou picos de difração diferentes em relação aos componentes individuais, com valores em 2θ de 7,79°; 14,39°; 17,76°; 22,04 ° e 26,62 °, sugerindo uma alteração na fase cristalina do PZQ. Resultados semelhantes foram encontrados por Lara-Espinhosa et al., (2013) ao produzir um cocrystal de PZQ com XA obtido por moagem assistida com solvente na proporção de 1: 1. Entretanto, os autores encontraram um perfil de difração diferente do encontrado no presente trabalho, sugerindo a formação de uma nova estrutura cristalina a partir do PZQ e do XA. A hipótese da formação de um cocrystal de PZQ é uma das possibilidades, uma vez que essa técnica isolada não é suficiente para afirmar a formação dessa fase cristalina.

As demais amostras (Figura 17 (b), (c), (d) e (e)) não apresentaram diferenças nos picos de difração, indicando, assim, a ausência de uma nova fase cristalina após o processo de evaporação (HASA; JONES et al., 2017; LIU et al., 2019). Esses dados não corroboram com os encontrados por Cugovcan et al., (2017) que obtiveram cocristais de PZQ com TA, SA e MA como conformador. No entanto, eles usaram o processo de moagem assistida por solvente, distinta da efetuada neste estudo.

Nesse contexto, podemos sugerir fortemente que o método empregado no presente estudo interferiu na obtenção do cocrystal, sendo capaz de formar cocrystal de PZQ apenas com o XA, apesar das alterações físico-químicas visualizadas em PZQ-SA e PZA-CA, que serão discutidas nas sessões seguintes.

Figura 17- PDRX de PZQ-XA (a), PZQ-SA (b), PZQ-CA (c); PZQ-TA (d), PZQ-MA (e); PZQ-SO (f).



* Novos picos de difração no cocrystal.

Fonte: Autoria Própria.

O PZQ-CA resultou em um sistema líquido, viscoso e de coloração salmão-rosa (Figura 18). Resultados semelhantes foram evidenciados por Keramatnia et al., (2016) que ao tentar obter cocristal de cetoconazol com CA nas proporções molares de 1:1; 1:1,5 e 1:5, por meio da evaporação completa do solvente sob pressão reduzida, obtiveram após a secagem do solvente, um líquido viscoso colorido em todas as amostras. Segundo os autores, esses resultados sugerem a formação de um líquido iônico, uma vez que a conversão de uma solução límpida em um composto colorido após a evaporação do solvente é um fenômeno comum na síntese de líquidos iônicos a base de IFA (FERRAZ et al., 2012; SHADID et al., 2015).

Keramatnia et al. (2016) sugerem que a formação de líquido iônico em seu trabalho pode ter ocorrido devido a dois mecanismos possíveis: o processo de deliquescência em que um composto químico absorve líquido e forma uma solução e a formação de sal no estado líquido, uma vez que o anel imidazol do cetoconazol é um veículo comum para a preparação de líquidos iônicos por ser facilmente ionizado, atuando como um cátion no processo. No entanto, o PZQ não contém grupos funcionais que ionizam facilmente. Assim, o mecanismo envolvido pode estar relacionado ao processo de deliquescência da nova estrutura a temperatura ambiente (LIU et al., 2006; LARA-ESPINHOSA et al., GUGLIELMO et al., 2014).

Figura 18- Fotografia do PZQ-CA após a evaporação do solvente.

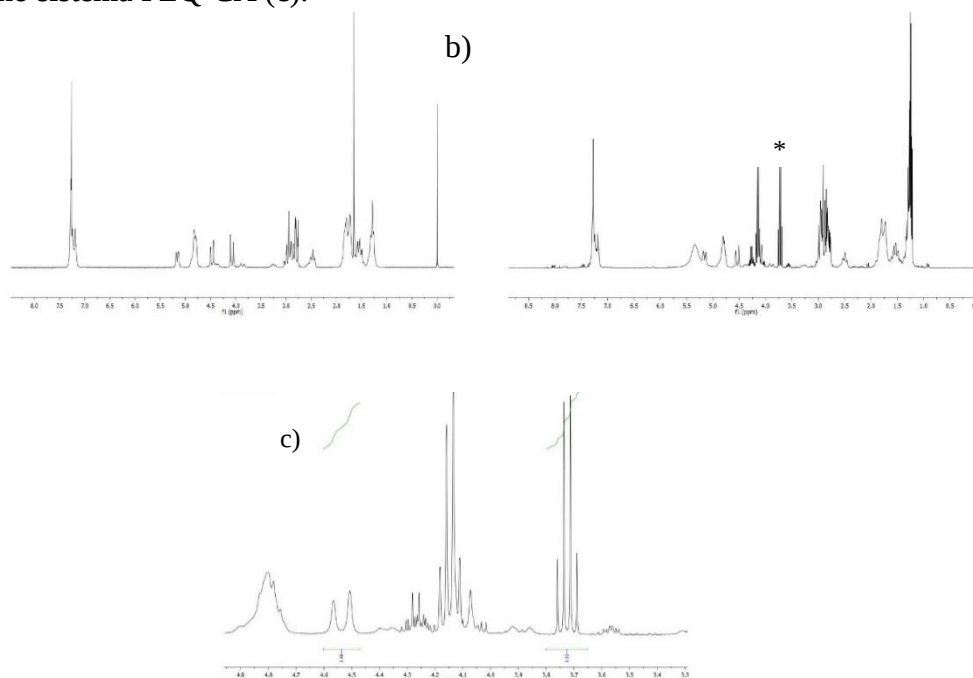


Fonte: Autoria própria.

A hipótese da ocorrência do processo de deliquescência pode ser fundamentada pelo espectro ^1H RMN do PZQ-CA (Figura 19), em que foi encontrada a presença de etanol após o processo de evaporação. No entanto, podemos ver um sinal em torno de 4,15 ppm que não está presente no PZQ nem no CA e pode ser atribuído aos produtos de degradação da amostra, que resultaram na alteração da coloração da amostra final. Dessa forma, não podemos concluir fortemente se o PZQ-CA é um líquido iônico ou apenas um sistema instável que não pôde ser seco usando a evaporação do solvente. Ademais, com base nesses achados, deduz-se que o

método de obtenção facilitou o fenômeno encontrado em ambos os trabalhos utilizando CA como conformador, pois há relatos na literatura sobre a formação de cocristais, incluindo o PZQ, usando CA como formador. No entanto, eles foram obtidos por outras técnicas, como moagem assistida por solvente e por moinho de bolas (DENG et al., 2017; CUGOVCAN et al., 2017).

Figura 19- ^1H RMN de PZQ (a), PZQ-CA (b) e integração do sinal do PZQ com o sinal de etanol no sistema PZQ-CA (c).



Os asteriscos (*) denotam o sinal do etanol.

Fonte: Autoria Própria.

5.1.2 Análise Térmica

De acordo com Karagianni et al., (2018), os cocristais exibem propriedades físico-químicas diferentes dos componentes individuais, incluindo o ponto de fusão. O DSC é uma técnica comum que pode ser usada para avaliar o comportamento térmico dos cocristais. Em geral, um único ponto de fusão é visualizado e, na maioria dos casos, o cocrystal formado tem um ponto de fusão intermediário e diferente em comparação com os componentes individuais (CHOW et al., 2012; HUANG et al., 2014; SWAPNA et al., 2014; ALLU et al., 2017; DENG et al., 2017; SARMAH et al., 2017).

As curvas calorimétricas do PZQ e das amostras rotaevaporadas estão expostas na Figura 20. Verifica-se que o PZQ puro mostrou pico de fusão endotérmico (143,87 °C) com *Tonset* (141,23 °C) e valores de entalpia de fusão (ΔH 98,31 J.g⁻¹) característicos do PZQ racêmico (EL-ARINI et al., 1998; LIU et al., 2006; TRANSTULLO et al., 2015).

A curva DSC de PZQ-XA (Figura 20(b)) mostrou um perfil térmico diferente em relação aos componentes individuais, apresentando um único pico de fusão na faixa de 157-165 °C. Além disso, o processo de fusão das amostras rotaevaporadas foi caracterizado pela entalpia da fusão (Tabela 6) e pôde-se encontrar uma entalpia diferente e maior em PZQ-XA, indicando uma interação entre os componentes que resultou em um sistema mais estável com $\Delta H_{\text{fusão}}$ 148.30 Jg⁻¹. Esses dados corroboram com Elder et al., (2013); Ferreira et al. (2019) e sugerem a formação de um cocrystal.

De acordo com a Figura 20 (h), o PZQ-MA apesar de não apresentar modificações nos picos de difração (Figura 17(e)) apresenta interação entre os componentes, caracterizada pelo pico único de fusão (132,16 °C) com entalpia de fusão de 82,14 Jg⁻¹. Porém, essa interação é sugestiva de interação física, pois não foram evidenciadas modificações químicas (Seção 5.1.3). De maneira semelhante, o PZQ-SO (Figura 20 (l)) apresentou um único pico endotérmico amplo em 121,53 °C ($\Delta H_{\text{Fusão}}$ 89,53 J.g⁻¹), possivelmente relacionado à fusão da mistura, além de ser indicativo de uma interação física entre os constituintes, uma vez que não apresentou o somatório dos picos isolados dos constituintes.

As curvas calorimétricas do PZQ-TA são mostradas na Figura 20 (j). A amostra apresentou dois eventos endotérmicos: o primeiro em 143,04 °C com entalpia de fusão de 66,25 Jg⁻¹ e o segundo em 209,87 °C com entalpia de fusão de 73,40 Jg⁻¹. O primeiro possivelmente está relacionado com a fusão do PZQ (143,87 °C e $\Delta H_{\text{melting}}$ 98,31 Jg⁻¹) e o segundo evento pode estar relacionado ao adiamento da fusão do conformador (175,21 °C e $\Delta H_{\text{melting}}$ 175,38 Jg⁻¹) ou ao processo de decomposição da amostra. Porém, de acordo com as curvas DTG (Figura

20 (k)), pode-se concluir que o segundo evento corresponde, de fato, ao processo de decomposição, uma vez que os eventos de mudança de fase não são acompanhados por perda de massa, e esse evento mostrou uma perda de massa de 68,35%.

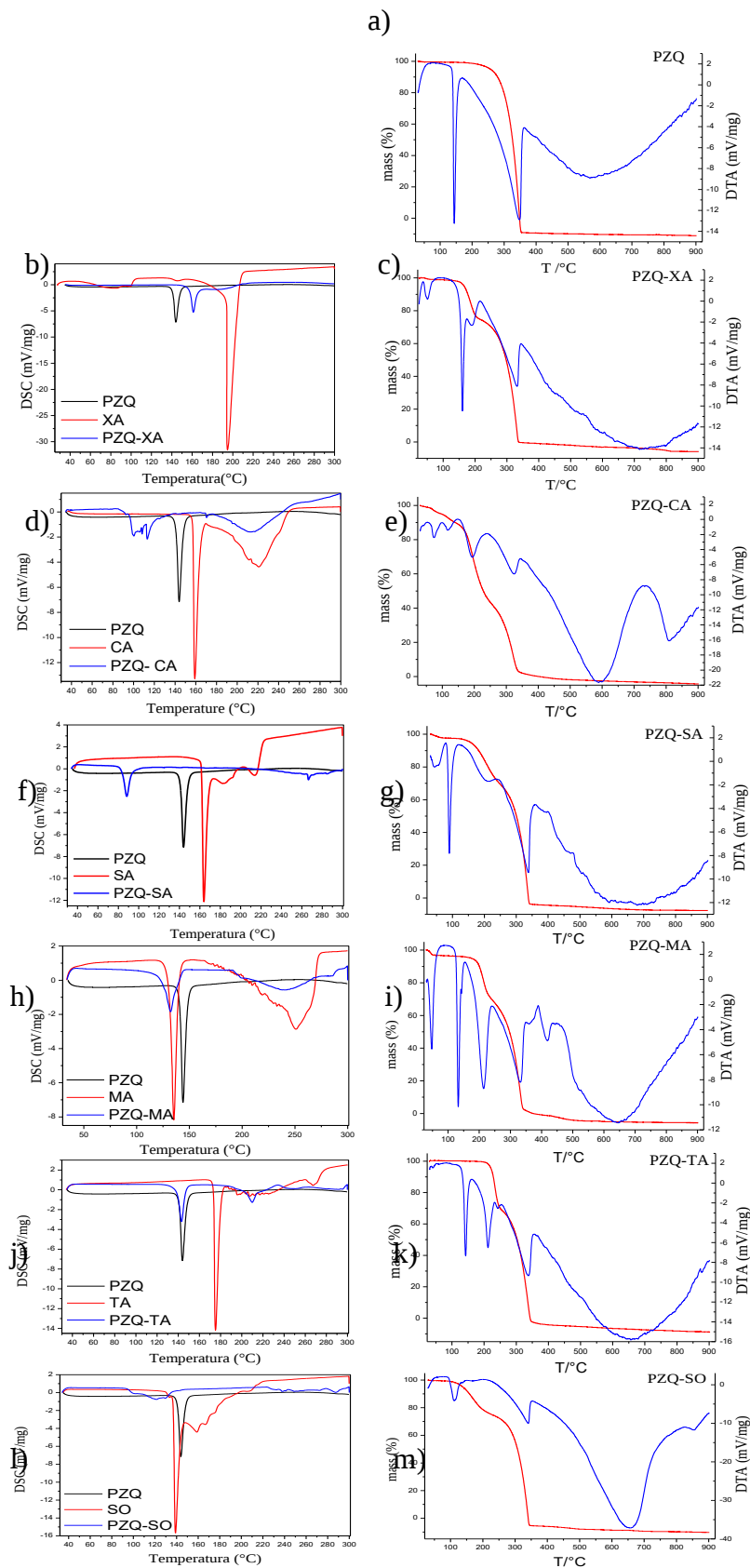
O PZQ-CA (Figura 20 (d)) apresenta dois eventos endotérmicos: o primeiro em 113,13 °C representado por um pico amplo com baixa entalpia ($30,33 \text{ Jg}^{-1}$), possivelmente relacionado à liberação do solvente, e o segundo em 213,42 °C, relacionado à decomposição da amostra. Perfil calorimétrico semelhante foi observado nos líquidos iônicos formados por Keramatnia et al., (2016) a partir de CA e TA e no líquido iônico da ampicilina relatado por Ferraz et al. (2012).

A Figura 20 também mostra as curvas DTG e a Tabela 7 mostra os dados termogravimétricos do PZQ e das amostras rotaevaporadas. Verifica-se que os dados DTG confirmam os dados DSC em todas as amostras. Ademais, O PZQ mostrou um único estágio de perda de massa, com valor de 100% após 200 °C. De acordo com Júnior-Ramos et al. (2018), esse perfil TGA é típico do processo de volatilização da molécula, uma vez que não há produtos de degradação.

De acordo com as curvas termogravimétricas, todas as amostras apresentaram perfil TGA semelhante, exceto PZQ-SA e PZQ-CA. No entanto, esse perfil é diferente do PZQ puro. O PZQ-SA (Figura 20f) apresentou três etapas de perda de massa, apresentando maior decomposição em 300 °C, com valor de 70,61%. O PZQ-CA (Figura 20g) apresentou quatro etapas de decomposição, apresentando maior perda de massa em 230,38 °C, com valor de 36,25%. Esses achados indicam uma menor estabilidade térmica nessas amostras, corroborando com os dados dos estudos empíricos (ver Seção 5.3).

