



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

LIDIANY DA PAIXÃO SIQUEIRA

**OBTENÇÃO DE SUSPENSÃO FARMACÊUTICA A PARTIR DO
MULTICOMPONENTE PZQ:PVP:HDL PARA TRATAMENTO PEDIÁTRICO DA
ESQUISTOSSOMOSE**

Recife

2019

LIDIANY DA PAIXÃO SIQUEIRA

**OBTENÇÃO DE SUSPENSÃO FARMACÊUTICA A PARTIR DO
MULTICOMPONENTE PZQ:PVP:HDL PARA TRATAMENTO PEDIÁTRICO DA
ESQUISTOSSOMOSE**

Tese de doutorado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para obtenção do grau de Doutora em Ciências Farmacêuticas.

Área de Concentração: Produção e Controle de Medicamentos

Orientador: Prof. Dr. Pedro José Rolim Neto

Coorientador: Danilo Augusto Ferreira Fontes

Recife

2019

Catálogo na fonte:
Bibliotecária: Elaine Freitas, CRB4:1790

S618o Siqueira, Lidiany da Paixão
Obtenção de suspensão farmacêutica a partir do multicomponente pzq;pvp:hdl para tratamento pediátrico da esquistossomose / Lidiany da Paixão Siqueira. – 2019.
156 f. : il. fig., tab.

Orientador: Pedro José Rolim Neto
Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências da Saúde. Programa de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas. Recife, 2019.
Inclui referências.

1. Doenças Negligenciadas. 2. Excipientes. 3. Praziquantel. 4. Forma Farmacêutica Líquida. I. Rolim Neto, Pedro José (orientador). II. Título.

617.6 CDD (23.ed.) UFPE (CCS 2019 - 242)

LIDIANY DA PAIXÃO SIQUEIRA

**DESENVOLVIMENTO DE SUSPENSÃO FARMACÊUTICA A PARTIR DO
MULTICOMPONENTE PZQ:PVP:HDL PARA TRATAMENTO PEDIÁTRICO DA
ESQUISTOSSOMOSE**

Tese de doutorado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para obtenção do grau de Doutora em Ciências Farmacêuticas.

Aprovado em: 15/ 03/2019.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Pedro José Rolim Neto (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Profa. Dra. Dr^a. Rosali Maria Ferreira da Silva (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Marcelo Montenegro (Examinador Externo)
Universidade Federal do Vale do São Francisco

Prof. Dr. Leslie Raphael de Moura Ferraz (Examinador Externo)
Centro Universitário Maurício de Nassau

Prof. Dr. Ádley Antonini Neves de Lima (Examinador Externo)
Universidade Federal do Rio Grande do Norte

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço à Deus e à Nossa Senhora Aparecida, por toda proteção e bênçãos ao longo dessa jornada. Pela oportunidade de me proporcionar a realização de um sonho, dando-me forças, principalmente nos momentos que pensava em desistir, por todas as manhãs e todos os dias e, madrugadas, superando as constantes viagens à Recife.

Agradeço ao **Prof. Dr. Pedro José Rolim Neto**, meu orientador, que chamo carinhosamente e com muito orgulho de “meu pai científico”, pois, além de uma relação orientador-orientanda, construímos uma amizade sincera. Obrigada por ter me recebido/aceitado como orientanda, caminho este, vindo desde o mestrado. Obrigada por ter me apresentado e proporcionado a entrada no mundo da pesquisa, do conhecimento científico e na área da fantástica tecnologia farmacêutica. Palavras são poucas para agradecer a oportunidade, a confiança, a dedicação e o auxílio durante toda essa caminhada, que com certeza, não se encerra por aqui.

À minha família, pois sem ela, NUNCA teria chegado até aqui. Agradeço ao meu pai, **Juvanci Salvador de Siqueira**, e a minha mãe, **Maria Janiza da Paixão Siqueira**, por sempre me incentivarem a voar alto, sonhar e lutar pelos meus sonhos. Ter vocês ao meu lado, acreditando em cada passo que dou, é o diferencial para estar concluindo mais uma etapa dessa jornada. Painho, por tantas vezes lhe questionei o porquê de sair tão cedo de casa, na madrugada na maioria das vezes, de não o encontrar no café da manhã, hoje, consigo compreender o porquê, o senhor me ensinou a não medir esforços para ir atrás dos nossos sonhos, dos sonhos da nossa família. À Maria Lidynara da Paixão Siqueira (irmã), que mesmo na distância e na correria do dia a dia sempre me apoia. Ao meu avô, João Salvador de Siqueira (avô) – em memória –, e Lúcia de Vasconcelos Siqueira (avó), por todo apoio, confiança e carinho. À minha prima Nara Raquel Silva Porto e me hospedar em sua residência durante todo esse período.

À **Eduardo Lopes**, meu esposo, por me incentivar, compreender e me acompanhar nessa caminhada. E nos momentos mais difíceis, acalmava-me com suas palavras de confiança e carinho, aqui expesso o meu agradecimento pelo seu amor e cuidado. O nosso amor é a energia que me faz lutar e em busca dos nossos sonhos, da nossa família. Meu sincero agradecimento por toda compreensão e apoio.

Ao **Laboratório de Tecnologia de Medicamentos (LTM)** por me receber e colaborar no decorrer de toda a minha pesquisa. Em especial à Danilo Fontes, meu co orientador, por me orientar e auxiliar nos trabalhos científicos, tratamento de dados e de bancada. A toda equipe

HDL **Taysa, Camila, Laysa, Cindy e Adriana**. Meu muito obrigada por toda ajuda para a construção dessa tese. A **Lucas Danda**, pelo apoio no tratamento de dados matemáticos, obrigada pela disposição cedida quando entrávamos em pânico com a tal da derivatização. A **Paulo e Emerson**, os senhores dominadores da análise térmica, em especial à Emerson, que nos 48 do segundo tempo, ainda realizou algumas análises pertinentes.

À **Ilka**, companhia de bancada e experimentos que chegou no momento mais difícil da pesquisa, arregaçou as mangas e foi uma das responsáveis por não me fazer desistir, de me ensinar que “todo resultado é resultado, anota aí e depois a gente discute”. O seu incentivo, suas palavras e determinação me deram o gás que precisava diante de alguns resultados negativos, que foram necessários até chegar aos resultados positivos, mesmo que significasse sair de madrugada do laboratório. À **Clara**, que chegou no momento de maior correria, mas que foi logo pra bancada e nos ajudou a montar esse projeto.

À **família LTM**, minha segunda casa, por todo o conhecimento compartilhado, momentos de descontração e aprendizado. Tenho orgulho em fazer parte dessa família.

Aos professores participantes desta banca de qualificação, pela atenção dada ao trabalho e toda a contribuição científica.

À **Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia de Pernambuco (FACEPE)**, pelo auxílio financeiro no desenvolvimento deste projeto na forma de bolsa de estudos.

À **Central Analítica de Multiusuários do DCFAR**, ao **Centro de Tecnologias Estratégicas do Nordeste (CETENE)**, ao **Núcleo de Controle de Qualidade de Medicamentos e Correlatos (NCQMC)** e ao **Núcleo de Desenvolvimento Farmacêutico e Cosméticos (NUDFAC)** pelo auxílio na realização de algumas análises essenciais a elaboração desse trabalho.

“O sucesso não consiste em não errar, mas em não cometer os mesmos equívocos mais de uma vez.”

(SHAW, 2015)

RESUMO

As Doenças Negligenciadas, conhecidas, também, como Doenças Tropicais Negligenciadas (DTN), são doenças encontradas principalmente, em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento. Dentre as doenças consideradas DNT, encontra-se a esquistossomose, doença causada pelo *Schistosoma*, que acomete muitas pessoas, inclusive crianças. O fármaco de escolha para o tratamento da esquistossomose, e disponível no mercado, é o Praziquantel (PZQ), não existindo outro fármaco com eficácia e segurança semelhante a ele. Os hidróxidos duplos lamelares (HDL) são sistemas de liberação de fármacos, que vem sendo amplamente utilizados para administração de substâncias biologicamente ativas. Os HDL podem ser sintetizados em laboratório por rotas simples e de baixo custo, que permitem o isolamento de sólidos de alta pureza. O incremento da solubilidade de fármacos, também é realizado através de polímeros, dentre estes, os mais utilizados são PVP, HPMC e PEG. Diante desse contexto, o presente trabalho teve como objetivo a obtenção de multicomponentes – PZQ:PVP:HDL – para incremento de solubilidade do fármaco, em comparação a um sistema (HDL:PZQ – Sistema 4) já estudado e caracterizado, bem como, a obtenção de uma forma farmacêutica líquida. Foi realizado, a síntese de multicomponentes e dispersões sólidas por malaxagem e eco-evaporação, a posterior foram realizadas caracterizações dos materiais obtidos, através das técnicas de difração de raios-X (DRX), espectroscopia no infravermelho (IV), termogravimetria (TG), calorimetria exploratória diferencial (DSC), análises de área superficial e porosidade, sendo realizado, também, ensaios de solubilidade e liberação *in vitro*. Após a realização das caracterizações e ensaios foi possível observar que os multicomponentes 4 e 5 apresentaram os perfis mais promissores ao desenvolvimento da forma farmacêutica. Em decorrência da composição o Mc5, que continha a concentração molar maior de fármaco (2:1:1), foi selecionado para o desenvolvimento preliminar de 8 lotes da forma farmacêutica líquida (suspensão) e a realização dos controles de qualidade físico-químicos, como características organolépticas, pH, potencial zeta, volume de sedimentação, redispersibilidade, viscosidade e estabilidade preliminar. Após a obtenção das formulações, foram avaliadas pelo período de 10 dias, acondicionadas em proveta, sendo observadas algumas instabilidades, principalmente, através da formação de precipitado compacto, conhecido como *caking*. Após a realização dos ensaios físico-químicos aplicados a forma farmacêutica líquida, os lotes 01, 02, 03 e 04 foram considerados promissores para realização dos ensaios de estabilidade acelerada e otimização de desenvolvimento da formulação, podendo assim, atender a uma transposição de escala.

Palavras-chave: Doenças Negligenciadas. Excipientes. Praziquantel. Forma Farmacêutica Líquida.

ABSTRACT

Neglected Diseases, also known as Neglected Tropical Diseases (NTDs), are diseases found mainly in underdeveloped and developing countries. Among the diseases considered NCDs are schistosomiasis, a disease caused by *Schistosoma*, which affects many people, including children. The commercially available drug of choice for the treatment of schistosomiasis is Praziquantel (PZQ), and there is no other drug with similar efficacy and safety. Lamellar double hydroxides (HDL) are drug delivery systems that have been widely used for the administration of biologically active substances. HDLs can be synthesized in the laboratory by simple, inexpensive routes that allow the isolation of high purity solids. The increase of drug solubility is also accomplished through polymers, among which the most used are PVP, HPMC and PEG. Given this context, the present work aimed to obtain multicomponents - PZQ: PVP: HDL - to increase drug solubility, compared to a system (HDL: PZQ - System 4) already studied and characterized, as well as the obtaining a liquid pharmaceutical form. It was performed the synthesis of multicomponents and solid dispersions by malaxing and eco-evaporation, and then characterization of the materials obtained through X-ray diffraction (XRD), infrared (IR), thermogravimetry (TG) techniques. , differential exploratory calorimetry (DSC), surface area and porosity analyzes. Solubility and in vitro release assays were also performed. After performing the characterizations and tests it was possible to observe that the multicomponents 4 and 5 presented the most promising profiles for the development of the pharmaceutical form. Due to the composition the Mc5, which contained the highest molar concentration of drug (2: 1: 1), was selected for the preliminary development of 8 batches of liquid pharmaceutical form (suspension) and the performance of physicochemical quality controls. as organoleptic characteristics, pH, zeta potential, sedimentation volume, redispersibility, viscosity and preliminary stability. After obtaining the formulations, they were evaluated for a period of 10 days, packed in a beaker, and some instabilities were observed, mainly through the formation of a compact precipitate, known as caking. After conducting the physical-chemical tests applied to the liquid pharmaceutical form, batches 01, 02, 03 and 04 were considered promising for the performance of accelerated stability tests and formulation development optimization, thus meeting a scale transposition..

Keywords: Neglected Diseases. Smart Excipients. Praziquantel. Liquid Pharmaceutical Form.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Distribuição mundial da esquistossomose mostrando as populações mais vulneráveis dentro da África. Os países altamente endêmicos (vermelho escuro) são propostos como foco de esforços de controle integrados	28
Figura 2 - Evolução temporal do total de casos de esquistossomose e casos de forma hepatoesplênica (HE) registrados no período de 16 anos no Hospital das Clínicas de Pernambuco-Brasil, 1999-2014	31
Figura 3 - Ciclo biológico de <i>Schistosoma mansoni</i> , mostrando os diferentes estágios de desenvolvimento nos hospedeiros naturais e o ambiente no qual cada estágio ocorre	36
Figura 4 - Estrutura Química Do Praziquantel	41
Figura 5 - Estrutura química do (a) artemether e (b) artesunato	51
Figura 6 - Principais elementos da estratégia de controle necessária para alcançar a eliminação da esquistossomose	53
Figura 7 - Esquema da distribuição de cargas na vizinhança de uma partícula carregada	56
Figura 8 - Gráfico de potencial zeta referente aos parâmetros de estabilidade desejadas para partículas em suspensão	57
Figura 9 - Estrutura molecular do HPMC	59
Figura 10 - Estrutura molecular da CMC-Na	60
Figura 11 - Estrutura molecular da Goma Xantana	60
Figura 12 - Classificação do comportamento reológico de diferentes tipos de suspensões	61
Figura 13 - Representação esquemática da estrutura do HDL	69
Figura 14 - Representação da estrutura monomérica do PVP e a formação da ligação entre fármaco (M) e o polímero	72
Figura 15 - Estrutura química para (a) Hidrocortisona, (b) PEG 4000 e (c) Kolliphor® P 407	73
Figura 16 - Taxa de dissolução do Carvedilol após obtenção de DS	74

Figura 17 - Metodologia de pH inverso aplicado por Luo e colaboradores (2019) para obtenção de dispersões sólidas de TA a base de quitosana	75
Figura 18 - Representação dos complexos fármaco-CD-polímero em solução.....	76
Figura 19 - Representação dos vários tipos de interações que possam ocorrer em sistemas de complexação multicomponentes contendo óleo essencial, β -ciclodextrina, tensoativo e polímero hidrossolúvel	78
Figura 20 - Síntese por co-precipitação de HDL-CaAl	82
Figura 21 - Método de obtenção por solvente do sistema HDL-CaAl:PZQ	83
Figura 22 - Metodologia de obtenção dos multicomponentes por co-evaporação ...	84
Figura 23 - Metodologia de obtenção das dispersões sólidas por co-evaporação ...	86
Figura 24 - Metodologia de obtenção dos multicomponentes por malaxagem	87
Figura 25 - Farmacotécnica de obtenção dos lotes de bancada e amostras para controle de qualidade físico-químicos	94
Figura 26 - Desenvolvimento de metodologia de doseamento para formulação	98
Figura 27 - Espectro derivatizado de PZQ em concentrações crescentes de 50–720 $\mu\text{g/mL}$. A linha tracejada corresponde ao comprimento de onda (λ) de 263 nm, no qual os valores de d^2A foram retirados para regressão e construção da curva de calibração	100
Figura 28 - Gráfico de dispersão dos dados da regressão de concentração de PZQ e d^2A	101
Figura 29 - Gráfico de dispersão dos dados da regressão de concentração de PZQ e d^2A	103
Figura 30 - Solubilidade do fármaco, sistema, multicomponentes e dispersões sólidas em água	104
Figura 31 - Espectro de infravermelho do HDL-CaAl	106
Figura 32 - Espectro de infravermelho do Praziquantel	107
Figura 33 - Espectro de infravermelho do PVP	108
Figura 34 - Espectro de infravermelho do PZQ, HDL, PVP, Sistema 4 e Multicomponentes	109
Figura 35 - Curvas TG/DTG e DSC do praziquantel	110
Figura 36 - Curvas TG/DTG e DSC do PVP	111
Figura 37 - Curvas TG/DTG e DSC do HDL-CaAl	112

Figura 38 -	Curvas TG do PZQ, PVP, HDL, sistema e multicomponentes	113
Figura 39 -	Curvas DSC do PZQ, PVP, HDL, sistema e multicomponentes	115
Figura 40 -	Difratogramas do PVP, HDL e do praziquantel	116
Figura 41 -	Difratograma dos compostos de (a) nitrato de alumínio e (b) nitrato de cálcio	117
Figura 42 -	Difratogramas comparativos do PZQ, HDL, PVP, Sistema 4 e Multicomponentes	118
Figura 43 -	Perfis de dissolução do Praziquantel, Sistema 4 e Multicomponentes no primeiros 60 minutos	121
Figura 44 -	Perfis de dissolução do Praziquantel, Sistema 4 e Multicomponentes em 8hs	122
Figura 45 -	Curvas de DSC do Mc5 e excipientes	125
Figura 46 -	Curvas de DSC dos excipientes e misturas binárias	125
Figura 47 -	Curvas de TG do Mc5 e excipientes isolados	127
Figura 48 -	Curvas de TG das misturas binárias	127
Figura 49 -	Gráfico do potencial zeta (mV) versus lotes de formulação	133
Figura 50 -	Acompanhamento do volume de sedimentação das suspensões de PZQ	135
Figura 51 -	Gráfico do volume de sedimentação médio em função do tempo para as suspensões de PZQ.....	139
Figura 52 -	Diagrama de caking obtido através das formulações, volume de sedimentação e potencial zeta	140

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Quadro epidemiológico da Esquistossomose por Região. Dados do PCE - Programa de Controle da Esquistossomose nos últimos 5 anos (2011-2016)	30
Tabela 2 - Relação de agentes suspensores utilizados em formas farmacêuticas líquidas orais	58
Tabela 3 - Regras e fórmulas para o cálculo da dose pediátrica com base no peso e idade do paciente	64
Tabela 4 - Determinação da dose com base na área de superfície corporal (BSA).....	64
Tabela 5 - Combinações de cátions divalentes com cátions trivalentes que produzem hidróxidos duplos lamelares	70
Tabela 6 - Reagentes utilizados nas sínteses de HDLs e na obtenção do sistema.....	80
Tabela 7 - Proporções molares de HDL-CaAl, PZQ e PVP para obtenção de multicomponentes pelo método de co-evaporação	85
Tabela 8 - Proporções molares de PZQ e PVP para obtenção das dispersões sólidas pelo método de co-evaporação	86
Tabela 9 - Composição das formulações para suspensão de PZQ 100mg/mL	94
Tabela 10 - Rendimento da síntese do Sistema 4, Multicomponentes e Dispersões - Sólidas obtidas	99
Tabela 11 - Doseamento de PZQ por espectrofotometria	102
Tabela 12 - Eventos termogravimétricos do PZQ, PVP, HDL e Multicomponentes.....	114
Tabela 13 - Valores de massa inicial, do pico endotérmico e entalpia do sistema e multicomponentes	115
Tabela 14 - Área superficial referente ao PZQ, PVP, HDL, Sistema e multicomponentes	120
Tabela 15 - Valores de AUC e ED obtidos a partir do perfil de dissolução do PZQ, sistema e multicomponentes	122

Tabela 16	Valores de Tonset, T _p ico e energia de entalpia (J/g) do PZQ, Mc5 e misturas binárias	126
Tabela 17	Casos confirmados de esquistossomose, por faixa etária segundo região de notificação	128
Tabela 18	Determinação da dose com base na área de superfície corporal (BSA)	129
Tabela 19	Excipientes utilizados nas formulações	130
Tabela 20	pH das formulações	131
Tabela 21	Potencial zeta (média (mV) ± DP) obtido para as suspensões de PZQ	132
Tabela 22	Ensaio de redispersão das suspensões desenvolvidas	141
Tabela 23	Viscosidade das suspensões de PZQ, medidas à 30 rpm	142
Tabela 24	Doseamento do PZQ na forma farmacêutica por espectrofotometria.....	143

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DTN	Doenças Tropicais Negligenciadas
ΔH	Entalpia
ABZ	Albendazol
AIDS	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
APOC	Projeto Africano de Controle da Oncocercose
ATR	Reflectância Total Atenuada
BCS	Sistema de Classificação Biofarmacêutica
BET	Brunauer-Emmett-Teller
BJH	Barrett-Joyner-Halenda
CMC	Carboximetilcelulose
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
DNDi	Iniciativa de Drogas para Doenças Negligenciadas
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
EPI	Epiisopiloturina
Fb	Fenbufeno
FINEP	Financiadora de Estudos E Projetos
GKS	Glaxosmithkline
HC-UFPE	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco
HDL	Hidróxido Duplo Lamelar
HE	Hepatoesplênica
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulose
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IUPAC	União Internacional de Química pura e Aplicada
IV	Infravermelho
IVE	Ivermectina
MCT	Ministério da Ciência e Tecnologia

MEB	Mebendazol
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
MF	Misturas Físicas
OEPA	Organização para a Eliminação da Oncocercose nas Américas
OMS	Organização Mundial da Saúde
OXA	Oxamniquina
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
P188	Poloxâmero 188
P407	Poloxâmero 407
PCE	Programa de Controle da Esquistossomose
PLGA	Ácido Poliláctico-Co-Glicólico
PNUD	Programa das Nações Unidas para o desenvolvimento
PPT	Piplartina
PVA	Álcool Polivinílico
PVP	Polivinilpirrolidona
PZQ	Praziquantel
SBET	Área de Superfície Específica
SDGs	Objetivos de Desenvolvimento Sustentável
ShGST	Glutathione S-Transferase
SNC	Sistema Nervoso Central
TDR	Pesquisa e Treinamento em Doenças Tropicais
TG	Termogravimetria
TGR	Tiorredoxina-Glutathione reductase
UNICEF	Fundo das Nações Unidas para a Infância
WHA	<i>World Health Assembly</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
μg	Micrograma
p/p	Peso por peso
m/m	Massa por massa
mL	Mililitro
pH	Potencial hidrogeniônico
M	Molar
$\sqrt{\quad}$	Deformação axial
δ	Deformação angular
mL/min	Mililitros por minuto
rpm	Rotações por minuto
$^{\circ}\text{C}$	Graus Celsius
Å	Angstrom
Θ	Ângulo de Bragg
λ	Comprimento de onda
cm^{-1}	Centímetro elevado a menos um
$^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$	Graus celsius por minuto
mg	Miligrama
v/v	Volume volume
mM	Milimolar
h	Horas
min	Minutos
AUC	Área sob a curva
ED%	Eficiência de dissolução
μL	Microlitro
m^2/g	Metros quadrados por grama
cm^3/g	Centímetros cúbicos por grama

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	21
1.1	OBJETIVOS	22
1.2	OBJETIVO GERAL	22
1.3	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22
2	REFERENCIAL TEÓRICO	24
2.1	CONTEXTO DAS DOENÇAS NEGLIGENCIADAS NO BRASIL E NO MUNDO	24
2.2	ESQUISTOSSOMOSE	27
2.2.1	Panorama Geral	27
2.2.2	Ciclo Parasitário e Fisiopatologia	33
2.2.3	Principais Formas de Tratamento	36
2.2.3.1	Oxaminiquine	38
2.2.3.2	Praziquantel	39
2.2.3.3	Novas Moléculas Promissoras	44
2.3	INDUSTRIA FARMACÊUTICA VERSUS DOENÇAS NEGLIGENCIADAS	47
2.4	PESQUISA, DESENVOLVIMENTO E INOVAÇÃO NA ÁREA DE DOENÇAS NEGLIGENCIADAS: FOCO NA ESQUISTOSSOMOSE	49
2.5	CARACTERÍSTICAS E DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÕES PEDIÁTRICA	53
2.5.1	Suspensões Farmacêuticas	54
2.5.2	Posologia Pediátrica	63
2.5.3	Formas Farmacêuticas Pediátricas para o Tratamento de Doenças Negligenciadas	65
2.6	ESTRATÉGIAS UTILIZADAS PARA INCREMENTO DE SOLUBILIDADE DE FÁRMACOS	67
2.6.1	Hidróxido Duplo Lamelar	67
2.6.2	Polímeros e Dispersões sólidas	71
2.6.3	Sistemas Multicomponentes	76

3	MATERIAL E MÉTODO	80
3.1	FÁRMACOS E REAGENTES	80
3.2	SÍNTESE DE HDL-CAAL	80
3.3	OBTENÇÃO DO SISTEMA HDL-CAAL:PZQ	82
3.4	OBTENÇÃO DOS MULTICOMPONENTES HDL-CAAL:PVP:PZQ E DAS DISPERSÕES SÓLIDAS PZQ:PVP	83
3.4.1	Co-Evaporação	83
3.4.2	Malaxagem	86
3.5	DOSEAMENTO DO PZQ NO SISTEMA, MULTICOMPONENTES E DISPERSÕES SÓLIDAS	88
3.5.1	Ensaio De Solubilidade	88
3.6	CARACTERIZAÇÃO DO SISTEMA, MULTICOMPONENTES E DISPERSÕES SÓLIDAS OBTIDOS	89
3.6.1	Espectroscopia de Absorção na Região de Infravermelho (IV) FTIR	89
3.6.2	Calorimetria Exploratória Diferencial (DSc) e Termogravimetria (TG)	89
3.6.3	Difração de Raios-X (Drx)	90
3.6.4	Análise de Área Superficial e Porosidade	90
3.6.5	Ensaio de Dissolução	90
3.7	DESENVOLVIMENTO DE FORMA FARMACÊUTICA LÍQUIDA	91
3.7.1	Estudo de Compatibilidade Fármaco: Excipiente	91
3.7.2	Pré-Formulação	92
3.7.2.1	Escolha Da Concentração Do Princípio Ativo (Praziquantel)	92
3.7.3	Obtenção dos Lotes de Bancada	93
3.7.4	Controle De Qualidade Físico-Químico e Estabilidade Preliminar Da Forma Farmacêutica Líquida	95
3.7.4.1	Características Organolépticas	95
3.7.4.2	pH	95
3.7.4.3	Potencial Zeta	95
3.7.4.4	Volume de Sedimentação	96

3.7.4.5	Redispersibilidade	96
3.7.4.6	Viscosidade	97
3.7.5	Desenvolvimento de Metodologia de Doseamento para Forma Farmacêutica	97
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	99
4.1	RENDIMENTO DA SÍNTESE DO SISTEMA 4, MULTICOMPONENTES E DISPERSÕES SÓLIDAS	99
4.2	DOSEAMENTO DO PZQ NO SISTEMA, MULTICOMPONENTES E DISPERSÕES SÓLIDAS	100
4.2.1	Ensaio de Solubilidade	103
4.3	CARACTERIZAÇÃO DO SISTEMA, MULTICOMPONENTES E DISPERSÕES SÓLIDAS OBTIDOS	105
4.3.1	Espectroscopia de Absorção na Região de Infravermelho (IV) FTIR	105
4.3.2	Calorimetria Exploratória Diferencial (Dsc) E Termogravimetria (Tg)	109
4.3.3	Difração De Raio X (Drx)	116
4.3.4	Análise de Área Superficial e Volume de Poro	119
4.3.5	Ensaio de Dissolução	121
4.4	DESENVOLVIMENTO DE FORMA FARMACÊUTICA LÍQUIDA.....	124
4.4.1	Estudo de Compatibilidade Fármaco: Excipiente	124
4.4.2	Pré-Formulação	128
4.4.2.1	Escolha Da Concentração Do Princípio Ativo (Praziquantel)	128
4.4.3	Obtenção dos Lotes de Bancada	129
4.4.4	Controle de Qualidade Físico-Químico e Estabilidade Preliminar da Forma Farmacêutica Líquida	130
4.4.4.1	Características Organolépticas	131
4.4.4.2	pH	131
4.4.4.3	Potencial Zeta	132
4.4.4.4	Volume de Sedimentação	134
4.4.4.5	Redispersibilidade	140

4.4.4.6	Viscosidade	142
4.4.5	Desenvolvimento De Metodologia De Doseamento para a Forma Farmacêutica	143
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	145
5.1	PERSPECTIVAS	147
	REFERÊNCIAS	148

1 INTRODUÇÃO

A esquistossomose, conhecida também como barriga d'água, é uma doença causada pelo trematódeo *Schistosoma*, sendo *S. mansoni*, o responsável pela parasitose no Brasil. Estimativas, indicam que as patologias causadas pelos helmintos intestinais podem afetar um quarto da população mundial, estando associadas à elevada morbidade e perdas econômicas consideráveis. Atingindo cerca de 10 a 20% de crianças em idade pré-escolar, dos dois bilhões de pessoas no mundo que estão infectadas com o parasita. Em 2006 foram registrados pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN, no Nordeste 5.417 casos confirmados de esquistossomose na faixa etária de 10 a 14 anos, 2.902 casos na faixa etária de 5-9 anos e 466 casos na faixa etária de 1-4 anos de um total de 49.767 casos neste ano (STEPHENSON et al., 2000; ALBONICO et al., 2008; MARQUES et. al., 2018).

O praziquantel (PZQ) é o fármaco de escolha no tratamento clínico da esquistossomose, e é o único fármaco comercialmente disponível, sem nenhum composto novo disponível com a eficácia e amplitude que se equipare ao mesmo. O PZQ pertence à classe II do sistema de classificação biofarmacêutica, ou seja, apresenta baixa solubilidade aquosa e alta permeabilidade. Como alternativa para sua solubilidade tem-se a utilização de carreadores hidrofílicos, tais como polímeros, ciclodextrinas e hidróxidos duplos lamelares, que podem possibilitar o desenvolvimento de formulações líquidas, como suspensão, ou formas sólidas, como mini-comprimidos, contendo concentrações ideais para administração no público pediátrico. Com o auxílio desses excipientes inteligentes, ocorrendo o aumento de dissolução do fármaco, é possível a diminuição da concentração necessária para o alcance da dose terapêutica efetiva (SILVA et al., 2012; FREER et al., 2018; MARQUES et. al., 2018).

Os Hidróxidos Duplo Lamelares (HDL) vêm sendo utilizados no desenvolvimento de sistemas de liberação, devido à capacidade que esses sólidos lamelares inorgânicos apresentam de proporcionar intercalação ou adsorção em sua superfície de substâncias biologicamente ativas. Os polímeros, amplamente utilizados em técnicas de dispersão sólidas, auxiliam na melhora da solubilidade do fármaco, como, também, possuem baixa toxicidade, baixo custo e estão disponíveis em vários pesos moleculares. Os sistemas multicomponentes são definidos como reações que combinam três ou mais materiais para obtenção de um produto único, contendo essencialmente todos os átomos dos reagentes. A partir desse pressuposto, a combinação desses excipientes inteligentes para obtenção de um novo produto, na área de

delineamento de formas farmacêuticas, aplica-se para, na maioria dos casos, incremento de solubilidade de fármacos (ALI et al., 2012; RUIJTER and ORRU, 2013).

Atrelado a melhora das características físico-químicas dos fármacos, através de técnicas de incremento de solubilidade, torna-se possível, também, a resolução de alguns problemas típicos como efeitos colaterais e biodisponibilidade, e o melhoramento das características organolépticas, tais como: sabor amargo e odores característicos (ALI et al., 2012; ZANOLLA et.al., 2018).

Diante desse contexto, este trabalho visou a obtenção e caracterização de sistemas multicomponentes, através da utilização de HDL, polímero (polivinilpirrolidona - PVP) e fármaco (PZQ), comparando com um sistema (HDL:PZQ) já desenvolvido e caracterizado pelo grupo de pesquisa, analisando a capacidade de incremento solubilidade do fármaco (PZQ), para desenvolvimento de uma forma farmacêutica líquida, suspensão, objetivando alcançar um tratamento seguro e eficaz, dessa parasitose, em crianças.

1.1 OBJETIVOS

1.2 Objetivo Geral

Obter uma forma farmacêutica líquida – suspensão – a partir de um sistema multicomponente PZQ:PVP:HDL, para o tratamento da esquistossomose na pediatria.

1.3 Objetivos Específicos

- Caracterizar o fármaco por diferentes técnicas analíticas;
 - Sintetizar e caracterizar o hidróxido duplo lamelar (HDL-CaAl);
 - Obter e caracterizar o sistema (PZQ:HDL), multicomponentes (PZQ:PVP:HDL) e dispersões sólidas (PZQ:PVP);
 - Realizar ensaios de solubilidade e dissolução para escolha da melhor alternativa para incremento de solubilidade do fármaco;
 - Desenvolver forma farmacêutica líquida – suspensão;
 - Desenvolver metodologia de doseamento para forma farmacêutica;
 - Realizar controles de qualidade físico-químicos para a forma farmacêutica;
-

- Realizar estudios preliminares de estabilidad, dos lotes seleccionados.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 CONTEXTO DAS DOENÇAS NEGLIGENCIADAS NO BRASIL E NO MUNDO

O conceito de Doenças Negligenciadas, conhecidas, também, como Doenças Tropicais Negligenciadas (DTN), surgiu há mais de uma década e tem sido definido como as doenças encontradas principalmente, mas não exclusivamente, em ambientes de pobreza e são responsáveis pela morbidade e/ou mortalidade de milhões de pessoas por ano, compreendendo um conjunto de 20 doenças. Uma característica das DTNs é a cronicidade e incapacitação do indivíduo acometido, podendo, também, levar a uma desconfiguração do membro atingido (COHEN et al., 2014; DIAS et al., 2013; MOMBO-NGOMA et al., 2017; MOLYNEUX, SAVIOLI e ENGELS, 2017; NODEN et al., 2013; SILVA et al., 2016).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), atualmente 17 doenças parasitárias crônicas são classificadas como DTNs: dengue, raiva, úlcera de Buruli, treponematoses endêmicas, hanseníase, doença de Chagas, doença do sono, leishmaniose, cisticercose, dracunculíase, equinococose, infecções por trematódeos causados por alimentos, filariose linfática, oncocercose, esquistossomose e helmintíases transmitidas pelo solo. Ao se referir às DTNs, inclui-se HIV/AIDS, tuberculose, malária e outras infecções negligenciadas. As três maiores doenças negligenciadas são a malária, a tuberculose e o HIV, estando estas no alvo de pesquisas e investimentos para controle (COHEN et al., 2014; DIAS et al., 2013; HORTEZ et al., 2009; HORTEZ et al., 2014; MOMBO-NGOMA et al., 2017; SILVA et al., 2016; WERNECK et al., 2011).

A maioria das doenças negligenciadas é transmitida ao homem através de animais, que figuram como reservatório para os agentes patogênicos e contribuem para disseminação. A prevenção e controle das doenças parasitárias exigem conhecimento dos fenômenos ecológicos que envolvem o homem, o parasito, e os hospedeiros intermediários ou vetores desses parasitas (HORTEZ et al., 2014; NODEN et al., 2013; SANTOS, 2011; WERNECK et al., 2011).

Essas doenças causam uma grande debilitação em pessoas infectadas, principalmente crianças, como é o caso da esquistossomose e ancilostomíase, que causam quadros de desnutrição, supressão do crescimento e déficit cognitivo. Em mulheres grávidas, essas infecções, podem causar parto prematuro, baixo peso da criança ao nascer e aumento da morbidade e mortalidade materna. Em adultos, pode ocasionar a desfiguração de membros,

como é o caso da filariose linfática, ou cegueira, como é o caso do tracoma e oncocercose (HORTEZ et al., 2009).

Na América Latina e Caribe existem aproximadamente 48 milhões de pessoas que vivem abaixo da linha da pobreza, ou seja, com menos de US \$ 1,25 por dia, enquanto 99 milhões de pessoas que vivem com menos de US \$ 2 por dia. Nessa região, encontram-se ainda, sete países cujo índice de desenvolvimento humano (IDH) está abaixo de 100 e apresentam níveis de pobreza equivalente a muitos países africanos, sendo quatro localizados na América Central, Guatemala, Nicarágua, Honduras e El Salvador. Nesse cenário de extrema pobreza começa a emergir altos níveis de doenças tropicais negligenciadas, dentre elas, 17 milhões de pessoas com malária, 8 milhões de crianças com infecções por helmintíases intestinais, 4 a 5 milhões de pessoas com dengue e mais de 800.000 pessoas com doença de Chagas (HORTEZ et al., 2014).

O Brasil é considerado o maior e mais populoso país da América Latina, ele apresenta a maior carga de doenças tropicais negligenciadas, em termos de indivíduos que necessitam de farmacoterapia. No Brasil, as populações mais atingidas pela DTN estão localizadas nos subúrbios das grandes cidades e em áreas rurais, onde existe maior índice de subdesenvolvimento. A falta de ampla cobertura de serviços de saúde e o pequeno controle dos recursos naturais servem como fator de disseminação das DTN (ROCHA, 2018).

Desde o final da década de 1990, houve um aumento no financiamento para desenvolvimento de medicamentos destinados às doenças negligenciadas. No período de 2009 a 2013 foram registradas novas aprovações para desenvolvimento de medicamentos, entre eles, novas entidades químicas, doses fixas combinadas, vacinas e formulações. Destacam-se entre as doenças negligências com maior apoio financeiro e produtos em fase de teste III, a malária e o HIV, ambos para indicação pediátrica. O financiamento para o desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento das doenças negligenciadas é realizado, principalmente, por organizações filantrópicas e pelo setor público, onde o medicamento desenvolvido deve ser disponibilizado a população na dosagem e forma farmacêutica adequadas, além de valor acessível para a população (COHEN et al., 2014).

A Iniciativa de Drogas para Doenças Negligenciadas (DNDi) pesquisa e desenvolve novos tratamentos para as doenças negligenciadas e tem como parceiros fundadores o Instituto Pasteur, na França, a Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), no Brasil, o Ministério da Saúde da Malásia e os institutos de pesquisa clínica da Índia e do Quênia. No Brasil, foi organizada, em 2003, a primeira Conferência Nacional de Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Nesta, foram adotadas proposições que visam à criação de política pública específica para P&D de fármacos e medicamentos conforme as necessidades de saúde, seguindo critérios epidemiológicos e sociais (SANTOS et al., 2012).

A área de doenças negligenciadas tem sido uma prioridade do governo brasileiro, que instituiu o Programa de Pesquisa e Desenvolvimento em Doenças Negligenciadas, focado em sete doenças: dengue, doenças de Chagas, leishmaniose, hanseníase, malária, esquistossomose e tuberculose. Os incentivos governamentais para P&D nessa área são crescentes e estão em torno de R\$ 75 milhões ao ano. Boa parte vem do Ministério da Ciência e Tecnologia (MCT) por meio de suas duas principais agências de fomento: o CNPq e a FINEP, que, em 2008, investiram mais de R\$ 25 milhões em projetos de P&D para as doenças negligenciadas. Colocando o Brasil em posição de destaque, ocupando o sexto lugar no ranking dos países que mais investem nesse segmento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008; SANTOS et al., 2012).

Em 1986, a OMS indicava a FIOCRUZ como centro colaborador para pesquisa básica e aplicada em esquistossomose, inclusive apoiando financeiramente algumas atividades. Essa indicação incentivou a oficialização do “Programa Integrado de Esquistossomose da Fundação Oswaldo Cruz” (PIDE/FIOCRUZ) no ano de 2007. Durante 21 anos, os pesquisadores do projeto publicaram 910 artigos científicos e 16 capítulos de livros, além da formação de recursos humanos com 64 dissertações e 42 teses defendidas. Atualmente, sete pesquisadores integrantes do PIDE são membros do Comitê Técnico Assessor do Programa de Esquistossomose da Secretaria de Vigilância em Saúde (Brasil, 2010).

Em 2013, a Assembleia Mundial da Saúde aprovou a Resolução na WHA (World Health Assembly) 66.12, que definiu estratégias para DTNs com metas e marcos para 17 DTN, e endossou as metas vinculando as DTNs para cobertura universal de saúde. De acordo com essa resolução, as medidas de combate às DTNs são embasadas em cinco estratégias: quimioterapia preventiva, doença intensificada, controle vetorial, saúde pública veterinária, medidas para doenças zoonóticas negligenciadas e água e saneamento (GAZZINELLI et al., 2016; KULINKINA et al., 2017; MOLYNEUX, SAVIOLI e ENGELS, 2017).

O impulso para novos investimentos veio em 2015 com a inclusão de DTNs dentro das metas de saúde dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (SDGs) quando o Conselho do Fundo Global concordou em apoiar intervenções que abordaram co-infecção e comorbidades e os Chefes de Estado do G7 reconheceram DTNs como um grande desafio, enfatizando a necessidade de apoiar e realizar intervenções. Um dos objetivos acordados pelo SDG era reduzir o número de pessoas acometidas por DTNs em 90% até 2030. No entanto, o

peso das DTN é mais observado sobre as pessoas mais pobres nos países do G20 (juntamente com a Nigéria) e se estes países implementaram programas de DTN, a meta de redução de DTN poderia ser resolvida (MOLYNEUX, SAVIOLI e ENGELS, 2017).

O aumento do investimento em DTN melhorará o bem-estar de grupos vulneráveis, que, juntamente com melhorias na água, saneamento, higiene e educação, são vínculos apropriados com muitos dos SDGs. As DTNs definem a pobreza em muitos cenários e têm sido descritos como testes de progresso no combate à pobreza, ou são descritos como marcadores da pobreza (SIDDIQUI e SIDDIQUI, 2016; GAZZINELLI et al., 2016; KULINKINA et al., 2017; MOLYNEUX, SAVIOLI e ENGELS, 2017).

Infelizmente, as opções terapêuticas disponíveis atualmente para o tratamento dessas doenças são limitadas, insuficientes e apresentam uma série de problemas, tais como baixa eficácia, elevada toxicidade e a emergência de cepas resistentes. Este cenário, ainda é agravado pela falta de investimentos e inovação em programas de P&D (pesquisa e desenvolvimento) de fármacos, que reflete no número extremamente reduzido de medicamentos que chegaram ao mercado ao longo das últimas décadas, e algumas vezes, não sendo acessível às pessoas que necessitam. Devido a essas doenças acometem pessoas de baixa renda, estas não possuem o poder aquisitivo elevado, fazendo com que a indústria farmacêutica não aposte nessa área (BARBOSA et al., 2016; DIAS et al., 2013).

Estudos realizados pela DNDi e pela organização de médicos sem fronteiras sobre a evolução da pesquisa e do desenvolvimento na área de doenças negligenciadas constatou que dos 756 novos fármacos aprovados durante 2000 e 2011, apenas 3,8% foram indicados para as doenças negligenciadas. E destes apenas quatro eram novas entidades químicas, e três destas possuíam indicação para o tratamento da malária e nenhuma para tuberculose ou outra doença negligenciada (DIAS et al., 2013).

O processo de descoberta e desenvolvimento de fármacos é bastante complexo, estando ligadas as raízes científicas e tecnológicas que o setor proporciona. É importante incentivar o estabelecimento de mecanismos apropriados para intensificar os investimentos em infraestrutura e qualificação de pessoal, dentro de uma visão estratégica que contemple a continuidade (DIAS et al., 2013).

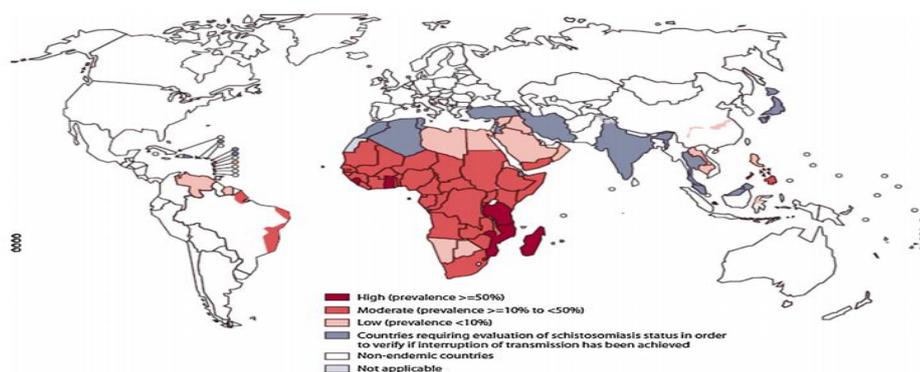
2.2 ESQUISTOSSOMOSE

2.2.1 Panorama Geral

A esquistossomose, conhecida também como barriga d'água, é uma doença causada pelo trematódeo *Schistosoma*, sendo o *S. mansoni*, o responsável pela parasitose no Brasil. Essa patologia ocupa a terceira posição entre as principais doenças tropicais após a malária e helmintíases intestinais. É causada principalmente, por três principais espécies de *Shistosomas* que são capazes de infectar o homem. São eles: *Schistosoma mansoni* e *Schistosoma japonicum*, que residem no sistema porta das artérias do fígado e mesentéricos, e *Schistosoma haematobium*, que habita nos vasos da bexiga e / ou do trato genital (LEE et al., 2014; MALHADO et al., 2016; SAH et al., 2015; SANTOS, 2011).

A esquistossomose é prevalente em 76 países e regiões subtropicais. As estimativas atuais do Global Burden of Disease Study 2010 sugerem que 252 milhões de pessoas estão infectadas e alguns estimam até 440 milhões de pessoas com *Schistosomes*, 90% dos quais vivem na África sub-saariana. É a terceira DTN devastadoras a nível mundial e é uma das maiores causadoras de morbidade e mortalidade na África, América do Sul, Caribe, Oriente Médio e Ásia, conforme demonstra a Figura 1. (KABORE et al., 2017; MASIK, PODLNA e VANEK, 2017; MADBOULY et al., 2015; MERRIFIELD et al., 2016; MUTAPI et al., 2016; ONKANGA et al., 2016; FENWICK, 2017; FENWICK e UTZINGER, 2017; ROSS, 2017; WERF e KRAMARZ, 2016).

Figura 1 - Distribuição mundial da esquistossomose mostrando as populações mais vulneráveis dentro da África. Os países altamente endêmicos (vermelho escuro) são propostos como foco de esforços de controle integrados.



Fonte: Ross et al., 2017.

Esta parasitose teve origem nas bacias de dois importantes rios: o Nilo e o Yangtse. Já foram encontrados nas vísceras de múmias egípcias, os ovos do gênero *Schistosoma*, agente

etiológico da esquistossomose. Esta helmintose espalhou-se pelo continente africano e, através do tráfico de escravos, foi trazida para as Américas. Entretanto, apenas o *S. mansoni* aqui se fixou, seguramente pelo encontro de bons hospedeiros intermediários e de condições ambientais semelhantes às da região de origem. Os grupos mais vulneráveis a essa infecção são crianças e mulheres grávidas, devido às formas de contágio, sendo também um grupo de risco mais propensos a reinfeção. Da população pediátrica atingida, 24 milhões de crianças em idade pré-escolar e 65 milhões de crianças em idade escolar, apresentando risco de um total de 72 milhões e 200 milhões, respectivamente. (MADBOULY et al., 2015; NOVAES et al., 1999; OTHMAN e SOLIMAN, 2015; ONKANGA et al., 2016; TRASTULLO, 2015; WERF e KRAMARZ, 2016).

Essas doenças causam uma grande debilitação em pessoas infectadas, principalmente crianças, como é o caso da esquistossomose e ancilostomíase, que causam quadros de desnutrição, supressão do crescimento e déficit cognitivo. Em mulheres grávidas, essas infecções, podem causar parto prematuro, baixo peso da criança ao nascer e aumento da morbidade e mortalidade materna. Em adultos, pode ocasionar a desfiguração de membros, como é o caso da filariose linfática, ou cegueira, decorrente do tracoma e da oncocercose (BARBOSA et al., 2008; HORTEZ e BROWN, 2009; OLVEDA et al., 2016; SAH et al., 2015; SIQUEIRA et al., 2017).

A esquistossomose penetrou no Brasil em meados do século XVI, disseminando-se a partir de 1920, com o início das migrações internas. Atualmente, o Brasil é considerado uma das principais áreas de distribuição da doença no mundo, não somente devido à vastidão de sua zona endêmica e à existência de grande número de pacientes portadores de formas graves da doença, mas também pela expansão desta endemia para outras áreas do país, até então indenes. A transmissão da esquistossomose no Brasil é ativa em 16 estados, atingindo principalmente a região compreendida entre a Paraíba, a Bahia e Minas Gerais, infestando cerca de 10 milhões de brasileiros, incluindo as regiões endêmicas e focos isolados. Na Tabela 1 é possível observar dados epidemiológicos da esquistossomose por região (CAMPOS et al., 2017; NOVAES et al., 1999; FENWICK e UTZINGER, 2017).

Tabela 1 - Quadro epidemiológico da Esquistossomose por Região. Dados do PCE - Programa de Controle da Esquistossomose nos últimos 5 anos (2011-2016).

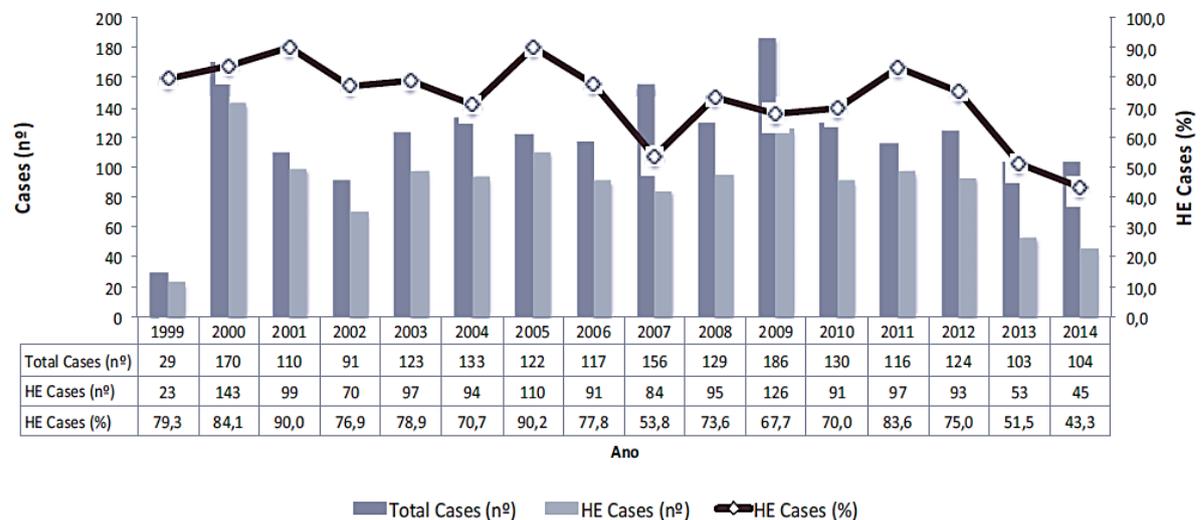
REGIÃO	POPULAÇÃO AVALIADA	REALIZAÇÃO DE EXAMES	EXAMES POSITIVOS	PESSOAS TRATADAS
Norte	27.332	17.779	448	448
Nordeste	1.081.458	804.138	43.246	36.438
Sudeste	600.757	445.218	16.248	15.348
Sul	155	112	4	4
TOTAL	1.709.702	1.267.247	59.946	52.238

Fonte: DATASUS, 2016

As informações científicas atuais relatam que, devido aos tratamentos sucessivos de casos de esquistossomose em áreas endêmicas do Brasil nos últimos 30 anos, houve diminuição da forma clínica grave (hepatoesplênica) e mortalidade por sangramento gastrointestinal alto devido a esta doença. Em relação a essa informação, dados da literatura mostram que o estado de Pernambuco apresenta percentuais significativos de mortes e hospitalizações por esquistossomose e ocorrência de formas clínicas graves e persistência de localidades com altas cargas parasitárias (BARBOSA et al., 2016a).

Barbosa e colaboradores (2016a) realizaram uma análise temporal da evolução dos óbitos, internações hospitalares e formas graves da esquistossomose (*manssoni*) nos últimos 16 anos em Pernambuco, através de um levantamento de dados secundários sobre esquistossomose, dos sistemas de informações de saúde e dos registros do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), cobrindo o período de 1999 a 2014. No período de 1999 a 2013 foram registrados 2578 óbitos através da esquistossomose e entre 2008 e 2014 foram registradas 473 internações por esta doença. Entre 1999 e 2014 foram identificados 1943 casos de esquistossomose tratados no Hospital das Clínicas de Pernambuco, destes, 1411 indivíduos apresentaram a forma clínica hepatoesplênica, representando 72,6% do total de casos. A Figura 2 mostra as frequências dos casos e as porcentagens desta forma grave ao longo dos anos. A curva temporal para a evolução da forma hepatoesplênica permaneceu estável ao longo dos anos, com declínio a partir de 2012.

Figura 2 - Evolução temporal do total de casos de esquistossomose e casos de forma hepatoesplênica (HE) registrados no período de 16 anos no Hospital das Clínicas de Pernambuco-Brasil, 1999-2014.



FONTE: Barbosa et al., 2016a.

Quando comparado com outros estados do Brasil, Pernambuco apresenta um elevado número de óbitos e hospitalizações por esquistossomose. As ações do Programa de Controle da Esquistossomose (PCE) foram desenvolvidas de forma desintegrada, desconexa e descontínua, o que pode explicar a magnitude das mortes, hospitalizações e formas graves da doença em Pernambuco, demonstrando falta de controle e manutenção da morbidade severa de quadro esquistossomose neste estado (BARBOSA et al., 2016a).

A infecção com o parasita se dá através de exposição à água contaminada na região endêmica, sendo adquirida enquanto as pessoas tomam banho em água fresca e, em menor grau, quando estão cruzando rios contaminados. Apenas um contato breve é suficiente para a contaminação, 1-5 min pode ser suficiente para permitir a penetração transcutânea das cercarias (BARBOSA et al., 2016; JAURÉGUIBERRY et al., 2010; FENWICK e UTZINGER, 2017; WEBSTER et al., 2013).

A resolução da Assembleia Mundial da Saúde de 2012 (WHA 65.21) apelou para a eliminação da esquistossomose e reforçou a importância do tratamento regular de pelo menos 75% das crianças em idade escolar em áreas de risco de esquistossomose e helmintíase transmitidas pelo solo (MOLYNEUX, SAVIOLI e ENGELS, 2017; MUTAPI et al., 2016).

Em 2001, a 54ª Assembleia Mundial da Saúde aprovou a resolução 54.19 para promover medidas preventivas, assegurar tratamento e mobilizar recursos para o controle da esquistossomose e helmintos transmitidos pelo solo. Esta resolução ajudou a aumentar o interesse de patrocinadores e governos em regiões endêmicas para controlar a esquistossomose e outras doenças tropicais negligenciadas, estabelecendo planos de ação. Os programas de esquistossomose serão, agora, beneficiados com o aumento da doação de praziquantel, pois a partir de 2016, 250 milhões de comprimidos equivalentes a 100 milhões de tratamentos estarão disponíveis. Exemplos incluem Uganda e Tanzânia em 2003, nesses países, a estratégia principal para a administração de anti-helmínticos foi através do sistema escolar, uma abordagem que reduz tanto a infecção morbidade de uma forma economicamente eficiente, bem como resultados educacionais na área de tratamento (EDITORIAL, 2017; MOLYNEUX, SAVIOLI e ENGELS, 2017; MUTAPI et al., 2016; ONKANGA et al., 2016).

O número de crianças em idade escolar atendidas em 2014 foi 49,2 milhões, o que equivale a 34,6% da cobertura global para essa faixa etária. Apesar destes progressos significativos, a expansão continua a ser lenta nos países com maior carga, onde ocorre 70% da carga. Se os objetivos de eliminação da esquistossomose forem cumpridos, os países endêmicos devem definir áreas de intervenção de alta prioridade, acessar a droga doada disponível, implementar mensagens de educação sanitária para enfatizar a importância da provisão de água potável e saneamento na redução da transmissão e reconhecer a importância de crianças em idade pré-escolar e sua necessidade de tratamento, se possível, com a formulação de praziquantel (GAZZINELLI et al., 2016; KULINKINA et al., 2017; MOLYNEUX, SAVIOLI e ENGELS, 2017).

As características clínicas e de imagem da doença pode imitar outras doenças infecciosas bem como doenças não infecciosas. O diagnóstico positivo para esquistossomose, sorológicos, está associado à hipereosinofilia, aproximadamente 3 semanas após o início da sintomatologia. A contagem de eosinófilos é geralmente acima dos limites normais durante a infecção, porém, o aparecimento da eosinofilia é retardado em comparação como aparecimento dos sintomas (JAURÉGUIBERRY et al., 2010; SAH et al., 2015).

As crianças constituem um grupo de alto risco em esquistossomose, visto que geralmente estão sujeitas a mais reinfecção rápida e intensa, como também, serem mais sensíveis à terapia em praziquantel prevenir ou reverter os efeitos da doença. Estima-se que cerca de 40 milhões de mulheres em idade fértil sofrem atualmente de esquistossomose, porém,

ainda pouco se sabe sobre as morbidades específicas infligidas em gestantes e seus filhos (KUMAR et al., 1994; MOMBO-NGOMA et al., 2017).

Segundo a OMS, nas áreas tropicais e subtropicais a esquistossomose só é superada pela malária em termos de número de casos, importância socioeconômica e de saúde pública. A esquistossomose também acomete frequentemente, um impacto negativo na saúde, em consequências de manifestações não específicas, como anemia, intolerância ao exercício, desnutrição e dificuldades de aprendizagem. (BARBOSA et al., 2016; CAMPOS et al., 2017; FENWICK e UTZINGER, 2017; GAZZINELLI et al., 2016; KABORE et al., 2017; MOMBO-NGOMA et al., 2017; OLVEDA et al., 2016a; SANTOS, 2011).

2.2.2 Ciclo Parasitário e Fisiopatologia

Os vermes causadores da esquistossomose pertencem a dois filos: o Nematoda (nematóides ou lombrigas) e Platyhelminthes (platelmintos). *Shistosomes* são dioicas, ou seja, possuem vermes machos e fêmeas. Os platelmintos possuem ciclos de vida complexos e causar doença em aproximadamente 200 milhões de pessoas, com 300 mil mortes por ano, principalmente na África subsaariana (LEE et al., 2014; SAH et al., 2015; FREER et al., 2018).

O ciclo de vida do esquistossoma inclui tanto hospedeiros intermediários (caracóis) quanto definitivos (mamíferos). O ciclo de vida começa quando os ovos lançados através da urina ou das fezes de uma pessoa contaminada na água. Estes ovos eclodem para libertar larvas ciliadas de vida livre, conhecidas como miracídios, que invadem o hospedeiro intermediário, o caramujo. Uma vez que o miracídio entra no caramujo, transformando-se em um outro estágio larval conhecido com esporocisto mãe. Cada esporocisto mãe dá origem a centenas de larvas, denominadas esporocistos filha. Esses esporocistos filhas deixam o esporocisto mãe e migram para regiões distais do caramujo. Os esporocistos filhos podem desenvolver-se e gerar novas gerações de esporocistos filhos ou produzir outro estágio de vida livre chamado cercárias. As cercárias são excretadas do caramujo para a água, onde encontrarão o hospedeiro definitivo do parasita, o homem, e enterrarão através da pele (WENDT e COLLINS, 2016).

Uma vez em seu hospedeiro definitivo, esses parasitas entram na circulação e começam a se desenvolver como parasitas machos ou fêmeas. Os vermes, masculino e feminino, encontram-se mutuamente dentro da circulação do hospedeiro, se ligam fisicamente um ao outro, reproduzem-se e começam a colocar ovos. Quando estes ovos atravessam o

intestino ou a bexiga são libertados do hospedeiro para o meio externo, reiniciando-se o ciclo (WENDT e COLLINS, 2016).

Estes ovos presos subsequentemente induzem a inflamação, granulomas, e fibrose que conduz a um número de sequelas clínicas incluindo fibrose hepática e hepatoesplenomegalia, hematúria, fibrose bexiga e obstrução, hidronefrose e doença renal crônica. A esquistossomose aguda é caracterizada por uma reação alérgica à migração e maturação das larvas do *Schistosoma*, a gravidade do quadro clínico é proporcional a carga parasitária e a resposta imunológica para os antígenos do parasita (GAZZINELLI et al., 2016; JAURÉGUIBERRY et al., 2010; MERRIFIELD et al., 2016; SAH et al., 2015; SANTOS, 2011; SANTOS et al., 2012).

No Brasil, o *B. glabrata* pode ser encontrado na região Nordeste, ao longo da faixa costeira e áreas interiores adjacentes dos estados do Rio Grande do Norte, Paraíba, Pernambuco, Alagoas e Sergipe até o sudeste da Bahia. Na região sudeste, atinge parte de Minas Gerais, o leste do Rio São Francisco e o norte do Espírito Santo. Existem alguns focos da presença desse molusco, também, no Maranhão, Pará, Goiás, São Paulo, Paraná e rio Grande do Sul (COSTA, 2012; DATASUS, 2016).

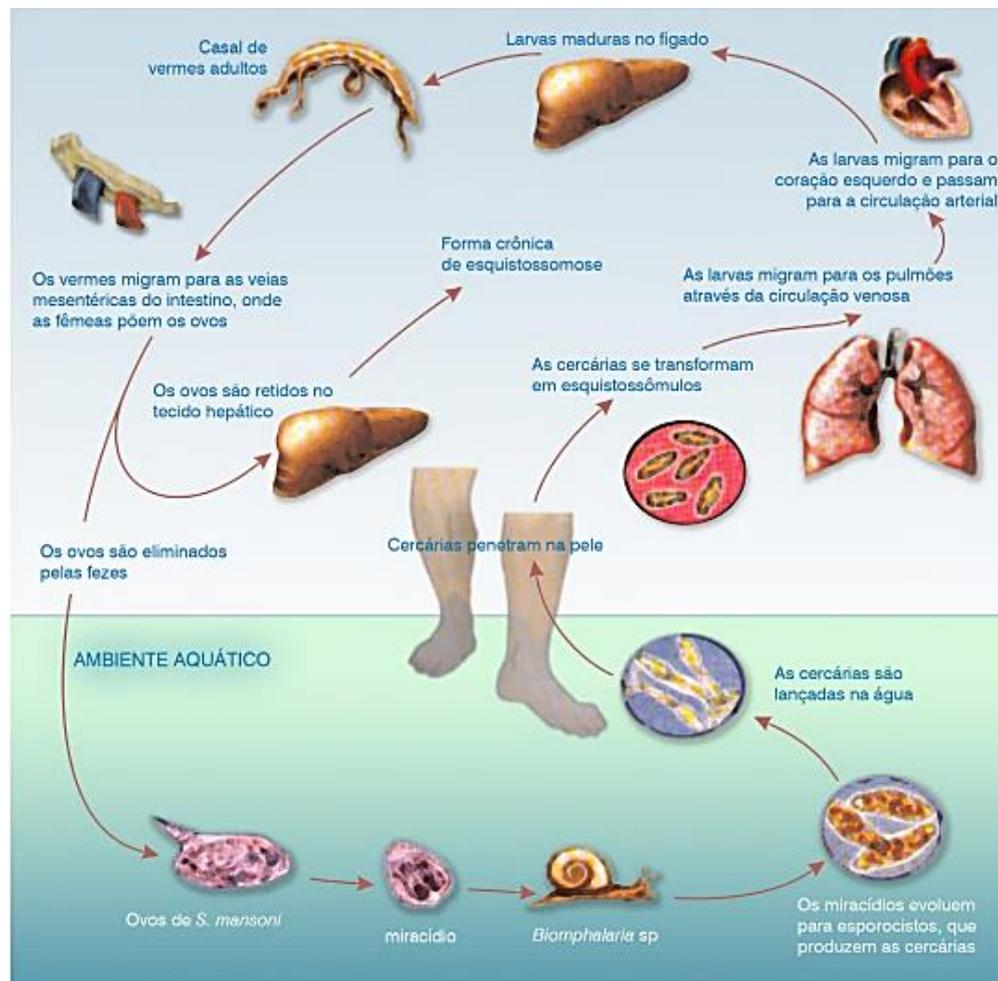
As formas adultas habitam os vasos mesentéricos do hospedeiro e as formas intermediárias se desenvolvem em caramujos gastrópodes aquáticos do gênero *Biomphalaria*. Os vermes adultos alojam-se aos pares em vênulas terminais do plexo mesentérico inferior que drenam o sangue para a parede intestinal, especialmente, o cólon sigmóide e outras porções do intestino grosso humano. A cada dia, cerca de 300 ovos são eliminados pela fêmea no interior das vênulas, a presença de espinho lateral é a característica mais proeminente desses ovos. Os ovos eliminados pelo parasita, parte saem pelas fezes e parte ficam retidos nos órgãos provocando a formação de granulomas. O ciclo de vida dos esquistossomas é complexo e alterna as gerações, envolvendo uma fase de reprodução sexuada no hospedeiro definitivo (o homem) e uma fase assexuada no hospedeiro intermediário, o caramujo (BORREGO-SÁNCHEZ et al., 2016; MALHADO et al., 2016; SANTOS, 2011).

A inflamação que a presença dos ovos provoca no hospedeiro pode resultar em ruptura da parede da vênula, liberando os ovos nos tecidos perivasculares e finalmente para a luz intestinal. Depois de atravessarem a mucosa intestinal, os ovos são eliminados com as fezes e, quando chegam a ser arrastados em tempo útil para dentro das águas superficiais, libertam seus miracídios, que nadam durante algumas horas até encontrar os moluscos aquáticos do gênero *Biomphalaria*. No seu interior, as larvas se transformam em esporócitos primários, que pela multiplicação de suas células germinativas, produzem esporócitos secundários. Cada

esporócito secundário produzirá grande número de cercarias, as quais são liberadas na água e podem sobreviver até 2 dias, sendo a forma infectante no homem (SANTOS, 2011). Após a penetração na pele humana, a cercaria se transforma em esquistossômulos, sendo estes suscetíveis ao ataque da resposta efetora celular mediada por anticorpos que reconhecem antígenos expressos em sua superfície, pois alteram sua bioquímica permitindo que eles escapem do sistema imune do hospedeiro, Figura 3 (SANTOS, 2011).

As larvas que não são destruídas conseguem penetrar no vaso e são levadas ao coração e pulmões, em nove dias, migram para o fígado, onde se alimentam e se desenvolvem, alcançando a vida adulta e finalmente atingem as veias mesentéricas, onde formam casais e iniciam a produção de ovos, que podem ficar retidos nos órgãos ou podem ser eliminados pelas fezes, sendo os ovos do *S. haematobium* eliminados pela urina. Os vermes adultos podem tornar seu tegumento resistente aos mecanismos efetores imuno-reguladores que clivam imunoglobulinas e inibem a ação de linfócitos e mastócitos (SANTOS, 2011).

Figura 3 - Ciclo biológico de *Schistosoma mansoni*, mostrando os diferentes estágios de desenvolvimento nos hospedeiros naturais e o ambiente no qual cada estágio ocorre.



Fonte: Barbosa *et al.*, 2008.

Em áreas endêmicas, as crianças podem adquirir infecção na infância, provavelmente por se banhar em água infectada. A prevalência de infecção geralmente aumenta com a idade, picos aos 10-20 anos de idade e, em seguida, diminui nos adultos, embora este padrão é visto mais com *S. haematobium* do que *S. mansoni*. Outra característica da infecção em crianças é que geralmente estão sujeitas a mais reinfecção rápida e intensa, como também, serem mais sensíveis à terapia em praziquantel, prevenir ou reverter os efeitos da doença (FEIWICK, 2017; KUMAR e GRYSEELS, 1994; WERF e KRAMARZ, 2016).

2.2.3 Principais Formas de Tratamento

A prevenção da esquistossomose é considerada um desafio, uma vez que depende de vários fatores higiênico sanitários, e não existe vacina, estratégia que seria mais prática para o tratamento, sendo o foco de algumas pesquisas. A única possibilidade é a quimioterapia tratamento, para o qual existem três fármacos, oxamniquina, albendazol e praziquantel (BORREGO-SÁNCHEZ et al., 2016; GIRI e ROY, 2016; SIQUEIRA et al., 2017).

Clinicamente, a esquistossomose pode ser classificada em duas fases: aguda e crônica. A fase aguda geralmente é assintomática, contudo, pode-se observar dois sintomas característicos que são a dermatite cercariana, provocada pela penetração da cercaria na pele, e a febre Katayama. A dermatite cercariana, tem sua intensidade variável, aparece dentro de 24h após a exposição, a erupção dura por algumas horas antes de desaparecer espontaneamente (COSTA, 2012; JAURÉGUIBERRY et al., 2010).

Na fase crônica, pode-se observar a preservação relativa da função hepática, predominando os sintomas decorrentes de hipertensão portal. O fígado pode ser acometido através de extensa fibrose dos espaços periportais, o qual faz parte do processo de cicatrização que se segue até um quadro de reações inflamatórias ao redor dos ovos do *Schistosoma* aprisionados nos pequenos vasos hepáticos (COSTA, 2012; GAZZINELLI et al., 2016; OLVEDA et al., 2016a).

Os primeiros tratamentos para esquistossomose eram realizados com o tartarato de potássio e antimônio, tártaro emético, introduzido em 1918, seguido pelo dimercaptossuccinato de sódio e antimônio e o di-(pirocatecol-2,4-dissulfonato) de sódio e antimônio, conhecido como estibofeno. Nos anos seguintes, outros sais de antimônio foram introduzidos nas clínicas médicas, tais como antimonylgluconate de sódio (Triostib®), antimônio-bis-pirocatecol dissulfonato de sódio (Stibofen®), antimônio de sódio thiomelate (Anthiomaline®), e gluconato de antimônio de sódio (Triostan®), sempre administrado por via parentérica. Os derivados de sais antimônio, apesar de atuarem com eficácia contra as três principais espécies do gênero *Shistosoma*, o *S. mansoni*, o *S. Haematobium* e o *S. japonicum*, deixaram de ser usados no tratamento desta helmintose, por ocasionarem inúmeros efeitos colaterais, como a trombocitopenia e outras displasias sanguíneas (KATZ et al., 2008; NOVAES et al., 1999; SIQUEIRA et al., 2017).

Posteriormente, foram utilizados o cloridrato de 1-N-bdietil-amino-etil-amino-4-metil-9-tioxantona, a lucantona, e seu metabólito principal, o 1-N-b-dietil-amino-etil-amino-4-(hidroximetil)-9-tioxantona, a hicantona, que são eficazes. especificamente, contra o *S. mansoni* e o *S. haematobium* e também o fármaco 1-(5-nitro-2-tiazolil)imidazolidina-2-ona,

oniridazol, eficaz contra o *S. haematobium* e o *S. japonicum*. Estes fármacos não são mais utilizados na terapia medicamentosa da esquistossomose, por apresentarem reações adversas, tais como lesões hepáticas e renais, convulsões, psicoses, alucinações visuais e auditivas, estados confusionais e outros efeitos indesejáveis sobre o sistema nervoso central (COSTA, 2012; NOVAES et al., 1999).

A estratégia para controlar a esquistossomose visa prevenir a morbidade através de tratamentos regulares com o praziquantel, que é, atualmente, a droga recomendada para essa patologia. Em pesquisa conjunta, realizada pelas indústrias E. Merk e Bayer A.G., em 1972, selecionou-se o praziquantel, por exibir baixa toxicidade, maior eficácia e tolerabilidade entre outros compostos análogos testados (GIRI e ROY, 2016; MALHADO et al., 2016; NOVAES et al., 1999).

2.2.3.1 Oxaminiquina

Richards e Foster (1969) e Baxter e Richards (1971), trabalhando no Laboratório da Pfizer (em Sandwich, Inglaterra), descreveram uma nova série de derivados de 2-amino-metil-tetra-hidroquinolina, que apresentou uma atividade esquistossomicida marcada, dentre esses derivados a oxamniquina (OXA), oxamniquina-1,2,3,4-tetra-hidro-2- (isopropilamino) metil (-) metanol 7-nitro-6-nitro-quinolinanão. Oxamniquina é ativada no *Schistosoma* através do mecanismo da sulfotransferase, após o qual a oxamniquina ativada liga-se ao DNA. Esse fármaco foi denominado comercialmente como Mansil®, que é uma combinação de palavras, mansoni e Brasil, onde os primeiros ensaios clínicos com essa droga foram realizados (ALBONICO et al., 2015; KATZ et al., 2008).

A principal limitação do OXA é que ele não é ativo contra *S. haematobium* ou *S. japonicum*, fato que desencorajou a sua utilização fora da América do Sul, onde só existe *S. mansoni*. Esse fármaco provou ser pelo menos tão bom quanto o PZQ, partilhando as suas vantagens de administração oral única e efeitos secundários ligeiros (CIOLI et al., 2014).

Alguns casos de resistência a OXA foram relatados, levando a estudos sobre a sua causa, através do isolamento de estirpes de *S. mansoni*, que foram altamente refratárias ao fármaco. Cruzamentos genéticos entre esquistossomas sensíveis e resistentes levou à conclusão de que a resistência à OXA ocorre através de traços recessivos controlados por um gene autossômico simples. Sugerindo, assim, a existência de um fator esquistossomo essencial para converter o pró-fármaco OXA no composto ativo. Uma série de outros dados bioquímicos

comprova essa hipótese e prevê que uma sulfotransferase parasitária é o ativador da enzima e que a perda da sua função é a causa da resistência à OXA (CIOLI et al., 2014; RIDI et al., 2013).

As defesas antioxidantes de vertebrados são dependentes de duas enzimas, glutathionaredutase e da tioredoxinaredutase, os esquistossomas contam apenas com uma única enzima, aselenocisteína multifuncional, tioredoxina-glutathionaredutase (TGR). Essa enzima é essencial para a sobrevivência do parasita e tem sido alvo de intensos estudos para elevar a capacidade de identificação de oxadiazole-2-óxidos como uma classe de agentes potenciais esquistossomicidas. Um destes compostos, o furoxan, mostrou atividade *in vitro* contra adultos e vermes jovens em μM concentrações, foi altamente eficaz *in vivo*, quando administrado uma vez por dia durante 5 dias através de injeções intraperitoneais, possuindo uma toxicidade ligeiramente superior em relação ao PZQ para células de mamífero (CIOLI et al., 2014; RAI et al., 2009).

2.2.3.2 Praziquantel

Os anti-helmínticos têm sido usados há mais de 20 anos contra grande parte das doenças parasitárias humanas mais comuns no mundo, são um grupo de fármacos de amplo espectro de diferentes estruturas químicas e moléculas. A ivermectina (IVE) e praziquantel (PZQ) são amplamente utilizados por médicos e veterinários, individualmente ou em combinação (HAVLIKOVA et al., 2016; OLIVEIRA et al., 2016; SIQUEIRA et al., 2017; BORREGO-SÁNCHEZ et al., 2018).

Apesar do praziquantel ser utilizado como tratamento de escolha na esquistossomose, já foi verificado em algumas cepas (casos esporádicos) o desenvolvimento de resistência, mostrando a necessidade de buscar por novos agentes esquistossomicidas. Essa procura, é realizada principalmente pela pesquisa da atividade antiparasitária de compostos naturais e pela síntese de novas séries de compostos com atividade anti-helmíntica (PENIDO et al., 2007; MOREIRA et al., 2007; MORAES, 2012; OLIVEIRA et al., 2014; SPIVAK et al., 2014; CARVALHO et al., 2015; MARQUESA et al., 2018; MARSIK, PODLIPNA and VANEK, 2017).

O praziquantel (PZQ), nomeado quimicamente (RS)-2-(ciclohexilcarbonil)-1,2,3,6,7,11b-hexa-hidro-4H-pirazin-[2,1a]-isoquinolin-4-ona, foi descoberto em 1970 quando a Bayer A.G. e a E. Merck verificaram que o grupo pirazinoisoquinolina mostrou-se um anti-

helmíntico eficaz, onde foi desenvolvido primeiramente para uso em veterinário contra cestódeos, em seguida para tratamento da esquistossomose humana, sendo o primeiro anti-helmíntico a atender os requisitos da OMS (BORREGO-SÀNCHEZ et al., 2016; BRAAE et al., 2017; ELMORSHEDY et al., 2016; MALHADO et al., 2016; MASIK, PODLNA e VANEK, 2017; MEISTER et al., 2016; OLVEDA, et al., 2016; SANTOS, 2011; SILVA et al., 2016).

Nos primeiros anos desde a sua primeira síntese em meados da década 1970, a eficácia e o espectro de ação do PZQ contra várias infecções trematódeos e cestóides foram avaliadas, a fim de obter a dose eficaz para tratamento, 40 mg/kg. O PZQ é um derivado pirazino-isoquinolina, composto quiral, com centro quiral de carbono (Figura 3), é praticamente insolúvel em água, moderadamente solúvel em etanol, mas muito solúvel em clorofórmio e dimetilsulfóxido. É um anti-helmíntico de alto espectro utilizado no tratamento de todas as espécies conhecidas da esquistossomose, de algumas espécies de cestódeos e trematódeos (BORREGO-SÀNCHEZ et al., 2016; BRAAE et al., 2017; DINORA et al, 2005; FARIAS, 2013; KUMAR e GRYSEELS, JAURÉGUIBERRY et al., 2010; MALHADO et al., 2016; OLVEDA et al., 2016a; RIDI e TALLIMA, 2013; SEREERAK et al., 2016; BORREGO-SÀNCHEZ et.al., 2018).