As demais amostras (PZQ-XA, PZQ-TA, PZQ-MA e PZQ-SO) apresentaram duas etapas de perda de massa, tendo a segunda como a principal, uma vez que apresentou maior perda de massa em aproximadamente 239 °C- 346°C, com valor em torno de 70%. Essa perda de massa pode ser atribuída à destruição das ligações de hidrogênio nas amostras rotaevaporadas e à sublimação dos coformadores. Esses achados também foram encontrados por Yang et al., (2018) nas curvas TGA do cocrystal de felodipina com ácido glutâmico. Além disso, esse perfil semelhante pode estar ocorrendo devido aos conformadores utilizados serem ácidos dicarboxílicos.

Figura 20- Curvas DSC e DTG de PZQ, PZQ-XA, PZQ-MA, PZQ-SO, PZQ-CA, PZQ-TA e PZQ-SA.



Fonte: Autoria própria.

Tabela 7- Dados DSC do PZQ e das amostras rotaevapotadas na razão de aquecimento 10 °C.min-1.

Amostras	T_{onset} °C	°T_{peak} °C	°T_{endset} °C	Entalpia (J.g⁻¹)
PZQ	141,23	143,87	148,25	98,31
PZQ-XA	157,87	161,26	164,99	148,32
PZQ-MA	125,57	132,16	139,15	82,14
PZQ-TA				
1º evento	139,17	143,04	146,98	66,25
2º evento	202,96	209,87	215,48	73,40
PZQ-SO	94,80	121,53	135,15	89,53
PZQ-SA	83,03	88,25	93,01	60,01
PZQ-CA				
1º evento	116,04	113,13	134,93	30,33
2º evento	191,79	213,42	240,70	18,00

Fonte: Autoria própria.

De acordo com a Figura 20 (f), o PZQ-SA apresentou um pico de fusão menor (88,25 ° C / $\Delta_{\text{Fusão}}$ 60,01 Jg⁻¹) do que os constituintes isolados (PZQ: 143,87 ° C / $\Delta_{\text{Fusão}}$: 95,50 Jg⁻¹; SA: 163,92 ° C / $\Delta_{\text{Fusão}}$: 149,73 Jg⁻¹), caracterizando uma mistura eutética (CHERUKUVADA; ROW, 2014; CHADHA et al., 2017).

Em um conjunto de composições testes para obtenção de cocristais, quando a combinação dos constituintes exibe ponto de fusão maior ou intermediário em comparação aos constituintes isolados, pode-se concluir que houve formação de cocrystal. Porém, podem ocorrer situações em que a combinação resulte em um baixo ponto de fusão sem distinções difratográficas e espectrais, o que leva a um dilema sobre a real definição do sólido formado, se consiste em um eutético definitivo ou um cocrystal não resolvido (CHERUKUVADA; ROW, 2014). Assim, o diagrama de fases binárias (Figura 21(a), (b)) foi obtido a partir dos dados calorimétricos (temperatura de fusão) das amostras em diferentes proporções, a fim de verificar se houve a formação de um cocrystal não resolvido ou de um eutético definitivo. De acordo com Cherukuvada; Row (2014), quando a amostra é um cocrystal, assume a forma W no diagrama de fases binárias e, quando corresponde a um eutético, assume a forma V. Dessa forma, verifica-se que após o processo de obtenção, houve a formação de um novo sólido, uma mistura eutética (Figura 21b).

Tabela 8- Dados termogravimétricos da perda de massa do PZQ e das amostras rotaevaporadas na razão de aquecimento 10 °C.min-1.

Amostras	T_{onset} (°C)	T_{endset} (°C)	Perda de massa ($\Delta m\%$)	Produtos não- degradáveis (%)
PZQ				
Etapa única	228,94	353,29	100,00	0
PZQ-XA				7,99
1ª etapa	158,33	202,90	19,99	
2ª etapa	239,21	336,63	72,02	
PZQ-MA				15,79
1ª etapa	185,80	230,50	21,79	
2ª etapa	260,14	340,87	62,42	
PZQ-TA				4,59
1ª etapa	205,13	244,85	27,06	
2ª etapa	267,22	346,21	68,35	
PZQ-SO				3,66
1ª etapa	124,20	203,11	19,05	
2ª etapa	251,45	344,50	77,29	
PZQ-SA				6,44
1ª etapa	31,27	78,24	2,30	
2ª etapa	146,63	234,17	22,95	
3ª etapa	260,16	342,23	70,61	
PZQ-CA				8,69
1ª etapa	37,40	163,77	12,79	
2ª etapa	168,33	230,38	36,25	
3ª etapa	236,77	280,11	11,05	
4ª etapa	281,48	334,40	31,22	

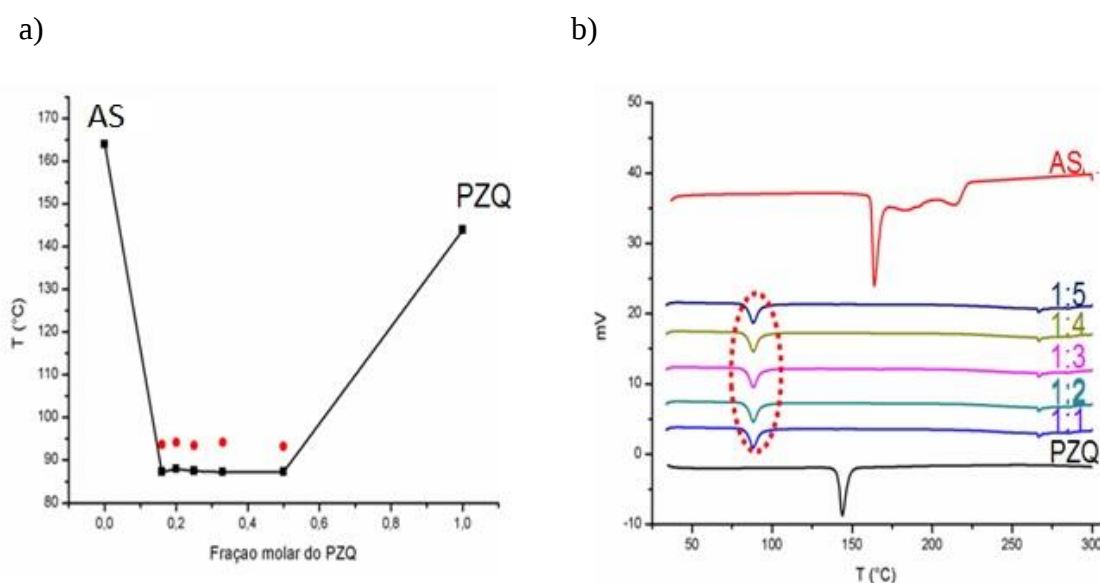
Legenda: ^a T_{onset}/ °C and T_{end}/ °C se refere a temperature que inicia e termina cada etapa de decomposição

^b $\Delta m\%$ = %m_{final} - %m_{inicial} representa a porcentagem de perda de massa em cada etapa de decomposição.

Fonte: Autoria Própria.

Chadha et al. (2017) obtiveram, por meio da moagem assistida com solvente, misturas eutéticas da hisperidina com todos os coformadores utilizados: teofilina, adenina, ácido gálico e teobromina. A confirmação do tipo de amostra se deu por meio do diagrama de fases binário. Cherukuvada; Row (2014) obtiveram, por meio da moagem, mistura eutética e cocristais da Isoniazida ao mudar o coformador. O cocrystal foi obtido ao usar o ácido succínico e a mistura eutética foi obtida com ácido succinâmídico. Ambas as amostras apresentaram ponto de fusão inferior aos constituintes separados e sua investigação a respeito da real fase formada foi identificada por meio do diagrama de fases binário, como ocorreu nesse trabalho.

Figura 21- Diagrama binário de fases do eutético baseado em DCS análises de diferentes proporções molares de PZQ e SA.



Legenda: Diagrama de fase binária do sistema praziquantel-ácido salicílico exibe um padrão de tipo V característico de um cocrystal. Pontos Solidus são mostrados como círculos preenchidos pretos e pontos liquidus como pontos vermelhos.

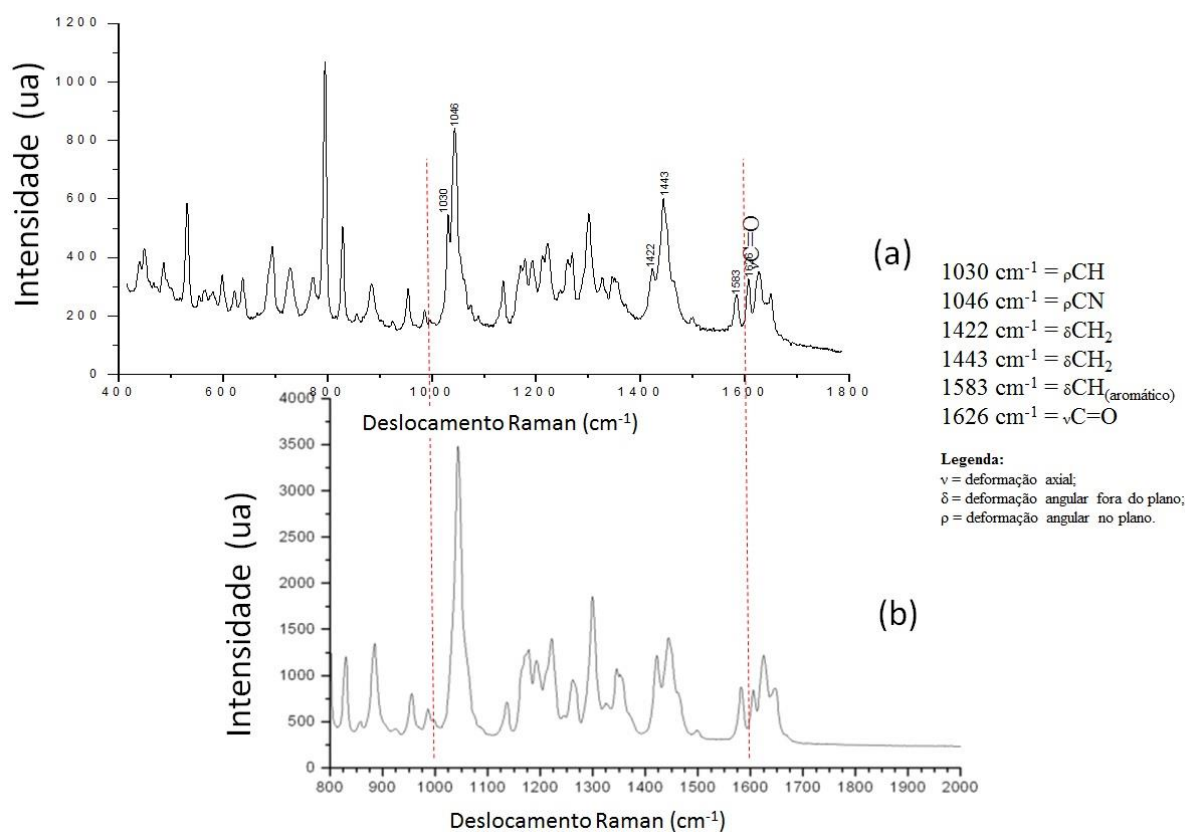
Fonte: Autoria própria.

5.1.3 Caracterização Vibracional

Por meio da comparação dos espectros vibracionais do estado sólido do PZQ, dos conformadores e das amostras rotaevaporadas é possível encontrar evidências espectrais que possam sugerir se uma nova forma sólida foi formada (ZENG et al., 2017; RANJAN et al., 2017; PUTRA et al., 2017). As análises vibracionais neste estudo foram realizadas através das técnicas de espectroscopia de espalhamento Raman e espectroscopia de absorção no infravermelho, as quais resultam em informações espectrais similares ou complementares.

O espectro de espalhamento Raman do PZQ pode ser observado na Figura 22a, bem como um dos espectros experimentais observados na literatura correspondentes à mistura racêmica do PZQ cristalino (Fig. 22b). Como esperado, o espectro vibracional Raman do PZQ utilizado apresenta as bandas de espalhamento já assinaladas por diferentes autores na literatura (BORREGO-SANCHÉZ et al, 2017]. As principais bandas espectrais encontram-se descritas na Figura 22 e relacionam-se aos modos vibracionais $\nu\text{C}=\text{O}$, νCH e νCN .

Figura 22- Espectro de espalhamento Raman do PZQ cristalino utilizado no presente estudo (a) e, para comparação, um espectro de PZQ da literatura (b) [Borrego-Sánchez et al, 2017]. Algumas das frequências mais relevantes estão destacadas.



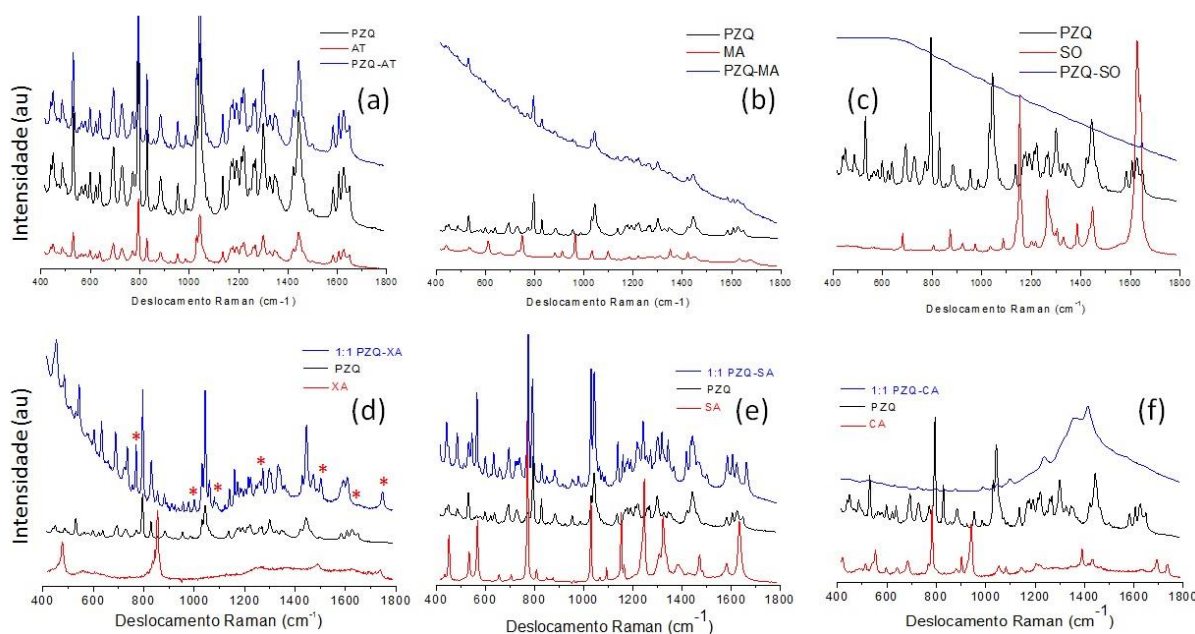
Fonte: Autoria própria.