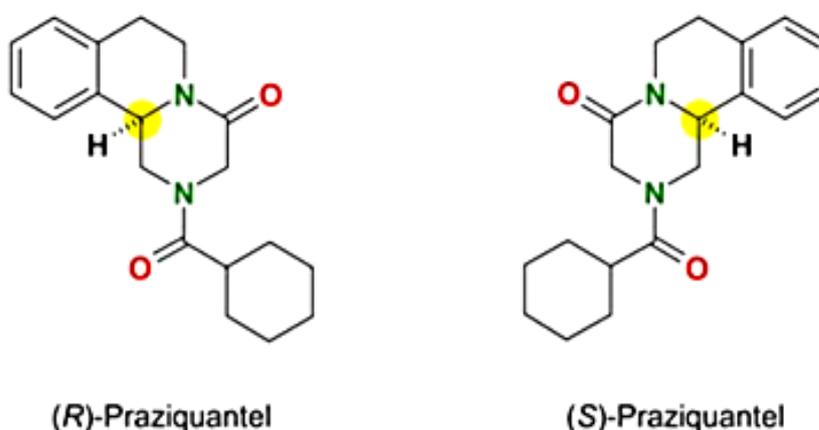
No momento da sua introdução como alternativa para terapia medicamentosa, o custo de PZQ representava um grande obstáculo à sua distribuição em massa, mas em 1983 a empresa coreana Shin Poong entrou no mercado com um novo processo e provocou uma redução de preço considerável. Atualmente, o custo médio de PZQ é de cerca de US \$ 0,20 por tratamento, enquanto aproximadamente o mesmo montante é gasto para a distribuição de fármacos (CIOLI et al., 2014; OLDS, 2003; OTHMAN e SOLIMAN, 2015; CIZMIC et al., 2017).

Em 2014, 56 milhões de pessoas em 27 países (20 deles em África, com os outros sete na Ásia e América do Sul) tratamento com praziquantel para esquistossomose e o objetivo é aumentar este número de forma constante ao longo dos anos 2016-20. Somente na África Subsaariana, estima-se que cerca de 100 milhões de crianças em idade escolar (6-14 anos) requerem tratamento para a esquistossomose e a Merck se comprometeu a doar 250 milhões de comprimidos de praziquantel anualmente para atender à necessidade de tratamento. (MUTAPI et al., 2016).

Atualmente, o PZQ é comercializado na sua forma racêmica, ou seja, misturas iguais de dois enantiómeros de uma molécula quiral. A conformação (R)-Praziquantel é o que apresenta atividade anti-helmíntica, enquanto o enantiómero (S)-Praziquantel é inefetivo,

Figura 4. De acordo com sua estrutura química, composta por quatro anéis aromáticos, os responsáveis pela característica de baixa solubilidade e alta permeabilidade, devido a molécula ser lipofílica, com a classificação biofarmacêutica classe II. O conhecimento de suas características espectroscópicas e outras propriedades químico-físicas são importante para melhorar suas aplicações (BORREGO-SÁNCHEZ et al., 2016; CAMPOS, 2009; CIOLI et al., 2014; CUGOVCAN et al., 2017; FARIAS, 2013; MEISTER et al., 2016; BORREGO-SÁNCHEZ et al., 2018; OLVEDA et al., 2016).

Figura 4 - Estrutura Química Do Praziquantel



Fonte: BRAAE et al., 2017

O PZQ está classificado no grupo II dentro do Sistema de Classificação Biofarmacêutica, ou seja, ele é um fármaco de baixa solubilidade e alta permeabilidade no trato gastro intestinal. O praziquantel é solúvel em etanol, apresentando solubilidade máxima de 40g/L, e facilmente solúvel em clorofórmio. O coeficiente de permeabilidade aparente do PZQ é $4,4 \times 10^{-5}$ cm/s, o que é um indicativo de sua alta permeabilidade, e sugere ainda que o transporte transcelular pode ser seu principal processo de absorção. A ligação do praziquantel a proteínas do plasma varia de 79 a 80,4% na faixa de 0,187 – 3,0µg/mL, em albumina a porcentagem de ligação foi de 78 a 81% (BORREGO-SÁNCHEZ et al., 2016; CAMPOS, 2009; CUGOVCAN et al., 2017; FARIAS, 2013; ZANOLLAUM et al., 2018).

Devido a sua baixa solubilidade em água, o PZQ apresenta problemas de biodisponibilidade, logo, a dose utilizada é relativamente alta, por esse motivo, várias estratégias foram realizadas e testadas para melhorar sua biodisponibilidade, como a

preparação de co-precipitados e misturas físicas de fármaco-PVP e complexos formados por α -, β - e γ -ciclodextrina, HDL (hidróxido duplo lamelar) e PZQ. Polímeros solúveis em água, como hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), polivinilpirrolidona (PVP), carboximetilcelulose (CMC), entre outros, tem sido relatado na literatura como auxílio para complexação de moléculas em complexos como as ciclodextrinas. Estes compostos são capazes de formar complexos de inclusão com uma grande quantidade de substâncias orgânicas na água, o que melhora as propriedades farmacêuticas de numerosos fármacos, tais como incompatibilidades físico-químicas, aumento da estabilidade e solubilidade em água, (CUGOVCAN et al., 2017; CAMPOS, 2009; COSTA, 2012; OLIVEIRA et al., 2016; MATTOS, 2017).

As especialidades farmacêuticas disponíveis comercialmente são Cestox® e Cisticid®. Apresenta massa molar de 312,4g/mol e solubilidade em água em torno de 1mM (0,3mg/mL) (OLIVEIRA et al., 2016; SANTOS, 2011; SEREERAK et al., 2016).

A síntese de praziquantel (PZQ) tem atraído a atenção de vários grupos como uma síntese eficiente, com redução de passos e o aumentando de rendimento, reduzindo substancialmente o custo para distribuição da massa da droga. Uma linha de pesquisa de novos fármacos para o tratamento da esquistossomose vem sendo estudada através da síntese de análogos do praziquantel, a via de síntese tem sido concebida para proporcionar análogos estruturalmente diversos para uma melhor relação estrutura-atividade. Foram descobertos/sintetizados um total de dezenove análogos do PZQ com variações estruturais em amida, piperazina e porções aromáticas (SADHU et al., 2012; BORREGO-SÁNCHEZ et al., 2018).

Após a administração oral, o PZQ sofre uma grande metabolização de primeira passagem no fígado, aproximadamente 15 minutos após administração oral, principalmente através do CYP450 3A4 Outra característica desse fármaco é a eficácia elevada do tratamento no período inicial da infecção, pois o parasita se mostra mais susceptível durante os primeiros dias, e posteriormente essa susceptibilidade diminui até o 28º dia, aumentando na 6-7 semana de infecção. Com isso, justifica-se a sua baixa atividade frente ao tratamento de indivíduos com a presença do parasita imaturo (CIOLI et al., 2014; CUGOVCAN et al., 2017; DAYAN, 2003; DINORA et al, 2005; JAURÉGUIBERRY et al., 2010; MEISTER et al., 2016).

A ação anti-helmíntica do PZQ ainda não está totalmente esclarecida, contudo, estudos presumem que sua ação se deve à ação desde no tecido tegumentar e muscular, causando contrações no parasita, seguido por sua morte. Alguns autores remetem a ação do PZQ à inibição da bomba Na^+/K^+ dos esquistossomas, envolvendo principalmente o Ca^{2+} . Como

resultado, aumenta a permeabilidade da membrana do helminto a cátions monovalentes e bivalentes, principalmente o cálcio (influxo de cálcio em todo parasita), que leva a intensificação da atividade muscular, seguida por contração e paralisia espástica (GIRI e ROY, 2016; CIOLI et al., 2014; DAYAN, 2003; NOVAES et al., 1999; OLIVEIRA et al., 2016; RIDI et al., 2013; SANTOS, 2011; XIÃO, 2005; BORREGO-SÁNCHEZ et.al., 2018).

Como consequência, os helmintos separam-se dos tecidos do hospedeiro. As mudanças estruturais dos tegumentos induzidos por PZQ ocorrem na seguinte sequência: despolarização de rede microtrabecular, seguida pela vacuolização e então erosão da superfície. Estes efeitos danificam a função do músculo e a estrutura tegumentar resultando na morte do parasita. O PZQ inibe também, em baixas concentrações, a produção de ovos pelas parasitas fêmeas (CIOLI et al., 2014; NOVAES et al., 1999; REDMAN et al., 1996; SANTOS, 2011).

Após aproximadamente quatro semanas de tratamento (40 mg/kg) os efeitos do PZQ podem ser observados através da excreção dos ovos do parasita. A taxa de cura podendo ser de 60-90%, os demais casos são de intensidade leve e não conseguem ser detectados pelos métodos parasitológicos comuns. Neste último caso, a persistência de anticorpos, como IgM, após o tratamento é uma observação comum. Para garantir a cura total para essa patologia, em casos em que o indivíduo não é exposto a transmissão contínua, é realizado o aumento da posologia e mudança da mesma, por exemplo, 30mg/kg duas vezes por dia, durante 2-3 dias consecutivos (CIOLI et al., 2014; KUMAR e GRYSSELS, 1994).

O tratamento padrão da esquistossomose é feito com dose única, via oral, de 40 mg/Kg de peso que se mostra eficaz contra *S. haematobium*, *S. mansoni*, *S. Intercalatum*. Porém, no tratamento de infecções graves, a posologia aumenta, sendo administradas duas doses de 25 ou 30 mg/Kg em intervalos de 4 h, isto é, a dose total é de 50 ou 60 mg/Kg. Os efeitos colaterais são de baixa intensidade e passageiros, como dor abdominal, cefaleia e sonolência (CAMPOS, 2009; CIOLI et al., 2014).

Para o tratamento da esquistossomose em crianças, a dose usual também é de 40mg/kg, contudo devido a diferença de peso (criança/adulto) a posologia correta na maioria das vezes não é atendida, pois no mercado existem poucas variações de dosagem. Outro ponto negativo da forma farmacêutica comprimido, em crianças, além da adaptação da dosagem é o gosto amargo do fármaco. Contudo, o desenvolvimento de formas farmacêuticas contendo o PZQ como princípio ativo torna-se desafiador devido à hidrofobicidade da droga (MALHADO et al., 2016).

Apesar das recomendações da OMS para o tratamento de mulheres grávidas com o praziquantel, muitos países continuam a retardar o tratamento com o fármaco, aguardando dados de ensaios controlados que abordam a segurança e a eficácia (OLVEDA et al., 2016).

Olveda e colaboradores (2016) realizaram um estudo para avaliar se o tratamento de mulheres grávidas com esquistossomose em 12-16 semanas de gestação leva para melhorar os resultados maternos e neonatais e para coletar dados sobre segurança materna e neonatal. Os resultados obtidos em 13 de agosto de 2007 e 3 de dezembro de 2012, 370 mulheres grávidas foram matriculadas e aleatoriamente designadas para cada tratamento, sendo 184 para o grupo placebo, 186 para o grupo utilizando o praziquantel. A maioria das mulheres tinha infecções de baixa intensidade. O tratamento com praziquantel não teve efeito significativo sobre o peso ao nascer (2,85 kg nos dois grupos, $P = -0,002$ [IC95% -0,088 a 0, 083]; $P = 0,962$). O tratamento foi bem tolerado com taxas semelhantes às observadas em participantes não grávidas (reações graves ocorreram em cinco pacientes do grupo praziquantel e placebo, e incluíram dor de cabeça, febre e mal-estar). Não houve diferenças significativas na segurança incluindo aborto, morte fetal in útero e anomalias congênitas. (COELHO et al., 2016).

Coelho e colaboradores (2016) relataram estudo de acompanhamento de uma mulher grávida de 8 meses de gestação, diagnosticada com esquistossomose. Foi o praziquantel 6240 mg/kg, por via oral durante 9 dias. A mesma apresentou febre, dor abdominal, e diarreia no primeiro dia, essa sintomatologia desapareceu em 7 dias, após o término do tratamento a mulher estava curada. E o acompanhamento mostrou que ela teve um bebê saudável. Esses resultados com o praziquantel, mesmo em uma dose elevada, subtende-se ser eficaz e segura, contudo, se faz necessários mais estudos e acompanhamento de casos.

Quando o sistema nervoso central (SNC) é atacado, alguns especialistas recomendam o Praziquantel com corticosteroides simultaneamente, para o tratamento de sequelas neuro-inflamatórias causadas pela esquistossomose e quando o tratamento anti-parasitário induzir alguma reação de hipersensibilidade, apresentando características que incluem dor de cabeça, hemiparesia, encefalopatia, convulsão e sinais cerebelares (BERKOWITZ, 2015; JAURÉGUIBERRY et al., 2010; BORREGO-SÁNCHEZ et.al., 2018).

2.2.3.3 Novas Moléculas Promissoras

O principal alvo para procura e desenvolvimento desses agentes, é o tegumento do *Schistosoma*, que possui função crucial para a sobrevivência do parasita, sendo uma barreira

contra a defesa imunológica do hospedeiro. Estudo relatou boa atividade esquistossomicida de composto extraído da *Glycyrrhiza inflata* (Fabaceae), obtendo ação contra vermes adultos de *S. mansoni*, causando danos no tegumento do verme e inibindo a postura de ovos (MORAES, 2012; CARVALHO et al., 2015).

Campelo e colaboradores (2017) visando encontrar tratamento alternativo para a esquistossomose, realizaram estudo sobre a combinação de Epiisopiloturina (EPI), piplartina (PPT) e praziquantel (PZQ). As análises de similaridade desses compostos foram realizadas utilizando estruturas moleculares otimizadas para comparar a forma e a carga das combinações entre PZQ e EPI ou PPT. Com o apoio destes dados, a associação *in vitro* de PZQ-PPT, PZQ-EPI e EPI-PPT e a atividade destas combinações contra o *Schistosoma mansoni* foi avaliado. Os resultados mostraram atividade sinérgica com um índice de combinação (CI) de 0,42 para o tratamento com PZQ-PPT. As combinações PZQ-EPI e EPI-PPT também mostraram efeitos sinérgicos com valores de CI de 0,86 e 0,61, respectivamente. Alterações superficiais no tegumento de esquistossomose após os tratamentos foram observados utilizando microscopia confocal a laser e elétrons de varredura microscopia. Adicionalmente, a associação de EPI-PPT diminuiu a citotoxicidade, quando comparada com os compostos isolados em três linhas diferentes de células de mamífero.

Outra evidência apresentada no trabalho realizado por Campos e colaboradores (2017) demonstra que as combinações de fármacos *in vitro* PZQ-EPI, PPT-PZQ e PPT-EPI apresentaram atividade anti-helmíntica contra vermes adultos de *S. mansoni*. Forte sinergia, especialmente a combinação entre PPT e PZQ que levam a grandes mudanças na morfologia, tubérculos mal visíveis, e encolhimento do tegumento. Sugere-se que essas combinações indicam um tratamento anti-esquistossomico eficaz e promissor. A EPI e a piplartina ainda não foram autorizadas para humanos, isto abre o caminho para estudos *in vivo* que poderiam indicar a utilização combinada destes compostos na terapêutica de esquistossomose em comparação ao tratamento atual com PZQ, promovendo efeitos menos tóxicos (CAMPELO et al., 2017; CAMPOS, 2009).

Entre todos os novos análogos testados para atividade pretendida, um análogo de tetra dimetoxi e dois análogos tetra-hidro-b-carbolina mostraram atividade moderada contra *Schistosoma mansoni* adulto (SADHU et al., 2012). Sadhu e colaboradores (2013) realizaram o teste *in vitro* desses análogos, em culturas de adulto *S. mansoni*, apresentando atividades relevantes em comparação ao PZQ.

Outra linha de pesquisa para o tratamento da esquistossomose envolve o desenvolvimento de vacinas. Atualmente, não existem vacinas preventivas licenciadas para qualquer infecção por helmintos humano. Mas, existem estudos envolvendo formulações de vacinas com o antígeno purificado, cercárias atenuadas e antígenos excretores-secretores. Estudos relatam o início dessa linha de pesquisa em meados de 1970, onde foram utilizados camundongos contaminados com cercárias, porém, os testes imunológicos não foram relevantes (COLI et al., 2014; HOTEZ et al., 2016; OTHOMAN et al., 2015).

O programa promocional de vacina parasitária iniciado em 1990 pela UNICEF / PNUD / Banco Mundial / OMS para Pesquisa e Treinamento em Doenças Tropicais (TDR) resultou em uma lista de seis vacinas candidatas para combate à esquistossomose (SANTINI-OLIVEIRA et al., 2016). Alguns destes candidatos foram produzidos antígenos recombinantes, e dois atingiram a fase de ensaios clínicos: o *Schistosoma haematobium* 28 kDa antígeno glutaciona S-transferase (ShGST) e o *S. mansoni* de 14 kDa da proteína de ligação de ácido gordo de (Sm14-FABP) (SANTINI-OLIVEIRA et al., 2016).

A descoberta do Sm14, seguido por resultados encorajadores a partir de extensos estudos de vacinação dos animais, estabelecida a validade de Sm14, enquanto que a expressão estável do recombinante molécula (Sm14r) lançou-o como promissor para obtenção da vacina (SANTINI-OLIVEIRA et al., 2016). Sm14 é o único candidato a vacina contra esquistossomose desenvolvida em um país endêmico (Brasil) para atingir o nível de ensaio clínico (SANTINI-OLIVEIRA et al., 2016). Nos ensaios clínicos, nenhum evento adverso grave foi observada após três vacinações antishistosomíase de 20 adultos saudáveis, do sexo masculino a partir de um área não endêmica com Sm14 formulado com o adjuvante GLASE, primeiro adjuvante sintético aprovado para utilização em ensaios humanos, sintética administrada com intervalos de 30 dias (SANTINI-OLIVEIRA et al., 2016).

Siddiqui e Siddiqui (2016) discutiram sobre algumas características essenciais para o desenvolvimento de uma vacina eficaz contra a esquistossomose. Dentre as discussões abordadas se a vacina puder ser desenvolvida visando atingir preferencialmente os vermes fêmeas, resultaria na sua redução e conseqüentemente diminuição de ovos, levando, em última instância, a uma redução da patologia induzida por ovos. Isso seria considerado um grande avanço: tal vacina, além de induzir imunidade adaptativa, também irá ajudar na preservação da imunidade natural contra os esquistossomas, mantendo alguns dos vermes machos não patogênicos. Isso ocorre porque, na ausência de um companheiro, o crescimento do sexo

masculino é atrofiado e seu tempo de vida é significativamente encurtado, em comparação com o tempo de vida normal.

Outras pesquisas circundam atingir bases proteicas dos vermes, para causar sua morte. Ao longo das últimas décadas, descobriu-se o Sm-p80, uma subunidade da calpaína protease neutra de cálcio ativada, encontrada na membrana do *S. mansoni*. Essa subunidade desempenha um papel fundamental na biogênese e renovação de membrana de superfície, que é um mecanismo empregado por helmintos para evitar a resposta imune do hospedeiro. A partir dessa subunidade, e com o conhecimento da sua potencial ação, foi desenvolvida a vacina a partir da Sm-p80, com eficácia multifacetada contra várias fases do ciclo de vida do verme, incluindo ovos, esquistossômulo e formas adultas. Adicionalmente, Sm-p80-IgE específica não foi detectada em alto risco ou infectados em populações de África e América do Sul, minimizando assim o risco de uma reação de hipersensibilidade após a vacinação. Essa vacina poderá passar, em breve, para os próximos ensaios clínicos, tendo potencial para alcançar a fase de testes em humanos. (SIDDIQUI e SIDDIQUI, 2016).

Infelizmente, as opções terapêuticas disponíveis atualmente para o tratamento para combater os helmintos, nem sempre são eficazes em todas as fases do ciclo de vida desses parasitas. São limitados, insuficientes e apresentam uma série de problemas, tais como, baixa eficácia, elevada toxicidade e a emergência de cepas resistentes. Alguns parasitas que infectam os seres humanos apresentam uma expectativa de vida longa e alta taxa de reprodução. Ou seja, o controle da proliferação da DTN de helmintos só será eficaz se forem mantidos a longo prazo (DIAS et al., 2013; KYELEM, 2011).

Este cenário, ainda é agravado pela falta de investimentos e inovação em programas de P&D e fármacos, que reflete no número extremamente reduzido de medicamentos que chegaram ao mercado ao longo das últimas décadas, e algumas vezes, não sendo acessível às pessoas que necessitam. Devido a essas doenças acometer principalmente pessoas de baixa renda, estas não possuem o poder aquisitivo elevado, fazendo com que a indústria farmacêutica não aposte nessa área (CIOLI et al., 2014; DIAS et al., 2013).

2.3 INDÚSTRIA FARMACÊUTICA VERSUS DOENÇAS NEGLIGENCIADAS

A indústria farmacêutica sempre manteve um ritmo acelerado para produzir e inserir novos produtos no mercado. Em contrapartida, o número de medicamentos destinados ao tratamento de DTN é muito pequeno, ficando evidenciado que o investimento em P&D voltado

para tais doenças é inadequado (SANTOS et al., 2012; DIAS & DESSOY, 2009; SIQUEIRA et.al., 2017).

Na última década, as empresas farmacêuticas, governos e organizações mundiais de saúde sob a liderança da Organização Mundial da Saúde (OMS) se comprometeram a realizar doações em grande escala de fármacos anti-helmínticos, incluindo ivermectina (IVM), praziquantel (PZQ), albendazol (ALB) e mebendazol (MEB). Existindo, também, um sistema de monitoramento, por parte das indústrias farmacêuticas, para detectar quaisquer alterações na eficácia da droga anti-helmíntico. Só em 2013, 718 milhões de pessoas em risco foram tratados com mais de 1,3 milhões de comprimidos de anti-helmínticos (ALBONICO et al., 2015).

Os recursos da indústria farmacêutica dedicados a este conceito são relativamente pequenos e há boas razões para que a indústria seja relutante em investir no desenvolvimento desses tipos de terapias. As empresas farmacêuticas enfrentam uma maior pressão do que no passado, para assegurar que uma nova concepção de fármaco seja bem-sucedido na prática clínica. O novo medicamento deve ser altamente eficaz – clinicamente mais eficaz do que o padrão já utilizado, protegido por patente e ter o potencial financeiro suficiente para ajudar a sustentar pesquisa e desenvolvimento em curso. Alguns fármacos novos, contudo, não conseguem atender a esses requisitos, a fim de conseguir financiamento do seu desenvolvimento (TILP et al., 2013).

Atualmente, algumas indústrias farmacêuticas possuem unidades de pesquisa e desenvolvimento e/ou parcerias firmadas com grandes centros universitários, com foco na promoção das doenças negligenciadas. Exemplos de ações realizadas para diminuir o impacto das DTN é a aliança entre a OMS e a GlaxoSmithKline (GKS) com a doação de 400 milhões de comprimidos por ano de albendazol para o tratamento de crianças com vermes intestinais, outra parceria é com a Sanofi, que faz a doação de quantidades ilimitadas de eflornitina, melarsoprol e pentamidina para o tratamento da tripanossomíase africana. A Bayer, até 2017, aumentou a sua doação para 5 milhões de comprimidos destinados ao tratamento das tripanossomíases americana e africana, a Johnson & Johnson está expandindo sua doação de 50 milhões de comprimidos de mebendazol para 200 milhões por ano, a Novartis colabora através de doações de rifampicina, dapsona e clofazimina, para o tratamento da hanseníase. A Pfizer realiza doações de azitromicina para o tratamento do tracoma, a Merck KGaA contribui com o controle da esquistossomose com a doação de 200 milhões de comprimidos de praziquantel (COHEN et al., 2014; DIAS et al., 2013).

2.4 PESQUISA, DESENVOLVIMENTO E INOVAÇÃO NA ÁREA DE DOENÇAS NEGLIGENCIADAS: FOCO NA ESQUISTOSSOMOSE

Silva e colaboradores (2016) desenvolver nanosuspensões de praziquantel (PZQ) e avaliar sua influência no metabolismo energético de cisticercos inoculados em camundongos BALB / c. Foram analisadas as alterações metabólicas das vias glicolíticas e o ciclo do ácido tricarboxílico no parasita. As nano-suspensões foram preparadas por precipitação e foram utilizados álcool polivinílico (PVA), poloxâmero 188 (P188) e poloxâmero 407 (P407) como estabilizadores.

Os tratamentos de ratos infectados com *Cysticercus* de *T. crassiceps* resultaram num aumento de ácidos orgânicos de glicólise e aumentaram a reversão parcial do ciclo de ácido tricarboxílico, do ciclo de ureia e da produção de corpos cetônicos nos parasitas quando comparados com os grupos tratados com PZQ convencional. Estes dados sugerem que as nanosuspensões de PZQ modificaram grandemente o metabolismo energético de cisticercos in vivo. Além disso, as alterações metabólicas notáveis produzidas pelos estabilizadores indicam que estudos adicionais sobre nanoformulações são necessários para encontrar nanomedicamentos potencialmente adequados (SILVA ET AL., 2016).

A cura parasitológica depende da dose do tratamento. No início dos anos 80 e novamente em 2011, a OMS, numa tentativa de otimizar a utilização de PZQ no tratamento da esquistossomose, lançou uma série de ensaios multicêntricos, comparando a eficácia e a segurança de 40 mg/kg versus 60 mg/kg em pacientes infectados com esquistossomose na Ásia, África e Américas (ROSS, 2017; ELMORSHEDY et al., 2016).

Nestes ensaios clínicos, verificou-se que a dose de 40 mg/kg era eficaz (taxa de cura de 92%) e melhor tolerada do que a dose mais elevada de 60 mg/kg. No entanto, uma revisão sistemática recente e meta-análise de 52 ensaios clínicos mostraram que, quando comparado com o placebo, uma dose de 30-60 mg/kg PZQ produziu uma taxa de cura de 76% (variação de 67-83%) para esquistossomose humana. Não foram encontradas diferenças significativas nas taxas de cura entre os indivíduos infectados com *S. haematobium*, *S. japonicum* ou *S. mansoni*. A cura com a dose de 40 mg / kg (que é a dose recomendada pela OMS) foi de 52% (intervalo de 49-55%), em comparação com 91% (variando de 88% a 92%) quando as dosagens foram aumentadas para 60, 80, 100 mg/kg, dividido em duas ou mais doses. Um estudo farmacocinético, recente, numa população pediátrica em África, recomendou uma dosagem

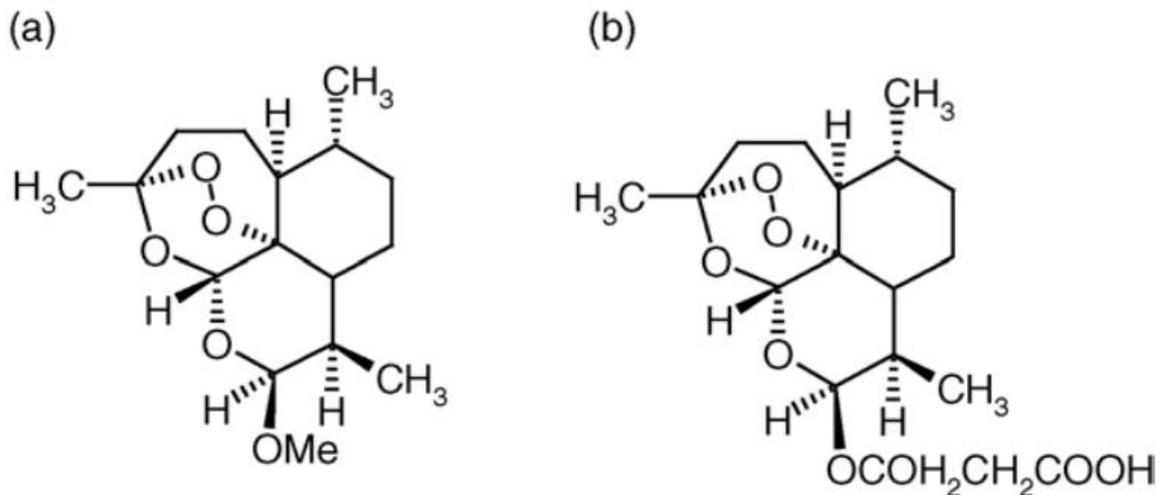
mais elevada (> 60 mg / kg) para conseguir cura terapêutica em crianças jovens (ROSS, 2017; ELMORSHEDY et al., 2016).

A quimioterapia baseada em doses repetidas de praziquantel ainda é a estratégia de controle mais eficaz contra a esquistossomose, porém os derivados de artemisinina emergiram como uma família de compostos com atividade de esquistomicídio (MADBOULY et al., 2015; OLVEDA et al., 2016a; VILLAR et al., 2012; XIÃO, 2005; LAM et al., 2018).

Ao longo dos últimos 25 anos, pesquisadores da China desenvolveram com sucesso artemether e artesunato, Figura 5, dois derivados da artemisinina antimalárica, como fármacos promissores contra o *Schistosoma japonicum*. O artemether é considerado mesmo hidrofílico e polar que o artesunato devido à substituição do grupamento metil por $\text{COH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$. As investigações laboratoriais mostraram que as artemisininas exibem a sua maior atividade contra os estádios juvenis do parasita. Esses achados foram consistentemente confirmados em ensaios clínicos randomizados. Os derivados de artemisinina são conhecidos por sua atividade antimalárica, mas também têm sido reportados com atividade antiesquistossomótica (ARGEMI et al., 2018; ELMORSHEDY et al., 2016; MADBOULY et al., 2015; VILLAR et al., 2012; XIÃO, 2005; RAFFETIN et al., 2018).

Em geral, estes tipos de compostos oriundos da artemisinina têm como característica serem mais ativos contra a forma imatura do esquistossoma do que contra os adultos - exatamente o oposto do PZQ - uma característica que sugere tratamentos combinados como a sua utilização ideal. Resultados de ensaios clínicos mostram que o artesunato de forma isolada possui taxas de cura inferior ao PZQ, enquanto a combinação de um derivado de artemisinina associado ao praziquantel é mais eficaz do que o PZQ sozinho. Uma limitação para a utilização de artemisinina contra a esquistossomose consiste no risco de que esta, pode favorecer o desenvolvimento dos plasmódios resistentes à droga em áreas de co-endemia (CIOLI et al., 2014; ELMORSHEDY et al., 2016; JAURÉGUIBERRY et al., 2010; MADBOULY et al., 2015; RIDI et al., 2013, VILLAR et al., 2012; XIÃO, 2005; RAFFETIN et al., 2018).

Figura 5 - Estrutura química do (a) artemether e (b) artesunato.



FONTE: Xião, 2005.

Clercq e colaboradores (2000) investigaram um grupo de 110 indivíduos com infecção por *Schistosoma mansoni*. Os pacientes foram alocados para um dos três grupos de tratamento e receberam artesunato ou praziquantel isoladamente ou ambos em combinação. O estudo foi conduzido entre julho de 1999 e janeiro de 2000 em Lewah Temeye Salane, uma vila de 265 habitantes no lago de Guiers, em uma área endêmica de *S. mansoni*. O exame consistiu de um único exame de fezes (duplicado Katoslide por indivíduo) e um exame quantitativo Buffy Coat (QBC) para parasitas da malária. As infecções por *S. mansoni* foram encontradas em 149 indivíduos e parasitas da malária em 33. Como alguns pacientes não apareceram no dia do tratamento, 110 pacientes com infecções por *S. mansoni* foram finalmente incluídos no estudo.

Os pacientes do grupo A (35) foram tratados com artesunato (Dose total de 12 mg / kg, a dose habitual para o tratamento da malária, para adultos 200 mg no primeiro dia, 100 mg por dia durante mais 4 dias). Os doentes do grupo P (36) foram tratados com uma dose única de 40 mg / kg de praziquantel e, se QBC foi positivo (cinco doentes), também com cloroquina (dose total de 25 mg / kg em 3 dias). Os pacientes do grupo A 1 P (39) receberam tanto artesunato como praziquantel nas dosagens acima mencionadas (CLERCQ et al., 2000).

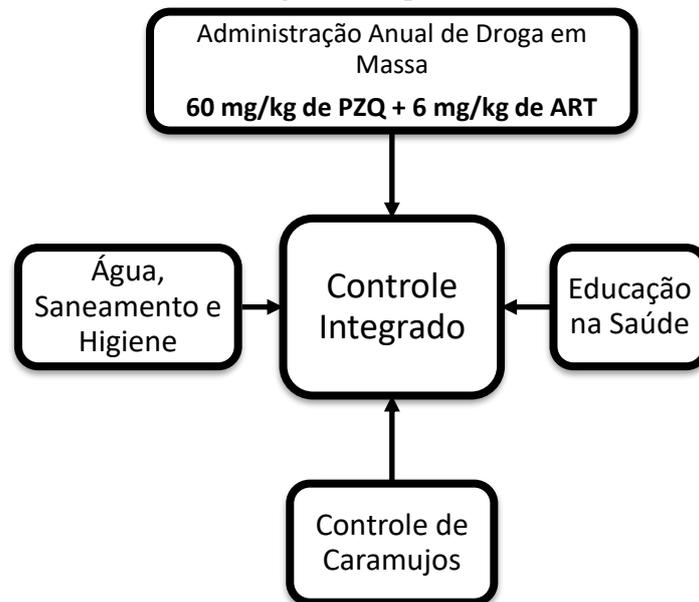
A taxa de cura foi calculada como a proporção de pessoas que estavam excretando ovos antes do tratamento e que estavam fazendo a retenção dos ovos nas fezes 5, 12 e 24 semanas após o tratamento. Quando comparado a cada fármaco em monoterapia, a combinação de artesunato e praziquantel aumentou significativamente o número de indivíduos curados às 5 semanas após o tratamento. Em 12 semanas, a combinação mostrou-se apenas melhor do que

o artesunato sozinho e após 24 semanas não houve diferenças estatisticamente significativas entre os três grupos (CLERCQ et al., 2000).

Elmorshedy e colaboradores (2016) realizaram um estudo duplo-cego, randomizado e controlado, com base em um foco endêmico de *Schistosoma mansoni* no distrito de Kafr El-Sheikh, no Delta do Nilo Norte, no Egito, para avaliar o efeito profilático do artemeter administrado em associação com o praziquantel (PZQ). O estudo abrangeu 913 crianças da escola primária, aleatoriamente designadas para dois grupos de tratamento PZQ/ART e PZQ/ART-placebo. Na linha de base, ambos os grupos receberam 40 mg/kg de PZQ duas vezes quatro semanas de intervalo, após o grupo recebeu 6 mg/kg de ART a cada 3 semanas em 5 ciclos durante a estação de transmissão e o outro grupo recebeu ART placebo. No final do estudo, a prevalência de infecção entre o PZQ/ART foi aproximadamente a metade do grupo PZQ/ART placebo, e a incidência de novas infecções para o PZQ/ART foi de 2,7% versus 6,5% para o placebo PZQ/ART. A terapia combinada PZQ/ART pode ser considerada como uma medida complementar contra a esquistossomose humana, reduzindo especificamente a transmissão e, portanto, contribuindo para a eliminação da doença.

Editorial (2017) em seu trabalho relatou a recomendação de uma dose dividida de 60 mg/kg de PZQ para matar vermes adultos já existentes e 6 mg/kg de artemeter para matar os estádios iniciais da doença naqueles que têm um diagnóstico confirmado. A artemeter (ART) (e outros derivados da artemisinina), que provém das folhas da planta medicinal chinesa *Artemisia annua*, é eficaz contra os esquistossomas juvenis durante os primeiros 21 dias de infecção tanto em animais como em seres humanos. A dose necessária, 6 mg/kg, é mais baixa do que a necessária para tratar a malária, assim administrada uma vez por ano com PZQ, é improvável que leve à seleção de *Plasmodium falciparum* resistente a ART. A combinação de PZQ-ART administrada uma vez por ano deve melhorar as taxas de cura. Os principais elementos da estratégia de controle necessária para alcançar a eliminação da esquistossomose podem ser observados na Figura 6 (ELMORSHEDY et al., 2016; ARGEMI et.al., 2018, LAN et.al., 2018).

Figura 6 - Principais elementos da estratégia de controlo necessária para alcançar a eliminação da esquistossomose.



FONTE: Adaptado de Editorial, 2017.

2.5 CARACTERÍSTICAS E DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÕES PEDIÁTRICA

Os processos fisiológicos das crianças, tais como absorção, distribuição, metabolização e eliminação sofrem modificações notórias durante a maturação biológica e por isso as necessidades farmacoterapêuticas das diferentes subpopulações pediátricas diferem consideravelmente entre si e as doses a adotar nesta população não devem ser determinadas com base numa simples proporção do seu peso corporal relativamente aos adultos (VALENTE, 2014).

Com base na idade é possível distinguir as diferentes sub-populações. Embora cada grupo não se apresente totalmente homogêneo, os seus elementos possuem características similares a nível do crescimento e do desenvolvimento. Lactantes e crianças pequenas (28 dias a 23 meses) possuem um período de maturação e desenvolvimento muito rápido. A absorção oral já se torna mais previsível, o valor de pH gástrico no adulto é atingido por volta dos 23 meses, e os mecanismos de eliminação desenvolvem-se rapidamente, com uma taxa normalmente mais elevada comparativamente aos adultos (VALENTE, 2014).

A via oral é a preconizada e mais adequada para pacientes pediátricos. Esta via abrange um diversificado leque de formas farmacêuticas, mas geralmente o procedimento de escolha situa-se entre os líquidos e as formas farmacêuticas sólidas. Embora seja a mais utilizada, esta

via detém diferenças importantes que podem ser cruciais para o correto desenvolvimento de uma formulação pediátrica. As alterações de pH gástrico têm impacto direto sobre a estabilidade e o grau de ionização do fármaco, influenciando, assim, a quantidade de fármaco que se encontra disponível para absorção (FUNK, BROWN e ABDEL-RAHMAN, 2012; SAAVEDA et al., 2008; WAGNER e ABDEL-RAHMAN, 2013; FERNANDEZ et al., 2011).