Os espectros de todas as misturas binárias, apresentam-se condensados na Figura 23. Observa-se que o espectro dos compostos PZQ-MA e PZQ-SA representam o somatório das bandas observadas em ambos componentes isolados. O espectro do PZQ-CA evidencia um

alargamento extensivo que torna as bandas indefinidas e sugere-se que isto é um reflexo do produto final deste composto, que se apresenta na forma líquida. A análise das misturas PZQ-MA e PZQ-SO também não resultaram evidências claras, pois a linha de base aumentada, característica quando ocorre outro fenômeno óptico durante a interação da luz com as amostras, tais como fluorescência ou espalhamento difuso.

Por outro lado, a análise dos espectros relacionados ao produto PZQ-XA evidencia mudanças espectrais em bandas relacionadas às prováveis associações resultantes da nova configuração cristalina.

Figura 23- Espectros de espalhamento Raman do PZQ, dos coformadores e dos compostos binários PZQ-AT (a), PZQ-MA (b), PZQ-SO (c), PZQ-XA (d), PZQ-SA (e), PZQ-CA (f). Asteriscos vermelhos indicam novas frequências vibracionais observadas.



Fonte: Autoria própria.

Os espectros FTIR dos componentes individuais e das amostras rotaevaporadas são mostrados na Figura 24 e as bandas IR relevantes para PZQ e os correspondentes conformadores estão resumidas na Tabela 8. Os picos característicos do PZQ e dos conformes estão de acordo com os observados na literatura (CUGOVCAN et al., 2017; LARA-ESPINHOSA, et al., 2013; BAK et al., 2007).

A banda amida I, que envolve principalmente as vibrações de estiramento da carbonila dos grupos amida, característica de dois grupos C = O no PZQ, foi registrada em 1647 cm^{-1} e 1624 cm^{-1} , estando em consonância com os espectros IR dos cocristais de PZQ obtidos por Lara-Espinhosa, et al., 2013. Ademais, a última carbonila pode ser atribuída a um grupo carbonil mais rígido do anel piperazínico (CUGOVCAN et al., 2017).

De acordo com os espectros IR apresentados na Figura 24, verifica-se que essas duas bandas foram deslocadas para números de onda menores nos espectros 24(a), 24(b) e 24(c) (para 1590 cm^{-1} , 1617 cm^{-1} e 1599 cm^{-1} , respectivamente), sugerindo a interação entre a molécula de PZQ com os ácidos carboxílicos XA, SA e CA. Essa hipótese pode ser explicada pelo fato de que a formação de ligações de hidrogênio entre o PZQ e os coformadores citados acima resulta na redução da energia necessária para o alongamento das ligações C = O no PZQ. Como as duas bandas no espectro de PZQ foram deslocadas, e apenas uma banda mais ampla é perceptível nos espectros (a), (b) e (c) (Figura 24) é razoável supor que ambos os grupos carbonila estejam envolvidos na formação de ligações H.

Entretanto, a mudança da banda de 1689 cm^{-1} para 1725 cm^{-1} atribuída à C = O do XA (Figura 24 (a)) sugere a formação de novas ligações de hidrogênio e a incorporação do ácido carboxílico no cocrystal formado (LARA-ESPINHOSA, et al., 2013). De acordo com Weyna et al., (2009) e Lara-Espinhosa et al., (2013), essa mudança indica que energias maiores são necessárias para o estiramento das ligações C=O quando os formadores de cocristais são introduzidos em cocristais, resultando na formação de ligações de hidrogênio mais fracas e a formação de uma nova fase cristalina do tipo cocrystal. Embora esse fato também tenha sido visualizado no SA, a fase cristalina formada no PZQ-SA corresponde a uma mistura eutética, como observado pela análise das curvas termoanalíticas.

De acordo com os espectros apresentados nas Figuras 24 (d), 25(e) e 25 (f), não foi evidenciada a formação de novas ligações ou modificações das existentes em PZQ-MA, PZQ-TA e PZQ-SO, pois houve apenas uma superposição dos espectros IR dos componentes individuais.

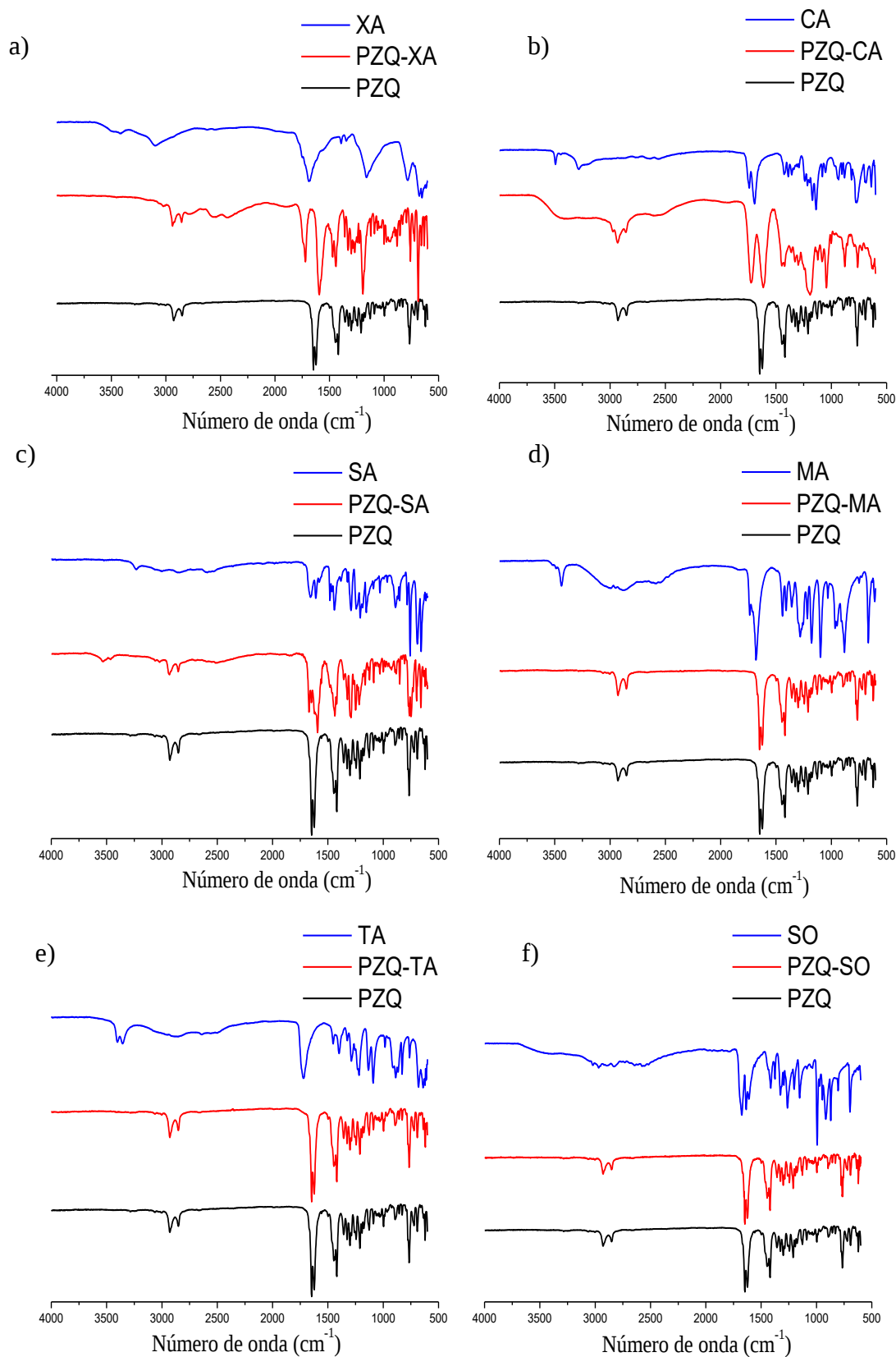
Tabela 9- Bandas relevantes no espectro de absorção no infravermelho (*) do PZQ, PZQ-MA, PZQ-TA, PZQ-SO, PZQ-SA, PZQ-CA, PZQ-XA e os respectivos conformadores.

Amostras	PZQ $\nu\text{C=O}$ (Amida I) (cm^{-1})	Cocrystal $\nu\text{C=O}$ (Amida I) (cm^{-1})	Coformador $\nu\text{C=O}$ (COOH) (cm^{-1})	Cocrystal $\nu\text{C=O}$ (COOH) (cm^{-1})
PZQ	1647/1624	-	-	-
PZQ-MA		1624	1737/1681	-
PZQ-TA		1625	1733/1720	-
PZQ-SO		1624	1674	1675
PZQ-SA		1599	1658	1680
PZQ-CA		1617	1747/1741/1693	1734
PZQ-XA		1590	1689	1725

Legenda: (*) (LARA-ESPINHOSA et al., 2013).

Fonte: Autoria própria.

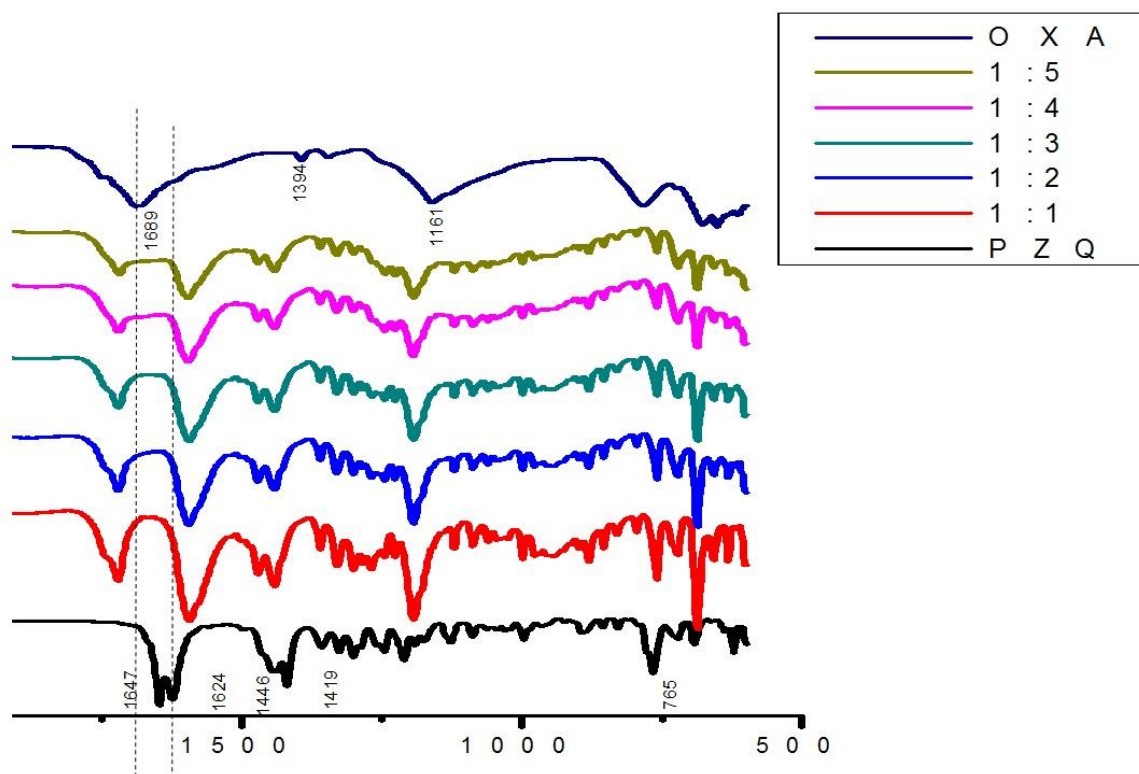
Figura 24- Espectro de absorção no infravermelho do PZQ, dos coformadores isolados e dos produtos resultantes das combinações 1:1 de PZQ-XA (a), PZQ-CA (b), PZQ-SA (c), PZQ-



Fonte: Autoria própria.

Para uma averiguação destas alterações foi realizado o monitoramento desta região espectral com a mudança da razão composicional dos componentes PZQ e XA no composto final. A Figura 25 mostra em detalhes a modificação espectral das composições. Observa-se que os picos referentes às carbonilas do PZQ moveram-se para frequências mais baixas, como esperado, diante da associação por ponte de H com as hidroxilas do XA, as quais diminuem a força da ligação C=O. Por outro lado, uma das carbonilas do Ac Oxálico pode interagir com um dos hidrogênios da cadeia carbônica e com o hidrogênio do anel aromático, fortalecendo a ligação e levando a frequência originalmente observada em 1689 cm^{-1} para valores maiores. Observa-se também que com o aumento da proporção de PZQ:XA ocorre um aumento na resolução das bandas relativas às carbonilas do XA, devido a interação de uma das carbonilas com um hidrogênio da cadeia carbônica e com um hidrogênio do anel aromático do PZQ.

Figura 25- Espectros de absorção no infravermelho dos componentes individuais PZQ e XA e seus compostos resultantes de diferentes proporções molares dos componentes.



Fonte: Autoria própria.

5.2. ESTUDOS DE SIMULAÇÃO COMPUTACIONAL

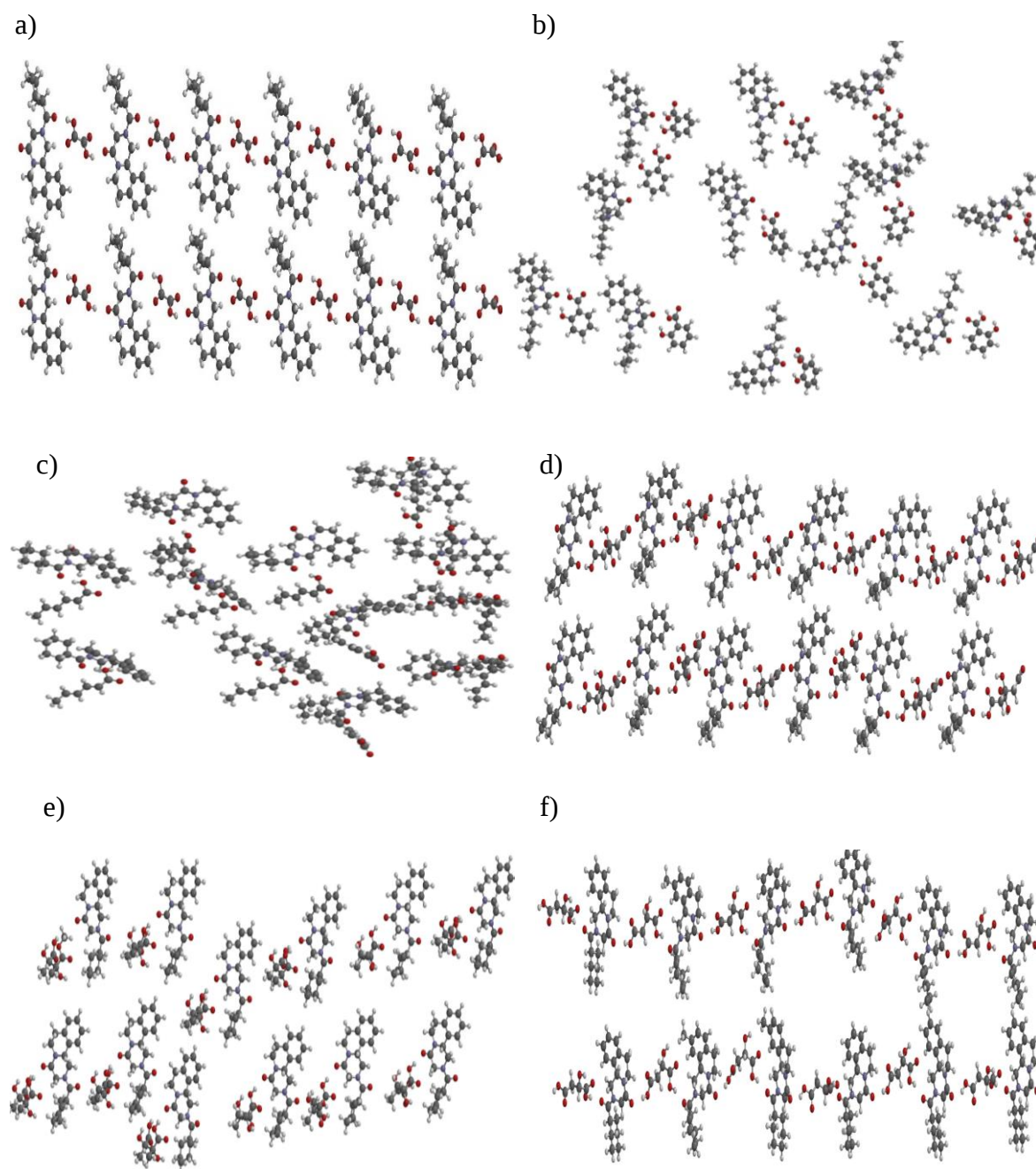
PZQ é uma molécula lipofílica com dois grupos amida capazes de formar interações confiáveis de ligação de hidrogênio. No entanto, segundo Espinhosa-Lara et al., (2013) apenas os átomos de oxigênio podem funcionar como aceptores de ligações de hidrogênio, porque o par de elétrons livres dos átomos de nitrogênio está envolvido no deslocamento dos π -elétrons.