As formas farmacêuticas sólidas proporcionam diversas vantagens, revelando-se como um potencial alternativo às formas farmacêuticas líquidas. No entanto, devido a problemas de deglutição, as formas farmacêuticas sólidas convencionais, comprimidos e cápsulas, não são utilizadas. A necessidade de novas formas farmacêuticas sólidas para a população pediátrica é clara, e desta forma, vem buscando potenciais alternativas. Um exemplo, são formas farmacêuticas flexíveis, ou seja, formas farmacêuticas sólidas que podem ser administradas dispersas ou por via oral. Outro exemplo, são formas farmacêuticas sólidas multiparticuladas: grânulos, pellets e minicomprimidos, que se destinam a ser ingeridos como tal, ou originar outras formas farmacêuticas (Ivanovska et al., 2013; VALENTE, 2014).

2.5.1 Suspensões Farmacêuticas

As preparações líquidas orais são habitualmente soluções, suspensões ou emulsões. Estas são as formas farmacêuticas mais apropriadas para crianças que não são capazes de ingerir formas farmacêuticas sólidas. A vantagem das preparações líquidas é a variedade de volumes (doses) que podem ser medidos e administrados. A necessidade de usar agentes estabilizantes como, por exemplo, os conservantes antimicrobianos, é uma das principais desvantagens (BALAN, HASSALI and MARK, 2017; FERREIRA, 2018; VALENTE, 2014; JUNIOR and VARANDA, 1999; SANTOVENA, HERNÁNDEZ-PAIZ and FARINA, 2012).

Dentre as formas farmacêuticas líquidas, as suspensões merecem destaque por apresentarem uma forma eficaz de administração de fármacos, visto que uma suspensão é definida como uma dispersão grosseira na qual partículas insolúveis, geralmente maiores que 1 µm de diâmetro, encontram-se dispersas em um meio líquido, usualmente aquoso. (AULTON, 2005; DONALD, 2013; TAGLIARI, 2008; MONDAL et.al., 2013; PEREIRA, 2010).

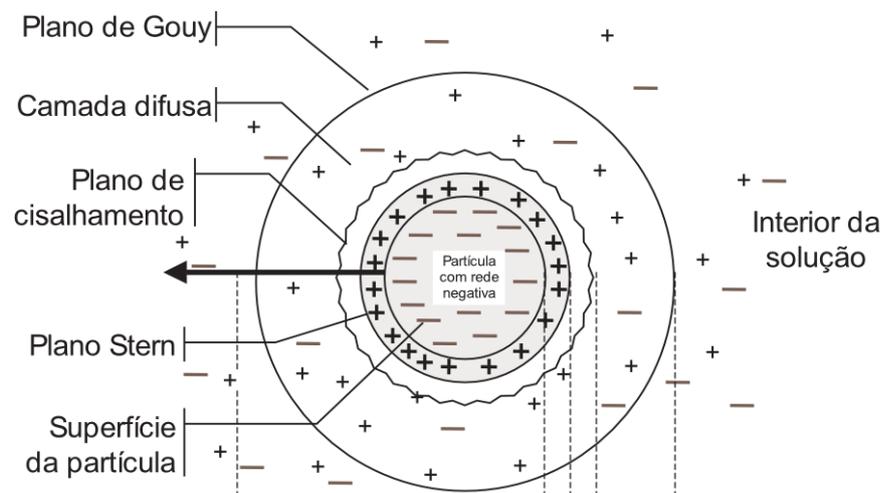
Para alguns públicos específicos, como os pacientes pediátricos, a forma líquida é preferível à sólida pela maior facilidade de deglutição e pela flexibilidade da administração de diferentes doses (ANSEL, 2000; AULTON, 2005; FERREIRA, 2018; SILVA, 2005).

As principais propriedades físicas desejáveis em uma suspensão farmacêutica são: (a) sedimentação lenta, com fácil redispersão através de agitação suave do recipiente; (b) o tamanho das partículas dispersas deve permanecer constante por longos períodos de repouso, não favorecendo dessa forma, a formação de sedimentos compactos; e (c) a suspensão não deve possuir uma elevada viscosidade, para poder ser facilmente removida do recipiente. (BUCCI-RECHTWEG, 2017; BUCKLEY, 2017; AULTON, 2005; DONALD, 2013; FERREIRA, 2018; MONDAL et.al., 2013).

No estudo de suspensões farmacêuticas é importante entender as interações que ocorrem entre as partículas, visto que, nessas formulações é crucial o parâmetro de qualidade. O tamanho e as forças de atração na superfície das partículas e no meio de dispersão são os responsáveis pelo comportamento geral da suspensão. Partículas de um sólido disperso em um meio aquoso tornam-se carregadas, principalmente pela adsorção de íons presentes em solução. Em suspensões as partículas sólidas hidrófobas apresentam tendência a flutuar na superfície do líquido devido ao elevado ângulo de contato sólido-líquido, que depende da tensão interfacial e das tensões superficiais do sólido e do líquido. Desta forma, a incorporação de um agente molhante, como a glicerina, sorbitol ou propilenoglicol, diminuem este ângulo de contato entre a superfície sólida e o líquido, aumentando a dispersibilidade do pó (ANSEL et al., 2000; DONALD, 2013; LACHMAN; FERREIRA, 2018; PRISTA; SILVA, 2014; SOUSA et al., 2014).

Após a incorporação do agente molhante adequado, é necessário analisar se a suspensão é floculada ou defloculada, o que depende da magnitude das forças de repulsão e atração entre as partículas. A maioria das partículas sólidas, num meio líquido, adquire uma carga elétrica de superfície proveniente da adsorção de íons do meio ou da perda de cargas iônicas, ou então os grupos funcionais na superfície da partícula podem ser ionizados em contato com a água. A carga da superfície influencia a distribuição espacial dos íons próximos à superfície, atraindo íons de carga oposta (contra-íons) e repelindo íons de mesma carga (coíons). Este efeito somado aos efeitos de movimento térmico, leva à formação da dupla camada elétrica, que consiste de uma superfície carregada e de um excesso neutralizante de contra-íons sobre co-íons distribuídos de maneira difusa no meio aquoso, Figura 7 (AULTON, 2005; NETZ e ORTEGA, 2002; FERREIRA, 2018; TKACHENKO et al., 2006).

Figura 7- Esquema da distribuição de cargas na vizinhança de uma partícula carregada.

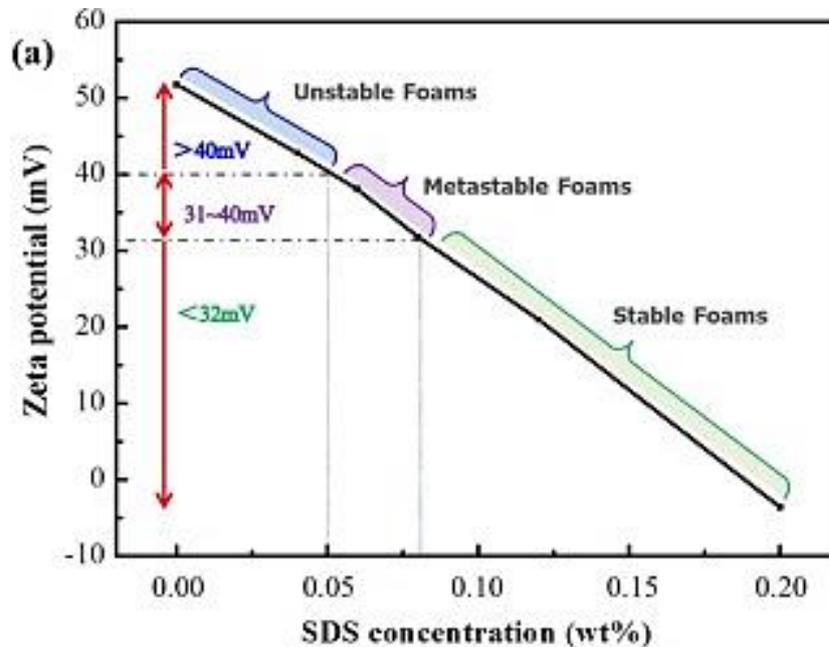


Fonte: Junior e Varanda, 1999.

Quando as forças repulsivas predominam, as partículas permanecem como unidades separadas e a sedimentação é lenta, podendo levar ao fenômeno de *caking*, onde o sedimento formado é compacto e difícil de redispersar, sendo este sistema defloculado. Por outro lado, em um sistema floculado a agregação das partículas por forças de ligação fracas de Van der Waals conduzirá a uma sedimentação mais rápida onde o sedimento é poroso, volumoso e fácil de redispersar, com menor tendência a formação de sedimento compactado (DONALD, 2013; GALLARDO et al., 2005; VENTURA, 2011).

Huo e colaboradores (2019) avaliaram as forças de repulsão entre as partículas de uma suspensão através da análise do potencial zeta. O baixo potencial zeta é benéfico para a estabilidade da suspensão, e os resultados experimentais mostram que o valor absoluto do potencial zeta de 30-30 mV é o limite, Figura 8. O alto potencial zeta acima de 40 mV dá origem à instabilidade da suspensão coloidal, com formação de *caking*.

Figura 8 - Gráfico de potencial zeta referente aos parâmetros de estabilidade desejadas para partículas em suspensão.



Fonte: Huo et.al., 2019.

Os polímeros têm sido amplamente utilizados como agentes flocculantes, molhantes e para garantir uma viscosidade adequada. A capacidade de estabilização da suspensão pelo polímero depende da: (a) extensão da sua adsorção pela partícula; (b) estrutura química; (c) solubilidade; (d) natureza das interações com a água; e (e) concentração utilizada. Polímeros com características iônicas induzem interações eletrostáticas e estéricas na superfície das partículas, formando um complexo partícula-polímero com o polímero emergindo na fase aquosa. Esta parte livre irá se unir a outra partícula formando uma ponte e assim, promover a floculação (DONALD, 2013; FERREIRA, 2018; VENTURA, 2011; MONDAL et.al., 2013).

Por outro lado, materiais poliméricos não-iônicos adsorvidos na superfície das partículas podem estabilizar a suspensão mesmo na ausência de um potencial zeta significativo. A aproximação de duas partículas com camadas poliméricas adsorvidas resulta em uma interação estérica quando as camadas se sobrepõem, levando à repulsão. Contudo, para produzir um sistema floculado é necessário um balanço entre as forças atrativas e repulsivas, para evitar a aproximação de partículas não revestidas, mas também para levar à agregação do dobro da espessura da camada adsorvida. Este balanço das forças depende da espessura e da concentração do polímero na camada adsorvida (GUNGOR et al., 2001; YASUEDA, 2004; AULTON, 2005; MONDAL et.al., 2013).

Os polímeros derivados de celulose são os mais utilizados na indústria farmacêutica como agentes suspensores, aumentando a viscosidade do meio, podendo ser encontrados na forma aniônica, catiônica ou não-iônica (DURO et al., 1998). A celulose, devido a sua natureza altamente cristalina não é solúvel em água. A solubilidade pode ser alcançada mediante modificações químicas para obtenção de polímeros mais solúveis, contendo estrutura hidrofílica e hidrofóbica, dentre eles a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) e a carboximetilcelulose sódica (CMC-Na) Na Tabela 2 é possível observar a relação de agentes suspensores utilizados em preparações líquidas orais (CHAVAN, 2019; DONALD, 2013; FERREIRA, 2018).

Tabela 2 - Relação de agentes suspensores utilizados em formas farmacêuticas líquidas orais.

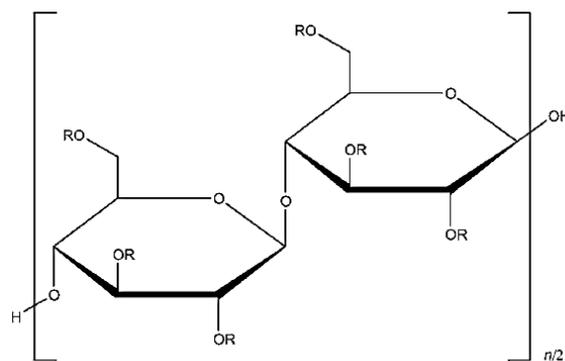
Agente Suspensor	Concentração Usual (%)	pH Aplicável
Alginato de Sódio	1 – 5	4 – 10
Betonina	0,5 – 5	3 – 10
Carbômero (Carbopol® 934P)	0,5 – 1	5 – 11
Celulose Microcristalina		
CMC-Na (Avicel® RC 591)	0,5 – 2	3,5 – 11
CMC-Na (Média Viscosidade)	0,5 – 2	2 – 10
Dióxido de Silício Coloidal (Aerosil®)	2 – 10	Até 10,7
Goma Adraganta	0,5 – 2	1,9 – 8,5
Goma Arábica (goma acacia)	5 – 10	-----
Goma Xantana	0,1 – 0,5	3 – 12
Hidroxietilcelulose (Natrosol®)	0,1 – 2	2 – 12
Hidropropilmetilcelulose (HPMC)	0,3 – 2	3 – 11
Metilcelulose (1500 cps)	0,5 – 5	3 – 11
Pectina	1 – 3	2 – 9
Povidona	Até 0,5	Não é afetado pelo pH
Silicato de Alumínio de Magnésio (Veegum®)	0,5 – 2,5	3,5 - 11

Fonte: Rowe et.al., 2009.

A HPMC, Figura 9, é um polímero não-iônico solúvel em água, diminui a tensão superficial, formando uma solução coloidal viscosa estável em pH de 3 a 11 e inibe a cristalização de fármacos causada por variações na temperatura. A redução da tensão superficial

é devido a um aumento do número de segmentos do polímero adsorvidos na interface do meio, causado por uma mudança da conformação molecular das macromoléculas em solução. (TAGLIARI, 2008; VENTURA, 2011; MONDAL et.al., 2013).

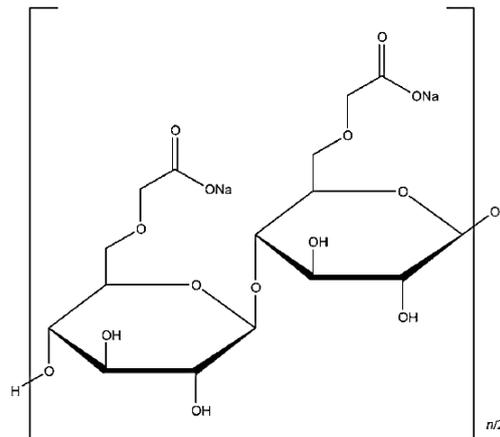
Figura 9 - Estrutura molecular do HPMC



Fonte: Rowe *et.al.*, 2009.

A CMC-Na, Figura 10, é um polieletrólito aniônico utilizada em soluções orais na faixa de 0,1 a 1%, produzindo soluções claras, tanto em água quente quanto em fria e mantendo-se estável em pH de 2 a 10. A sua principal característica é que possui alta viscosidade em baixas concentrações. É formada quando o ácido cloroacético ou seu sal sódico reage com celulose alcalina. É um copolímero com duas unidades: β -D-glucose e β -D-glucopiranosose-2-O-(carboximetil)-sal-monossódico, conectado via ligações β -1,4-glicosídico. A cadeia conformacional da CMC-Na em solução apresenta conformação helicoidal, o que influencia no seu comportamento reológico. Pode ionizar em solução aquosa, podendo agir simultaneamente por meio de efeitos eletrostáticos e estéricos. (AULTON, 2005; DONALD, 2013).

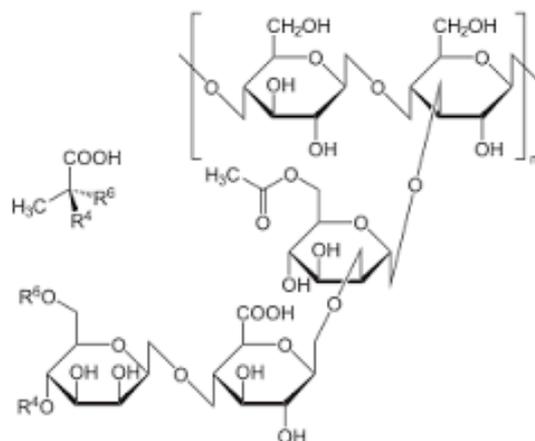
Figura 10 - Estrutura molecular da CMC-Na.



Fonte: Rowe *et.al.*, 2009

A goma xantana, Figura 11, é um polissacarídeo aniônico, natural, de alto peso molecular utilizado como estabilizante e modificador de viscosidade em sistemas aquosos. As preparações de goma xantana possuem como característica a obtenção de sistemas classificados como pseudoplásticos, e sendo capaz de doar viscosidade elevada, mesmo em baixas concentrações. Possui uma ampla faixa de pH e temperatura, sendo considerando um excelente estabilizante para suspensões e emulsões (GOMES, 2013).

Figura 11 - Estrutura molecular da Goma Xantana.

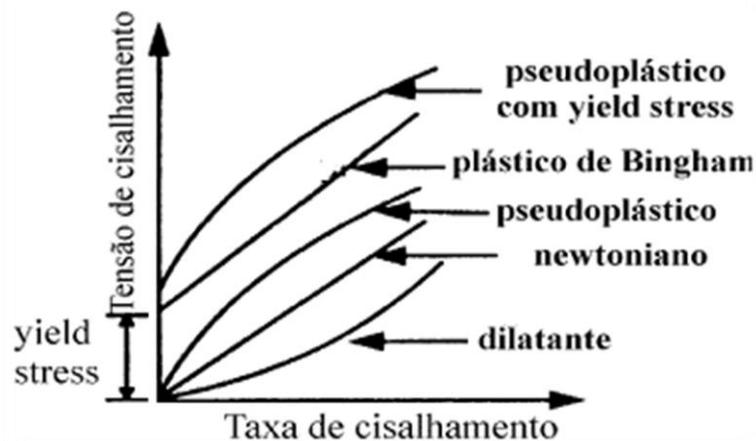


Fonte: Rowe *et.al.*, 2009.

O aumento da viscosidade da fase externa de uma suspensão, causado pelos agentes poliméricos, reduz a frequência de colisões entre as partículas, conseqüentemente, melhorando a sua estabilidade. Os fluidos são divididos em duas categorias gerais: newtonianos e não-

newtonianos. O fluxo newtoniano caracteriza-se por viscosidade constante, independentemente da velocidade de cisalhamento aplicada. O fluxo não newtoniano apresenta uma mudança na viscosidade com o aumento da taxa de cisalhamento, Figura 12 (FERREIRA et.al., 2005; TAGLIARI, 2008).

Figura 12 - Classificação do comportamento reológico de diferentes tipos de suspensões.



Fonte: Ferreira et.al., 2005

Alguns fluidos necessitam de uma tensão finita, conhecida como tensão de escoamento, para que ocorra movimento das partículas. Estes são chamados fluidos plásticos. Para outros tipos de fluidos, os valores de viscosidade aumentam com o aumento da taxa de cisalhamento; neste caso, diz-se que o material possui um comportamento dilatante, como suspensões com alta percentagem de sólidos. Quando o contrário acontece, ou seja, a viscosidade diminui com o aumento da taxa de cisalhamento, diz-se que o material possui comportamento pseudoplástico. Em um sistema agregado, a diminuição da quantidade de líquido retido pelo agregado, devido ruptura da sua estrutura com a agitação, provoca uma diminuição da viscosidade, retomando a consistência inicial ao serem deixados em repouso (AULTON, 2005; DONALD, 2013;).

Sendo assim, suspensões floculadas tendem a exibir fluxo plástico ou pseudoplástico, dependendo da concentração, enquanto dispersões defloculadas concentradas tendem a ser dilatantes. Isto significa que a viscosidade aparente de suspensões floculadas é relativamente alta quando a tensão de cisalhamento aplicada for baixa, mas decresce à medida que aumenta a tensão aplicada e as forças atrativas que produzem a floculação forem sobrepujadas. Em relação

à mudança de viscosidade com o tempo, o fluido é dito tixotrópico quando ocorre uma diminuição da viscosidade com o tempo, quando submetidos a uma taxa de cisalhamento constante, sendo o contrário nos fluidos reopéticos (AULTON, 2005).

Quanto à sedimentação das partículas, a velocidade de sedimentação e de agregação em sistemas dispersos são propriedades dependentes do tamanho de partículas, das interações entre as partículas, de suas densidades e também da viscosidade da fase contínua, de acordo com a lei de Stokes. A partir da Lei de *Stokes* é possível prever o comportamento das suspensões farmacêuticas de maneira geral, sendo ideal que apresente a menor velocidade de sedimentação, para evitar o aparecimento de sedimento irredispersível (*caking*) no fundo do frasco e que proporcione uniformidade de dose (SILVA, 2014; TAGLIARI, 2008).

A redução do tamanho das partículas também é desejável para evitar possível cristalização de partículas maiores, característica de uma suspensão instável. É geralmente feita por trituração a seco antes da incorporação da fase dispersa no meio dispersante. Além destes fatores, o tamanho de partícula é de fundamental importância no que diz respeito à absorção pelo sistema circulatório, de fármacos com baixa solubilidade. Partículas com menor tamanho apresentam maior velocidade de dissolução, sendo mais rapidamente absorvidas (DONALD, 2013; FLORENCE e ATTWOOD, 2003).

A uniformidade e a precisão da dose dependem criticamente da sua homogeneidade no momento da administração. Como as suspensões tendem a sedimentar, a redispersibilidade é um aspecto importante da qualidade da formulação. Desta forma, deve-se prevenir a formação do *caking*, que é um sedimento compacto não redispersível que não pode ser eliminado reduzindo o tamanho das partículas ou aumentando a viscosidade do meio. Isto porque partículas pequenas em um meio viscoso sedimentam-se mais vagarosamente do que partículas grosseiras, e após a sedimentação elas se acomodam em um sedimento mais compacto de difícil redispersão (TAGLIARI, 2008).

Na produção em larga escala é utilizado o moinho coloidal para homogeneização da formulação e uniformização de partículas. Na produção em pequena escala utiliza-se o grau e pestilo. Após a molhagem do pó com o meio dispersante ou agente molhante, o meio dispersante deve ser acrescentado aos poucos, homogeneizado para evitar a formação de grupos. Para garantir a uniformidade das partículas na formulação, deve-se passar o produto final no moinho coloidal ou por um misturador (DONALD, 2013).

2.5.2 Posologia Pediátrica

Idealmente, as doses de uma substância ativa a administrar no tratamento de uma determinada patologia devem ser estabelecidas com base em ensaios clínicos. Contudo, por inúmeras razões, a realização destes ensaios está particularmente dificultada na pediatria (BALAN, HASSALI and MARK, 2017; VALENTE, 2014; WARD et.al., 2018).

O cálculo da dose pediátrica é particularmente uma preocupação para os farmacêuticos. Outro desafio enfrentado é a indisponibilidade de formulações adequadas para uso pediátrico. Este também levou muitos farmacêuticos a prepararem formulações líquidas extemporâneas, embora os dados de estabilidade em tais preparações são escassos. Algumas preparações extemporâneas contêm excipientes que são potencialmente prejudiciais às crianças (BALAN, HASSALI and MARK, 2017; BRASIL, 2017; WARD et.al., 2018).

Tanto no cálculo como na verificação dose de um medicamento para um paciente pediátrico, o ponto crucial de informação necessária é, na maioria dos casos, o peso do paciente, além da idade e altura. Contudo, torna-se um desafio a ser enfrentado quando uma dessas informações não está disponível, simplesmente porque não foi avaliado ou, não possui registro para tal uso (pediátrico) (BALAN, HASSALI and MARK, 2017; BURGER and VAN RUSSUM, 2016).

Em geral, as informações mais confiáveis a respeito da posologia pediátrica são aquelas fornecidas na bula do medicamento fornecido pelo fabricante. Na ausência de recomendações explícitas sobre doses pediátricas, é possível efetuar-se um cálculo com base em equações matemáticas, que têm em conta a idade, o peso (Tabela 3) ou a área de superfície (Equação BSA) apresentada na Tabela 4 (BRASIL, 2017; VALENTE, 2014; WARD et.al., 2018).

Tabela 3 - Regras e fórmulas para o cálculo da dose pediátrica com base no peso e idade do paciente

Nome Da Regra ou Fórmula	Particularidade Da Regra	Fórmula
Regra de Clark	Peso corporal < 30 kg	$DP = \frac{DA \times idade \text{ da criança (meses)}}{150}$
Regra de Law	< de 1 ano de idade	$DP = \frac{DA \times idade \text{ da criança (anos)}}{(idade \text{ da criança} + 12)}$
Fórmula de Young	1 a 12 anos de idade	$DP = \frac{DA \times idade \text{ da criança (kg)}}{70kg}$

DP= dose pediátrica a administrar; DA = Dose do adulto já estabelecida

Fonte: Valente, 2014.

Equação BSA - fórmula que determina a quantidade de dose a administrar tendo em conta a área de superfície corporal:

$$Dose \ a \ administrar = \frac{Superfície \ corporal \ (m^2)}{Superfície \ corporal \ do \ adulto \ (\pm 1,8m^2)} \times dose \ adulto$$

Tabela 4 - Determinação da dose com base na área de superfície corporal (BSA)

Peso (kg)	Idade	Área de superfície corporal (m ²)	Porcentagem da dose aproximada do adulto (%)
3	Recém-nascido	0,20	12
6	3 meses	0,30	18
10	1 ano	0,45	28
20	5,5 anos	0,80	48
30	9 anos	1,00	60
40	12 anos	1,30	78
50	14 anos	1,50	90
60	Adulto	1,70	102
70	Adulto	1,76	103

Fonte: Valente, 2014

A inconsistência no cálculo das doses para pediatria pacientes é particularmente uma preocupação quando envolve o cálculo de doses para medicamentos com Índice terapêutico. Toda via, diferentes rotas de administração e formas de dosagem são necessárias para o fármaco

ser administrado adequadamente em crianças de todas as idades. Uma melhor compreensão sobre os mecanismos de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação desta população, é determinante para chegar a uma dose adequada e segura para cada subpopulação pediátrica (BALAN, HASSALI and MARK, 2017; VALENTE, 2014; WARD et.al., 2018)

2.5.3 Formas Farmacêuticas Pediátricas para o Tratamento de Doenças Negligenciadas

A parceria da DNDi com o Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco – LAFEPE, permitiu o desenvolvimento da primeira formulação pediátrica do benznidazol, adaptada à idade e de fácil de uso, um comprimido de fácil dispersão para crianças menores de 2 anos de idade. Uma parceria posterior com Laboratório ELEA PHOENIX e Fundação Mundo Sano possibilitou seu registro em países endêmicos, com o compromisso de expandir a disponibilidade da dosagem pediátrica. Este medicamento foi registrado no Brasil em 2011 e na Argentina em 2018, sendo incluído, na lista de medicamentos essenciais da OMS (MATOS, 2018; TRATAMENTOS, 2018; VALVERDE, 2018).

A Farmanguinhos, junto ao DNDi, desenvolveram de uma nova formulação de dose fixa combinada para tratamento da malária e em 2008, mais de 430 milhões de tratamentos com o Artesunato + Mefloquina (ASMQ) foram distribuídos. A dose fixa combinada (DFC) reduz a dosagem, por se tratar de uma associação de ativos, para adultos e crianças, é mais solúvel em água, de fácil administrar em bebês e crianças pequenas. O ASMQ foi lançado pela primeira vez no Brasil em 2008, foi pré-qualificado pela OMS em 2012 e, nos últimos dois anos, registrado na Índia, Malásia e Mianmar. A Farmanguinhos envia doações do medicamento a países da América Latina (CASTRO, 2012; TRATAMENTOS, 2018; LANG, 2018; MATOS, 2018; RAFFETIN et al., 2018).

Outro medicamento que já está disponível no mercado é o Artequin® Pediatric, composto por 50 mg de artesunato e 125 mg de mefloquina, usado no tratamento da malária é adequado para crianças com peso corporal entre 10 a 20 kg. São fornecidos em forma de pellets com um diâmetro entre 0,5 e 1,5 mm, que podem ser aplicados diretamente na boca. Para melhorar a palatabilidade, foram adicionados à formulação o ciclamato de sódio, a sacarina de sódio e o xilitol (Stolrtenberg, Winzenburg, & Breitreutz, 2011).

Entre os muitos desafios do tratamento de crianças co-infectadas tanto com a tuberculose (TB) quanto com o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), está o fato de que um medicamento-chave contra a tuberculose anula a eficácia do ritonavir, um dos principais

antirretrovirais utilizados no tratamento do HIV. Um estudo patrocinado pelo DNDi em cinco hospitais na África do Sul demonstrou a eficácia do “super-boosting” ao adicionar uma dosagem extra de ritonavir ao regime de tratamento da criança. A OMS tem, desde então, reforçado recomendações para o uso do protocolo intitulado “super-boosting” em crianças co-infectadas com TB / HIV (TRATAMENTOS, 2018; MONTEIRO, 2018).

A Fiocruz Pernambuco também apresenta linhas de pesquisas referentes ao *Aedes aegypti*. A unidade regional possui estudos sobre a ação do vírus no organismo humano. Recentemente, iniciou uma pesquisa exploratória que tem como objetivos saber qual a incidência da dengue em menores de um ano. Em parceria com a GlaxoSmithKline (GSK), o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos/Fiocruz) tem realizado estudos para desenvolver uma vacina que proteja contra os quatro sorotipos da doença. No momento, a pesquisa sobre o possível imunizante está em fase pré-clínica, sendo o produto testado em camundongos (MOEHLECKE, 2018).

Derivados de artemisinina, pronaridina, tafenoquine e cotrimoxazole são exemplos de princípios ativos que estão sendo estudados para o desenvolvimento de novas formas farmacêuticas, inclusive em formulações pediátricas, para o tratamento de doenças negligenciadas. O mebendazol (MBZ), um composto de benzimidazol, tem recebido atenção no tratamento de pacientes com giardíase, em comparação com outros agentes antibacterianos em crianças que vivem em países endêmicos (BUTLER et.al., 2010; ESCOBEDO et.al., 2018; WELLS et. al., 2017).

Relacionado a esquistossomose, a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e o Instituto Oswaldo Cruz fizeram testes clínicos para a primeira vacina contra a esquistossomose. Após 30 anos de pesquisa a vacina foi aplicada em 20 pessoas. Todas foram imunizadas e não houve efeitos colaterais. É a primeira vacina humana totalmente desenvolvida no Brasil. A vacina passará agora para a fase 2 de testes clínicos, que envolverá um número maior de pessoas, inclusive crianças, no Brasil e na África. Se tudo der certo, a vacina ficará pronta para produção dentro de um prazo de 3 a 4 anos (ALMEIDA et.al., 2017).

No processo de desenvolvimento de um novo medicamento, a adequação para formulações pediátricas deve ser uma prioridade e uma responsabilidade pública. Porém, na prática, os medicamentos dificilmente passam por estudos com o objetivo de atingir uma formulação de cunho pediátrico, com dosagem específica e adequada para a capacidade da criança, sendo necessário adequar a melhor forma farmacêutica, portando excipientes

adequados para garantir a segurança no uso e uma melhor adesão ao tratamento (BRASIL, 2017; EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2013; ZERBINI and FERRAZ, 2011).

2.6 ESTRATÉGIAS UTILIZADAS PARA INCREMENTO DE SOLUBILIDADE DE FÁRMACOS

2.6.1 Hidróxido Duplo Lamelar

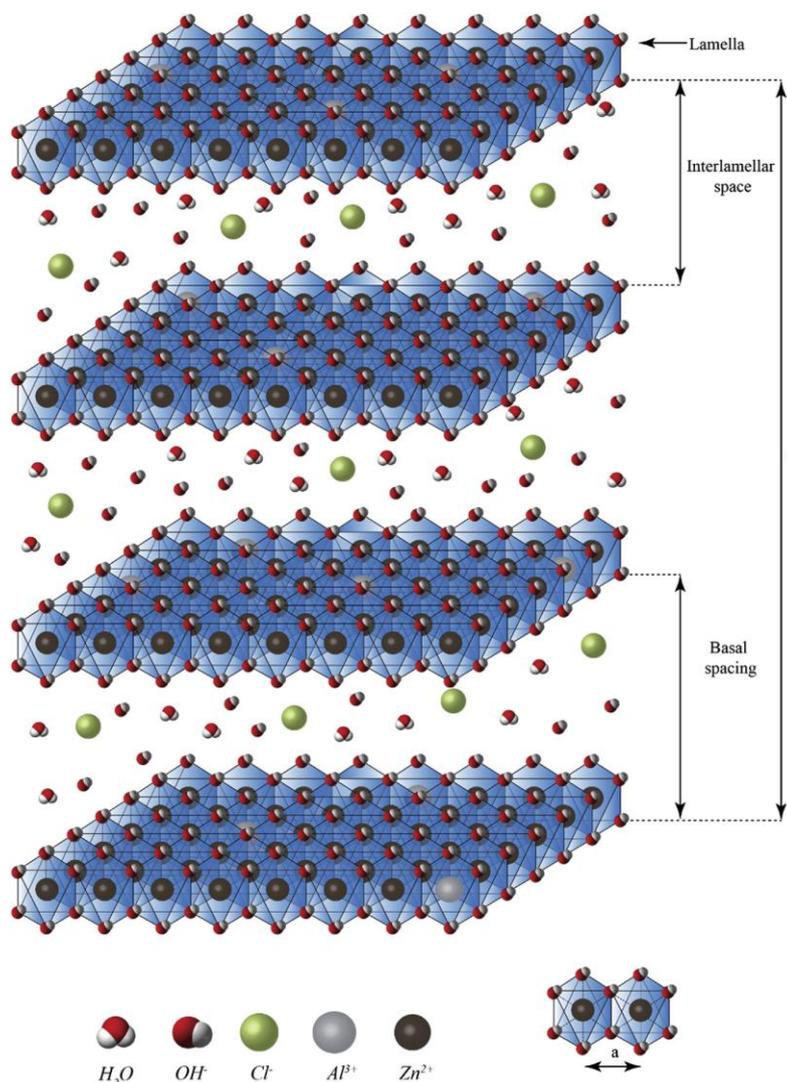
Os hidróxidos duplo lamelares (HDLs), conhecidos também, como hidrotalcitas, são argilas aniônicas e possuem estrutura semelhante ao mineral brucita. Outra definição descrita por Polise e colaboradores (2017) refere-se a uma classe de nanomateriais caracterizados por uma relação superfície/volume, capaz de interagir fortemente com uma grande variedade de compostos. A estrutura natural do material foi descoberta em 1842 por Por Hochstetter e depois sintetizado pela primeira vez em 1942 por Feitknech. Na natureza são encontrados principalmente associados a rochas metamórficas, contudo, podem ser encontradas em depósitos salinos (BERBER et al., 2008; MENG et al., 2017; POLESE et.al, 2017; SANTOS et.al, 2011; TAKEHIRA, 2017; TYAGI et al., 2017).

Nas últimas décadas, os hidroxidos duplos lamelares são alvo de maior atenção, devido às suas várias aplicações e sua relativa facilidade de disponibilidade e modificação funcional (LAIPAN et al., 2015; MENG et al., 2017; SIPOS e PALINKO, 2016; CONSTANTINO and HNNAVAIA, 1995).

Os HDL possuem uma formulação genérica do tipo $[M^{+2}_{1-x}M^{+3}_x(OH)_2]^{x+}(A^{m-})_{x/m}.nH_2O$, onde M^{+3} e M^{+2} representam cátions metálicos tri e divalentes, respectivamente, passíveis de ocuparem sítios octaédricos; e A^{m-} representa um ânion de compensação e X representando a razão molar. A carga positiva em excesso das camadas é geralmente compensada por ânions inorgânicos simples e intercambiáveis situados entre as camadas juntamente com moléculas de água interlamelar. A variação destes ânions aumenta a possibilidade de modificações dos atributos físicos e químicos dos HDLs. Além de variar os anions interlamelares, a relação dos íons metálicos di e trivalentes nas camadas pode muitas vezes ser alterada, e isso também pode modificar as características estruturais e catalíticas do HDL (CONCEIÇÃO et al., 2007; MENG et al., 2017; SIPOS e PALINKÓ, 2016; SUAREZ, MOZO & OYAMA, 2004; TAKEHIRA, 2017; TYAGI et al., 2017).

Os diferentes octaedros compartilham lados para formar uma camada plana e infinita, como mostrado na Figura 13. As camadas são empilhadas umas sobre as outras, formando multicamadas que são mantidas unidas através de interações do tipo ligações de hidrogênio. Na figura 13, destacam-se as espécies atômicas que reúnem a nanoestrutura. Em particular, é possível observar os átomos metálicos envolvidos octaédricamente, formando as lamelas e como as lamelas empilhadas formam as placas de HDL. Estas lamelas para serem estabilizadas necessitam da presença de ânions de compensação interlamelares para manter a eletroneutralidade. Nesse caso além das ligações de hidrogênio, existem principalmente atrações eletrostáticas entre as lamelas e os ânions de compensação interlamelares (III AIK, et al., 2008; POLESE et al., 2017; ZHU, et al., 2008; WYPYCH & ARÍZAGA, 2005; WYPYCH, ARÍZAGA & SATYANARAYANA, 2008).

Figura 13 - Representação esquemática da estrutura do HDL



Fonte: POLESE et al.; 2017

Várias combinações de cátions di e trivalentes são utilizadas para a síntese de HDL, por diferentes autores variando também os métodos de síntese. Os cátions metálicos utilizados para estas sínteses de HDL devem possuir coordenação octaédrica e raio iônico na faixa de 0,50 – 0,74 Å, para que ocorra a formação da estrutura, semelhante á hidrotalcita natural, a brucita. A partir da fórmula geral, podem-se prever diversas combinações de cátions que podem formar HDL (Tabela 5), sendo de extrema importância associar cátions com valores de raio iônico próximos. (CONCEIÇÃO et al, 2007; LIU, et al., 2006; SUN, et al., 2008; SUAREZ, MOZO & OYAMA, 2004).

Tabela 5 - Combinações de cátions divalentes com cátions trivalentes que produzem hidróxidos duplos lamelares.

$M^{3+} \backslash M^{2+}$	Mg	Ni	Zn	Cu	Co	Mn	Fe	Ca
Al	X	X	X	X	X	X	X	X
Fe	X	X					X	
Cr	X	X	X	X				
Co		X			X			
Mn						X		
Ni		X						
Sc	X							
Ga						X		

Fonte: LIU, et al., 2006; SUN, et al., 2008.

Os HDL são sólidos lamelares inorgânicos utilizados nas ciências química e farmacêutica como catalisadores para meios de administração de fármacos, agentes adsorventes, estabilizadores de fármacos e polímeros, moduladores de liberação de substâncias biologicamente ativas, entre outras. No mercado já existe algumas formas farmacêuticas contendo em sua estrutura o HDL, como por exemplos, antiácidos. (AMBROGI et al., 2001; BRITO et al., 2009; GUNAWAN e XU, 2008; LEROUX et al., 2004; MAI e YU, 2006; POLESE et al., 2017; SIPOS e PALINKÓ, 2016; TYAGI et al., 2017; YANG, 2003; PSHINKO, 2013).