As moléculas de PZQ são ainda conectadas através de um *sinton* homodimérico de ponte dupla, consistindo em interações formadas entre os grupos carbonila e os hidrogênios NCH₂ do anel piperazídico. Ademais, pode-se sugerir que a formação de *sintons* heterodiméricos de dupla ponte com ácidos carboxílicos é característica nos cocristais de PZQ, uma vez que foi observada em quase todos os cocristais de PZQ relatados na literatura (LARA-ESPINHOSA et al., 2013; SÁNCHEZ- GUADARRAMA et al., 2015).

Nessa perspectiva, foram realizados estudos *in silico* a fim de verificar possíveis interações entre o PZQ e os conformadores capazes de gerar cocristais. De acordo com os resultados, observou que todos os conformadores usados seriam capazes de formas cocristais com o PZQ. Entretanto, de acordo com a caracterização físico-química (Seção 5.1) apenas o XA foi capaz de formar cocrystal com PZQ utilizando a evaporação de solvente sob pressão reduzida como técnica de obtenção.

Os cocristais gerados após a otimização geométrica são mostrados na Figura 26.

Figura 26- Os cocristais gerados após otimização geométrica: PZQ-XA (a), PZQ-SA (b), PZQ-SO (c), PZQ-CA (d), PZQ-TA (e), e PZQ-MA (f).



Legenda: PZQ-XA: cocrystal de praziquantel com ácido oxálico; PZQ-SA: cocrystal de praziquantel com ácido salicílico; PZQ-SO: cocrystal de praziquantel com ácido sórbico, PZQ-CA: cocrystal de praziquantel com ácido cítrico; PZQ-TA: cocrystal de praziquantel com ácido tartárico e PZQ-MA: cocrystal de praziquantel com ácido málico.

Fonte: Autoria própria.

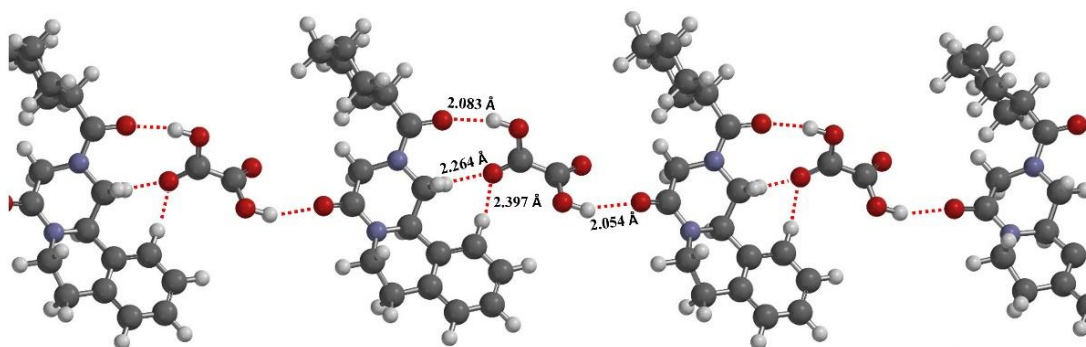
As ligações de hidrogênio são caracterizadas quando há um átomo “doador” ligado covalentemente a um átomo “receptor” eletronegativo (IUPAC, 2006). As ligações de

hidrogênio podem ocorrer entre moléculas diferentes (ligações intermoleculares) e entre uma mesma molécula (ligações intramoleculares).

Jeffrey (1997) categoriza ligações de pontes de Hidrogênio em três tipos de acordo com a distância de doador-aceitador. São elas: ligações fortes (distância de 2,2-2,5 Å); ligações moderadas (distância de 2,5-3,2 Å) e ligações fracas (distância de 3,2-4,0 Å). As ligações fortes são consideradas ligações covalentes e as demais, ligações eletrostáticas.

As interações que ocorreram entre os conformadores e os PZQ foram do tipo interações de hidrogênios, classificadas em sua maioria como interações fortes ou moderadas, com distâncias variando entre 2.054 e 2.698 Å. Na Figura 27 é possível observar as interações de hidrogênios entre o PZQ o XA no cocrystal formado. Estas interações estão em acordo com as mudanças espectrais observadas por espectroscopia vibracional (Seção 5.1.3). As interações entre o coformador XA com os grupos específicos descritos na Figura 27 resultariam nas alterações espectrais observadas.

Figura 27- Simulação das interações de hidrogênio no cocrystal gerado entre PZQ e XA.



Fonte: Autoria própria.

A estabilidade energética de cada cocrystal teórico é mostrada na Tabela 9. PZQ-XA apresentou maior estabilidade neste estudo com um valor de variação de energia de -631.38 KJ.mol⁻¹. Essa maior estabilidade pode ser explicada devido a conformação assumida pelo XA, deixando seus sítios de ligação mais expostos para interação com o PZQ, corroborando com os dados IR (Seção 5.1). O PZQ-SA foi o que mostrou uma menor estabilidade (2659.34 KJ.mol⁻¹) o que pode ser explicado devido em sua estrutura ter um anel aromático que causará repulsão eletrostática com a porção lipofílica do PZQ, dificultando boas interações e estabilidade do cocrystal. Esses dados convergem com os dados da entalpia obtido por meios das análises calorimétricas.

Tabela 10- Análise energética dos cocristais teóricos obtidos através de simulação in silico.

	PZQ-MA	PZQ-SO	PZQ-SA	PZQ-CA	PZQ-XA	PZQ-TA
Energia inicial	-	-6281.58	-9823.08	-19332.96	-	-17068.44
	14959.68				11475.72	
Energia final	-	-6781.27	-7163.74	-19831.09	-	-17351.36
	15483.86				12107.10	
ΔE (KJ.mol ⁻¹)	-524.18	-499.69	2659.34	-498.13	-631.38	-282.92
Entalpia inicial	1.6584	5.1816	4.2228	0.5604	2.2056	1.6200
Entalpia final	0.8168	4.2936	3.7921	0.4307	1.2351	0.8075
ΔH (au)	-0.8416	-0.888	-0.4307	-0.1297	-0.9705	-0.8125

Legenda: PZQ-XA: cocrystal de praziquantel com ácido oxálico; PZQ-SA: cocrystal de praziquantel com ácido salicílico; PZQ-SO: cocrystal de praziquantel com ácido sórbico, PZQ-CA: cocrystal de praziquantel com ácido cítrico; PZQ-TA: cocrystal de praziquantel com ácido tartárico e PZQ-MA: cocrystal de praziquantel com ácido málico.

Fonte: Autoria própria.

O coeficiente de partição (Log P) dos cocristais teóricos também foi determinado (Tabela 10). O Log P mede quão hidrofóbica ou hidrofílica é uma substância química, tendo sua importância por estimar a distribuição das drogas dentro do corpo.

Dessa forma, fármacos hidrofílicos serão encontrados principalmente em regiões mais aquosas, acarretando uma eliminação mais rápida, comprometendo a biodisponibilidade e ação esperada da droga (SHARGEL et al., 2012), enquanto os fármacos hidrofóbicos são distribuídos para áreas hidrofóbicas. Estes, tendem a ultrapassar com facilidade as bicamadas lipídicas das células, refletindo um melhor perfil farmacológico para a droga (SHARGEL et al., 2012; BARREIRO et al., 2008).

Fármacos que possuem o Log P na faixa de 1 a 3 indica uma lipofilicidade ótima, ou seja, as drogas são capazes de expressar requisitos farmacocinéticos e farmacodinâmicos ideais para substâncias administradas via oral. Entretanto, o aumento da lipofilicidade leva a progressiva diminuição da absorção oral (BARREIRO et al., 2008).

Nesta perspectiva, o cocrystal que mais se aproxima da faixa ideal do Log P é o PZQ-XA que apresentou um valor de 4.62. Diferentemente, PZQ-MA e PZQ-TA tiveram Log P

negativo, indicando que possuem caráter bastante hidrofílico, sendo então, rapidamente eliminados do corpo. E os cocristais PZQ-SA, PZQ-SO e PZQ-CA possuem caráter bastante lipofílico, resultando em comprometimento na absorção sistêmica.

Tabela 11- LogP dos cocristais teóricos.

	PZQ-MA	PZQ-SO	PZQ-SA	PZQ-CA	PZQ-XA	PZQ-TA
LogP	-4.05	28.57	12.74	5.35	4.62	-2.77

Fonte: Autoria própria.

5.3 ESTUDO DE SOLUBILIDADE DE SATURAÇÃO E PERFIL DE DISSOLUÇÃO

De acordo com a Tabela 11, houve um aumento na solubilidade nas amostras que mostraram alteração no estado sólido, isto é, PZQ-SA, PZQ-XA e PZQ-CA. Além disso, essas amostras apresentaram solubilidade dependente do pH, apresentando valores mais altos em pH 4,5, principalmente PZQ-XA e PZQ-CA, com valores de 463,42 mg.mL⁻¹ e 495 mg.mL⁻¹, respectivamente. Comportamento de solubilidade semelhante foi observado por Cugovcan et al. (2017) nos cocristais de PZQ.

Provavelmente, esse comportamento ocorreu devido à presença dos ácidos orgânicos utilizados que possuem vários grupos ionizáveis em sua estrutura. Os valores de pKa correspondente dos três ácidos que foram capazes de incrementarem a solubilidade do PZQ neste trabalho são: 3,13; 4,76 e 6,40 para o ácido cítrico; 1; 1,46; 2 e 4,40 para o ácido oxálico; 2,97 e 13,74 para o ácido salicílico (REDDY et al., 2009). Em pH = 1,2, quando os ácidos orgânicos são completamente não ionizados, a solubilidade de saturação do cocrystal formado é menor (Tabela 11). O aumento do pH para 4,5 leva à ionização do grupo carboxila na molécula do ácido orgânico, contribuindo para a solubilidade do produto. A ionização adicional com o aumento do pH diminui a interação entre o fármaco dissolvido e o ácido orgânico carregado e conduz à diminuição da solubilidade do produto (ADACHI et al., 2015; CUGOVCAN et al., 2017).

Entre as amostras testadas, a amostra PZQ-CA apresentou a maior solubilidade de saturação. Entretanto, o objetivo do trabalho foi alcançado, uma vez que foi obtido cocrystal de PZQ com incremento de solubilidade, fato esse, nem sempre evidenciado.

O MA e o TA apesar de possuírem boa ionização (pKa₁ = 13,40 e pKa₂ = 5,13; pKa₁ = 2,98 e pKa₂ = 174,34, respectivamente) (ADACHI et al., 2015) e serem capazes de incrementar

a solubilidade do PZQ ao formar cocristais (CUGOVCAN et al., 2017), não interferiram na solubilidade do PZQ neste trabalho, não sendo conformadores indicados para formação de cocristais do PZQ obtidos pela técnica de rotaevaporação.

Dessa forma, ao correlacionar esses dados com os dados de caracterização físico-química (*Seção 5.1*), pode-se concluir que a interação física visualizada por meio da técnica calorimétrica entre o PZQ e o MA, TA e o SO não foram suficientes para alterar a solubilidade do PZQ no produto formado e que o processo de cristalização foi ineficiente para atingir o objetivo desse trabalho.

Tabela 12- Solubilidade de saturação do PZQ e das amostras rotaevaporadas em fluido gástrico simulado (pH 1,2), fluido duodenal simulado (pH 4,5), fluido intestinal simulado (pH 6,8), meio aquoso (pH 7,2) e água destilada.

Amostras	pH 1.2	pH 4.5	pH 6.8	Água (pH = 7.0)
PZQ	104,85 ± 1,00	268,41 ± 1.40	1,22 ± 0.03	0,05 ± 0,01
PZQ-XA	193,56 ± 2,20	463,42 ± 4.50	3,41 ± 0.13	8,68 ± 0,08
PZQ-CA	168,03 ± 4,20	495,05 ± 3.50	1,78 ± 0.01	16,81 ± 0,01
PZQ-TA	105,03 ± 2,50	268,45 ± 5.20	1,21 ± 0.07	0,05 ± 0,01
PZQ-MA	104,31 ± 3,20	267,46 ± 1.20	1,22 ± 0.14	0,05 ± 0,01
PZQ-SO	92,61 ± 3,70	250,51 ± 1.00	1,28 ± 0.05	0,22 ± 0,01
PZQ-SA	181,13 ± 2,30	272,70 ± 1.30	1,27 ± 0.17	0,32 ± 0,01

Legenda: média dos valores (n=3) ± desvio padrão.

Fonte: Autoria própria.

De acordo com a Figura 28, apenas as amostras que apresentaram modificações no estado sólido aumentaram a taxa de dissolução do PZQ, corroborando com o estudo de solubilidade da saturação. A análise de variância ($P < 0,05$) revelou diferenças significativas entre as amostras, com a taxa de liberação aumentada na seguinte ordem: PZQ-CA > PZQ-SA > PZQ-XA > PZQ-MA = PZQ-SO = PZQ-TA = PZQ puro.