O método mais frequente para a interação entre moléculas orgânicas e os HDL, é através da troca de iônica, onde íons interlamelares do HDL são trocados por moléculas captadas do ambiente. Esse fenômeno é denominado intercalação, e pode ser utilizado com diferentes finalidades, entre elas deionização de água, processos biológicos e enzimáticos, despoluição de afluentes, operações farmacêuticas, entre outras. Outras formas importantes de interação dos HDL com substâncias orgânicas são através de pontes de hidrogênio e atração eletrostática, exercidas pelas hidroxilas presentes na superfície do material (AGUILERA, 2016; SIPOS e PALINKÓ, 2016; TAKAHASHI, YAMAGUCHI, 1991; TONGLAIROUM et al., 2014; LI, EVANS and DUAN, 2004).

As propriedades dos HDL podem ser combinadas com as propriedades do composto intercalado, resultando em um híbrido no qual a estabilidade térmica, química, fotoquímica entre outras, podem ser substancialmente elevadas comparadas às do composto livre. Em adição, o material intercalado pode ser submetido a um processo de liberação sustentada, a partir da matriz do HDL; ou obter um incremento de sua solubilidade, quando se tratar de

substâncias hidrofóbicas. Essas propriedades permitem que o HDL seja um dos materiais inorgânicos apontado como promissor para uso como suporte para o armazenamento e a liberação sustentada da substância intercalada, que pode ser fármacos, reguladores de crescimento vegetal, porfirinas para uso em terapia fotodinâmica, aminoácidos, vitaminas, herbicidas, ou mesmo a molécula de DNA em procedimentos de terapia gênica (ALBERS et al., 2002; ALI et al., 2012a; CUNHA, 2010; DEL-ARCO et al., 2010; TYAGI et al., 2017; ZHAO et al., 2015; DJEBBI et al., 2016).

2.6.2 Polímeros e Dispersões sólidas

O termo dispersão sólida (DS) refere-se a um produto sólido constituído por pelo menos dois componentes diferentes, em geral, uma matriz ou carreador e um fármaco hidrofóbico. Ou seja, as dispersões sólidas são sistemas que proporcionam um melhor desempenho de um fármaco hidrofóbico no meio de dissolução por funcionarem como uma barreira ou sistemas estabilizadores (ZAPAROLLI, 2011; GOMES, 2015).

O melhor desempenho de fármacos no meio de dissolução causado pela formação de DS está baseado na redução do tamanho de partícula do fármaco quase a nível molecular, proporcionando uma melhor molhabilidade e dispersibilidade pelo carreador e pela formação de uma estrutura amorfa do fármaco no carreador (CHAVAN, 2018; GOMES, 2015; CHENG, GUO and WU, 2009).

Segundo Almeida (2009), as dispersões sólidas possuem várias vantagens, porém algumas se destacam mais. São elas: (a) a distribuição homogênea e uniforme das pequenas quantidades de fármaco no estado sólido; (b) a possibilidade de estabilizar fármacos instáveis; e (c) o fato de poderem ser utilizadas para produzir formas de liberação prolongada do fármaco ou para aumentar sua taxa de dissolução.

Existem na literatura algumas desvantagens a respeito das dispersões sólidas, as quais podem variar de acordo com alguns aspectos como o modo de preparo e polímeros usados. Algumas possíveis desvantagens são: alterações durante o armazenamento de dispersões sólidas que contenham fármacos amorfos ou moleculares (podendo passar do estado amorfo para o cristalino); problemas de estabilidade; aumento da umidade que pode provocar a degradação do fármaco (stress mecânico); o fato da redução das partículas do fármaco poder levar à agregação e à aglomeração; possibilidade de decomposição durante a preparação (dependendo do método utilizado); e, por último, podem provocar problemas de formulação e

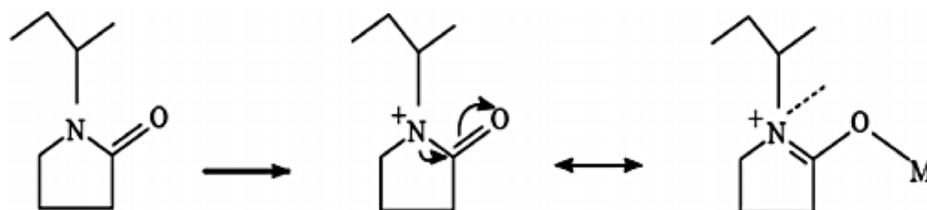
problemas de transposição para escala industrial (interações entre o fármaco, o carreador e os outros excipientes usados na formulação das formas farmacêuticas e alterações nas propriedades físicas das formulações) (ZAPAROLLI, 2011; CHAVAN, 2018; GOMES, 2015).

As propriedades dos polímeros estão diretamente relacionadas com a natureza química dos monômeros, o peso molecular e a estrutura macromolecular. Combinações de polímeros ou de polímeros e surfactantes têm sido propostos na tentativa de adequar as propriedades físico-químicas dos polímeros ao sistema de dispersão sólida (ALVES et.al., 2012; DJURIS et.al., 2019).

Dentre os polímeros hidrofílicos mais relatados na literatura para preparação de dispersões sólidas estão o PEG, PVP e HPMC, que são frequentemente empregados em diversas formulações farmacêuticas devido à baixa toxicidade, taxa de solidificação rápida, alta solubilidade aquosa, disponibilidade em vários pesos moleculares, custo econômico e fisiologicamente toleráveis (ALVES et.al., 2014; DJURIS et.al., 2019; LUO et.al., 2019)

O PVP, também chamado de povidona, é um homopolímero de N-vinil-2-pirrolidona, capaz de formar ligações de hidrogênio com outras moléculas por conter grupos elétrons doadores como nitrogênio e oxigênio. O PVP apresenta um anel lactâmico como parte da unidade monomérica. A alta polaridade do anel pode ser atribuída à forte estabilização de ressonância, mostrada na Figura 14, facilitada pela geometria planar do anel, contribuindo na ligação com fármacos pouco hidrossolúveis (M) através de ligações de hidrogênio (ALVES et.al., 2012).

Figura 14 - Representação da estrutura monomérica do PVP e a formação da ligação entre fármaco(M) e o polímero.



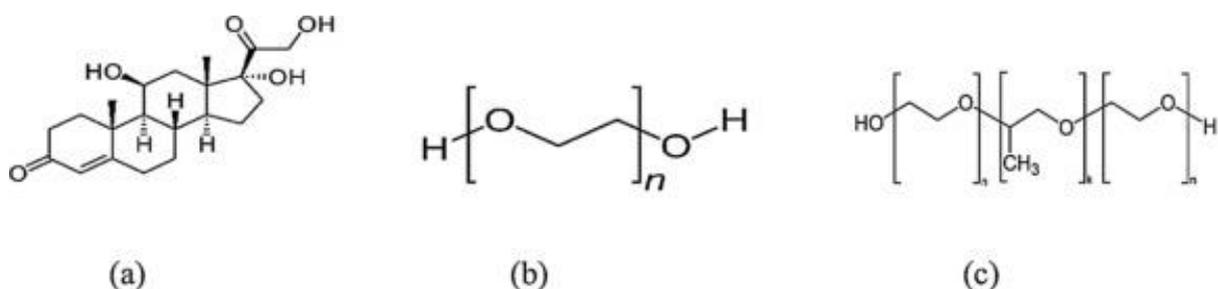
Fonte: Alves, 2012.

Alves (2014) produziu DS de efavirenz (EFZ) com o polímero PVP K-30 nas proporções 1:1, 2:1 e 4:1 (fármaco: polímero) através dos métodos de malaxagem e do solvente, neste último, foi utilizado o rotaevaporador. As dispersões foram caracterizadas através das

metodologias de microscopia eletrônica de varredura (MEV), calorimetria exploratória diferencial (DSC), difração de raios-X (DRX), espectroscopia de infravermelho (IV) e ensaios de dissolução. No geral, as misturas físicas (MF) em todas as proporções apresentaram desempenho superior às DS e ao EFZ no estudo de dissolução, no que diz respeito à melhora da velocidade e da quantidade de fármaco dissolvido. Dentre as DS, a que apresentou melhor desempenho no ensaio de dissolução foi o sistema obtido por rotaevaporação na proporção de 4:1 (fármaco: polímero).

Altamimi e colaboradores (2019) avaliaram a biodisponibilidade de dispersões sólidas de hidroclorotiazida (HCT), Figura 15. O HCT foi dissolvido em solvente orgânico, etanol, com polietilenoglicol 4000 (PEG 4000) e Kolliphor P 407. A técnica de secagem aplicada foi por pulverização (*Spray-Dryer*) para obtenção da dispersão sólida. O PEG 4000 é um composto hidrofílico e usado principalmente em aplicações farmacêuticas. Kolliphor® P 407 (também conhecido como poloxamer 407), consiste de partes hidrofóbicas e hidrofílicas. É de natureza anfifílica e pode formar micelas ao atingir a concentração micelar crítica específica. Ambos os polímeros têm sido usados extensivamente para aumentar a biodisponibilidade global de ingredientes farmacêuticos ativos. As DS obtidas a partir do PEG e 4000 e Kolliphor® P 407 apresentaram liberação quase completa do fármaco durante o tempo experimental.

Figura 15 - Estrutura química para (a) Hidrocortisona, (b) PEG 4000 e (c) Kolliphor® P 407.



Fonte: Altamimi et.al., 2019.

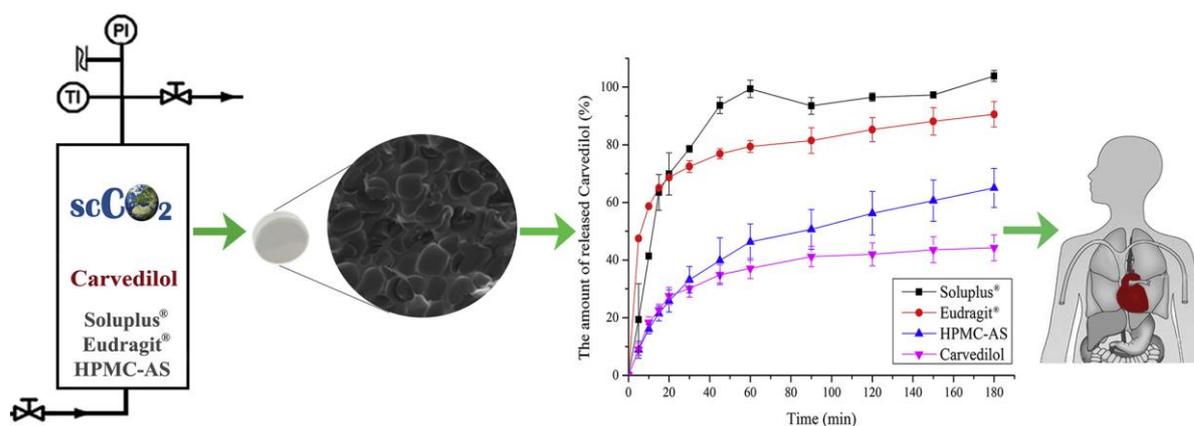
As dispersões sólidas podem ser preparadas pelos dois grupos distintos de métodos: fusão e evaporação do solvente ou pela sua combinação. A extrusão por fusão a quente é um método de fusão que pode ser adaptado de maneira relativamente fácil para a aplicação na indústria farmacêutica. Sua principal desvantagem, assim como para os outros métodos de fusão, é o fato de que tanto o fármaco quanto o polímero precisam ser termoestáveis, além de

miscíveis e compatíveis à temperatura de aquecimento (DJURIS et al., 2019; POTTER et al., 2015).

Outra metodologia de obtenção é a aplicação de alguns métodos baseados em evaporação de solvente (por exemplo, secagem por atomização). Métodos baseados em evaporação de solvente geralmente requerem o uso de um solvente orgânico que sejam capazes de solubilizar o IFA, como metanol, etanol, acetato de etila, cloreto de metileno, acetona, ou suas misturas com água. A principal desvantagem deste método é a impossibilidade de evaporar o solvente completamente, o que é importante, uma vez que alguns dos solventes listados podem levar a problemas de toxicidade ou instabilidade na dispersão sólida no armazenamento. Alternativas aos solventes orgânicos para a produção de dispersões sólidas podem ser encontradas no uso de fluidos supercríticos, entre os quais o CO₂ supercrítico (scCO₂) destaca-se pela sua não toxicidade, inércia, baixa tensão superficial, baixo preço e facilidade de recuperação (POTTER et al., 2015).

Milovanovic e colaboradores (2019) obtiveram DS de Carvedilol a partir da técnica de CO₂ supercrítico (scCO₂) com a utilização dos polímeros: Soluplus[®], Eudragit[®] e succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulose, Figura 16. A taxa de dissolução do Carvedilol em meio ácido foi significativamente aumentada pela sua dispersão em polímeros através do método proposto.

Figura 16 - Taxa de dissolução do Carvedilol após obtenção de DS.

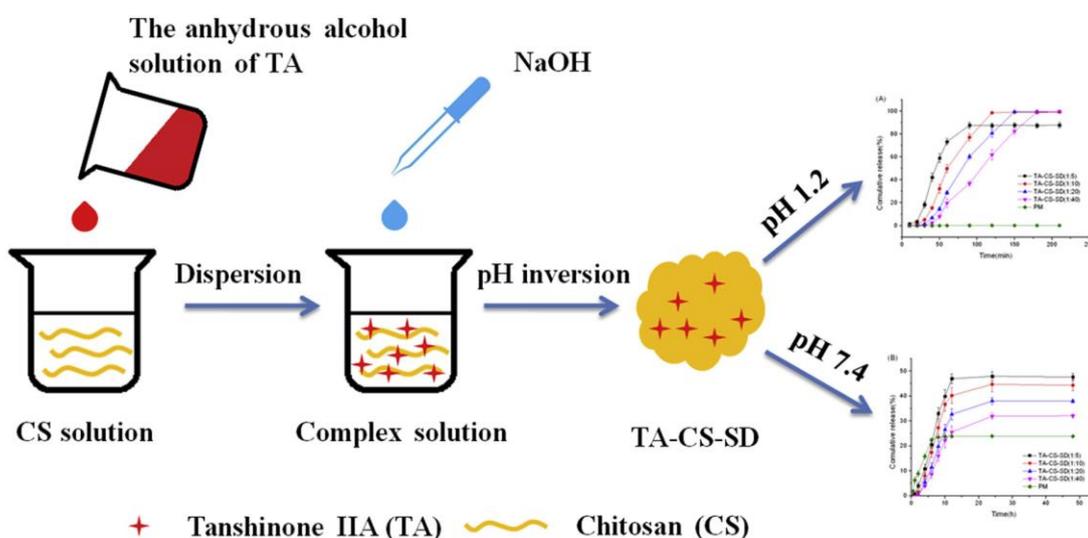


Fonte: Milovanovic et al., 2019.

Luo e colaboradores (2019) avaliaram a dispersão sólida de tanshinona IIA (TA) e quitosana (CS) para melhorar a biodisponibilidade deste bioativo lipossolúvel extraído e purificado a partir da raiz de *Salvia miltiorrhiza Bunge* (Danshen). O CS, um biopolímero

natural derivado da quitina e o segundo polissacarídeo de natureza rica após a celulose, tem sido amplamente utilizado como portador do sistema de liberação de fármaco devido às suas propriedades químicas e biológicas favoráveis, como biocompatibilidade, biodegradabilidade, responsivo ao pH, adsorvidade e sua natureza hidrofílica e mucoadesiva. O método de obtenção utilizado foi de inversão de pH, Figura 17. Em conclusão, observaram que a DS a quitosana como polímero, melhorou significativamente a taxa de dissolução e bioatividade do TA.

Figura 17 - Metodologia de pH inverso aplicado por Luo e colaboradores (2019) para obtenção de dispersões sólidas de TA a base de quitosana.



Fonte: Luo et.al., 2019.

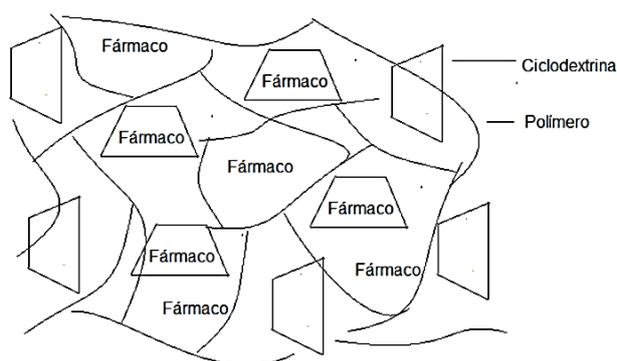
Dong e colaboradores (2018) obtiveram formulações de atorvastatina cálcica através de dispersões sólidas com o Poloxamer 188 (P188). Esse polímero é um tipo de surfactante não iônico aprovado pelo FDA, comumente utilizado para fármacos insolúveis como solubilizante e surfactante, baseado em alta carga de fármaco, baixo ponto de fusão, hidrofília e segurança. tem sido usado em géis termorreversíveis para administração tópica de fármacos como compatibilidade com a pele, o que poderia aumentar a permeabilidade da pele e promover a absorção de agentes externos. O estudo farmacocinético indicou que a C_{max} e a AUC_{0-8h} de dispersão sólida foram melhorados quase 2,87 vezes e 1,71 vezes em comparação com Lipitor (fármaco presente no mercado).

2.6.3 Sistemas Multicomponentes

Sistemas multicomponentes, são definidos por Ruijter e Orru (2013), como reações combinadas entre três ou mais materiais para obtenção de um único produto que contenha essencialmente todos os átomos dos reagentes, sendo uma alternativa bastante utilizada pela química medicinal. Vieira (2011) discorre sobre sistemas multicomponentes como uma das ferramentas da tecnologia farmacêutica para incremento de solubilidade através da complexação do fármaco-ciclodextrina-polímero, como técnica alternativa aos sistemas binários (FERRAZ, 2017; SOUSA et al., 2016).

O mecanismo de formação dos complexos multicomponentes envolvendo polímeros se assemelha com o mecanismo de formação dos complexos tensoativos-polímeros, conforme ilustrado na Figura 18 (BARBOSA, 2012).

Figura 18 - Representação dos complexos fármaco-CD-polímero em solução



Fonte: Barbosa, 2012.

Além da preparação de dispersões sólidas, a complexação com ciclodextrinas (CDs) tornou-se um elemento importante de desenvolvimento de formulação (KLEIN et al., 2012). CDs naturais são os oligossacarídeos ligados a 1, 4, consistindo de 6, 7 ou 8 monómeros de glicose que de acordo com o número de as unidades de glicose são chamadas de α -, β - ou γ -CDs, respectivamente. A estrutura molecular desses derivados da glicose, que se aproxima um cone truncado ou toro, gera uma superfície exterior hidrofílica e um interior de cavidade não polar. Como tal, os CDs podem interagir com moléculas adequadamente dimensionadas para resultar na formação de complexos de inclusão (KLEIN et al., 2012).

Apesar dos avanços no campo farmacêutico resultantes da utilização de CD na melhora da solubilidade, nem sempre são suficientes, sendo necessário o contínuo esforço em tentar melhorar formulações contendo complexos fármaco-CD (ROLIM-NETO et al., 2012). Com essa finalidade, vem-se propondo a obtenção de complexos ternários entre fármaco, CD e um terceiro componente. Dentre as substâncias que vêm sendo utilizadas adicionalmente na formação desse sistema, podemos citar os hidróxi-ácidos e polímeros hidrossolúveis (ROLIM-NETO et al., 2012). Essa associação tem sido de interesse relevante aos conhecimentos científicos e tecnológicos devido às características físicas, químicas e biológicas dos fármacos que são otimizados juntamente com essa associação (ROLIM-NETO et al., 2012; OLIVEIRA, 2016).

Essa técnica provoca um efeito sinérgico na solubilidade, estabilidade e capacidade de complexação do princípio ativo, o que permite diminuir as quantidades de CDs presentes na formulação, inclusive em soluções aquosas (Loftsson et al., 2004). Para os polímeros, que são mais utilizados, demonstrou-se que o efeito solubilizante das CD é adicionalmente potencializado pelo uso dos mesmos em baixas concentrações (Petry et al., 2007). As principais classes de polímeros hidrossolúveis empregados na obtenção de sistemas multicomponentes de complexação são: (1) Polímeros semissintéticos derivados da celulose: metilcelulose (MC), hidroxietilcelulose (HEC), hidroxipropilcelulose (HPC), HPMC, hidroetilmetilcelulose (HEMC) e carboximetilcelulose sódica (Na-CMC); (2) polissacarídeos naturais ou polipetídeos: inulina, pectina, alginato de sódio, ágar, caseína, carragenina, quitosana, escleroglucano e mucina; (3) polímeros sintéticos do tipo polivinilo ou copolímeros de ácido acrílico e outros polímeros (polímeros neutros ou com carga iônica): PVP, álcool polivinílico (PVA) e brometo de hexadimetrina (HDMB) (Asbahr et al., 2009; OLIVEIRA, 2016).

A eficiência de complexação das ciclodextrinas pode ser aumentada por adição ao meio complexante de uma reduzida quantidade de polímero hidrossolúvel, resultando na formação de um complexo multicomponente fármaco-CD-polímero, também designado por co-complexo (fármaco-CD) polímero. Este complexo, em geral, apresenta um notável aumento de solubilidade comparativamente ao correspondente complexo binário (LOFTSSON et al., 1994; OLIVEIRA, 2016).

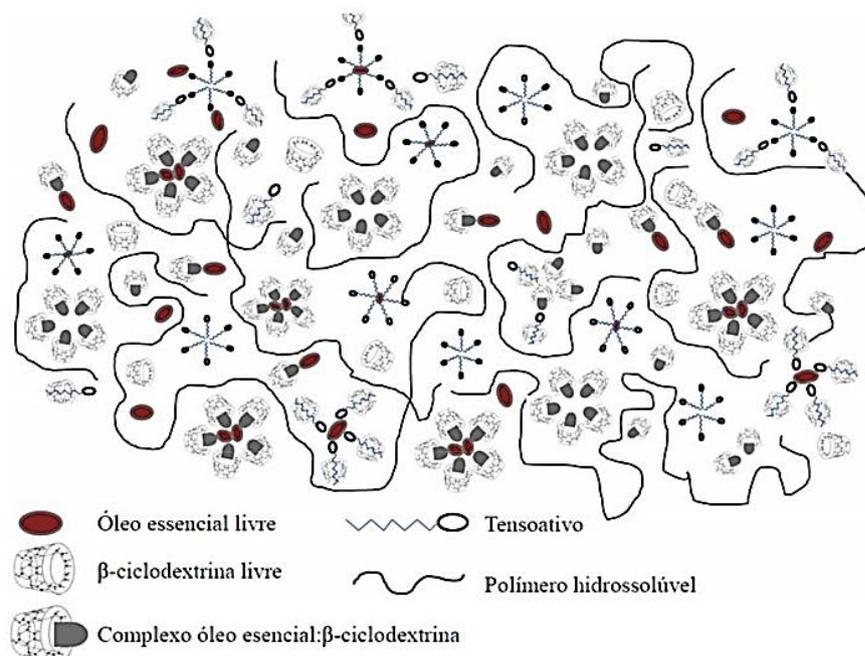
O mecanismo pelo qual a eficiência de complexação das ciclodextrinas é aumentada na presença dos polímeros hidrossolúveis não está totalmente esclarecido. Contudo, existe um mecanismo proposto com base na analogia dos aumentos de solubilidade conferidos pelos polímeros nas soluções aquosas de tensoativos. Segundo este pressuposto, o mecanismo de

complexação associado à formação dos complexos multicomponentes com polímeros deverá ser semelhante à formação dos complexos tensoativos-polímero (LOFTSSON, 1995; OLIVEIRA, 2016).

Em solução aquosa, os polímeros diminuem a mobilidade das ciclodextrinas e aumentam a solubilidade dos complexos formados. Contudo, tal como para os complexos tensoativo-polímero, a estrutura química dos complexos resultantes permanece desconhecida. Sabe-se que, em solução aquosa, os polímeros hidrossolúveis alteram a hidratação das moléculas de ciclodextrina, bem como sua estrutura tridimensional, atuando como co-complexante (LOFTSSON, 1998; OLIVEIRA, 2016).

Em conclusão, os polímeros hidrossolúveis interagem com as moléculas de ciclodextrinas ou com os complexos fármaco-CD, formando complexos multicomponentes fármaco-CD-polímero ou co-complexos, isto é, um complexo formado entre vários complexos binários fármaco-CD com uma cadeia linear de polímero [(fármaco-CD)_n-polímero]. Estes agregados apresentam valores de K superiores aos apresentados pelos respectivos complexos fármaco-CD o que está na origem da maior solubilidade dos complexos multicomponentes, Figura 19 (CAPPELLO et al., 2001; OLIVEIRA, 2016).

Figura 19 - Representação dos vários tipos de interações que possam ocorrer em sistemas de complexação multicomponentes contendo óleo essencial, β -ciclodextrina, tensoativo e polímero hidrossolúvel.



Fonte: Oliveira, 2016.

Formulações contendo complexos de inclusão OE: β -CD com a adição de polímero hidrossolúvel provaram ser capazes de aumentar a biodisponibilidade das formulações enquanto que são responsáveis também pela redução da quantidade de ciclodextrina necessária para formação do complexo em até 80%.¹⁰ Na presença de água, o polímero ajuda na molhabilidade das partículas, resultando na aceleração do processo de dissolução e aumentando a quantidade de composto ativo liberado in vitro, assim como ocorre no caso da adição de tensoativos (OLIVEIRA et al, 2016).

3 MATERIAL E MÉTODO

3.1 FÁRMACOS E REAGENTES

O insumo farmacêutico ativo foi cedido pela Farmanguinhos, Brasil, sendo: PZQ teor 99,73% (BR-MAC Comercial®, lote AT00N147001). Os reagentes e solventes utilizados podem ser observados na Tabela 6, com a respectiva fórmula química, procedência e grau de pureza dos reagentes utilizados para a preparação de HDL-CaAl e sistemas fármaco-HDL.

Tabela 6 - Reagentes utilizados nas sínteses de HDLs e na obtenção do sistema.

Reagentes	Fórmula/Especificação	Procedência	Pureza
Nitrato de Cálcio Tetrahidratado	$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	Sigma-Aldrich®	≥99%
Nitrato de Alumínio Monohidratado	$\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$	Sigma-Aldrich®	99%
Hidróxido de Sódio	NaOH	Sigma-Aldrich®	≥98%
Acetona	$\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$	Química Moderna®	P.A.

Fonte: Dados da pesquisa.

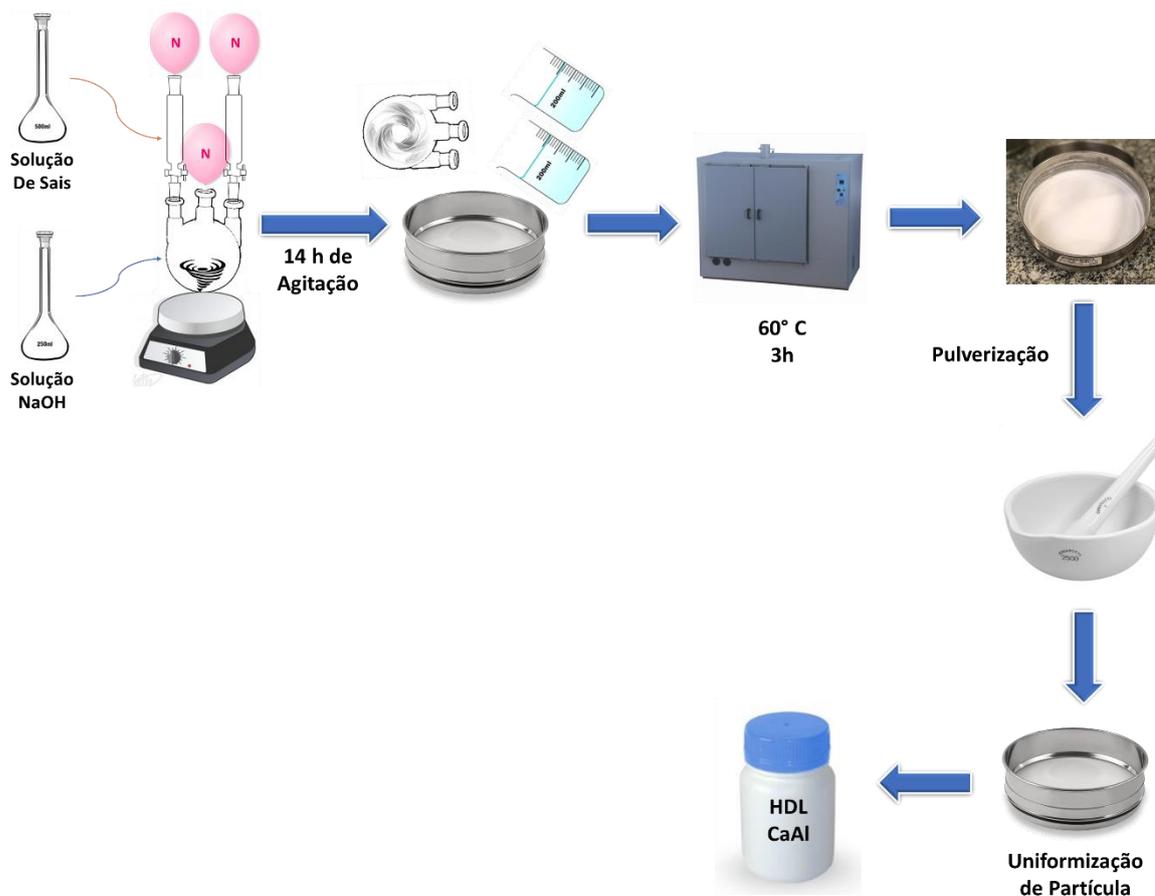
Para obtenção dos multicomponentes e da forma farmacêutica foram utilizados os seguintes insumos: Polivinilpirrolidona (PVP) K30 (Apsen, lote 200GC801), Goma Xantana (Nippon, lote AM1363), Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) (Indústria Química Anastacio, lote 201802B - G12), Carboximetilcelulose Sódica (CMC) (Synth, lote 200084), Sucralose (Nippon, lote 891360v), Benzoato de sódio (Adicel, lote 120935T) e Propilenoglicol (Dinâmica, lote 85705).

3.2 SÍNTESE DE HDL-CAAL

Na síntese do HDL, um fator de grande importância é a capacidade de estabilização da estrutura lamelar pelo ânion interlamelar. Quanto maior a capacidade de estabilização mais facilmente o HDL se formará. Para a obtenção do HDL-CaAl (Figura 20), foi realizada uma adaptação do método proposto por Shafiei e colaboradores (2013). O HDL-CaAl foi sintetizado a partir da adição de 500 mL de uma solução de sais, contendo Nitrato de Alumínio

monohidratado a 0,050M, Nitrato de Cálcio Tetrahidratado 0,085M, sobre uma solução de hidróxido de sódio a 0,5M, através de co-precipitação, apresentando um valor de pH básico 10 e fluxo de gotejamento das soluções dos metais com razão de 1mL/min, sob agitação constante, à 25°C e atmosfera de nitrogênio. Após o término do gotejamento dos sais, a suspensão foi mantida sob agitação por 14 horas, e posteriormente foi filtrada com auxílio de um tamis, com abertura de malha de 325 µm. O HDL retido no tamis foi ressuspendido em 350 mL de água e homogeneizado para nova lavagem do material. Este processo de lavagem foi realizado duas vezes. A secagem foi realizada em estufa de circulação (Ethiktechnology®) a 60°C durante 3 horas, ou até o material não apresentar mais aspecto úmido. Após a secagem, o material foi pulverizado e as partículas foram uniformizadas em tamis, com abertura de malha de 250 µm. Em processo de síntese e lavagem do HDL, foi utilizado, água ultra-purificada (Milli-Q System®, MA, EUA) e ausente de gases, sonicada por 10 minutos (sonicador Limp Sonic®-LS-3D-2-X) para eliminação de CO₂.

Figura 20 - Síntese por co-precipitação de HDL-CaAl.

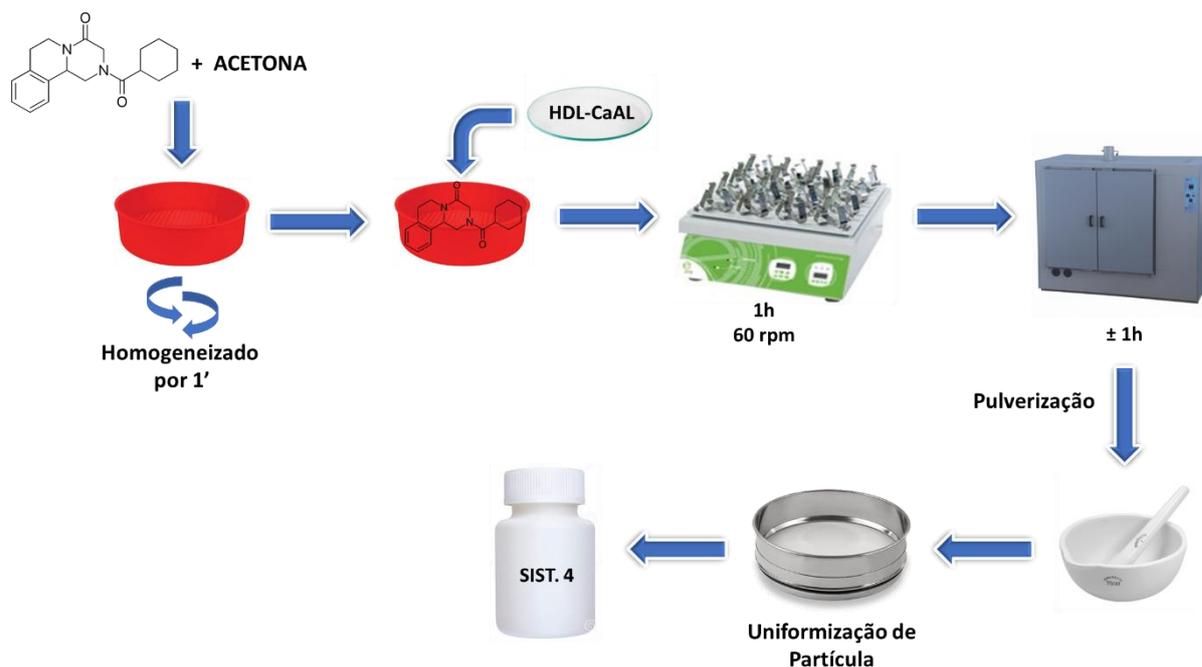


Fonte: Dados da pesquisa.

3.3 OBTENÇÃO DO SISTEMA HDL-CAAL:PZQ

A obtenção do sistema foi realizada pelo método descrito por Timoteo (2018). O fármaco foi completamente dissolvido em acetona por 1 minuto, em uma forma de silicone, e posteriormente adicionado o HDL-CaAl. A suspensão formada foi colocada em chapa agitadora (MS 3 Digital) IKA® por 1 hora para evaporação do solvente, a 60 rpm, e o resíduo foi seco em estufa de circulação (MOD 302) TekSet® à 60°C, conforme esquema da Figura 21, seguida da uniformização de partícula em tamis, com abertura de malha de 250 µm. Desta maneira, obteve-se o sistema HDL:PZQ na proporção molar 4:1, tomando por base os pesos moleculares de 316,4 e 312,4 g.mol⁻¹, respectivamente.

Figura 21 - Método de obtenção por solvente do sistema HDL-CaAl:PZQ



Fonte: Dados da pesquisa.

3.4 OBTENÇÃO DOS MULTICOMPONENTES HDL-CAAL:PVP:PZQ E DAS DISPERSÕES SÓLIDAS PZQ:PVP

As amostras de multicomponentes e dispersões sólidas foram obtidas por duas metodologias, co-evaporação e malaxagem. Ambas bastante descritas na literatura como métodos eficientes, rápidos e de baixo custo para interação do carreador com o fármaco.

Não foram obtidas as misturas físicas das amostras. Em estudos, Timóteo (2018) obteve sistemas de carreador e fármaco, bem como suas misturas físicas. Em seus resultados foi possível avaliar que não houve diferenças significativas entre os sistemas e as misturas físicas em estudo. Contudo, os sistemas por co-evaporação se mostraram mais promissores enquanto incremento de solubilidade do fármaco.

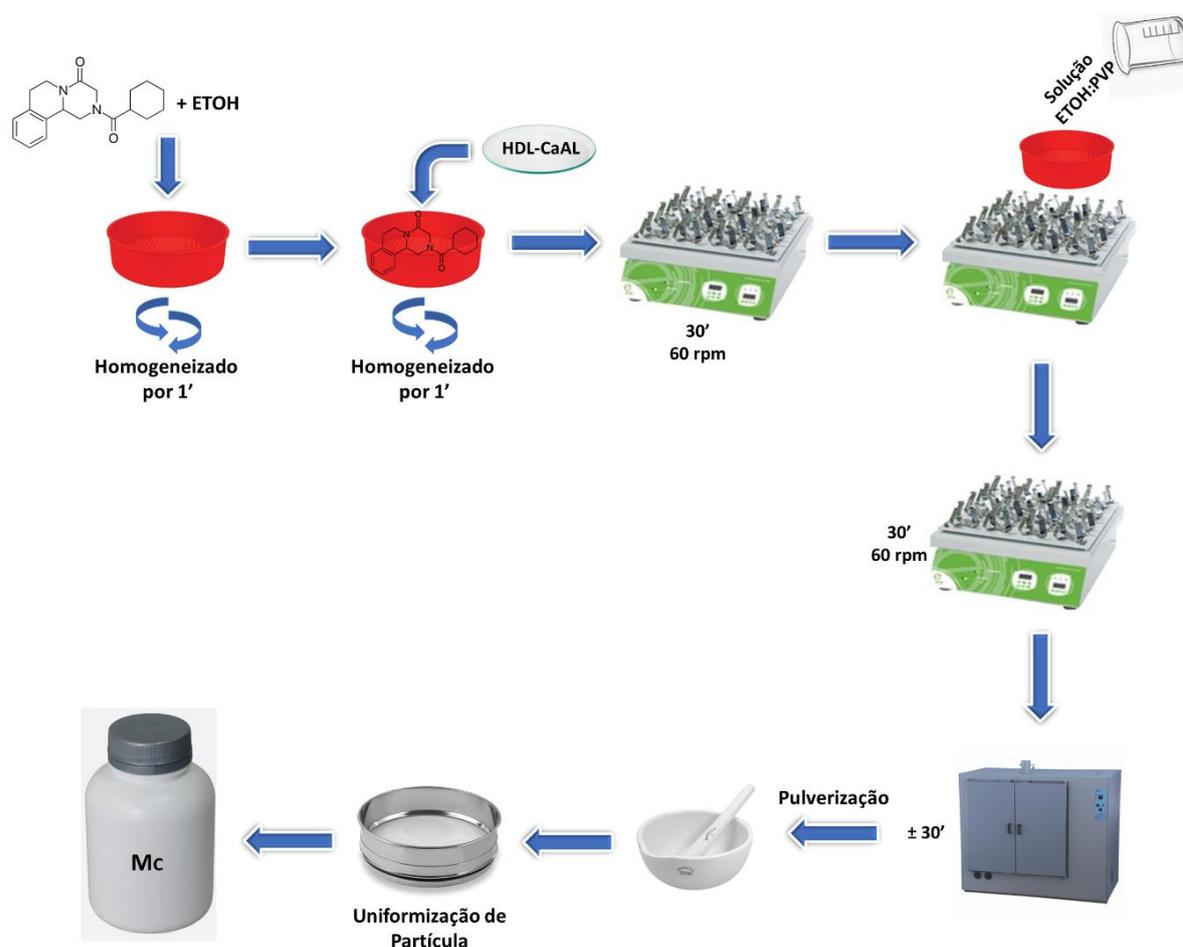
3.4.1 Co-Evaporação

No método de co-evaporação, também conhecido método do solvente, o fármaco e o carreador são solubilizados em um solvente orgânico comum, que é, em seguida, evaporado sob agitação constante, obtendo-se um resíduo seco e sólido. Esse método é considerado

simples, de baixo custo e bastante utilizado em escala laboratorial, além de, ser possível através deste, selecionar um solvente comum que dissolve o fármaco com características hidrofóbicas e o carreador hidrofílico (ALVES et.al., 2012).

A preparação dos multicomponentes – HDL-CaAl:PZQ:PVP – por co-evaporação (Mc) foi obtida a partir da solubilização do PZQ em 5 mL de etanol em forma de silicone, durante 1 minuto, seguida da adição do HDL-CaAl e homogeneização. A mistura foi colocada em mesa agitadora (MS 3 Digital) IKA® por 30 minutos, a 60 rpm. Ainda em agitação, após esse tempo, foi adicionada uma solução etanólica de PVP (± 2 mL), deixando sob agitação por mais 30 minutos. Em seguida, o material foi colocado em estufa de circulação (Ethiktechnology) à 60°C, para evaporação total do solvente, por aproximadamente 30 minutos. Posterior à secagem do material, foi realizada a maceração e uniformização de partícula em tamis (250 μ m), como expresso na Figura 22.

Figura 22 - Metodologia de obtenção dos multicomponentes por co-evaporação.



Fonte: Dados da pesquisa.

Desta maneira, obtiveram-se os Mc's de acordo com as proporções moleculares expressos na tabela abaixo.

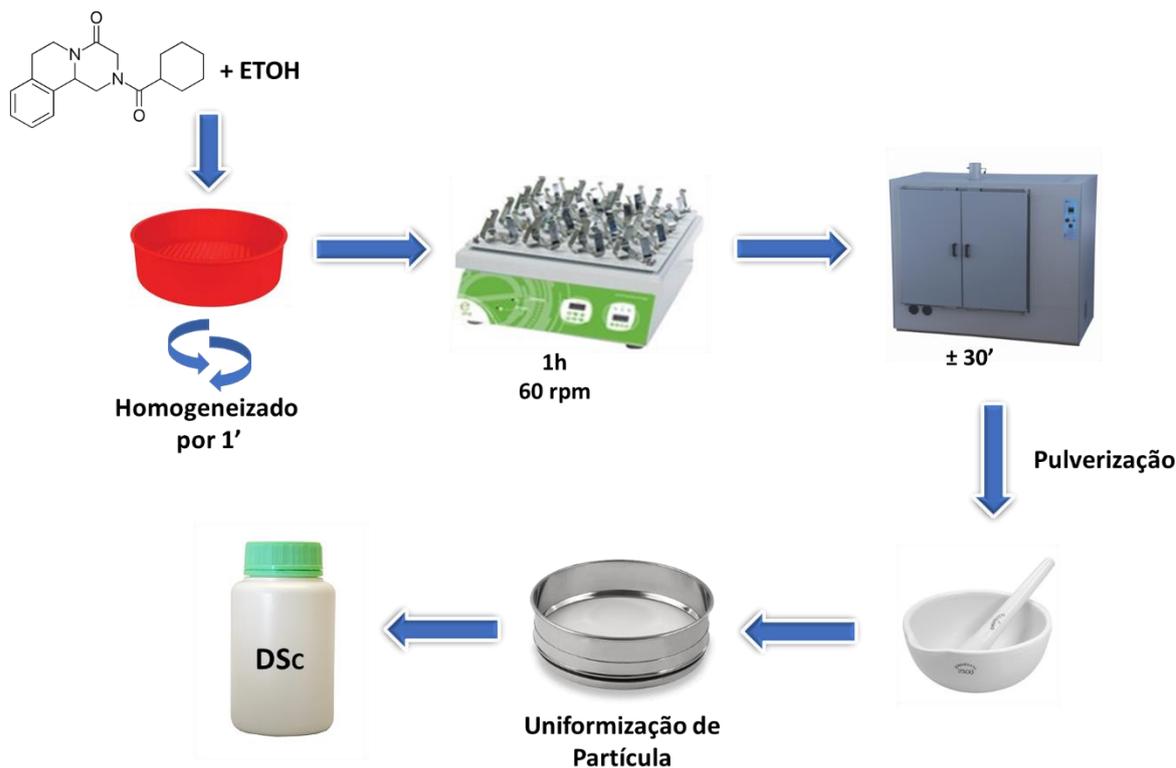
Tabela 7 - Proporções molares de HDL-CaAl, PZQ e PVP para obtenção de multicomponentes pelo método de co-evaporação.

	HDL-CaAl	PZQ	PVP
Mc1	1	1	1
Mc2	1	1	2
Mc3	2	1	1
Mc4	2	1	2
Mc5	1	2	1
Mc6	2	2	1
Mc7	1	2	2

Fonte: Dados da pesquisa.

A preparação das dispersões sólidas – PZQ:PVP – por co-evaporação (DSC) foram obtidas semelhante ao método dos MC, utilizando 5 mL de solução etanólica de PVP, e com exceção, de que nestas amostras, não foi adicionado o HDL-CaAl, como demonstrado na Figura 23.

Figura 23 - Metodologia de obtenção das dispersões sólidas por co-evaporação.



Fonte: Dados da pesquisa.

As proporções molares utilizadas para obtenção das dispersões sólidas estão expressas na Tabela 8.

Tabela 8 - Proporções molares de PZQ e PVP para obtenção das dispersões sólidas pelo método de co-evaporação.

	PZQ	PVP
DS _c 1	1	2
DS _c 2	2	1
DS _c 3	1	1

Fonte: Dados da pesquisa.

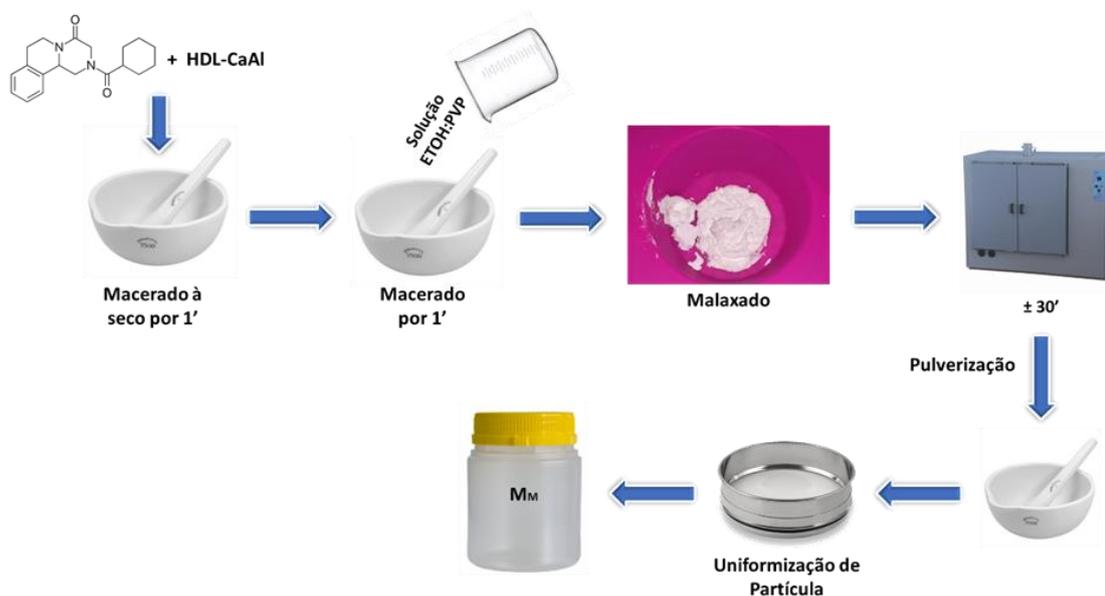
3.4.2 Malaxagem

O método de malaxagem consiste na mistura do polímero com o fármaco, através da técnica de diluição geométrica. A mistura é malaxada com a adição mínima de solvente

(equivalente a 30 % do peso dos pós), visando obter uma massa úmida. Na indústria, a mistura de componentes é efetuada através de uma malaxadora, sendo, neste caso, necessários alguns ajustes na metodologia utilizada em bancada. A secagem do material pode ser feita em estufa ou diretamente na malaxadora acompanhada de pulverização para uniformizar o tamanho de partícula. Devido à simplicidade, rendimento elevado e à facilidade na transposição de escala, este método é um dos mais utilizados na indústria farmacêutica (ALVES et al., 2013).

A preparação dos multicomponentes – HDL-CaAl:PZQ:PVP – por malaxagem (M_M) foram efetuadas a partir da maceração do HDL-CaAl e o fármaco (a seco) por aproximadamente 1 minuto. Seguida da adição de uma solução etanólica (2 mL) de PVP, com a formação de uma massa viscosa, característica malaxagem, seguida de maceração por mais 1 minuto. O material foi transferido para formas de silicone e o resíduo foi seco em estufa de circulação (MOD 302) TekSet® a 60°C, seguida de maceração e uniformização de partícula em tamis (250 μm), como expresso na Figura 24.

Figura 24 - Metodologia de obtenção dos multicomponentes por malaxagem.



Fonte: Dados da pesquisa.

Desta maneira, obtiveram-se os multicomponentes de acordo com as proporções moleculares expressos na Tabela 7.

A preparação das dispersões sólidas – PZQ:PVP – por malaxagem (DS_M) foram efetuadas semelhantemente ao método dos multicomponentes, utilizando 2 mL de solução

etanólica de PVP, e com exceção, de que nestas amostras, não foi adicionado o HDL-CaAl, como demonstrado na Figura 24. As proporções molares utilizadas para obtenção das dispersões sólidas foram as mesmas expressas na Tabela 8 (página 90).

3.5 DOSEAMENTO DO PZQ NO SISTEMA, MULTICOMPONENTES E DISPERSÕES SÓLIDAS

Para quantificação do PZQ (mistura racêmica) contido no sistema, nos multicomponentes, dispersões sólidas e MF, tomou-se como base a metodologia revalidada por Timóteo (2018), onde foram produzidas amostras de concentração teórica final de $270 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ em fase móvel ETOH:HCl 0,1M (60:40). A presença do ácido se faz necessária para que a turbidez gerada pela insolubilidade dos HDL em solvente orgânico (necessário para a solubilização do fármaco a ser quantificado) seja cessada e assim se torne possível à leitura das amostras no espectrofotômetro sem interferência deste.

Uma curva de calibração de PZQ foi preparada em triplicata no intervalo de 50, 120, 270, 420, 570 e $720 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ e varreduras destas soluções padrão foram obtidas entre 190-1000 nm à uma velocidade de 100 nm/min. Partindo de uma solução-mãe de $10 \text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ contendo etanol e HCl a 0,1 M (fase móvel – 60:40).

A segunda derivada das absorbâncias (d^2A) foi obtida em 263 nm e, em seguida, os dados foram estudados em um modelo linear por regressão de mínimos quadrados ordinários.

A qualidade do ajuste do modelo foi avaliada por inspeção visual do gráfico de dispersão dos dados e dos resíduos, além do coeficiente de determinação (R^2). O desvio padrão relativo [DPR (%)] e a exatidão média (%) de cada nível de calibração foram calculados para averiguar a precisão e exatidão da calibração, respectivamente.

3.5.1 Ensaios De Solubilidade

O PZQ, o sistema, os multicomponentes e as misturas físicas foram pesados em balança analítica e misturadas com 10,0 mL de água de forma que a concentração final de PZQ fosse $2,0 \text{mg/mL}$. Todas as amostras ficaram sob agitação constante por 24 horas à temperatura ambiente. Após este período as amostras foram filtradas por papel filtro quantitativo – 0,11 cm – posteriormente, o filtrado passou por filtro millipore® $0,45 \mu\text{m}$, e a concentração de PZQ

dissolvido foi submetida a varredura por espectrometria UV (Espectrofotômetro (Shimadzu® UV 1601 PC) (LIMA, 2009).

Uma curva de calibração de PZQ foi preparada em triplicata no intervalo de 0,05, 0,1, 0,4, 0,5, 0,8, 1,0 e 2,0 mg.mL⁻¹ e varreduras destas soluções padrão foram obtidas entre 190-1000 nm a uma velocidade de 100 nm/min, partindo de uma solução-mãe de 5 mg.mL⁻¹ contendo etanol (LIMA, 2009).

3.6 CARACTERIZAÇÃO DO SISTEMA, MULTICOMPONENTES E DISPERSÕES SÓLIDAS OBTIDOS

As técnicas descritas a seguir foram utilizadas para avaliar as propriedades físico-químicas dos materiais obtidos, a fim de corroborar a formação dos sistemas.

3.6.1 Espectroscopia de Absorção na Região de Infravermelho (IV) FTIR

Os espectros de absorção no infravermelho do PZQ, HDL, dos sistemas e MF, foram analisados utilizando espectrômetro de IV (PerkinElmer® - Spectrum 400), com dispositivo de reflectância total atenuada (ATR) com cristal de selênio. Os espectros de IV foram obtidos por meio de 16 varreduras, em comprimento de onda de 4000 a 500 cm⁻¹ e resolução de 4 cm⁻¹.

3.6.2 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSc) e Termogravimetria (TG)

As curvas de DSC, foram obtidas utilizando calorímetro (Shimadzu® DSC-60 interligado ao software Shimadzu® TA-60WS), sob atmosfera de nitrogênio, com fluxo de 100 mL.min⁻¹ e razão de aquecimento de 10°C.min⁻¹, na faixa de temperatura 30 a 250°C. As amostras foram acondicionadas em porta-amostra de alumínio hermeticamente fechada com massa de cerca de 2 ± 0,5 mg para o PZQ, HDL, PVP, sistema HDL:PZQ e multicomponentes PZQ:PVP:HDL. As determinações foram realizadas em triplicata (TIMOTEO, 2018).

As curvas de TG foram realizadas por meio de termobalança (Shimadzu® TA-60WS), com atmosfera de nitrogênio de 100 mL.min⁻¹, sendo a massa da amostra de 5 ± 0,5 mg para o PZQ, HDL, PVP, sistema HDL:PZQ e multicomponentes PZQ:PVP:HDL, acondicionados em cadinho de platina e analisados na faixa de temperatura de 30 a 600°C com razão de

aquecimento de $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, com prévia calibração da termobalança, utilizando um cadinho de platina vazio (TIMOTEO, 2018)

3.6.3 Difração de Raios-X (Drx)

As análises difratométricas apresentam grande relevância nas ciências farmacêuticas, uma vez que são empregadas para caracterizar prováveis modificações no comportamento cristalino dos componentes de uma mistura quando comparado ao perfil cristalino dos componentes isolados.

As difrações de raios-x das amostras, foram analisadas utilizando o equipamento Shimadzu® modelo XRD-700, com radiação $\text{CuK}\alpha$ ($1,5418 \text{ \AA}$), equipado com ânodo de cobre. O preparo das amostras foi feito utilizando suportes de vidro, de modo que uma fina camada do material pulverizado fosse disposto e analisado no intervalo de $0 < 2\theta < 50^{\circ}$, a uma velocidade de $0,01^{\circ}/\text{s}$. O cálculo do espaçamento basal do composto lamelar foi obtido através da lei de Bragg:

$$n \lambda = 2 d \sin \theta$$

Onde: n é a ordem de reflexão do pico ($n=1$), λ é o comprimento de onda da radiação de raios X, d é a distância basal em ângstrons e θ é o ângulo de Bragg (TIMOTEO, 2018)

3.6.4 Análise de Área Superficial e Porosidade

A área de superfície específica foi calculada com base no método Brunauer-Emmett-Teller (BET). Foi utilizado o equipamento ASAP2420 Micromeritics®, munido de software próprio para determinar os resultados, sob atmosfera de nitrogênio, intervalo de equilíbrio de 10 segundos, temperatura de análise $-195,850^{\circ}\text{C}$.

3.6.5 Ensaio de Dissolução

Com o intuito de analisar a eficiência do sistema e dos multicomponentes selecionados nos ensaios de solubilidade, em relação à liberação de praziquantel no meio, foi realizado o ensaio de dissolução em condição *sink*. Empregou-se o equivalente a uma quantidade de fármaco igual a 100 mg, tampão HCl pH 1.2 (USP), dissolutor Varian® modelo VK 7010, aparato 2 de dissolução (pás), 150 rpm, temperatura de $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, alíquotas de 5 mL para

cada coleta (10, 20, 30, 60, 120, 180, 240, 360, 480, 1440 minutos) com reposição do meio de dissolução, centrifugação a 3000 rpm durante 10 minutos, esse processo foi executado para que partículas insolúveis precipitassem, sendo coletado apenas o que estivesse solúvel no sobrenadante. Foi realizada a varredura do sobrenadante em espectrofotômetro UV/VIS Shimadzu® modelo Mini1240 (velocidade baixa, comprimentos de onda entre 1000-190 nm). Uma curva de calibração do fármaco foi utilizada no intervalo de 50 a 720 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ para quantificação do mesmo durante a dissolução, partindo de uma solução-mãe de 10 mg.mL^{-1} em etanol absoluto. Às soluções-filhas foi adicionado tampão HCl pH 1.2 para preenchimento do volume final, após a adição das alíquotas referentes a cada ponto da curva (TIMOTEO, 2018; FONCESA, 2007).

A eficiência da dissolução (ED%) foi calculada no tempo correspondente a finalização da dissolução (8 h = 480 min) para o PZQ, sistema e multicomponentes. A ED% corresponde a área sobre a curva no tempo t da curva de dissolução, expressa como porcentagem da área do retângulo em y 100% no mesmo tempo t. O cálculo de área sob a curva (AUC) e ED% foram realizados com auxílio do software Origin® 8 da Origin Lab Solutions e Microsoft Excel® 2010 (KHAN, 1975; KHAN e RHODES 1972).

3.7 DESENVOLVIMENTO DE FORMA FARMACÊUTICA LÍQUIDA

3.7.1 Estudo de Compatibilidade Fármaco: Excipiente

A termogravimetria/termogravimetria derivada (TG/DTG) e a calorimetria exploratória diferencial (DSC) apresentam-se como as técnicas termoanalíticas mais empregadas no estudo de compatibilidade fármaco-excipiente. Para a obtenção das curvas de TG/DTG foi utilizada termobalança (Shimadzu® TA-60WS), com atmosfera de nitrogênio de 100 mL.min^{-1} , sendo a massa da amostra de $5 \pm 0,5$ mg. Para as análises de DSC, utilizou-se o equipamento Shimadzu® DSC-60 interligado ao software Shimadzu® TA-60WS, sob atmosfera de nitrogênio, com fluxo de 100 mL.min^{-1} e razão de aquecimento de $10^\circ\text{C.min}^{-1}$, na faixa de temperatura 30 a 250 $^\circ\text{C}$.

Foram avaliadas as misturas binárias 1:1 (massa/massa) do $\text{M}_{\text{C}5}$ (multicomponente 5 – por co-evaporação) e excipientes para a formulação, sendo eles: hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), carboximetilcelulose (CMC), Goma Xantana, sucralose, benzoato de sódio e propilenoglicol.

3.7.2 Pré-Formulação

Para o desenvolvimento farmacotécnico de uma formulação líquida, no caso, suspensão oral líquida de praziquantel foi realizado um levantamento bibliográfico, consulta a base de dados do DATASUS (2016) e *HandBook de Excipientes* (14ª Edição) para determinação da concentração do fármaco na formulação, e dos excipientes.

3.7.2.1 Escolha Da Concentração Do Princípio Ativo (Praziquantel)

A escolha da concentração do PZQ para forma farmacêutica foi realizada de acordo com a literatura, levando como parâmetros os dados do DATASUS (2016) como reportado acima.

Para esse estudo foram usados dois polímeros distintos, o CMC (carboximetilcelulose sódica) e o HPMC (hidroxipropilmetilcelulose) em concentrações de 0,1 – 0,25 e 0,5%, sendo obtidos 3 lotes de bancada com cada polímero (L01|CMC, L02|CMC, L03|CMC, L04|HPMC, L05|HPMC e L06|HPMC) (AULTON, 2005; ROWE et.al., 2009).

Os edulcorantes estão presentes na formulação para fornecer um sabor mais agradável a esta. Possuem um potencial de adoçar superior à sacarose, sendo necessário pequenas quantidades para proporcionar um sabor doce à formulação. Foi selecionada a sucralose, por já estar presente em várias formulações pediátricas no mercado, como paracetamol bebê, paracetamol criança e ibuprofeno (ROWE et.al., 2009; SILVA, 2006; REZENDE et.al., 2018; ZELINSK, 2017)

Alguns fármacos insolúveis podem ser molhados com facilidade pela água, sendo mais facilmente dispersos na fase aquosa apenas mediante baixa agitação. Contudo, a maioria dos fármacos possuem graus de hidrofobicidade, não sendo facilmente molhados. Algumas partículas podem formar aglomerados porosos quando colocado em meio aquoso, ficar na superfície, ou ainda, sendo atraídas para a porção superior do recipiente (AULTON, 2005, SILVA, 2006).

Como agente molhante foi proposto para formulação o propilenoglicol a 25%. Sendo o resultado final avaliado conforme observações na altura de sedimento e aparência final, aspectos característicos da preparação (SILVA, 2006; ROWE et.al., 2009).

Para a conservação da suspensão de praziquantel, foi escolhido o benzoato de sódio a 0,25%, essa concentração é amplamente utilizada para várias formas farmacêuticas, incluindo suspensões (SILVA, 2006; ROWE et.al., 2009).

3.7.3 Obtenção dos Lotes de Bancada

Foram obtidos 08 lotes de bancada de 100mL. O direcionamento deste desenvolvimento farmacotécnico se deu por observação visual e medidas de parâmetros confiáveis, tais como viscosidade, altura do sedimento, redispersão, formação de espuma durante o processo e homogeneidade.

Os lotes de bancada foram desenvolvidos e caracterizados no laboratório do LTM (Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos – UFPE), bem como as análises de controle de qualidade, pH (phmêtro), altura de sedimentação (proveta graduada), uniformização de partículas (tamis 250 μ m) e teor (espectrofotômetro). A análise de viscosidade foi realizada no NUDFAC (Núcleo de Desenvolvimento Farmacotécnico e Cosmético) utilizando viscosímetro Brookfield, com *spindle* número 3 e rotação 30 RPM (SILVA, 2005).

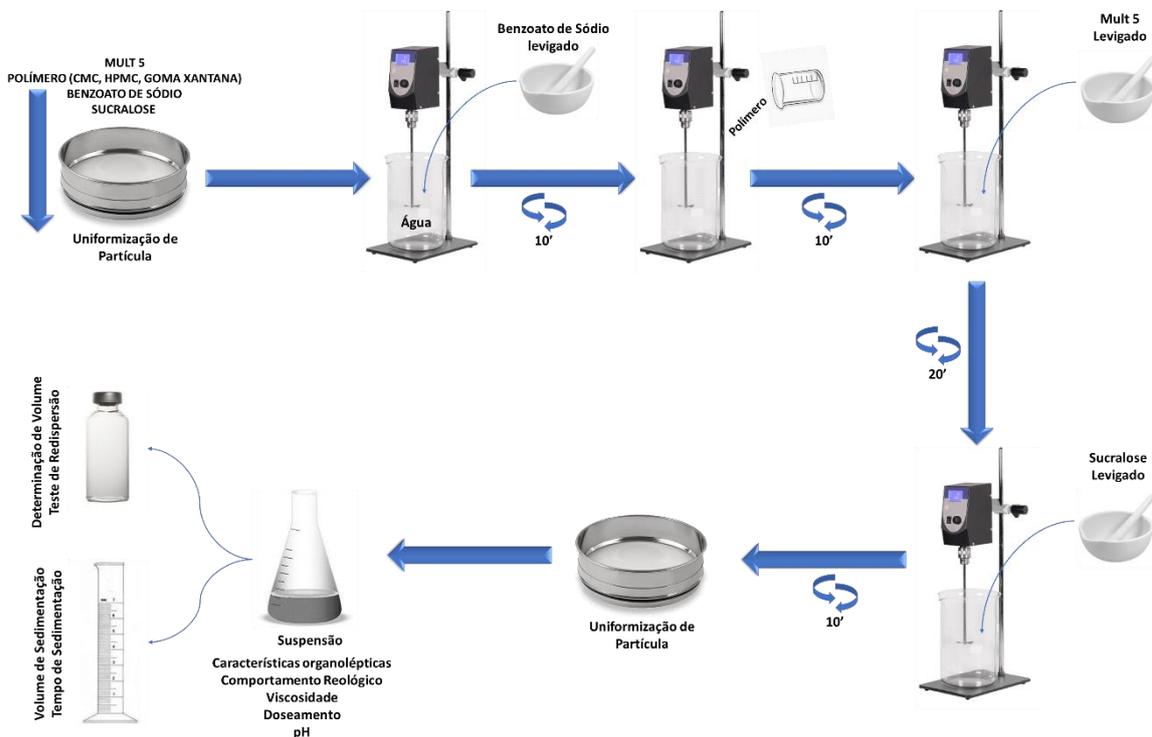
A obtenção dos lotes de bancada seguiu o método apresentado na Figura 25, e a composição de cada lote está expresso na Tabela 9. Todos os lotes tiveram a mesma técnica de obtenção, de acordo com a natureza dos excipientes. Todos os pós (fármaco e excipientes) tiveram o tamanho de partícula uniformizado, através da utilização de tamis de malha Nº 250 Tyler/Mesh – 250 μ m de abertura, antes da obtenção das formulações e ao final. Foi utilizado o agitador mecânico de bancada a 600 rpm (em média), exceto quando, por necessidade, aumentou para 1200 rpm (em média), como por exemplo, durante a incorporação do Mc5 (fármaco) (SILVA, 2005).

Tabela 9 - Composição das formulações para suspensão de PZQ 100mg/mL

	L01	L02	L03	L04	L05	L06	L07	L08
PZQ (Mc5)	17,1%	17,1%	17,1%	17,1%	17,1%	17,1%	17,1%	17,1%
HPMC	0,6%	0,8%	-	-	-	-	-	-
CMC – Na	-	-	0,4%	0,6%	0,8%	-	-	-
Goma Xantana	-	-	-	-	-	0,1%	0,3%	0,5%
Sucralose	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%
Propilenoglicol	25%	25%	25%	25%	25%	25%	25%	25%
Benzoato de Sódio	0,25%	0,25%	0,25%	0,25%	0,25%	0,25%	0,25%	0,25%
Água qsp	100mL							

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 25 - Farmacotécnica de obtenção dos lotes de bancada e amostras para controle de qualidade físico-químicos



Fonte: Dados da pesquisa.

3.7.4 Controle De Qualidade Físico-Químico e Estabilidade Preliminar Da Forma Farmacêutica Líquida

Os lotes de bancadas obtidos no desenvolvimento foram submetidos a um estudo de estabilidade preliminar. As amostras foram analisadas nos tempos de 0 e 10 dias, sendo realizados os seguintes testes: características organolépticas, pH, potencial zeta, volume de sedimentação, redispersibilidade e viscosidade, também houve o desenvolvimento de uma metodologia de doseamento para quantificação do fármaco na formulação (BRASIL, 2005).

3.7.4.1 Características Organolépticas

Após a obtenção dos lotes de bancada, as formulações foram avaliadas visualmente, durante 10 dias, quanto aos parâmetros de aspecto, cor e homogeneidade, os quais foram registrados e analisados para comparação entre os lotes de bancada. As medidas foram realizadas em triplicata para cada formulação (SILVA, 2005).

3.7.4.2 pH

O pH das formulações foi verificado utilizando um pHmetro digital (Micronal ®). O equipamento foi previamente calibrado com soluções tampão de pH 4,0 e 7,0. Foi realizada uma análise de pH direta, sem diluição da amostra, em triplicata. Devido à viscosidade da suspensão em alguns lotes, para cada análise, um tempo de repouso era preconizado de 2 a 3 min, objetivando a troca iônica satisfatória para medida do pH nas amostras (SILVA, 2005).

3.7.4.3 Potencial Zeta

O potencial zeta são fenômenos eletrocinéticos associados ao movimento de partículas carregadas através de um meio contínuo ou do movimento do meio contínuo sobre uma superfície carregada, a sua determinação permite a determinação da distribuição de carga elétrica em torno das partículas em suspensão. Foi utilizado o Zetasizer Nano ZS90, modelo ZEN3690 (DAWES et.al., 2018).

O valor do potencial zeta indica um possível comportamento da dispersão, relacionado à estabilidade da suspensão. Suspensões com valores de Potencial Zeta superiores a +30 mV

ou inferiores a -30 mV são estáveis, enquanto aquelas cujo valor se situam acima de -30 mV e abaixo de +30 mV são instáveis e podem flocular (MARSALEK, 2014; PANDEY et.al., 2019).

3.7.4.4 Volume de Sedimentação

Para determinar o volume de sedimentação, cada suspensão analisada foi previamente homogeneizada em agitador mecânico de bancada, durante 5 min. Em seguida, cada formulação foi transferida para uma proveta graduada de 25 mL e mantida em repouso pelo tempo necessário para completa sedimentação. O volume de sedimentação foi medido diretamente na proveta, sendo que as medidas foram realizadas em triplicata em intervalos de tempo de 2, 4, 6, 8 e 24 h, até 15 dias, sem agitação (TAGLIARI, 2008; SILVA, 2005).

O volume de sedimentação (F), é definido como a razão entre o volume final de sedimento em equilíbrio, V_f e o volume total V_0 antes da sedimentação, de acordo com a formula a seguir (TAGLIARI, 2008):

$$F = \frac{V_f}{V_0}$$

3.7.4.5 Redispersibilidade

As suspensões foram acondicionadas em frascos transparentes de 20mL. Foram realizadas três medidas, a primeira após 48h de repouso e a segunda após 10 dias de repouso.

O ensaio foi realizado manualmente, seguindo metodologia proposta por Kittipongpatana e colaboradores (2006), com as formulações em seus frascos originais, realizando movimentos verticais de 180°, repetidos até a completa redispersão.

A técnica indicada por Kittipongpatana et al (2006) sugere que uma suspensão deve ficar homogênea em até 30 inversões. Quando o número de inversões ultrapassa 30 vezes, a suspensão é agitada vigorosamente e o resultado descrito como “Vg”. Se, mesmo após agitação, o sedimento permanece na parte inferior do frasco, o resultado é descrito como “caking” (MARTINS, 2011; SILVA, 2005).

3.7.4.6 Viscosidade

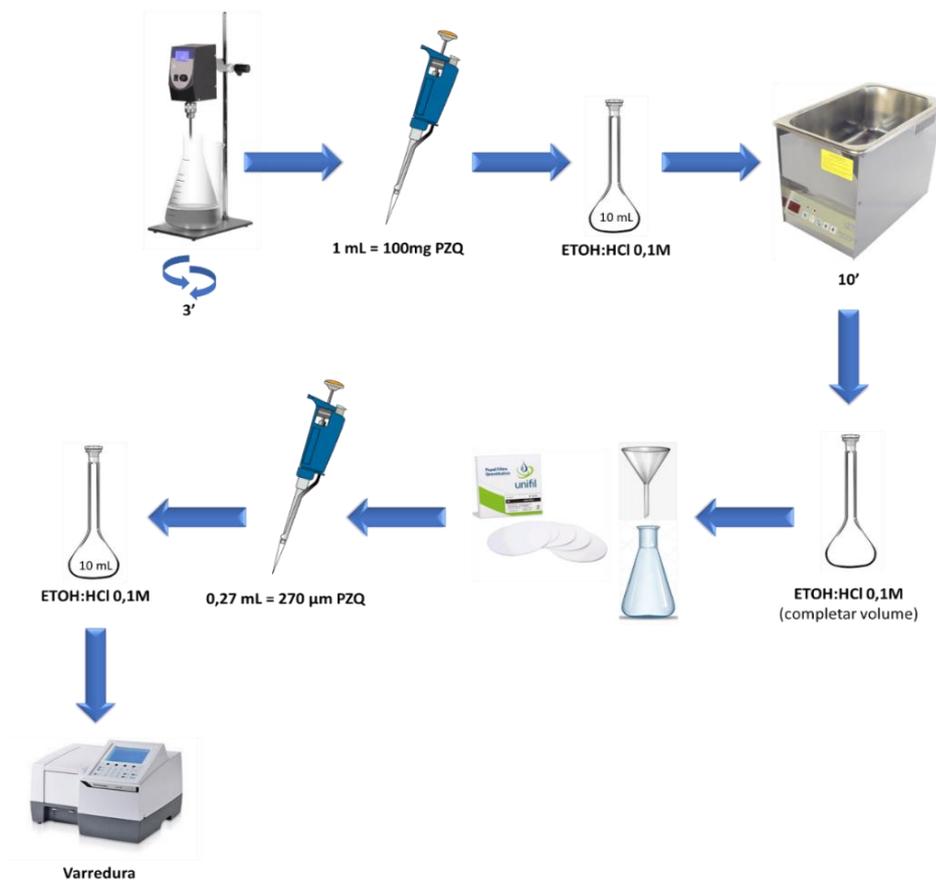
A viscosidade das formulações, foram avaliadas com auxílio de viscosímetro rotacional da marca Rheology International ®. Procederam-se as análises utilizando 50 mL das amostras e *spindle* ASTM 5. As medidas foram avaliadas a 30 rpm.

3.7.5 Desenvolvimento de Metodologia de Doseamento para Forma Farmacêutica

Para quantificação do fármaco (PZQ) na forma farmacêutica, a suspensão foi submetida à agitação constante, com auxílio de um agitador de bancada, por 3 minutos a 400 rpm. Após agitação, com a pipeta automática, foi pipetado 1 mL da suspensão, equivalente a 100mg ([] 10mg/mL) e transferidos para balão volumétrico contendo solução de ETOH:HCl 0,1 M, sendo submetido ao banho ultrassônico, e completado o volume final, com a mesma fase móvel (ETOH:HCL 0,1M). A suspensão foi filtrada com filtro quantitativo (11cm) e 0,27 mL dessa solução foi pipetada e transferida para um segundo balão volumétrico de 10 mL, no qual foi empregada varredura espectrofotométrica e derivatização de segunda ordem, conforme Figura 26 (SILVA, 2006).

Uma curva de calibração do fármaco foi utilizada no intervalo de 50 a 720 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, distribuídos em 6 pontos, para quantificação do mesmo, partindo de uma solução-mãe de 10 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ contendo como fase móvel a solução de ETOH:HCl 0,1 M.

Figura 26 - Desenvolvimento de metodologia de doseamento para formulação



Fonte: Dados da pesquisa.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 RENDIMENTO DA SÍNTESE DO SISTEMA 4, MULTICOMPONENTES E DISPERSÕES SÓLIDAS

Após a obtenção das amostras, foi calculado o rendimento das sínteses, expressos na Tabela 10.

Tabela 10 - Rendimento da síntese do Sistema 4, Multicomponentes e Dispersões Sólidas obtidas.

Amostra	Teórico (g)	Real (g)	Rendimento (%)
Sistema 4	5,0470	4,1870	82,96
Mc1	2,3326	2,1742	93,21
Mc2	2,6771	2,6048	97,30
Mc3	3,3327	3,1070	93,23
Mc4	3,6771	3,3256	91,53
Mc5	3,3209	3,2597	98,16
Mc6	4,3209	3,8849	89,91
Mc7	3,6654	3,4883	95,17
DS _c 1	1,6772	1,5287	91,15
DS _c 2	2,3209	2,0479	88,24
DS _c 3	1,3327	1,2454	93,45
M _M 1	2,3326	2,1373	91,63
M _M 2	2,6771	2,4059	89,87
M _M 3	3,3327	3,1487	94,48
M _M 4	3,6771	3,4266	93,19
M _M 5	3,3209	2,8297	85,21
M _M 6	4,3209	3,8685	89,53
M _M 7	3,6654	3,4392	93,83
DS _M 1	1,6772	1,5222	90,76
DS _M 2	2,3209	2,1155	91,15
DS _M 3	1,3327	1,1753	88,19

Fonte: Dados da pesquisa.