De acordo com os dados obtidos, o PZQ-CA apresentou uma maior solubilidade em relação ao cocrystal formado (PZQ-XA). Esse achado pode ser explicado com base na natureza da primeira amostra que corresponde a um líquido viscoso (Figura 18) e na natureza do cocrystal

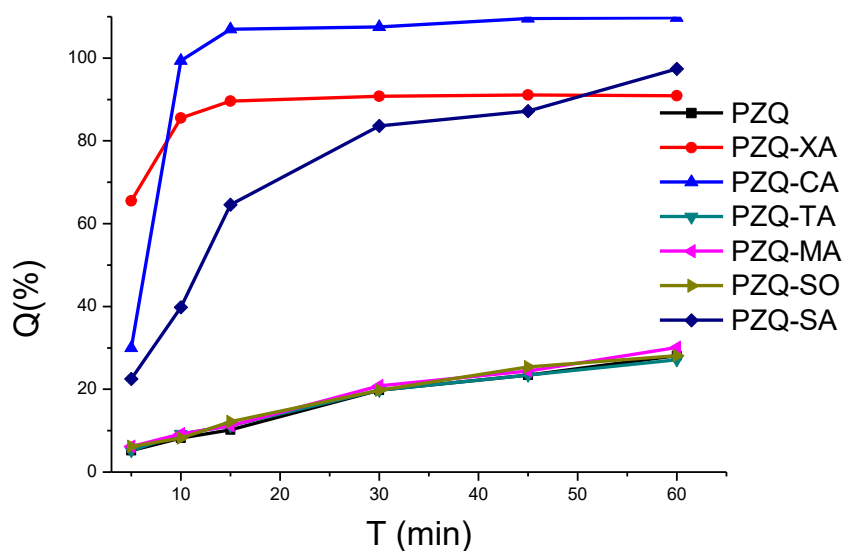
formado no qual exibe uma força maior na estrutura cristalina recém-formada estabilizada por ligações de hidrogênio.

Além disso, a estabilidade termodinâmica da rede cristalina e a solubilidade, bem como a taxa de dissolução correspondente dos cocristais formados, estão inversamente relacionadas (REDDY et al., 2009). De acordo com Rawlinson et al. (2006), é possível estabelecer uma relação entre a entalpia da fusão e o grau de cristalinidade. Eles mostraram em seu estudo que a diminuição da entalpia de fusão do ibuprofeno estava relacionada à diminuição da organização do hábito cristalino. O mesmo achado também foi visualizado por Shahzad et al. (2013) nas dispersões sólidas de artemisina.

Esses achados corroboram com os dados de entalpia de fusão encontrados para PZQ-SA (60,01 Jg⁻¹), PZQ-CA (30,33 Jg⁻¹) e PZQ-XA (148,32 Jg⁻¹) (Tabela 6), nos quais a amostra com a maior solubilidade / dissolução foi a com menor entalpia de fusão, correlacionando-se da seguinte forma: PZQ-CA > PZQ-SA > PZQ-XA (quanto à solubilidade) e PZQ-XA > PZQ-SA > PZQ-CA (quanto a entalpia de fusão). Esses dados estão de acordo com os resultados encontrados nos estudos *in silico* (Seção 5.2).

A Figura 28 mostra que, a partir de 15 minutos, PZQ-CA, PZQ-SA e PZQ-XA apresentaram maior liberação de fármacos, atingindo o platô, exceto PZQ-SA, que não atingiu o platô no tempo avaliado. Em relação à eficiência de dissolução (Tabela 12), embora o PZQ-XA tenha apresentado menor liberação de fármacos em 60 min (90,9%) do que o PZQ-SA (97,4%), a eficiência de dissolução foi maior, uma vez que este parâmetro avalia a extensão do processo de dissolução (MAESTRELLI et al., 2011). Assim, o processo de dissolução do PZQ puro é lento e incompleto no tempo estudado, contribuindo para sua baixa biodisponibilidade oral.

Figura 28- Perfil de dissolução do PZQ, PZQ-XA, PZQ-CA, PZQ-TA, PZQ-MA, PZQ-SO, e PZQ-SA em fluido gástrico simulado (pH 1.2).



Fonte: Autoria própria.

As demais amostras rotaevaporadas apresentaram ED_{60min} semelhantes ao do PZQ puro, e como pode ser observado a partir dos dados apresentados, o processo de dissolução do PZQ puro é lento e incompleto no intervalo de tempo estudado, contribuindo para sua baixa biodisponibilidade oral (DINORA et al., 2005; ZANOLLA et al., 2018).

Tabela 13- Liberação do PZQ aos 15 min (Q15Min) aos 60 min (Q60min) e Eficiência de Dissolução em 60 min (ED60 min) das amostras em fluido gástrico simulado (pH) a 37 °C.

Amostras	Q15min/%	Q60min/%	ED60min/%
PZQ	10,2	28,1	17,1
PZQ-XA	89,6	90,9	84,3
PZ-CA	107,0	109,7	96,6
PZQ-TA	11,2	27,1	17,2
PZQ-MA	11,2	30,1	18,2
PZQ-SO	12,2	28,1	18,0
PZQ-SA	64,6	97,4	70,8

Fonte: Autoria própria.

5.4 UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO DAS AMOSTRAS ROTAIEVAPORADAS

As amostras rotaevaporadas após serem obtidas foram submetidas à análise de teor do fármaco por meio da espectroscopia do UV e obtiveram valores entre 99-100% da concentração teórica (curva de calibração $y = 0,0399x - 0,0059$; $R^2=0,9996$).

Observa-se na Tabela 14 que todas as amostras apresentaram valores de teor acima de 95% e dentro dos valores de referência para teor de PZQ matéria-prima, de acordo com a Farmacopeia Brasileira (2010), uma vez que a faixa corresponde a 98,5% no mínimo e 101,0% no máximo.

Dessa forma, conclui-se que o método foi eficaz na obtenção de amostras com boa uniformidade, pois todas as amostras apresentaram teor dentro da faixa de referência.

Tabela 14- Valores encontrados para o teor de PZQ nos sistemas obtidos por rotaevaporação.

Amostras	Proporção molar	Concentração teórica ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	Teor (%)
PZQ-MA	1:1	20	99±0,98
PZQ-TA	1:1	20	99±0,59
PZQ-SO	1:1	20	98±0,67
PZQ-XA	1:1	20	99±0,28
PZQ-CA	1:1	20	100±0,45
PZQ-SA	1:1	20	100±0,82

Fonte: Autoria própria.

5.5 CARACTERIZAÇÃO COMPLEMENTAR DO COCRISTAL FORMADO

5.5.1 Aspecto Morfológico

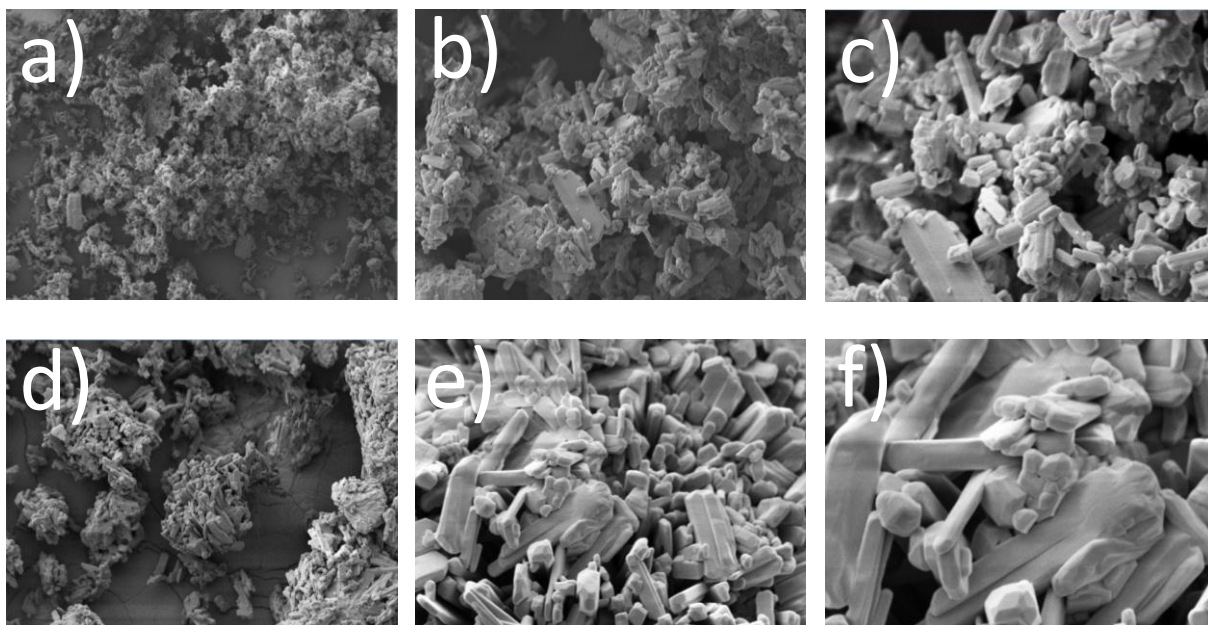
5.5.1.1 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

O MEV pode ser usado como uma técnica suplementar para caracterizar mudanças morfológicas dos novos materiais obtidos, tais como diferenças no tamanho e na forma das partículas (PATIL et al., 2014; HIENDRAWAN et al., 2016; DENG et al., 2017).

A Figura 29 mostra a morfologia de cristais de PZQ e de PZQ-XA. O PZQ puro consiste em partículas alongadas com tamanho de 10 μm a 20 μm e seus agregados de até 300 μm

(Figura 26 (a), (b) e (c)), concordando com a literatura (METELEVA et al., 2019). O PZQ-XA apresentou um perfil um pouco diferente do PZQ, com partículas maiores, aparentemente aglomeradas (Figura 29 (d), (e) e (f)), sugerindo uma formatação no estado sólido diferente do PZQ. Esses resultados corroboram com os da distribuição de tamanho de partícula (Item 5.5.2).

Figura 29- Microscopias eletrônicas de varredura de PZQ em pó puro nos seguintes aumentos: 1.000x(a), 5.000x (b), 10.000x (c) e PZQ-XA em 1.000x (d), 5.000x (e), 10.000x (f).



Fonte: Autoria própria.

5.5.1.2 Distribuição do tamanho de partículas

Conforme mostrado na Tabela 15, o PZQ apresentou uma distribuição de tamanho de partícula na faixa de 0,10-500 μm , na qual o tamanho de partícula foi de 6,12 μm , considerando o diâmetro em 90% como parâmetro. Por outro lado, o PZQ-XA mostrou uma mudança considerável no tamanho das partículas, mostrando um tamanho de 336,5 μm , corroborando com os dados SEM e sugerindo a formação de uma nova forma sólida de PZQ.

Além disso, a partir do cálculo do índice de polidispersão (IPD), o PZQ-XA apresentou um valor mais alto (4,25) comparado ao PZQ (2,79). De acordo com a literatura, o IPD está relacionado à homogeneidade da distribuição granulométrica da amostra. Portanto, valores altos indicam heterogeneidade do diâmetro das partículas, enquanto valores menores indicam

homogeneidade (NEMEN et al., 2011; SOUZA et al., 2019). Assim, conclui-se que as amostras possuem diferentes perfis morfológicos.

Tabela 15- Distribuição do tamanho de partículas e IPD do PZQ puro e do PZQ-XA.

	D _{10%} (μm)	D _{50%} (μm)	D _{90%} (μm)	IPD
PZQ	0,51	2,01	6,12	2,79
PZQ-XA	4,32	78,18	336,5	4,25

Legenda: D_{10%}: 10% diâmetro; D_{50%}: 50% diâmetro e D_{90%}: 90% diâmetro.

Fonte: Autoria própria.

Apesar do aumento no tamanho de partícula do PZQ-XA, ele mostrou um excelente aumento na solubilidade e na taxa de liberação de PZQ (Seção 5.3). Sugere-se que esse fato resulta da nova organização tridimensional adotada pelo sólido, que apresenta características físico-químicas diferentes e que ao entrar na solução libera o fármaco em partículas menores e com formas diferentes do original, proporcionando maior solubilidade. A presente observação corrobora os dados encontrados por Shiraki et al., (2018), que obtiveram maior solubilidade nos cocristais de Exemestane e Megestrol com partículas muito maiores que a droga pura.

5.5.2 Estudo de estabilidade

Observa-se nas Tabelas 16 e 17 que não houve diminuição do teor do PZQ presente em nenhuma das amostras, exceto o PZQ-XA em 200 °C, que apresentou uma degradação de aproximadamente 3%. No entanto, essa degradação não é significativa, uma vez que é inferior a 10-20% (MAGGIO et al., 2013). Ademais, ela está possivelmente relacionada a erros analíticos ou mesmo produtos de degradação não detectados nas condições da metodologia desenvolvida.

Todas as amostras foram estáveis nas condições testadas, sem produtos de degradação. Esses resultados corroboram com os estudos de Timóteo et al., (2019). Além disso, podemos observar que o novo sólido de PZQ não apresentou grandes diferenças no perfil térmico (Tabela 17). Esses resultados já eram esperados, tendo em vista a discussão dos resultados das análises termogravimétricas.

Tabela 16- Teor do PZQ puro e do PZQ-XA em diferentes tempos de armazenamento.

Tempo/dias	PZQ		PZQ-XA	
	Teor/%	Degradação/%	Teor/%	Degradação/%
O	100,1	-	100,2	-
30	100,3	-	100,3	-
60	100,1	-	100,3	-
90	100,1	-	100,4	-

Fonte: Autoria própria.

Tabela 17- Comportamento térmico do PZQ puro e do PZQ-XA em diferentes temperaturas

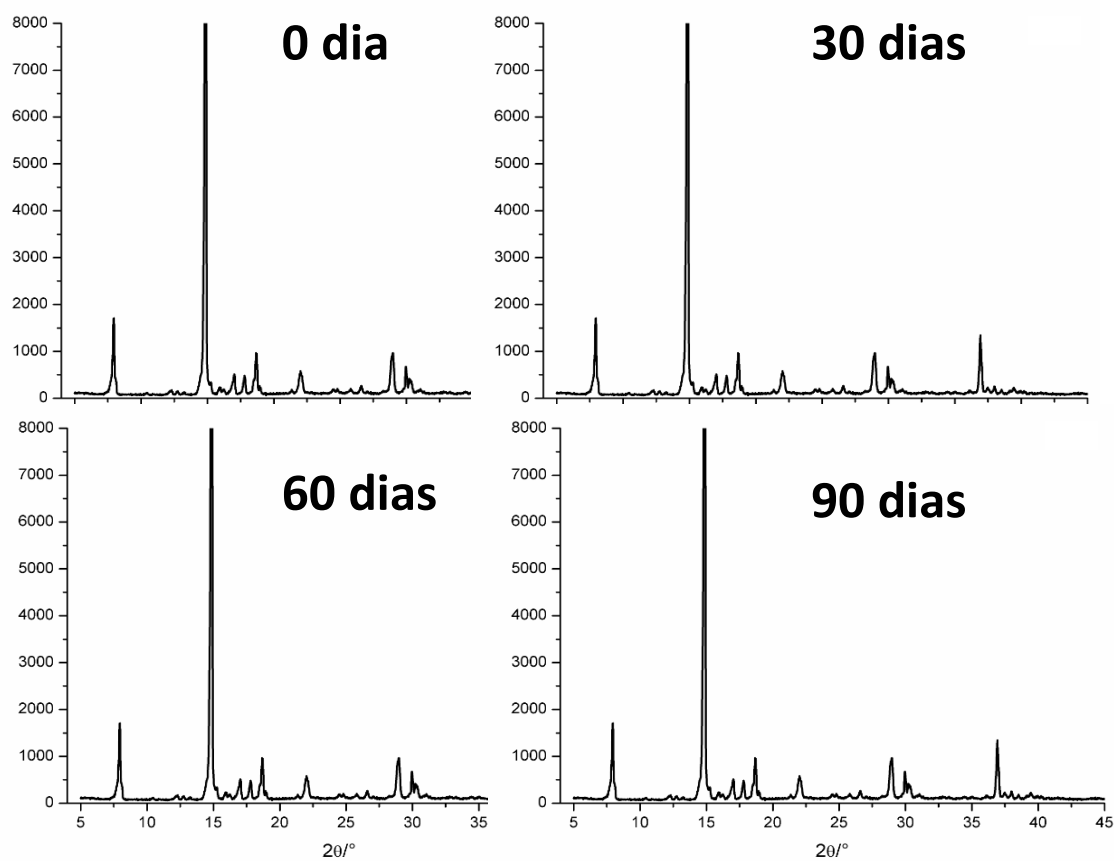
Temperatura (°C)	PZQ		PZQ-XA	
	Teor/%	Degradação/%	Teor/%	Degradação/%
O	100,1	-	100,6	-
60	100,3	-	100,8	-
80	100,1	-	100,2	-
100	100,1	-	100,4	-
200	100,3	-	97,0	3,0

As amostras foram analisadas após 24 h de exposição em cada temperatura.

Fonte: Autoria própria.

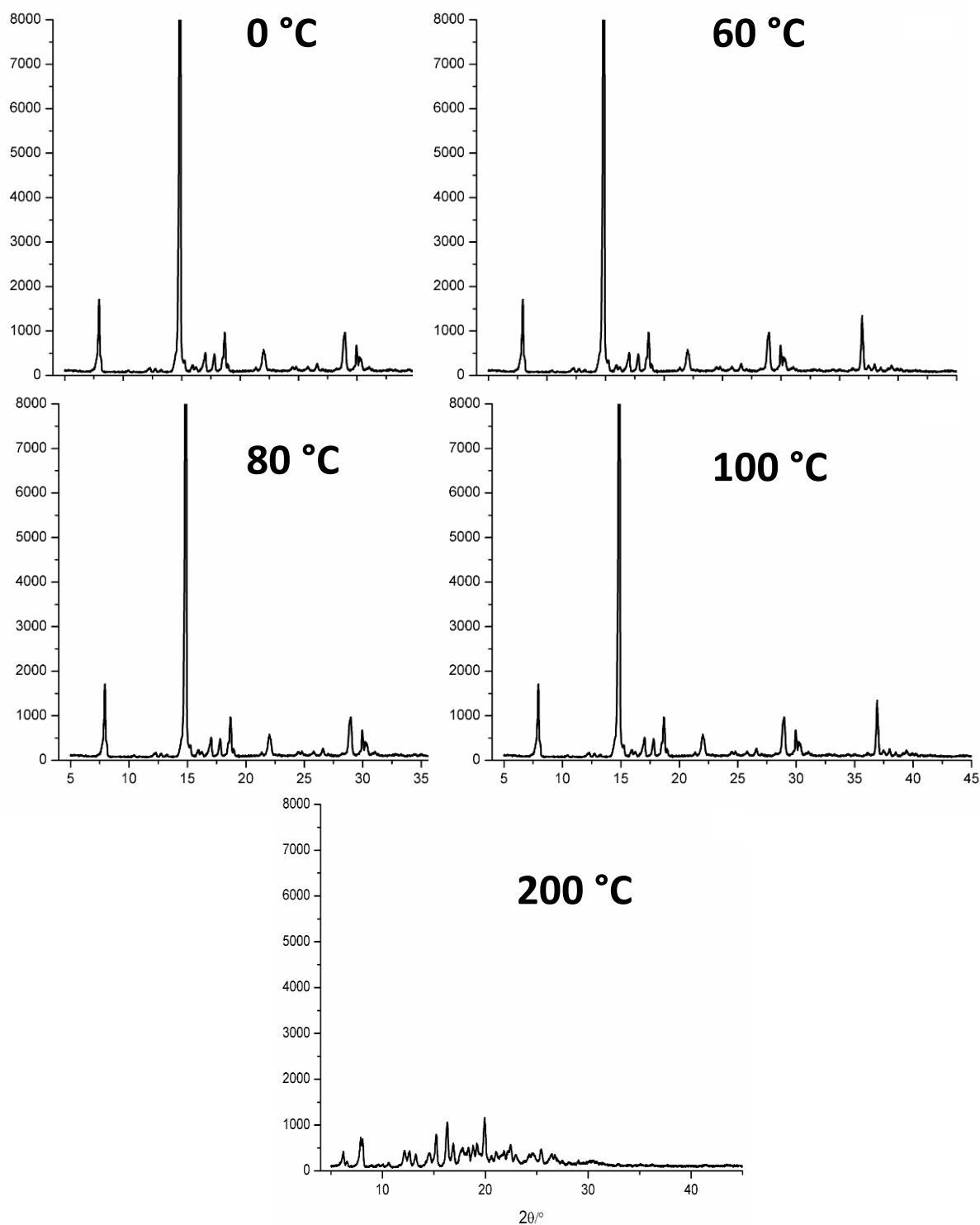
Além disso, a difração de raios X em pó do PZQ-XA (Figuras 30 e 31) foi analisada para determinar sua capacidade de retornar à forma inicial. De acordo com a Figura 30, o PZQ-XA não apresentou diferenças em sua forma sólida nos tempos de armazenamento analisados, apresentando boa estabilidade da forma sólida. No entanto, o PZQ-XA apresentou a forma sólida de PZQ puro em 200°C (Figura 31), corroborando com as curvas DTG (*Item 5.1.2*), uma vez que a 123-209 ° C ocorreu a sublimação de XA. Assim, esses resultados sugerem estabilidade térmica até 120°C.

Figura 30- Monitoramento do padrão de difração de RX de PZQ-XA em diferentes tempos de armazenamento (a 40°) 0 dia (a), 30 dias (b), 60 dias (c) e 90 dias (d).



Fonte: Autoria própria.

Figura 31- Monitoramento do padrão de difração de RX de PZQ-XA submetidos a diferentes temperaturas: 0°C (a), 60°C (b), 80 °C (c), 100°C (d) e 200 °C (e).



Fonte: Autoria própria.

5 CONCLUSÃO

Com a execução desse trabalho percebe-se que é um grande desafio estabelecer correlações entre os parâmetros biofarmacêuticos com os dados obtidos pelas principais ferramentas analíticas usadas na caracterização de fármacos no estado sólido com alta variabilidade das características físicas, no que, tange estabelecer critérios confiáveis de correlação que nos forneça dados relativos à biodisponibilidade.

Apesar das peculiaridades inerentes aos processos de obtenção de cocristais, o método adotado foi capaz de obter cocristais de PZQ com XA, na proporção 1:1. Os demais conformadores não obtiveram o mesmo desempenho. Entretanto, foi verificado a formação de uma mistura eutética com SA e um líquido viscoso colorido com CA na proporção 1:1.

A escolha da técnica de obtenção influenciou diretamente nos mecanismos físico-químicos envolvidos na formação da nova fase cristalina das amostras rotaevaporadas, bem como, a solubilidade do PZQ, em que foi possível obter desempenhos de solubilidades diferenciados para as amostras. As ferramentas analíticas utilizadas foram elucidativas na detecção dessas diferenças apesar da complexidade das amostras.

Assim, conclui-se que os dois tipos diferentes de amostras obtidas (cocrystal e mistura eutética) podem ser utilizados para aumento de solubilidade do fármaco, prospectando um novo produto.

5.1 PERSPECTIVAS

- Desenvolver um medicamento em diferentes formas farmacêuticas, a partir dos cocristais obtidos;
- Realizar estudos *in vivo* de biodisponibilidade de PZQ;
- Realizar estudos de estabilidade conforme a RE 166/2017 para determinar o prazo de validade do medicamento;
- Realizar estudos *in vivo* para avaliação da eficácia do medicamento.

REFERÊNCIAS

- ABUZAR, S. M. D., et al. Enhancing the solubility and bioavailability of poorly water-soluble drugs using supercritical antisolvent (SAS) process. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 538, n. 1-2, p. 1-13, mar, 2018.
- ADACHI, M., et al. Improved dissolution and absorption of ketoconazole in the presence of organic acids as pH-modifiers. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 76, n. 1, p. 225-230, jan, 2015.
- ALMANSA, C., et al. Co-crystal of Tramadol Hydrochloride–Celecoxib (ctc): A Novel API–API Co-crystal for the Treatment of Pain. **Crystal Growth & Design**, v. 17, n. 4, p. 1884-1892, mar, 2017.
- AMICO, S.C. et al. Efeito da incorporação de talco nas características térmicas, mecânicas e dinâmico-mecânicas de poliuretanos termoplásticos. **Revista Matéria**, v. 16, n. 1, p. 597-605, jan. 2011.
- AMIDON, G. L. et al. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation on in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. **Pharmaceutical Research**, v.12, n. 3, p. 413-420, mar.1995.
- ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G. e ALLEN, J. L. V. Farmacotécnica: Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos. 8ª ed. São Paulo: Premier, 2007.568p.
- ARAÚJO de, C. R.; MOTHÉ, C. G. Uso de programa computacional aliado às técnicas de análise térmica para determinação de parâmetros cinéticos de compósitos de pu/fibra de curauá. **Revista Analytica**, v.10, n. 4, p. 37-43, mai. 2003.
- ARAUJO, N. M., et al. Perfil epidemiológico de esquistossomose em Aracaju no ano de 2015. Semana de Pesquisa da Universidade Tiradentes-SEMPESq, n. 19, 2017. BARBOSA, C. S., et al. Turismo de risco em áreas vulneráveis para a transmissão da esquistossomose mansônica no Brasil. Caderno de Saúde Pública, v. 32, n.3, 2016.
- ARUP, K, et al. Atomic physicochemical parameters for three-dimensional-structure-directed quantitative structure-activity relationships – Modeling dispersive and hydrophobic interactions. **Journal of Chemical Information and Computer Sciences**, v. 27, p. 21-35, 1987.
- BARBOSA, C. S., et al. Turismo de risco em áreas vulneráveis para a transmissão da esquistossomose mansônica no Brasil. Caderno de Saúde Pública, v. 32, n.3, 2016.
- BABU, N. J.; NANGIA, A. Solubility advantage of amorphous drugs and pharmaceutical cocrystals. **Crystal Growth & Design**, v. 11, p. 2662-2679, jun, 2011.
- BACK, A., et al. The co-crystal approach to improve the exposure of a water-insoluble compound: AMG 517 sorbic acid co-crystal characterization and pharmacokinetics. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 97, n. 9, set, 2008.

BAILEY, F., et al. Neglected Tropical Diseases and Mental Health: Progress, Partnerships, and Integration. *Trends in Parasitology*, v. 35, n 1, p. 23-31, jan, 2019.

BAIRD, A.; TAYLOR, S. Evaluation of amorphous solid dispersion properties using thermal analysis techniques. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 64, n. 5, p. 396-421, abr, 2012.

BAK, A., et al. The co-crystal approach to improve the exposure of a water-insoluble compound: AMG 517 sorbic acid co-crystal characterization and pharmacokinetics. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 97, n.9, p. 3942-3956, 2008.

BARREIRO, E.J., FRAGA, C.A.M. Química medicinal – As bases moleculares da ação dos fármacos (2d ed.). Artmed. 2008. ISBN 978-85-363-1601-7.

BASAVARAJ, S.; BETAGERI, G. V. Can formulation and drug delivery reduce attriti on during drug Discovery and development—review of feasibility, benefits and challenges. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v.4, n. 1, p. 3-17, jan. 2014.

BECKET, G., et al. Improvement of the in vitro dissolution of praziquantel by complexation with a-,b- and g-cyclodextrins. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 179, n. 1, p. 6571, fev, 1999.

BETHUNE, S. J.; SCHULTHEISS, N.; HENCK, J-O. Improving the poor aqueous solubility of nutraceutical compound pterostilbene through cocrystal formation. **Crystal Growth & Design**, v. 11, p. 2817–2823, 2011.

BLAGDEN, N., et al. Current directions in co-crystal growth. **New journal of Chemistry**, v.32, n. 10, p. 1659-1672, 2008.

BORREGO-SÁNCHEZ, A., et al. Biopharmaceutical improvement of praziquantel by interaction with montmorillonite and sepiolite. **Applied Clay Science**, v. 160, n.1, p. 173-179, ago, 2018. .

BORREGO-SÁNCHEZ, A., et al. Molecular and crystal structure of praziquantel. Spectroscopic properties and crystal polymorphism. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 92, n.1, p. 266-275, jan, 2016.

BORREGO-SÁNCHEZ, A., Hernández-Laguna, A., Sainz-Díaz, C.I., Molecular modeling and infrared and Raman spectroscopy of the crystal structure of the chiral antiparasitic drug Praziquantel. **J Mol. Model** 23:106, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portal da saúde. Esquistossomose – Situação Epidemiológica – Dados. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/oministerio/principal/secretarias/svs/esquistossomose>. Acessado em: 30 de outubro de 2019.

BRASIL. MNISTÉRIO DA SAÚDE: Lista de medicamentos essenciais. http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf. Acessado: em abril de 2018.

BREWSTER, M. E; LOFTSSON, T. Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers. **Drug Delivery Reviews**, v. 59, n.1, p. 645-666, jul, 2007.

BRITTAIN, H. G. Cocrystal systems of pharmaceutical interest. *Crystal Growth & Design*, v. 12, n. 2, p. 1046-1054, ago, 2012.

CANTHANHÊDE, L. G., et al. Aspectos biológicos do *Holochilus* sp., hospedeiro natural da esquistossomose. *Ciência Animal Brasileira*, v.17, n.1, p. 143-153, 2016.

CAO, F., et al. Mechanistic Basis of Cocrystal Dissolution Advantage. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 107, n.1, p. 380-389, jan, 2018.

CAVANAGH, K. L., et al. Understanding the Differences Between Cocrystal and Salt Aqueous Solubilities. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 107, n.1, p. 113-120, jan, 2018.

CHADHA, K., et al. Is Failure of Cocrystallization Actually a Failure? Eutectic Formation in Cocrystal Screening of Hesperetin. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 106, n.1, p. 2026-2036, jan, 2017.

CHAUD, M. V., et al. Development and evaluation of praziquantel solid dispersions in sodium starch glycolate. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 12, n. 1, p. 163-168, 2013.

CHAVES, J.V., et al. A New Ferulic Acid-Nicotinamide Cocrystal With Improved Solubility and Dissolution Performance. *Revista de Ciências Farmacêuticas*. In press, doi 10.1016/j.xphs.2019.12.002, dez, 2019.

CHERUKUVADA, S; ROW, T. N. G. Comprehending the Formation of Eutectics and Cocrystals in Terms of Design and Their Structural Interrelationships. **Crystal Growth & Design**, v. 14, n.1, p. 4187-4198, jul, 2014.