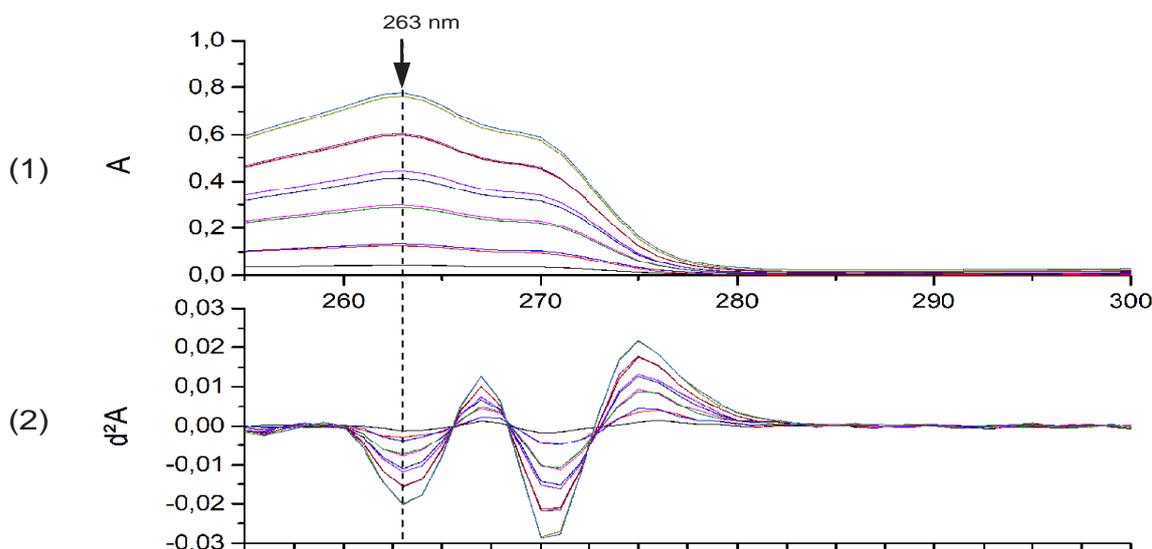
Foi obtido um rendimento maior, do Sistema 4 (PZQ:HDL-CaAl), em comparação aos resultados de Timóteo (2018), que foi de aproximadamente 56%. Esse aumento foi decorrente da utilização de formas de silicone, que viabilizaram a retirada do material sem desperdícios. Como também, após a retirada do material da forma de silicone, uniformização em grau e pistilo, garantindo interação de todas as substâncias utilizadas na obtenção do Sistema 4.

Os multicomponentes e dispersões sólidas apresentaram rendimento elevado, justificados pela metodologia aplicada.

4.2 DOSEAMENTO DO PZQ NO SISTEMA, MULTICOMPONENTES E DISPERSÕES SÓLIDAS

A segunda derivada das absorvâncias (d^2A) do fármaco, PZQ, foi obtida através do cálculo diferencial de segunda ordem, tomando como base os dados das varreduras de cada leitura das concentrações padrão de PZQ, em triplicata, em concentrações crescentes (50 a 720 μg) (Figura 27), seguindo metodologia descrita por Timóteo, 2018.

Figura 27 - Espectro derivativado de PZQ em concentrações crescentes de 50–720 $\mu\text{g/mL}$. A linha tracejada corresponde ao comprimento de onda (λ) de 263 nm, no qual os valores de d^2A foram retirados para regressão e construção da curva de calibração.



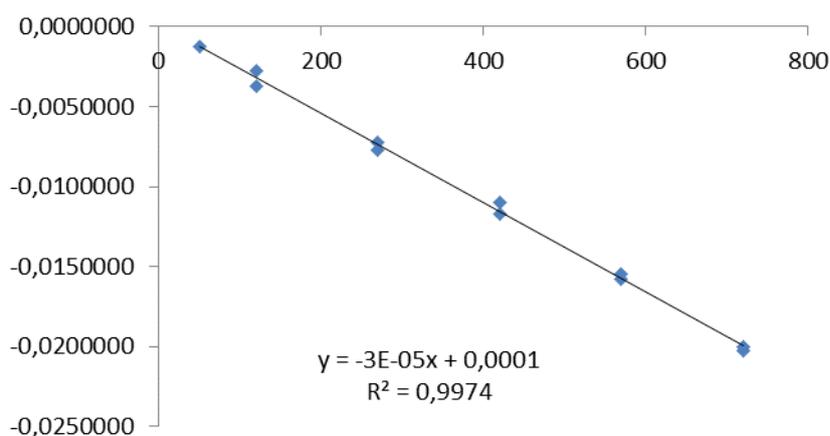
Legenda: (1) Curva da absorbância do fármaco em concentrações crescentes; (2) Curva da segunda derivada das absorvâncias (d^2A); tomando como parâmetro o comprimento de onda do fármaco – 263 nm.

Fonte: Dados da pesquisa.

A espectrofotometria de derivadas foi aplicada para correção de interferentes no doseamento, como o HDL-CaAl. Conforme descrito por Timóteo (2018), a presença do HDL promove uma interferência na absorção de luz do fármaco, acarretando em resultados de concentrações não fidedignos ao IFA. Essa técnica, em relação aos métodos analíticos, é menos dispendiosa, que a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), técnica analítica amplamente utilizada na indústria farmacêutica, capaz de separar diferentes compostos contidos em uma mesma amostra, que absorvem luz na mesma região do espectro ou que gerem uma dispersão da luz de modo a prejudicar a leitura de um dos compostos (SUN & LEE, 2013; DONATO et al., 2010; TIMÓTEO, 2018).

A Figura 28 representa o gráfico de dispersão dos dados, no qual observa-se que o modelo linear é apropriado para relacionar a concentração de PZQ (eixo x) e d^2A (eixo y), onde o R^2 foi igual a 0,9974.

Figura 28 - Gráfico de dispersão dos dados da regressão de concentração de PZQ e d^2A .



Fonte: Dados da pesquisa.

De acordo com os dados obtidos através da curva analítica proposta, foi possível dosear o percentual de PZQ que realmente estava contido no sistema, nos multicomponentes e dispersões sólidas. Tomando por base as concentrações teóricas do IFA a partir do qual foi inserido no ato da obtenção das amostras. Os resultados podem ser observados na Tabela 11.

Tabela 11 - Doseamento de PZQ por espectrofotometria.

AMOSTRA	[] TEÓRICA ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	[] CALCULADA ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	% DE PZQ EM RELAÇÃO A [] TEÓRICA	% DE PZQ NOS SISTEMAS	DESVIO PADRÃO
Sistema 4	494,4	415,59	84,06	19,82	3,332
M_{C1}	988,2	937,20	94,84	42,36	2,661
M_{C2}	988,2	920,90	93,19	36,91	2,852
M_{C3}	988,2	986,42	99,82	29,65	1,331
M_{C4}	988,2	970,01	98,16	26,87	1,126
M_{C5}	1976,4	1776,19	89,87	59,51	1,899
M_{C6}	1976,4	1743,38	88,21	45,74	3,331
M_{C7}	1976,4	1907,22	96,50	53,92	2,853
DS_{C1}	988,2	1002,85	101,48	58,92	2,665
DS_{C2}	1976,4	1940,04	98,16	85,16	1,899
DS_{C3}	988,2	937,20	94,84	74,15	2,667
M_{M1}	988,2	904,499	91,53	42,36	1,899
M_{M2}	988,2	888,09	89,87	36,91	3,328
M_{M3}	988,2	1002,82	101,48	29,65	2,667
M_{M4}	988,2	937,20	94,84	26,87	2,667
M_{M5}	1976,4	1841,80	93,19	59,51	3,332
M_{M6}	1976,4	1940,03	98,16	45,74	2,668
M_{M7}	1976,4	1808,99	91,53	53,92	1,133
DS_{M1}	988,2	970,01	98,16	58,92	1,266
DS_{M2}	1976,4	1972,84	99,82	85,16	1,899
DS_{M3}	988,2	920,90	93,19	74,15	3,633

Fonte: Dados da pesquisa.

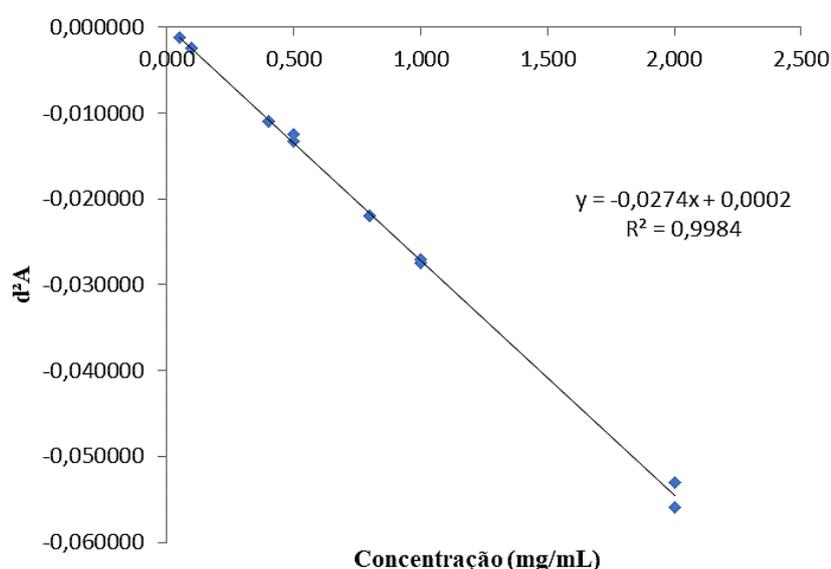
O doseamento se mostrou eficiente, conseguindo quantificar concentrações de fármaco na faixa de 84 a 99% em relação ao que foi inserido na obtenção das amostras. Devido a utilização de formas de silicone para obtenção das amostras, seguida da pulverização e uniformização de partículas, foi possível a obtenção de concentrações maiores do fármaco pela metodologia de co-evaporação, em comparação aos resultados apresentados por Timóteo (2018). Não houve diferença significativa entre a metodologia de malaxagem e co-evaporação,

no que se refere ao doseamento do fármaco. Após doseamento, foram calculadas as concentrações de fármacos, corrigidas, para os demais ensaios.

4.2.1 Ensaios de Solubilidade

A Figura 29 mostra o gráfico de dispersão dos dados, após a aplicação da segunda derivada das absorbâncias (d^2A). Através do cálculo diferencial de segunda ordem, do PZQ em água, observa-se que o modelo linear é apropriado para relacionar a concentração de PZQ e d^2A , onde o R^2 foi igual a 0,9984. Tomando o comprimento de onda (λ) de 263 nm, os valores de d^2A foram retirados para regressão e construção da curva de calibração de PZQ. Todas as análises foram realizadas em triplicata e os valores apresentados são a média das três determinações.

Figura 29 - Gráfico de dispersão dos dados da regressão de concentração de PZQ e d^2A .

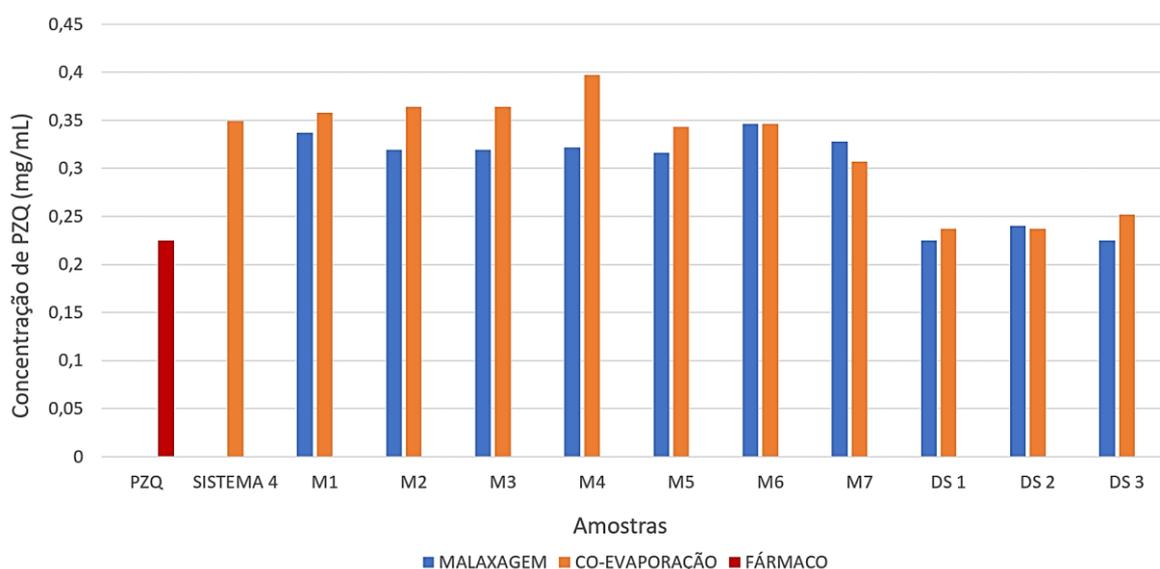


Fonte: Dados da pesquisa.

A solubilidade do PZQ em água foi de 0,22mg/mL, servindo como um parâmetro comparativo para avaliar a influência do HDL e do PVP, no sistema, multicomponentes e dispersões sólidas sobre essa propriedade do fármaco. A solubilidade encontrada do PZQ no presente estudo, corrobora com dados apresentados por Campos (2009).

De acordo com os resultados encontrados no ensaio de solubilidade, Figura 30, pode-se observar um incremento da taxa de dissolução – molhabilidade – no sistema, multicomponentes e dispersões sólidas em comparação ao fármaco isolado, mesmo estes sendo obtidos por técnicas simples, como é a malaxagem e a co-evaporação. Contudo, o método de obtenção das amostras por co-evaporação, mostrou resultados, discretamente melhores, na solubilidade, do que a metodologia de malaxagem.

Figura 30 - Solubilidade do fármaco, sistema, multicomponentes e dispersões sólidas em água.



Fonte: Dados da pesquisa.

O Sistema 4 apresentou solubilidade de 0,34mg/mL, vale ressaltar que essa amostra é composta pela proporção molar de 1:4 (PZQ:HDL). O Mc1, Mc2 e Mc3 apresentaram solubilidade um pouco maior que o sistema 4, com 0,36 mg/mL. O Mc4 apresentou a maior solubilidade dentre as amostras, com 0,40 mg/mL. O Mc5 e Mc6 apresentaram solubilidade de 0,34 mg/mL e 0,35 mg/mL, respectivamente. As dispersões solidas apresentaram solubilidades próximas ao valor do PZQ isolado, contudo, quando avaliado as amostras dos multicomponentes, pode-se observar o potencial de solubilidade do HDL.

Com base nos resultados do ensaio de solubilidade, foram selecionados o Mc1, Mc4 e o Mc5 para o ensaio de dissolução, juntamente com o sistema 4 e o PZQ isolado para título de comparação. O Mc1 foi obtido pela proporção molar de 1:1:1 (PZQ:PVP:HDL), com o mínimo de excipientes, para incremento de solubilidade do fármaco. O Mc4, que apresentou a melhor

solubilidade, possui a proporção de 1:2:2 (PZQ:PVP:HDL), com o dobro de excipientes. O Mc5 obtido pela proporção 2:1:1 (PZQ:PVP:HDL) apresentou solubilidade interessante, em relação a sua composição, visto que possui o dobro de fármaco e a menor proporção de excipientes.

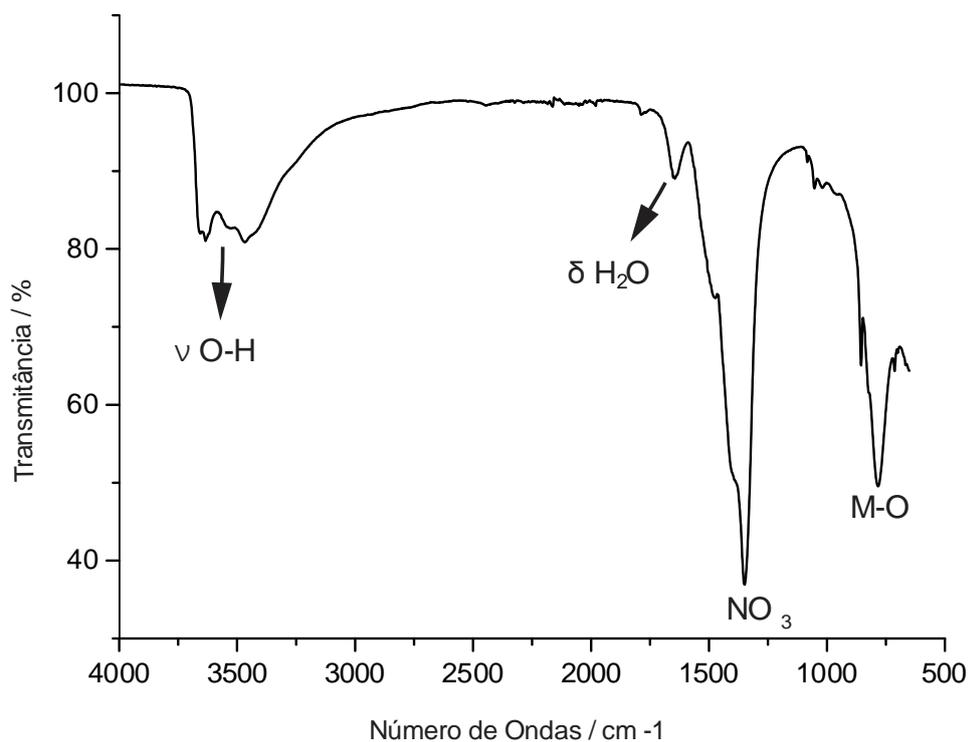
4.3 CARACTERIZAÇÃO DO SISTEMA, MULTICOMPONENTES E DISPERSÕES SÓLIDAS OBTIDOS

4.3.1 Espectroscopia de Absorção na Região de Infravermelho (IV) FTIR

O espectro de absorção no infravermelho do HDL-CaAl, observado na Figura 31, evidenciou bandas características do composto, comprovando que os dados de sua identificação espectroscópica são similares aos já descritos na literatura para o carreador (SHAFIEI et al., 2013; FONTES, 2016; TIMÓTEO, 2018).

Nos comprimentos de onda entre 3694 e 3082 cm^{-1} é possível observar uma banda larga correspondente à deformação axial de O-H referente à presença de hidroxilas e água interlamelar. Em 1643 cm^{-1} evidenciou-se uma pequena banda, ou seja, com intensidade mais fraca, característica da deformação angular de moléculas de água interlamelar. Em 1350 cm^{-1} , observa-se uma banda referente à presença de ânions nitrato. Em virtude de apresentar essa banda com alta intensidade e indício de um duplo pico, percebeu-se que há vibrações correspondente a íons carbonato, que normalmente encontram-se entre 1360 - 1370 cm^{-1} , oriundo do ar atmosférico residual, durante o processo de síntese do HDL-CaAl. Bandas abaixo de 1050 cm^{-1} são resultantes de deformações axiais entre metais e oxigênio.

Figura 31 - Espectro de infravermelho do HDL-CaAl

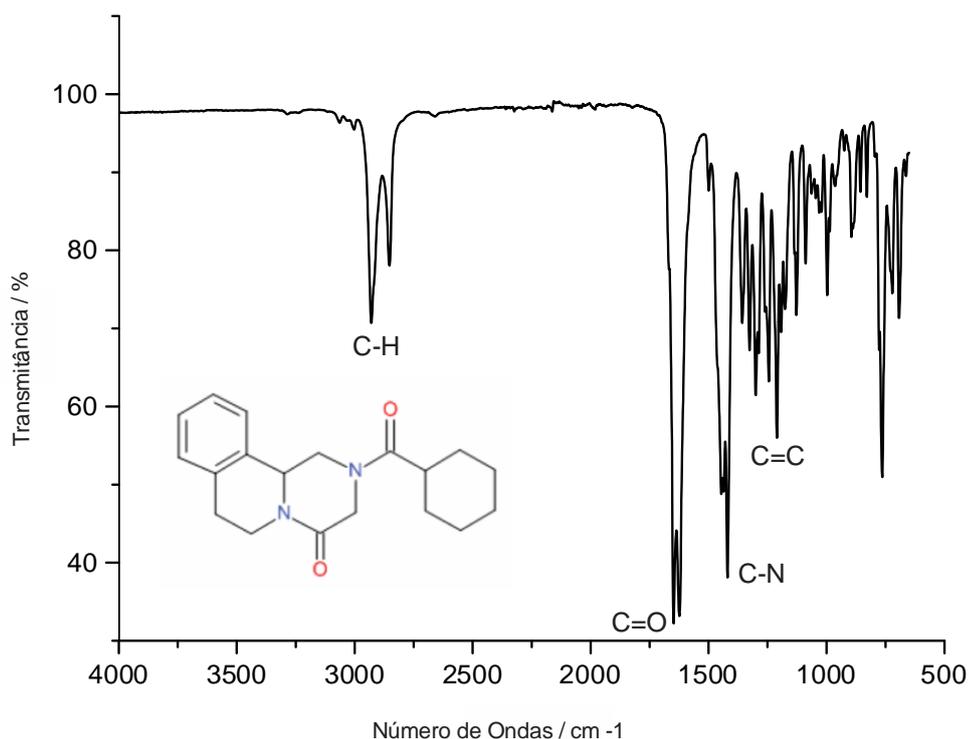


* ν = deformação axial; δ = deformação angular; M-O= Ligações organo-metálicas.

Fonte: Dados da pesquisa.

A Figura 32 mostra o espectro de vibração do PZQ, observam-se as bandas características relativas aos grupos funcionais C-H da estrutura cíclica nos comprimentos de onda 2929 e 2852 cm^{-1} , as quais são bandas referentes às vibrações de deformação axial assimétrica e simétrica, respectivamente de forte e média intensidades. As bandas referentes às duas amidas aparecem acopladas em 1352 cm^{-1} (amida hexocíclica) e 1000 cm^{-1} . O espectro também apresenta em 764 cm^{-1} características de deformação angular fora do plano de C-H, referente ao anel aromático, importante para a caracterização do anel aromático, corroborando a presença de deformação axial C=C do anel aromático através das bandas 1446 e 1420 cm^{-1} , dados estes que se assemelham com os observados por Campos et al. (2013), Mourão et al. (2012), Perissutti et al. (2017) e Timóteo (2018). De acordo com Passerini e colaboradores (2006) a ausência de uma banda específica na região entre 3700 e 3300 cm^{-1} juntamente com a presença de significantes diferenças na região abaixo de 1500 cm^{-1} confirmam a forma racêmica do PZQ ((\pm)-praziquantel) em relação ao seu enantiômero (-)-praziquantel.

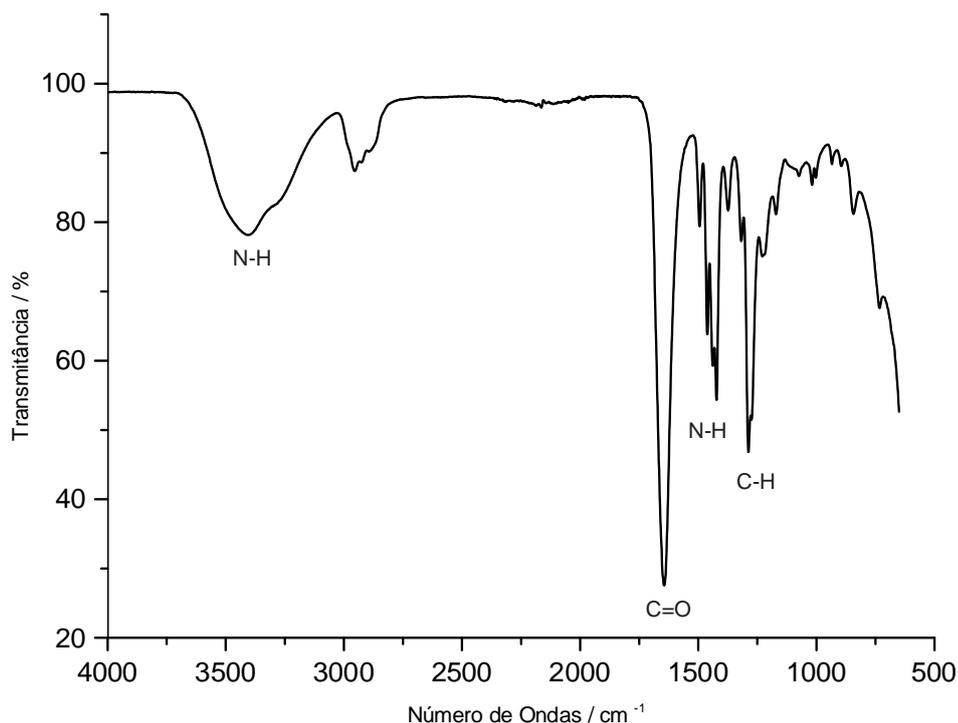
Figura 32 - Espectro de infravermelho do Praziquantel



Fonte: Dados da pesquisa.

O espectro do PVP pode ser observado na Figura 33, a banda presente em 3500 cm^{-1} é relativa ao estiramento da ligação N-H da amina secundária presente na molécula do PVP. Outras bandas de média intensidade podem ser observadas entre 1700 e 1500 cm^{-1} , em vários graus de sobreposição. É possível observar em 1600 cm^{-1} uma banda típica do estiramento da ligação C=O referente ao grupo carboxila, com uma sobreposição de bandas desse grupamento com bandas de estiramento da ligação N-H entre 1600 e 1500 cm^{-1} , estas de forte intensidade. Na região de 3000 a 2800 cm^{-1} observa-se bandas características da presença de alcanos alifáticos, bem como em 1400 e 1300 cm^{-1} , devido ao estiramento da ligação C-H.

Figura 33 - Espectro de infravermelho do PVP



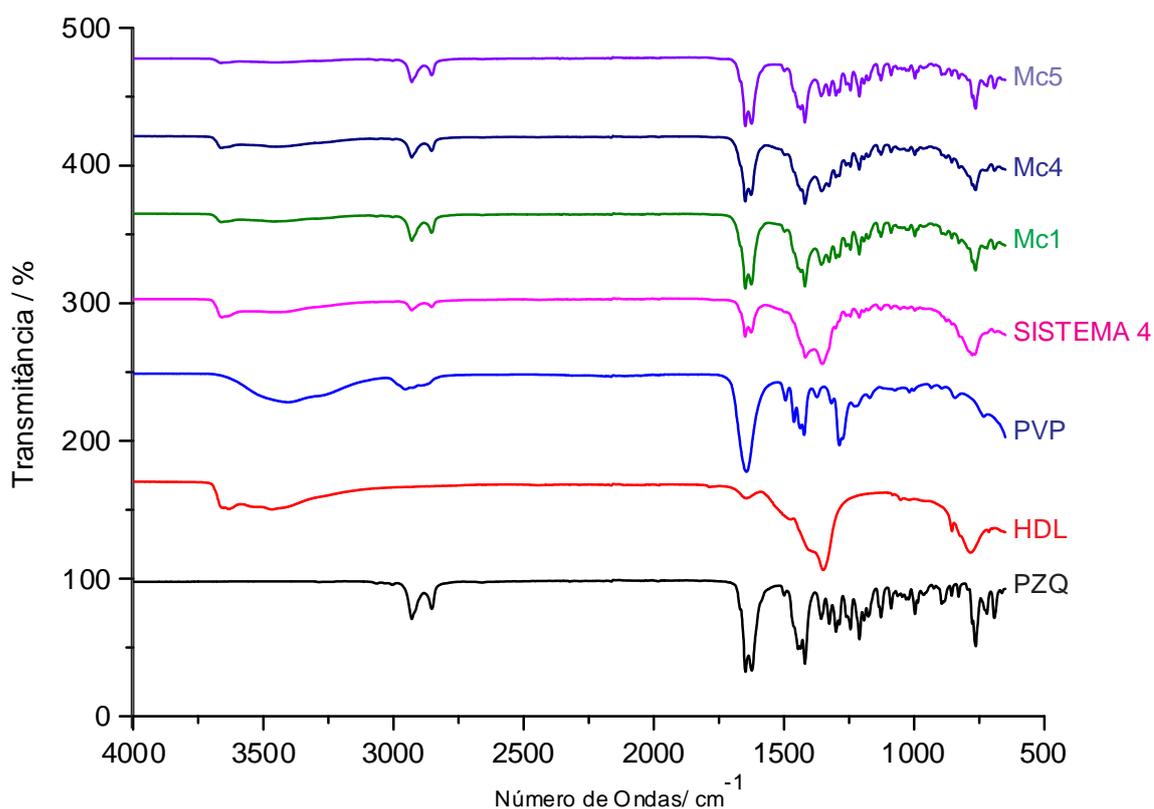
Fonte: Dados da pesquisa.

Os espectros do Sistema 4 e dos multicomponentes apresentaram alterações quando comparados aos seus precursores, conforme reportado na Figura 34. No espectro do Sistema 4, foram observadas diminuições de intensidade das bandas características, como pôde ser visto entre 2930 e 2854 cm^{-1} referentes às vibrações C-H do PZQ. Devido a proporção do fármaco ser menor nessa amostra, Sistema 4, o seu espectro apresentou maior semelhança ao espectro do HDL isolado. Segundo Timóteo (2018) a redução significativa que ocorreu nas bandas relativas aos estiramentos das carbonilas (C=O), decorrem da diminuição da concentração do fármaco no sistema, deixando a intensidade desta banda menos perceptível.

Os espectros dos multicomponentes apresentam-se bastante semelhantes. Em ambos, foi possível verificar uma redução, discreta, nas bandas relativas aos estiramentos das carbonilas (C=O). Outro evento perceptível foi a sobreposição de bandas entre a região de 1352 a 1000 cm^{-1} , onde o desaparecimento dessas bandas do PZQ, que indicam deformação axial C-N, pode estar associado a interações entre o anel isoquinolínico do PZQ com o HDL e o PVP. Mourão (2012) propôs que o desaparecimento dessas bandas do PZQ, seriam decorrentes da interação do fármaco, a partir do anel isoquinolínico, com a β -ciclodextrina, através da malaxagem e liofilização. Para maiores esclarecimentos sobre as interações presentes entre o

PZQ, PVP e HDL nos multicomponentes, como também no Sistema 4, são necessários estudos complementares através da Ressonância Magnética Nuclear (RMN), a fim de elucidar as interações presentes.

Figura 34 - Espectro de infravermelho do PZQ, HDL, PVP, Sistema 4 e Multicomponentes

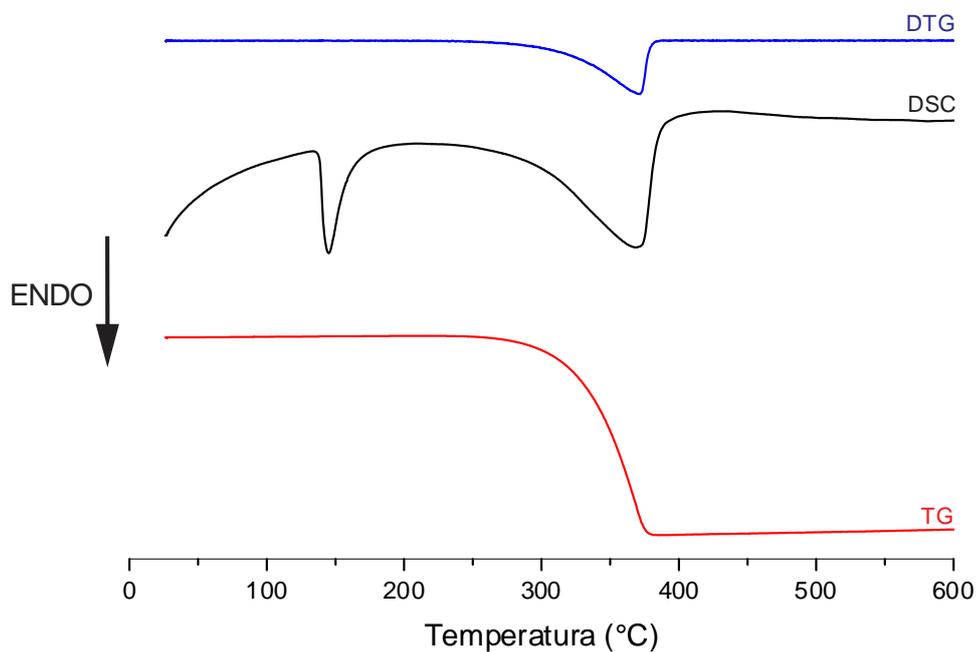


Fonte: Dados da pesquisa.

4.3.2 Calorimetria Exploratória Diferencial (Dsc) E Termogravimetria (Tg)

A Figura 35 apresenta o perfil térmico do PZQ. Seu pico endotérmico pode ser observado em torno de 144,9°C, referente ao seu ponto de fusão ($\Delta H = 121,35 \text{ J/g}$), com T_{onset} 139,09°C e T_{endset} 158,20°C, corroborando com dados da literatura. Observando a curva termogravimétrica pode-se observar um único evento térmico, que se inicia em cerca de 324,74°C e finaliza em 365,34°C, apresentando um total de 100% (5,05 mg) de decomposição da amostra. Resultados semelhantes foram obtidos por Timóteo (2018), onde foi identificado uma única etapa entre 307 e 340 °C.

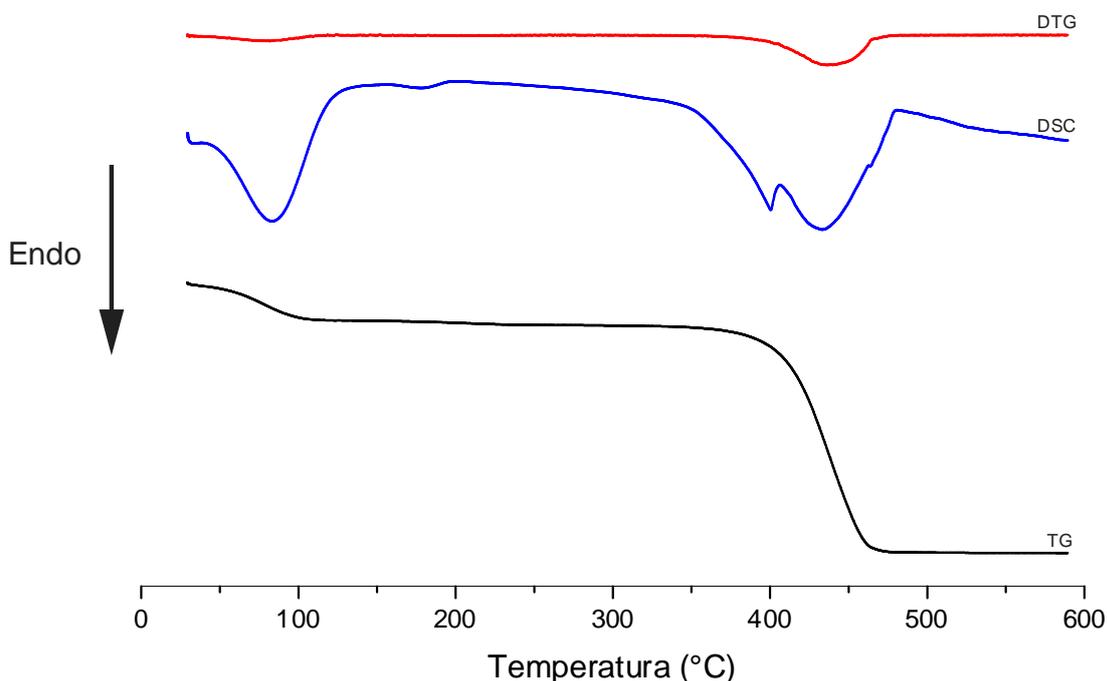
Figura 35 - Curvas TG/DTG e DSC do praziquantel



Fonte: Dados da pesquisa.

Na Figura 36, é possível observar os eventos térmicos do PVP. Na curva TG o PVP apresenta três picos endotérmicos, o primeiro entre 49 e 89,79 °C, que corresponde à carbonização do composto, o segundo pico a aproximadamente 100 °C, decorrente da perda de água, e terceiro entre 408 e 456,9 °C referente à decomposição da amostra, com massa residual de aproximadamente 22,49%. O pico endotérmico do PVP ocorre em 73 °C, com $\Delta H = 364,25$ J/g.

Figura 36 - Curvas TG/DTG e DSC do PVP

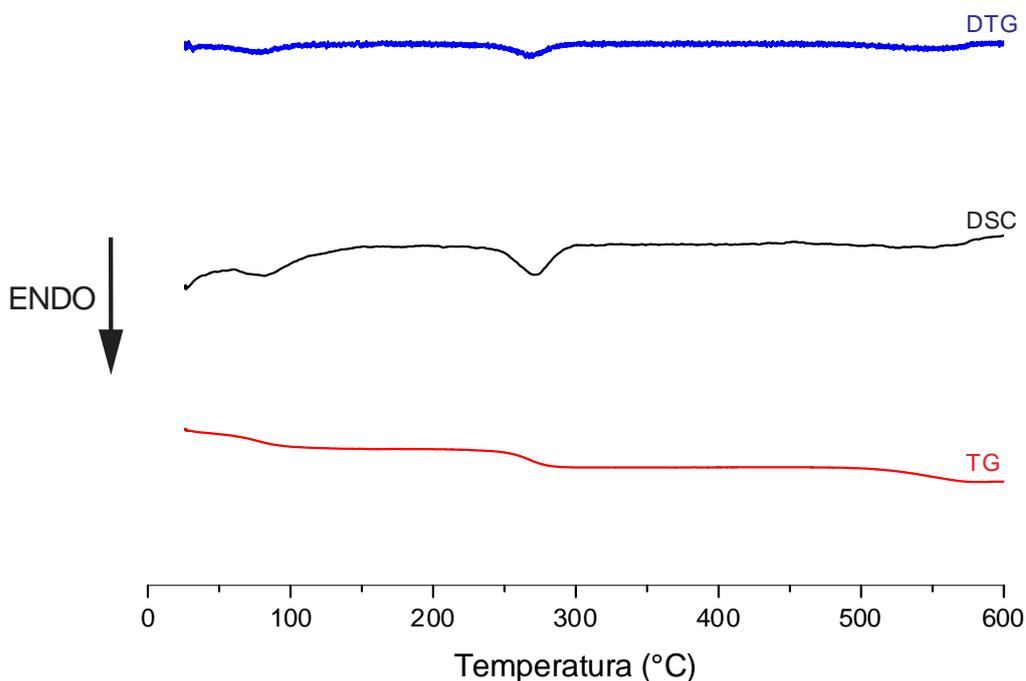


Fonte: Dados da pesquisa.

Através da análise termogravimétrica do HDL-CaAl, representada na Figura 37, pode-se observar uma curva com a presença de três eventos referentes às decomposições/perdas de massa. A primeira etapa de decomposição corresponde à perda de água interlamelar e perda de água que possivelmente apresentava-se adsorvida na superfície do material. O primeiro evento iniciou-se à temperatura ambiente até 101°C, equivalendo a uma perda de massa de 13,06% (0,635 mg). O segundo evento iniciou-se em 263°C estendendo-se até 283,47°C, apresentando perda de massa de 9,47% (0,461 mg). Este evento está relacionado à decomposição das hidroxilas presentes nas estruturas das lamelas associado à redução dos íons nitrato em nitrito. O terceiro evento tem início em 524 °C até 567,14 °C, apresentando uma perda de massa de 10,39% (0,506 mg), evento característico da remoção extra de hidroxilas e da decomposição dos nitritos. Os dados obtidos corroboram com os apresentados por Shafiei e colaboradores (2013), Fontes (2016) e Timóteo (2018).