CHOW, S.F., et al. Simultaneously improving the mechanical properties, dissolution performance, and hygroscopicity of ibuprofen and flurbiprofen by cocrystallization with nicotinamide. **Pharmaceutical Research**, v. 29, p. 1854-65, 2012.

CIOLI, D., et al. Schistosomiasis control: praziquantel forever?. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 195, n. 1, p. 23-29, set, 2014.

CLAS, S. D. et al. Quantification of crystallinity in blends of lyophilized and crystalline MK-0591 using X-ray powder diffraction. **International journal of pharmaceuticals**, v. 121, n. 1, p. 73-79, dez. 1995.
corrigida on-line: (2006–) " ligação de hidrogênio ".

COSTA, E.D., et al. Unexpected solvent impact in the crystallinity of praziquantelpoly(vinylpyrrolidone) formulations. A solubility, DSC and solid-state NMR study. **International Journal of Pharmaceuticals**, v. 511, n.1, p. 983- 993, jan, 2016.

CUFFINI, S. L.; PITALUGA, A.; TOMBARI, D. G. Polimorfismo em fármacos. In: STORPIRTIS, S.; GONÇALVES, J.E.; CHIANN, C.; GAI, M.N. (Eds.). *Biofarmacotécnica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.32-65, 2009.

CUGOVCAN, M., et al. Biopharmaceutical characterization of praziquantel cocrystals and cyclodextrin complexes prepared by grinding. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.137, n. 1, p. 42-53, abr, 2017.

DAVIS, M; WALKER, G. Recent strategies in spray drying for the enhanced bioavailability of poorly water-soluble drugs. **Journal of Controlled Release**, v, 269, n.1, p.110-127, jan, 2018.

DE LA TORRE, P., et al., 1999. Preparation, dissolution and characterization of praziquantel solid dispersions. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 47, n. 11, p. 1629-1633, jun, 1999.

DEININGER, L. S. C., et al. Tendência das proporções de casos notificados de Esquistossomose nos municípios endêmicos da Paraíba. *Saúde (Santa Maria)*, v. 44, n. 3, p. 1-10, 2018.

DENG, J. H., et al. Dapagliflozin-citric acid cocrystal showing better solid-state properties than dapagliflozin. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 104, p. 255-261, 2017

DESIRAJU, G. R. Pharmaceutical Salts and Co-crystals: Retrospect and Prospects. In: Wouters, J. e Quéré, L. (Ed.). **Pharmaceutical Salts and Cocrystals**. Cambridge: The Royal Society of Chemistry, 2012, p. 390.

DEWAR, M.J.S, et al. The development and use of quantum mechanical molecular models – AM1: a new general-purpose quantum mechanical molecular model. *Journal of the American Chemical Society*, v. 107, p. 3902-3909, 1995.

DINORA, G. E., et al. In vitro characterization of some biopharmaceutical properties of praziquantel, **International Journal Pharmaceutical**, v. 295, n. 1, p. 93-99, mar, 2005.

DOIPHODE, D, et al. Effect of β -cyclodextrin complexation on physicochemical properties of zaleplon. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**, v. 62, p.43-50, 2008.

DURRIRALA, N. K., et al. Pharmaceutical cocrystals: along the path to improved medicines. **Chemical Communications**, v. 52, n. 1, p. 640-655, jul, 2016.

EL-ARINI, S.K., et al. Solubility properties of racemic praziquantel and its enantiomers. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 3, n. 1, p. 557-564, jan, 1998.

ELDER, D.P., et al. Use of pharmaceutical salts and cocrystals to address the issue of poor solubility. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 453, p. 88-100, 2013.

ELDER, D.P.; HOLM, R.; DIEGO, H. L. Use of pharmaceutical salts and cocrystals to address the issue of poor solubility. **International Journal of Pharmaceutics**, v.453, p.88-100, fev, 2013.

EL-NAGA, I. F. Demographic, socioeconomic and environmental changes affecting circulation of neglected tropical diseases in egypt. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**. In Press, ISSN 1995-7645, out. 2015.

EL-NAGA, I.F. Towards elimination of schistosomiasis after 5000 years of endemicity in Egypt. **Acta Tropica**, v. 181, n.1, p. 112–121, jun, 2018.

ESPINHOSA-LARA, J. C et al. Cocrystals of Active Pharmaceutical Ingredients Praziquantel in Combination with Oxalic, Malonic, Succinic, Maleic, Fumaric, Glutaric, Adipic, And Pimelic Acids. **Crystal Growth & Design**, v. 13, n. 1, p. 169-185, nov, 2013.

ESSID, M., RZAIGUI, M. MAROUANI, H. synthesis and physico-chemical studies of a new noncentrosymmetric bis[n-(2-hydroxyethyl)piperazine-1,4-dium]tetrakis (hydrogen oxalate)trihydrate[$C_{6}H_{16}N_{2}O$] $_2$ (HC_2O_4) $_4$.3 H_2O . **Journal of chemical crystallography**, v. 45, n.6, p.310-17, abr. 2015.

FABIÁN, L. Cambridge Structural Database Analysis of Molecular Complementarity in Cocrystals. **Crystal Growth & Design**, v. 9, n. 3, p. 1436-1443, jan, 2009.

FDA, U.S. Food and Drug Administration. Recovered February.

<<https://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm128219.htm>>. Acessado em: dezembro de 2017.

FDA. GRAS: Genarally Recognized As Safe

<<https://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/GRAS/SCOGS/default.htm>>. Acessado em: 30 de abril de 2018.

FDA. Guidance for Industry: Regulatory Classification of Pharmaceutical Cocrystals. April, 2013. Disponível em:<<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM281764.pdf>> Acesso em 17 jul 2017.

FERRAZ, R., et al. Development of novel ionic liquids based on ampicillin. **Medical Chemistry Commum**, v. 3, n. 1, p. 494-497, fev, 2012.

FERREIRA, L.T., et al. Investigation and characterization by TG/DTG–DTA and DSC of the fusion of Riboflavin, and its interaction with the antibiotic norfloxacin in the screening of cocrystal. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v.136, p. 581-88, 2019.

FONSECA, L. B., et al. Production of PMMA Nanoparticle Loaded with Praziquantel Through “in situ” Miniemulsion Polymerization. **Macromolecular Reaction Engineering**, v. 7, p. 54-63, dez, 2013.

FONSECA, L. B., et al. Desenvolvimento de um medicamento brasileiro nanoencapsulado para o tratamento da esquistossomose. **Vigilância Sanitária em Debate**, v. 1, n. 4, p. 85-91, 2016.

GALINDO, J. M., et al. Prevalência e carga parasitária da esquistossomose mansônica antes e depois do tratamento coletivo em Jaboatão dos Guararapes, Pernambuco. **Epidemiologia e Serviço de Saúde**,v. 25, n. 2, 2016.

GAO, Y., et al. Enhanced dissolution and stability of adefovir dipivoxil by cocrystal formation, **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 63, p. 483-490, 2011.

GIBSON, M. Pharmaceutical Preformulation And Formulation: A Practical Guide from Candidate Drug Selection to Commercial Dosage Form. 1st Ed. New York: Interpharm/ CRC, 2004. 610 p.

GÖKE, K et al. Novel strategies for the formulation and processing of poorly water-soluble drugs. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 126, n. 1, p. 40-56, mai, 2018.

GOMES A. P. B. et al. Development thermogravimetric method to quantitative determination of Mebendazole. **Journal of Thermal Analysis & Calorimetry**, v. 87, n. 3, p. 919-25, mar. 2007.

GOMES, T. A., et al. Estratégias utilizadas para o incremento da solubilidade do fármaco antiretroviral classe II: Efavirenz. **Revista Ciências Farmacêutica Básica e Aplicada**, v. 36, n. 2, p. 239-249, abr, 2015.

GOMES, A. C. L., et al. Prevalência e carga parasitária da esquistossomose mansônica antes e depois do tratamento coletivo em Jaboatão dos Guararapes, Pernambuco. *Epidemiologia e Serviço de Saúde*, v. 25, n. 2, p. 243-250, 2016.

GUÉ, E., et al. Evaluation of the versatile character of a nanoemulsion formulation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 498, n. 1-2, p. 49-65, fev, 2016.

GUGLIELMO , S., et al. New Praziquantel Derivatives Containing NO-donor Furoxans and Related Furazans as Active Agents against *Schistosoma mansoni*. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 84, n.1, p. 135-145, set, 2014.

GURUNATH, S. et al. Amorphous solid dispersion method for improving oral bioavailability of poorly water-soluble drugs. **Journal of pharmacy research**, v. 6, n. 4, p 476-480, mai. 2013.

HALGREN, T. A. Merck molecular force field. I. Basis, form, scope, parameterization and performance of MMFF94. **Journal Chemistry Computational Science**, v. 17, p. 489-755, 1996.

HARRISON, W., et al. Escitalopram oxalate: co-existence of oxalate dianions and oxalic acid molecules in the same crystal. **Acta Crystallographica C**, v. 63, n. 1, p. 129-31, fev, 2007.

HIENDRAWAN, S., et al. Physicochemical and mechanical properties of paracetamol cocrystal with 5-nitroisophthalic acid. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 497, p. 106-113, 2016.

HIGUCHI, T.; CONNORS, K. Phase-solubility techniques. **Advances in analytical chemistry and instrumentation**, V.4, P.117-212, 1965.

HOFFMAN, M.; LINDEMAN, J. A. Co-crystals: Commercial Opportunities and Patent Considerations. In: Wouters, J. e Quéré, L. (Ed.). **Pharmaceutical Salts and Cocrystals**. Cambridge: The Royal Society of Chemistry, 2012, p.390.

HOLLINGSWORTH, T. D. et al. Seven challenges for modelling indirect transmission: Vector-borne diseases, macroparasites and neglected tropical diseases. **Epidemics**, v. 10, p. 16 – 20, mar. 2015.

HSU P. C., et al. Solid-state thermal behavior and stability studies of theophylline–citric acid cocrystals prepared by neat cogrinding or thermal treatment. **Journal of Solid State Chemistry**, v. 192, n.1, p. 238-245, ago, 2012,

HUANG, Y., et al. Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v.4, n. 1, p. 18-25, fev, 2014.

IMCHALEE, R; CHAROENCHAITRAKOOL, M. Gas anti-solvent processing of a new sulfamethoxazole–l-malic acid cocrystal. **Journal of Industrial and Engineering Chemistry**, v. 25, n. 1, p. 12-15, mai, 2015.

IUPAC, compêndio da terminologia química, ed. (o "Livro de Ouro") (1997). Versão

JANG, J.; KIM IIW. Poly(acrylicacid) to induce competitive crystallization of theophylline/oxalic acid cocrystal and a theophylline polymorph. **Journal Crystal Growth**, v 434, p.104-109,2016

JANSSENS, S; VAN DEN MOOTER, G. Review: physical chemistry of solid dispersions, **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 61, n.1, p. 1571-1586, 2009.

JEFFREY, G. A., An introduction to hydrogen bonding, Oxford University Press, 1997.

JEZIORSKI, M. C.; GREENBERG, R. M. Voltage-gated calcium channel subunits from platyhelminths: Potential role in praziquantel action. **International Journal for Parasitology**, v. 36, n. 6, p. 625 – 632, mai, 2006.

JIANG, L. et al. Preparation and solid-state characterization of dapsone drug–drug cocrystals. **Crystal Growth & Design**, v. 14, p.4562–4573, 2014.

JIRAUNGKOORSKUL, W. et al. Schistosoma mekongi: The in vitro effect of praziquantel and artesunate on the adult fluke. **Experimental Parasitology**, v. 113, n. 1, p. 16 – 23, mai, 2006.

JONES, W.; MOTHERWELL, W.D.S.; TRASK, A. V. Pharmaceutical cocrystals: An emerging approach to physical property enhancement. **MRS Bulletin**, v. 31, p. 875-879, 2006.

JÚNIOR FJDLR., et al. Investigation of the thermal behavior of inclusion complexes with antifungal activity. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 133, p. 641-48, 2018.

KALE, D. P., et al. Challenges in Translational Development of Pharmaceutical Cocrystals. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 106, n. 2, p. 457-470, fev, 2017.

KALEPU; V. NEKKANTI, S. Insoluble drug delivery strategies: review of recente advances and business prospects. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v.5, n.5, p.442-453, mai. 2015.

KARAGIANNI , A., et al. Pharmaceutical Cocrytals: New Solid Phase Modification Approaches for the Formulation of APIs. **Pharmaceutics**, v.10, n. 1, jan, 2018.

KARASHIMA , M., et al. Enhanced pulmonary absorption of poorly soluble itraconazole by micronized cocrystal dry powder formulations. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 115, n. 1, p. 65-72, jun, 2017.

KARASHIMA, M., et al. A novel solubilization technique for poorly soluble drugs through the integration of nanocrystal and cocrystal technologies. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 107, n. 1, p. 142-150, out, 2016.

KASIM, N. A. et al. Molecular properties of Who essential drugs and provisional biopharmaceutical classification. **Molecular Pharmaceutics**. v.1, p. 85-96, dez. 2004.

KAWABATA, Y. et al. Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: Basic approaches and practical applications. **International Journal of Pharmaceutics**, v.420, p.1-10, ago.2011.

KERAMATNIA, F., et al. Ketoconazole ionic liquids with citric and tartaric acid: Synthesis, characterization and solubility study. **Fluid Phase Equilibria**, v. 425, n. 1, p. 108-113, jan, 2016.

KING, C.H. Schistosomiasis: challenges and opportunities, Institute of Medicine, Board on Global Health, Forum on Microbial Threats. Institute of Medicine.
<<http://iom.edu/~media/Files/Activity%20Files/PublicHealth/MicrobialThreats/2010-SEP-21/King%20CH.pdf>>.Acessado em: 25 de outubro de 2015.

KU, M. S.; DULIN, W. A biopharmaceutical classification-based Right-First-Time formulation approach to reduce human pharmacokinetic variability and projec cycle time from First-In-Human to clinical Proof-Of-Concept. **Pharmaceutical Development & Technology**, v. 17, n.3, p.285-302, mai-jun. 2012

KUMINEK, G., et al. Cocrytals to facilitate delivery of poorly soluble compounds beyond-rule-of-5. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 101, n. 1, p. 143-166, jun, 2016.

LE-NGOC VO, C.; PARK, C.; LEE, B. J. Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 85, p. 799-813, set. 2013.

LEUNER, C.; DRESSMAN, J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 50, p. 47-60, jul. 2012.

LIN, H. L., et al. Screening and characterization of cocrystal formation of metaxalone with short-chain dicarboxylic induced by solvent-assisted grinding approach. **Thermochimica Acta**, v. 575, n.1, p. 313-321, jun, 2014.

LINDENBERG, M., et al. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of essential medicines according to the biopharmaceutics classification system. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 58, n.1, p. 265-278, nov, 2004.

LIU, Y., et al. Investigation of the phase diagrams of chiral praziquantel. **Chirality**, v. 18, n.1, p. 259–264, mar, 2006.

LU, L. et al. Quantitative X-ray diffraction analysis and its application to various coals. **Carbon**, v. 39, n. 12, p. 1821-1833, out. 2001.

LUNDSTROM, K. Structural genomics for membrane proteins. Cellular and Molecular **Life Sciences CMLS**, v. 63, n. 22, p. 2597-2607, mai. 2006.

MAENO, Y., et al. Novel pharmaceutical cocrystal consisting of paracetamol and trimethylglycine, a new promising cocrystal former. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 473, n. 1, p. 179-186, jun, 2014.

MAESTRELLI, F., et al. Improvement of oxaprozin solubility and permeability by the combined use of cyclodextrin, chitosan, and bile components, **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 78, n. 1, p. 385-393, abr, 2011.

MAGGIO, R.M., et al. Practical and regulatory considerations for stability-indicating methods for the assay of bulk drugs and drug formulations. **Analytical Chemistry**, v. 49, p. 57-70, 2013.

MAHER, S., et al. Intestinal permeation enhancers for oral peptide delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 106, n. 1, p.277-319, fev, 2016.

MALAMATARI, M., et al. Experimental cocrystal screening and solution based scale-up cocrystallization methods. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 117, n. 1, p. 162-177, ago, 2017.

MARAGOS, S., et al. Effect of Cyclodextrin Complexation on the Aqueous Solubility and Solubility/Dose Ratio of Praziquantel. **American Association of Pharmaceutical Scientists**, v. 10, n. 4, p. 1444-1451, dez, 2009.

MARCINIEC, B.; KOZAK, M.; DETTLAFF, K. Thermal analysis in evaluation of the radiochemical stability of some fungicidal drugs. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 77, n. 1, p. 305-17, jul. 2004.

MARQUES, C. S. F. Solid dispersion of praziquantel enhanced solubility and improve the efficacy of the schistosomiasis treatment. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 45, n. 1, p. 124-134, jun, 2018.

MATOS, J. R.; MERCURI, L. P.; ARAUJO, G. L. B. Aspectos gerais relativos ao desenvolvimento farmacotécnico de medicamento: análise térmica aplicada a fármacos e medicamentos. In: STORPIRTIS, S.; GONÇALVES, J.E.; CHIANN, C.; GAI, M.N. (Eds.). Biofarmacotécnica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.32-65, 2009.

MERISKO-LIVERSIDGE, E; LIVERSIDGE, G. G. Nanosizing for oral and parenteral drug delivery: A perspective on formulating poorly-water soluble compounds using wet media milling technology. **Drug Delivery Reviews**, v. 63, n.1, p. 427-440, jun, 2011.

METELEVA, E.S et al. Disodium salt of glycyrrhizic acid—A novel supramolecular delivery system for anthelmintic drug praziquantel. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 50, p. 66-77, 2019.

MEYER, T., et al. Taste, a new incentive to switch to (R)-Praziquantel in Schistosomiasis Treatment. **Tropical Disease**, jan, 2009.

MIROSHNYK, I., et al. Pharmaceutical co-crystal-an opportunity for drug product enhancement. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 6, n. 4, p. 333, jun, 2009.

MOURAO, S. C. et al. Improvement of antischistosomal activity of praziquantel by incorporation into phosphatidylcholine-containing liposomes. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 295, n. 1-2, p. 157 – 162, mai. 2005.

MÜNSTER, M. Multiparticulate system combining taste masking and immediate release properties for the aversive compound praziquantel. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 109, n. 1, p. 446-454, nov, 2017.

NASCIMENTO T. G. et al. Characterization of the indinavir raw materials stability in some pharmaceutical processes. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 98, p. 13-9, 2009.

NEMEN, D.; LEMOS-SENNA, E. Preparação e caracterização de suspensões coloidais de nanocarreadores lipídicos contendo resveratrol destinados à administração cutânea. **Química Nova**, v. 34, p. 408-413, 2011.

NOGI, T., et al. A novel biological activity of praziquantel requiring voltage-operated Ca²⁺ channel β subunits: subversion of flatworm regenerative polarity. *PLoS Negl. Tropical Disease*, v.3, n. 6, p. 1-13, jun, 2009.

OBBER, C. A., et al. Formation of itraconazole/L-malic acid cocrystals by gas antisolvent cocrystallization. **Powder Technology**, v. 236, n. 1, p. 122-131, jan, 2013.

OLIVEIRA, M. A.; YOSHIDA, M. I.; GOMES, E. C. L. Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica. **Química Nova**. v. 34, n. 7, abr. 2011.

OTSUKA, Y., et al. Dry mechanochemical synthesis of caffeine / oxalic acid cocrystals and their evaluation by powder X-ray diffraction and chemometrics. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 106, n. 12, p. 3458-3464, dez, 2017.

PALUCKI, M. et al. Templeton. Strategies at the Interface of Drug Discovery and Development: Early Optimization of the Solid State Phase and Preclinical Toxicology Formulation for Potential Drug Candidates. **Journal Medicine Chemical**, v.53, n.16, p. 5897–5905, ago. 2010.

PASSERIN, N., et al. Evaluation of melt granulation and ultrasonic spray congealing as techniques to enhance the dissolution of praziquantel. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 318, n. 1-2, p. 92-102, ago, 2006.

PATIL, S.P, et al. Modi SR, Bansal AK. Generation of 1: 1 carbamazepine: nicotinamide cocrystals by spray drying. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 62, p. 251-57, 2014.

PERISSUTTI, B., et al. An explorative analysis of process and variables affecting comilling in a vibrational mill: the case of Praziquantel. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 533, n.2, p. 402-412, jun, 2017.

PINDELSKA, E., et al. Pharmaceutical cocrystals, salts and polymorphs: Advanced characterization techniques. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 117, n. 1, p. 111-146, ago, 2017.

PINTO, A. C.; BARREIRO, E. I. Desafios da indústria brasileira. **Química Nova**, v.36, n.10, p. 1557-1560, 2013.

PROCÓPIO, J. V. V et al. Application of thermal analysis and pyrolysis coupled to GC/MS in the qualification of simvastatin pharmaceutical raw material. **Journal Thermal Analysis Calorimetry**, v. 106, n. 3, p. 665-670, dez, 2011.

PUTRA, O.D., et al. Solubility improvement of epalrestat by layered structure formation via cocrystallization. **Crystal Engenning Commun**, v. 19, p. 2614-2622, 2019.

QI, B. et al. Differential scanning calorimetry study—assessing the influence of composition of vegetable oils on oxidation. **Food Chemistry**, v. 194, p. 601-607, mar. 2016.

QIAO, N., et al. Pharmaceutical cocrystals: na overview. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 419, n.1, p. 1-11, set, 2011.

RANJAN, S., et al. Three new hydrochlorothiazide cocrystals: Structural analyses and solubility studies. **Journal of Molecular Structure**, v.1133, p. 405-410, 2017.

RAUTIO J., et al. Prodrugs: design and clinical applications. **Nature Reviews Drug Discovery**, v.7, n. 3, p. 255-270, mar. 2008.

RAWLINSON, C. F., et al. Polymer-mediated disruption of drug crystallinity, **International Journal Pharmaceutical**, v. 336, n. 1; p. 42-48, mar 2007.

REDDY, L. S., et al. Cocrystals and Salts of Gabapentin: pH Dependent Cocrystal Stability and Solubility, **Crystal Growth & Design**, v.9, n. 1, p. 378-385, fev, 2009.

ROCHA, A. B., et al. Cocristsais: uma estratégia promissora na área farmacêutica. **Química Nova**, v. 39, n. 9, p. 1112-1125, nov, 2016.

RODRIGUES, M., et al. Considerations on high-throughput cocrystals screening by ultrasound assisted cocrystallization and vibrational spectroscopy. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 229, n. 1, p. 1-9, mar, 2020.

RODRIGUEZ-ALLER, M., et al. Strategies for formulating and delivering poorly water-soluble drugs. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 30, n. 1, p. 342-351, dez, 2015.

ROMERO, J.R.G., et al. Data for the synthesis of pyrogallol-formaldehyde aerogels using two acid catalysts oxalic acid y hydrochloric acid. **Data in Brief**, v. 23, p.1-10, 2019.

ROWE, R.C.; SHESKEY, P.J.; QUINN, M.E. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6ª ed London-Chicago: Published by the Pharmaceutical Press and the American Pharmacists Association, 2009.

SARKAR, A.; ROHANI, S. Cocrystals of Acyclovir with Promising Physicochemical Properties. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 104, n.1, p.98-105, nov, 2014.

SAUCHA, C. V. V., et al. Condições de saneamento básico em áreas hiperendêmicas para esquistossomose no estado de Pernambuco em 2012. *Epidemiologia e Serviço de. Saúde*, v. 24, n. 3, p. 497-506, 2015.

SES. Secretaria Estadual de Saúde. Plano Estadual de Saúde 2016-2019. Disponível em: <http://cidadao.saude.al.gov.br/wp-content/uploads/2016/07/Plano-Estadual-de-Sa%C2%A6de-PES-2016-2019.pdf>.

SETHIA, S.; SQUILLANTE, E. Solid Dispersions: Revival with Greater Possibilities and Applications in Oral Drug Delivery. **Drug Carrier Systems**. v. 20, n. 2-3, p. 215-247, jan. 2003.

SHADID, M., et al. Sulfasalazine in ionic liquid form with improved solubility and exposure. **Medical Chemistry Commum**, v. 10, n. 1, p. 1837-1841, jan, 2015.

SHAH, A. K.; AGNIHOTRI, S. A. Recent advances and novel strategies in pre-clinical formulation development: An Overview. **Journal of Controlled Release**, v. 156, n. 1, p. 281–296, jul. 2011.

SHAHZAD, Y., et al. Development of solid dispersions of artemisinin for transdermal delivery, **International Journal Pharmaceutical**, v. 457, n. 1, p. 197-205, jan, 2013.

SHAN, N; ZAWOROTKO, M.J. The role of cocrystals in pharmaceutical science. **Drug Discovery Today**, v. 13, n. 1, p. 440-446, mai, 2008.

SHARGEL, L., et al. Chapter 10: Physiological Drug Distribution and Protein Binding. *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics* (6th ed.). New York: **McGraw-Hill Medical**. p. 211, 2012. ISBN 978-0-07-160393-5.

SHIRAKI, K, et al. Dissolution improvement and the mechanism of the improvement from cocrystallization of poorly water-soluble compounds. **Pharmaceutical research**, v. 25, n. 11, p. 2581-2592, 2008.

SILVA, K. M. A. et al. Characterization of solid dispersions of a powerful statin using thermoanalytical techniques. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 138, n.1, p. 3701 – 3714, jun, 2019.

SILVA, R.M. F. et al. Thermal characterization of inidavir sulfate using TG, DSC and DSC-Photovisual. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 95, n. 3, p. 965-8, jan. 2009.

SILVA, V. B. R., et al. Medicinal chemistry of antischistosomal drugs: Praziquantel and oxamniquine. **Bioorganic Medicine Chemistry**, v. 25, n.1, p. 3259-3277, abr, 2017.

SIMÕES, M.F., et al. Hot-melt extrusion in the pharmaceutical industry: toward filing a new drug application. **Drug Discovery Today**, v. 24, n. 9, 1749-1768, sep, 2019.

STEED, J. W. The role of cocrystals in pharmaceutical design. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 34, n. 3, p. 185-193, fev, 2013.

STELLA, V. J; NTI-ADDAE, K. W. Prodrug strategies to overcome poor water solubility, Adv. **Drug Delivery Reviews**, v. 59, n.7, p. 677-694, jul, 2007.

SWAPNA, B., et al. Cocrystals of the tuberculosis drug isoniazid: polymorphism, isostructurality and stability. **Crystal Growth & Design**, v.14, p. 5991-6005, 2014.

TAUPITZ , T., et al. Cyclodextrin-water soluble polymer ternary complexes enhance the solubility and dissolution behaviour of poorly soluble drugs. Case example: Itraconazole. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 83, n. 1, p. 378-387, nov, 2013.

THAKURIA, R., et al. Pharmaceutical cocrystal and poorly soluble dugs. **International Jornaual of Pharmaceutics**, v. 453, n.1, p. 101-125, jan, 2013.

TIMÓTEO, T.R.R., et al. Layered double hydroxides of CaAl: A promising drug delivery system for increased dissolution rate and thermal stability of praziquantel. **Applied Clay Science**, v. 180, p. 1-9, 2019.

TRASTULLO, R et al. Development of flexible and dispersible oral formulations containing praziquantel for potential schistosomiasis treatment of pre-school age children. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 495, n. 1, p. 536-550, nov, 2015.

TOMAR, S., et al. Cocrystals of Diacerein: Towards the Development of Improved Biopharmaceutical Parameters. **International Jornaual of Pharmaceutics. In press**, doi 10.1016/j.ijpharm.2019.118942, jan, 2020.

USP. UNITED STATES PHARMACEUTICAL / NationalFormulary USP30/NF25, Rockville, 2007.

VASCONCELOS, R. S., et al. Doenças negligenciadas: revisão da literatura sobre as intervenções propostas. **Saúde & Transformação Social**, v. 6, n. 2, p. 114-131, 2015.

VIANNA-FILHO, R.; PETKOWICZ, C. L. O.; SILVEIRA, J. L. M. Rheological characterization of O/W emulsions incorporated with neutral and charged polysaccharides. **Carbohydrate Polymers**, v. 93, p. 266-272, ago. 2013.

VIOGLIO, P. C. et al. Pharmaceutical aspects of salt and cocrystal forms of APIs and characterization challenges. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 117, n.1, p. 86-110, aug, 2017.

WANG, X., et al. A series of cocrystals formed by 2,3-dimethylpyrazine bridging various aromatic acids through hydrogen bonds: Synthesis, structural characterization and synthon discussion. **Journal of Molecular Structure**, v. 1165, n.5, p. 106-119, ago, 201.

WEYNA, D. R., et al. Synthesis and structural characterization of cocrystal and pharmaceutical cocrystals: mechanochemistry vs slow evaporation from solution. **Crystal Growth & Design**, v. 9, n. 2, p. 1106-1123, jul, 2009.

WHO, Model List of Essential Medicines, 19 ed. Available at: http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/. Acessado em 15 de outubro de 2019b. 101

WHO. World Health Organization. Schistosomiasis. Disponível em: <http://www.who.int/schistosomiasis/>. Acessado em: 29 de outubro de 2019a.

WILCZYNSKI, S. The use of dynamic thermal analysis to distinguish between genuine and counterfeit drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 490, n. 1-2, p. 16-21, jul. 2015.

YANG C., et al. Experimental and DFT simulation study of a novel felodipine cocrystal: Characterization, dissolving properties and thermal decomposition kinetics. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 154, p. 198-206, 2018.

YANG, L., et al. Enhancement the oral bioavailability of praziquantel by incorporation into solid lipid nanoparticles. **Pharmazie**, v. 64, n. 2, p. 86-89, fev, 2009.

ZANOLLA, D., et al. A new soluble and bioactive polymorph of praziquantel. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 127, n. 1, p.19-28, ago, 2018.

ZENG, Q. Z., et al. Structural characterization and dissolution profile of mycophenolic acid cocrystals. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 102, p. 140-146, 2017.

ZUR, M. et al. The biopharmaceutics of successful controlled release drug product: Segmental-dependent permeability of glipizide vs. metoprolol throughout the intestinal tract. **International Journal of Pharmaceutics**, v.489, p.304-310, mai. 2015.