Em relação ao pico endotérmico do HDL (Figura 37), ocorre entre 85 a 140 °C, característicos da dessorção de água adsorvida e interlamelar. Houve ainda um segundo evento endotérmico, com pico característico em 277 °C, referente à desidroxilação das lamelas do composto (CHAKRABORTY, MITRA and CHAKRABORTY, 2017).

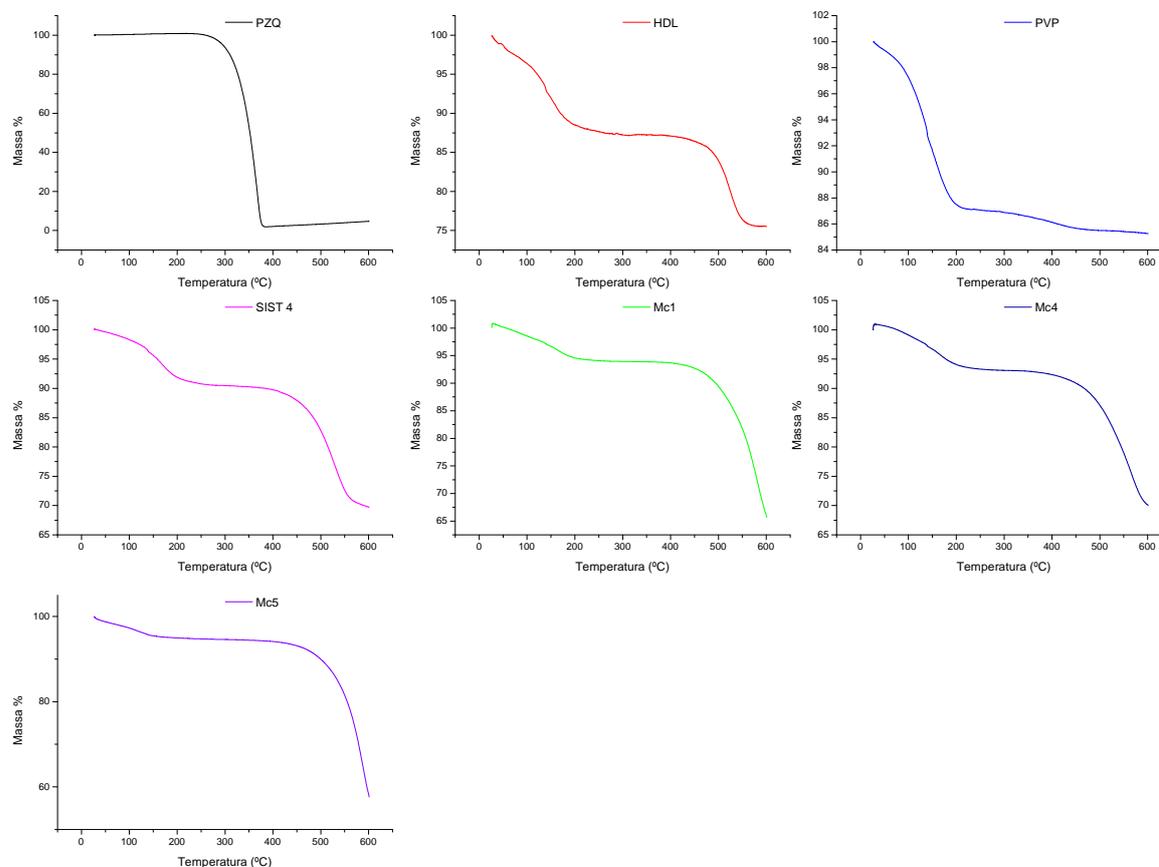
Figura 37 - Curvas TG/DTG e DSC do HDL-CaAl



Fonte: Dados da pesquisa.

O perfil termogravimétrico do sistema e dos multicomponentes estão expressos na Figura 38. No sistema 4 foram identificado três eventos, onde o primeiro iniciou em 55,67 °C até 109,32 °C, apresentando perda de massa de 6,84% (0,355 mg), o segundo em 266,19 °C até 290,32 °C, com perda de massa de 17,96% (0,931 mg) e o terceiro evento ocorreu entre 465,40 °C até 502,19 °C, apresentando perda de massa de 2,33% (0,121 mg). O sistema 4 apresenta um perfil termogravimétrico semelhante à curva TG do HDL isolado, onde seus eventos estão relacionados à perda de água interlamelar, perda de água adsorvida nas superfícies, decomposição de hidroxilas e redução de nitrato em nitrito, eventos semelhantes aos que foram vistos por Fontes (2016) e Timóteo (2018) para o HDL.

Figura 38 - Curvas TG do PZQ, PVP, HDL, sistema e multicomponentes



Fonte: Dados da pesquisa.

Os multicomponentes apresentaram perfil termogravimétrico semelhante ao sistema 4, com a presença de três eventos, descritos na Tabela 12. O Mc5, por conter maior concentração de fármaco, apresentou maior perda de massa no segundo evento térmico, somando a este valor, também, a perda de água sofrida pelo PVP. A comparação da porcentagem de massa perdida do fármaco com o sistema e os multicomponentes são indicativas de uma interação entre o fármaco e o(s) carreador(es) utilizado(s).

Tabela 12 - Eventos termogravimétricos do PZQ, PVP, HDL e Multicomponentes.

	1º Evento			2º Evento			3º Evento		
	DT °C	PM (%)	ENERGIA DE ENTALPIA	DT °C	PM (%)	PM (mg)	DT °C	PM (%)	PM (mg)
PZQ	334-376	98,18	137,99	-	-	-	-	-	-
PVP	49-89	11,71	276,35	94 -100	0,47	0,049	408-456	77,51	8,027
HDL	27-101	13,06	10,07	263-283	9,47	0,461	524-567	10,39	0,506
S. 4	55-109	6,64	1,53	266-290	17,96	0,931	465-502	2,33	0,121
Mc1	69 - 92	5,18	32,26	270-307	44,03	1,69	554-577	5,15	0,198
Mc4	59-96	6,92	57,87	259-297	20,43	1,06	335-361	7,09	0,370
Mc5	58-81	3,15	63,84	285-322	51,98	1,995	503-524	1,90	0,073

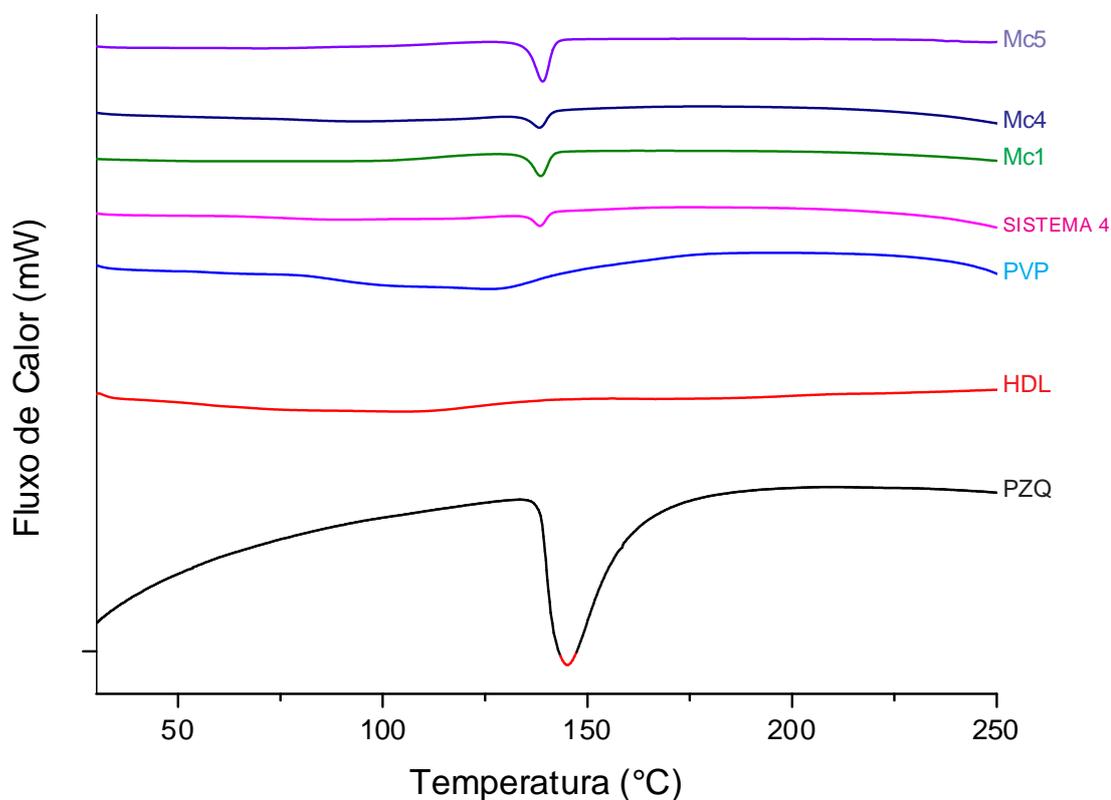
Legenda: DT = temperatura de decomposição; PM = perda de massa.

Fonte: Dados da pesquisa.

A antecipação da temperatura de degradação apresentada tanto pelo sistema, como pelos multicomponentes, são sugestivas de diminuição da cristalização do IFA. Essa antecipação, também é característica de IFA, constituído por mistura racêmica, onde a tendência é a redução da temperatura de degradação (Matos, 2013).

A obtenção das curvas de DSC do sistema e multicomponentes foi obtida na faixa e 0 a 250 °C a fim de elucidar alguma alteração no ponto de fusão do fármaco. De acordo com a Figura 39, o comportamento térmico do sistema apresenta uma ausência do pico de fusão característico do fármaco, principalmente pela proporção maior do carreador em comparação ao PZQ. A alteração da cristalinidade do IFA é observada nos multicomponentes, principalmente no Mc1 e Mc4, onde a técnica de DRX corrobora ilustrando uma diminuição do pico de fusão e discreta antecipação dos planos cristalinos característicos do fármaco. Em relação ao Mc5 é possível observar a presença do pico de fusão do PZQ, porém foi constatada uma diminuição da entalpia envolvida neste evento ($\Delta H = 55,32$ J/g), sugestivo de alteração da cristalinidade do fármaco.

Figura 39 - Curvas DSC do PZQ, PVP, HDL, sistema e multicomponentes.



Fonte: Dados da pesquisa.

Na Tabela 13 é possível analisar os valores de massa inicial, pico endotérmico e entalpias do sistema e multicomponentes.

Tabela 13 - Valores de massa inicial, do pico endotérmico e entalpia do sistema e multicomponentes.

AMOSTRAS	MASSA (mg)	Temperatura (°C)	Entalpia (J/g)
PZQ	5,01	144,9	124,82
S. 4	5,19	138,34	22,06
Mc1	5,09	138,57	28,81
Mc4	5,05	138,23	10,95
Mc5	5,18	138,98	55,32

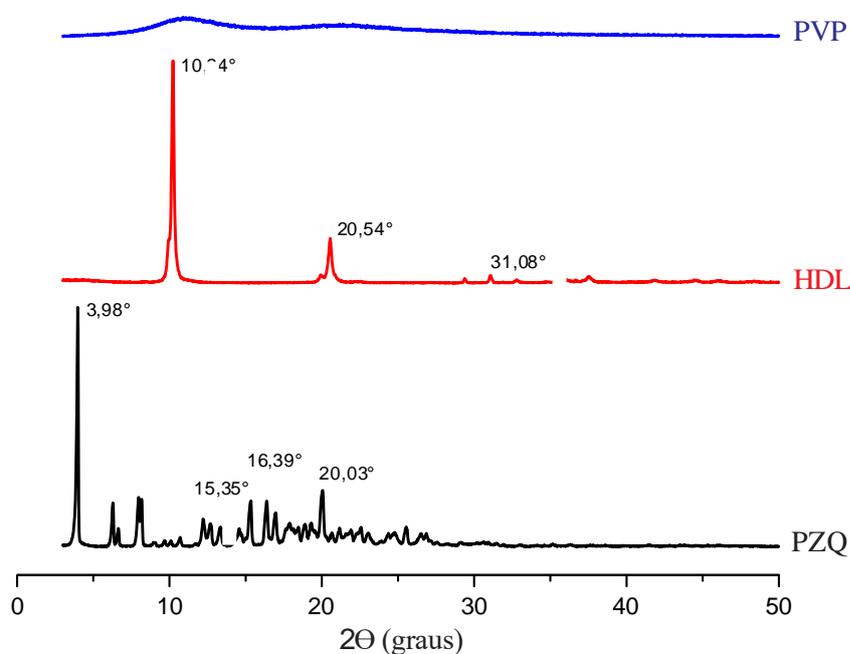
Fonte: Dados da pesquisa.

De acordo com Ferraz (2017), a redução da entalpia resulta em uma menor quantidade de energia necessária à solubilização do fármaco, revelando que devem ter ocorrido modificações na natureza cristalina do mesmo. Mourão (2012) sugere que uma interação de fármaco-carreador através do emprego de processo tecnológico farmacêutico não altera as características térmicas do fármaco, contudo a energia necessária para fusão do IFA é menor, do o emprego de mistura física.

4.3.3 Difração De Raio X (Drx)

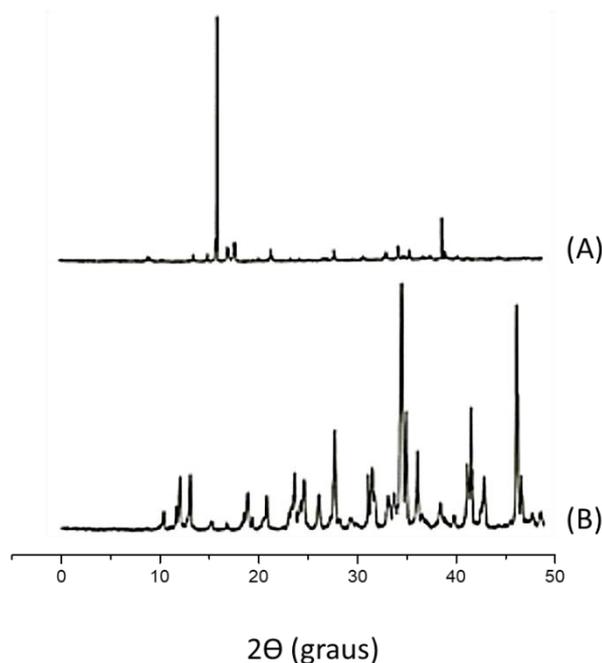
No difratograma apresentado na Figura 40, o HDL-CaAl sintetizado, apresentou o padrão característico de uma estrutura lamelar, corroborando com trabalhos previamente descritos na literatura quando analisado no intervalo entre 5-2 θ -40°. É possível observar, de forma nítida, que no difratograma do HDL sintetizado por co-precipitação, foi formada uma nova estrutura, com padrões cristalinos totalmente diferenciados dos compostos de partida, nitrato de alumínio e nitrato de cálcio (Figura 41 A-B) (FONTES, 2016; TIMÓTEO, 2018).

Figura 40 - Difratogramas do PVP, HDL e do praziquantel.



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 41 - Difratoograma dos compostos de (a) nitrato de alumínio e (b) nitrato de cálcio.

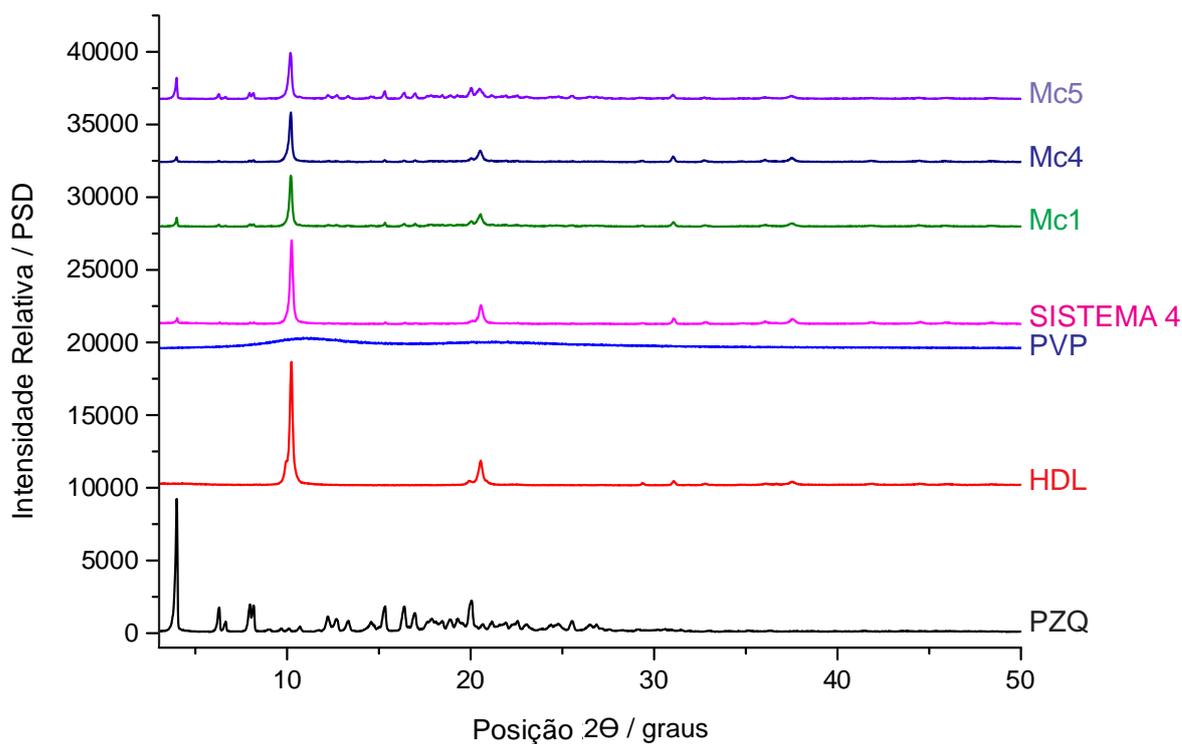


Fonte: Dados da pesquisa.

O PZQ tem caráter cristalino, como demonstrado nos intensos picos de difração da Figura 40. Estes valores de difração são confirmados pelos estudos realizados por Cheng e colaboradores (2010) e Cugovčan e colaboradores (2017), que descrevem picos característicos para PZQ (4.01° , intensidades variadas entre 6.7 e 8.5° , 15.42° , 16.74° , 20.09° e 25°). A análise espectral do PZQ realizada por Liu e colaboradores (2004) e Passerini e colaboradores (2006) demonstrou que o difratograma do PZQ é condizente com uma mistura racêmica cristalina. O difratograma do PVP demonstra sua natureza amorfa, corroborando com dados descritos por Lima (2009).

Na Figura 42, o difratograma demonstra que o Sistema 4 possui picos semelhantes ao do HDL, sendo indicativo de que as interações químicas entre o HDL e o fármaco foram capazes de gerar uma desorganização na estrutura cristalina do PZQ, quando se tem uma maior proporção do HDL (1:4), deixando sugestivo de amorfização do fármaco, contribuindo, dessa forma, para uma melhor taxa de dissolução do IFA. Corroborando com dados apresentados por Timóteo (2018).

Figura 42 - Difratomogramas comparativos do PZQ, HDL, PVP, Sistema 4 e Multicomponentes.



Fonte: Dados da pesquisa.

Em relação aos difratogramas dos multicomponentes, o Mc1, que representa a proporção 1:1:1 (PZQ:PVP:HDL) apresenta um comportamento semelhante ao Sistema 4, contudo, possui um pico característico do fármaco na intensidade 3,8°, ainda perceptível. O Mc4 possui um perfil mais parecido com o Sistema 4, pois apresenta uma concentração maior de HDL em relação ao fármaco. No Mc5 ainda é possível observar características reflexivas do fármaco (intensidades mais evidentes entre 15 a 20°), contudo, com intensidade bem menores. Vale ressaltar que o Mc5 é composto pelo dobro de fármaco, o que poderia justificar a presença de algumas reflexões típicas do PZQ, e proporções menores de HDL e PVP (1:1). Os picos característicos do HDL, nos multicomponentes, tiveram uma redução da sua intensidade, sendo sugestivo de interação tanto do carreador (HDL) como do fármaco com o PVP, de aspecto amorfo.

4.3.4 Análise de Área Superficial e Volume de Poro

A área superficial específica dos HDL, são de grande importância para as propriedades adsorventes desse material. Diversos fatores podem influenciar nas propriedades de superfície dos HDL, entre eles, a velocidade de adição das soluções de sais no meio reacional, e a concentração das soluções utilizadas. Estes fatores afetam a coagulação, a forma e porosidade das partículas formadas, e assim têm influência sobre a área superficial do produto (REIS, 2009).

A área superficial obtida para o HDL-CaAl foi de 6,9141 m²/g, valor relativamente maior ao encontrado por Zhang e colaboradores (2012), onde o valor obtido para área superficial do HDL-CaAl sintetizado com Cl⁻ foi de 6.26 m²/g, visto que o nitrato apresenta tamanho maior quando comparado com o cloreto. O aumento da área superficial é uma das estratégias voltadas para a melhoria do carreamento e liberação de grandes biomoléculas (Zhang et al., 2014).

Como visto na Tabela 14, em geral, a área superficial do sistema e dos multicomponentes apresentaram-se inferiores ao valor obtido do HDL isolado, devido às interações deste com o fármaco e nas amostras de multicomponentes, com o PVP. Ao analisar a área superficial do fármaco, observa-se que tanto o sistema como os multicomponentes apresentaram resultados superiores. Este fato justifica-se pela técnica de redução e tamização de partículas que foi aplicada no processo de obtenção das amostras, visto que a redução do tamanho de partículas propicia o aumento da área superficial, possibilitando o aumento da adsorção do fármaco (ALTON, 2005; COSTA, 2016).

Tabela 14 - Área superficial referente ao PZQ, PVP, HDL, Sistema e multicomponentes.

Amostras	Área Superficial (m ² /g)	Volume de Poro (cm ³ /g)	Tamanho do Poro (Å)
PZQ	3,494	0,00040	58,33
PVP	0,486	0,00008	12,71
HDL	6,914	0,05020	290,97
Sistema 4	5,612	0,02470	152,03
Mc1	3,214	0,00670	117,88
Mc4	2,9123	0,00360	72,01
Mc5	2,8710	0,00380	79,24

Fonte: Dados da pesquisa

O tamanho de poro do PVP (12,71 Å) o caracteriza com grandes áreas de superfície específicas que oferecem energia livre de superfície adicional. Dessa forma, a adsorção de fármacos na sua superfície pode permitir que o sistema progrida para um estado de energia livre mais baixo, estabilizando assim a droga amorfa, corroborando com os dados de DR-X para o mesmo (BAVNHØJ et.al., 2019).

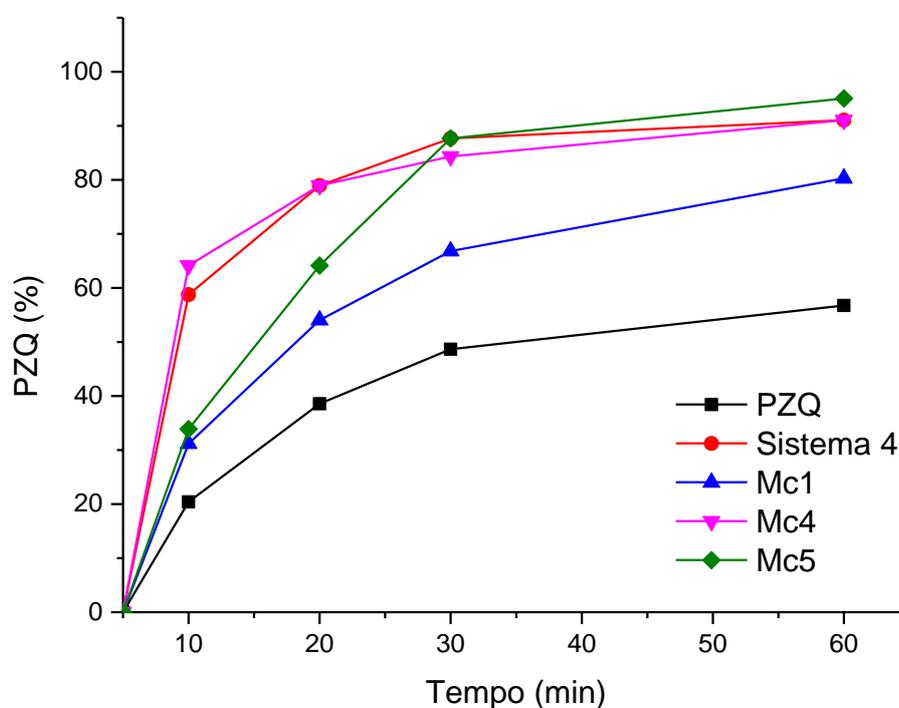
Além disso, se o volume do poro é menor do que os dos poros do cristal (fármaco), o carreador também pode impedir a cristalização da forma amorfa através do confinamento espacial. Dessa forma, pode-se explicar a interação do fármaco com PVP, onde o mesmo dá característica amorfas ao IFA, potencializando o incremento de solubilidade junto ao HDL. (BAVNHØJ et.al., 2019).

Bavnhøj e colaboradores (2019) analisaram a influência das propriedades texturais da sílica mesoporosa (área superficial, diâmetro de poro e volume de poros) na capacidade de carga de fármacos. E observaram que a capacidade de carga monomolecular geralmente aumentava com o aumento da área de superfície e diminuição do volume de poros.

4.3.5 Ensaios de Dissolução

Através do ensaio de dissolução é possível observar que, nos primeiros instantes da dissolução, Figura 43, tanto o sistema quanto os multicomponentes foram capazes de proporcionar concentrações elevadas de PZQ no meio, nos primeiros 30 minutos, aproximadamente 90% do fármaco encontrava-se liberado. Esta rápida liberação, se justifica pela característica do HDL, que possui boa solubilidade em meios ácidos, favorecendo a liberação imediata da forma mais solúvel (amorfa) do PZQ.

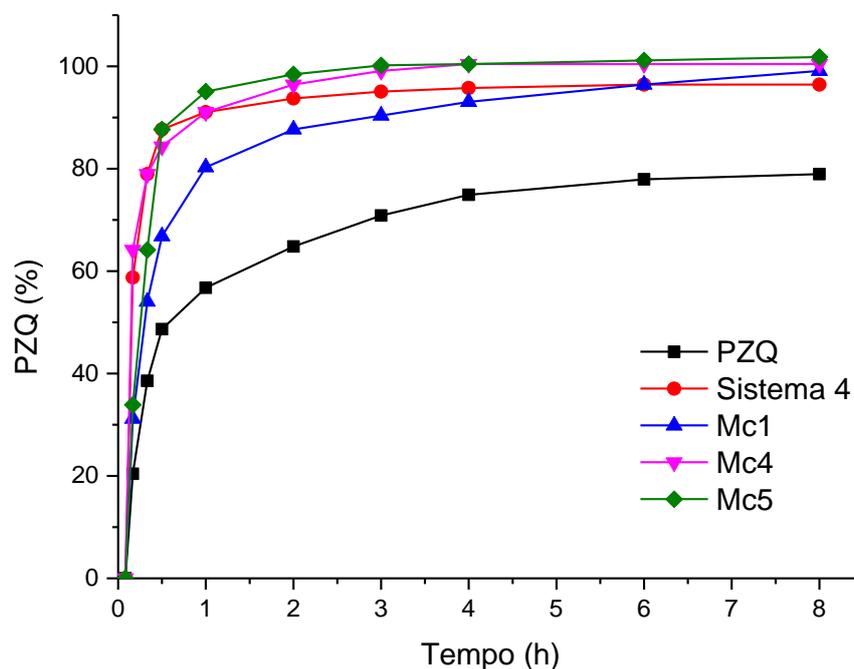
Figura 43 - Perfis de dissolução do Praziquantel, Sistema 4 e Multicomponentes no primeiros 60 minutos.



Fonte: Dados da pesquisa.

Na Figura 44, é possível observar os perfis de dissolução do PZQ, sistema e multicomponentes em 8hs. Pode-se observar um incremento da taxa de dissolução bastante relevante para o sistema e os multicomponentes, comparados ao fármaco.

Figura 44 - Perfis de dissolução do Praziquantel, Sistema 4 e Multicomponentes em 8hs.



Fonte: Dados da pesquisa.

Os resultados dos perfis de dissolução são corroborados com a análise da área sobre a curva (AUC) e da eficiência de dissolução (ED%), no qual, ao final da dissolução pôde-se verificar a ED% mais elevada no sistema e nos multicomponentes, em comparação com o PZQ isolado. Os resultados obtidos de acordo com a Tabela 15 confirmam a capacidade dos multicomponentes relacionado à modulação da liberação do fármaco e a obtenção de incremento de solubilidade do mesmo.

Tabela 15 - Valores de AUC e ED obtidos a partir do perfil de dissolução do PZQ, sistema e multicomponentes.

AMOSTRA	AUC [PZQ (%) x h]	ED (%)
PZQ	550,58	68,82
Sistema 4	739,71	92,46
Mc1	704,99	88,12
Mc4	765,16	95,64
Mc5	768,84	96,10

Fonte: Dados da pesquisa.

A associação de fármacos com polímeros, envolvendo a obtenção de dispersões sólidas é uma estratégia viável para aumentar a solubilidade e a dissolução de alguns fármacos. Estudos, como o de Dametto e colaboradores (2017), utilizaram a associação de Gelucire® com o PZQ, obtendo como resultado uma melhora significativa na concentração do fármaco nas primeiras horas do ensaio, na proporção 1:1 (PZQ:Gelucire®) obtendo 55% da concentração máxima versus 20% do PZQ isolado.

Costa e colaboradores (2016), obtiveram dispersões sólidas de PZQ e poli-vinilpirrolidona (PVP) pelo método de co-evaporação, e como resultados as DS mostram diferentes graus de amorfização do fármaco, dependente do solvente usado, sendo a água:etanol, que apresentou melhor resultado. Conforme maior a concentração do PVP na dispersão sólida, mais PZQ é dissolvido. Tal característica se deve a tendência pela redução da tensão superficial do meio na presença de PVP que promove uma melhor molhagem da superfície do cristal do PZQ.

As dispersões desenvolvidas por Machado (2011) utilizando polietilenoglicol 6000 (PEG) e PZQ, através da técnica de *spray congealing*, apresentou resultados bastante promissores. As dispersões sólidas de PZQ:PEG liberaram 7,35 vezes mais fármaco que o PZQ isolado, ratificando as dispersões sólidas como alternativas promissoras para o incremento de solubilidade de fármacos pouco solúveis.

Mourão (2012) obteve, através da malaxagem e liofilização, complexos de inclusão binários e terciários a partir do PZQ, β -ciclodextrina (β -CD) e hidroxipropilmetilcelulose (HPMC). De acordo com os resultados apresentados as misturas binárias e terciárias obtidas apresentaram velocidade de dissolução superior aos do fármaco isolado. Em relação ao sistema binário, o terciário, em 60 minutos, alcançou, aproximadamente, 100% da concentração máxima, superior ao binário que no mesmo tempo não ultrapassou 80% da concentração máxima. Tal fato é decorrente da adição do polímero (HPMC), sendo um fator determinante para a melhora da dissolução do sistema, e dentre as metodologias empregadas, a liofilização tornou o processo mais efetivo.

A utilização de complexos de inclusão para incremento de solubilidade, também, é bastante reportada na literatura. O trabalho de Cugovčan (2017) mostra que as ciclodextrinas (metilbetaciclodextrina e hidroxipropilbetaciclodextrina) produzem resultados bastante significativos quanto a melhora da característica do fármaco. Assim como o trabalho de Mourão (2012), reportado acima, os resultados desses dois estudos, corroboram com os obtidos no presente trabalho, visto que em 60 minutos de dissolução os multicomponentes, bem como o

Sistema 4, também, alcançaram mais de 90% da concentração máxima proposta, mantendo-se constante pelo resto do experimento.

4.4 DESENVOLVIMENTO DE FORMA FARMACÊUTICA LÍQUIDA

4.4.1 Estudo de Compatibilidade Fármaco: Excipiente

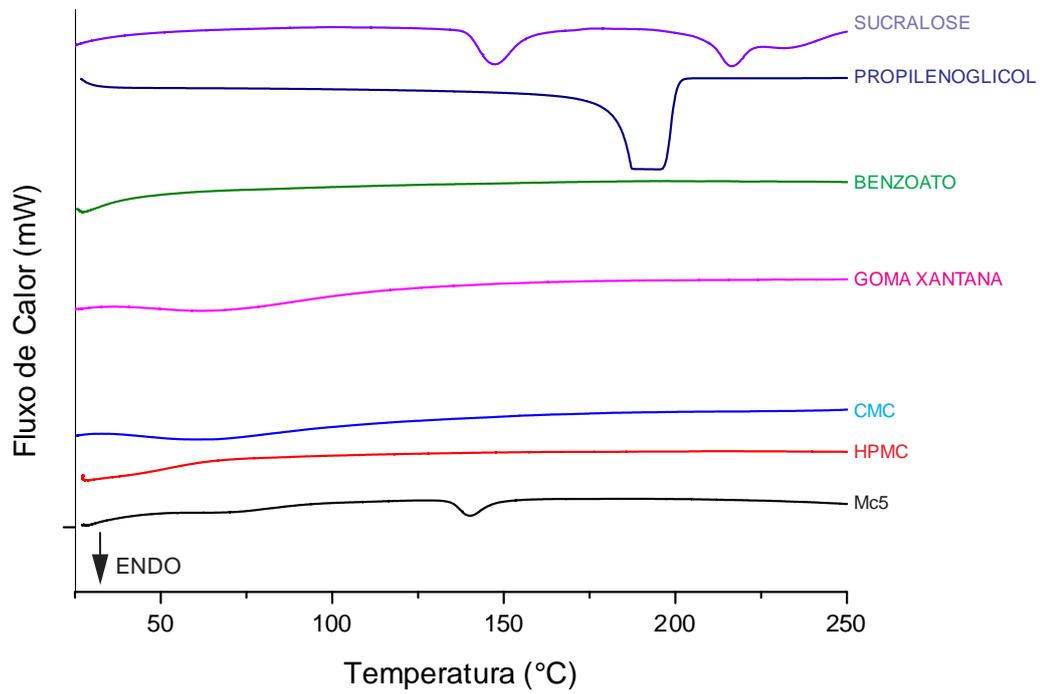
Os excipientes e fármacos de uma formulação possuem interações que precisam ser investigadas antes da concepção da forma farmacêutica final, com o objetivo de identificar possíveis incompatibilidade, possibilitando a escolha correta dos excipientes de uma formulação. Para realização desse estudo de compatibilidade fármaco-excipiente são utilizadas as técnicas de análise térmica, mais precisamente, a calorimetria exploratória diferencia (DSC) (MATOS, 2013).

O objetivo dessa análise é identificar a compatibilidade do fármaco com os excipientes em elevadas temperaturas, visto que se o mesmo se apresentar estável, nessas condições, em temperatura ambiente, também será. Outra técnica utilizada é a análise termogravimétrica (TG), que complementam os ensaios de compatibilidade entre os constituintes da formulação através da análise do evento térmico de decomposição do material.

Para a análise ser realizada é necessário que cada excipiente seja misturado com o fármaco em proporções semelhantes ao da formulação proposta, dessa forma as curvas de DSC das misturas binárias, são comparadas com as curvas de DSC do fármaco e excipientes isolados (MATOS, 2013).

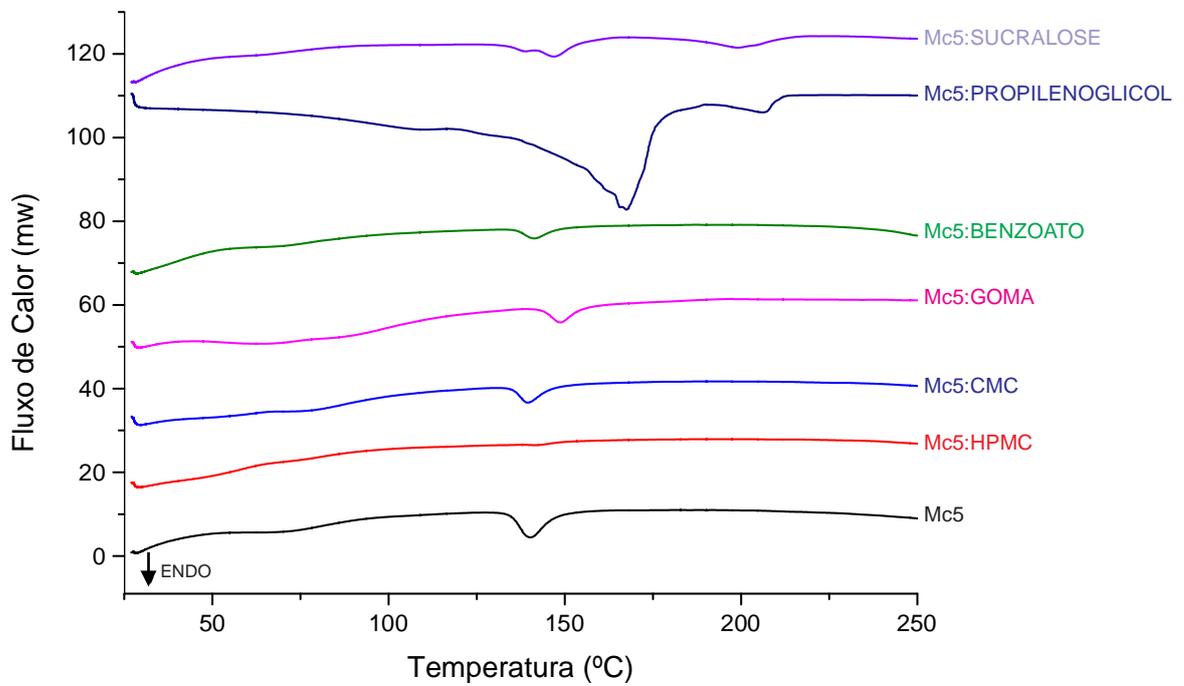
Na Figura 45 é possível observar as curvas de DSC do Mc5 e excipientes isolados e na Figura 46 a curva de DSC das misturas binárias.

Figura 45 - Curvas de DSC do Mc5 e excipientes.



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 46 - Curvas de DSC dos excipientes e misturas binárias



Fonte: Dados da pesquisa.

A fim de identificar a compatibilidade fármaco: excipiente, foram analisados os valores de T_{onset} , ponto de fusão e a energia de entalpia envolvidos na mistura binária, cujos resultados podem ser observados na Tabela 16.

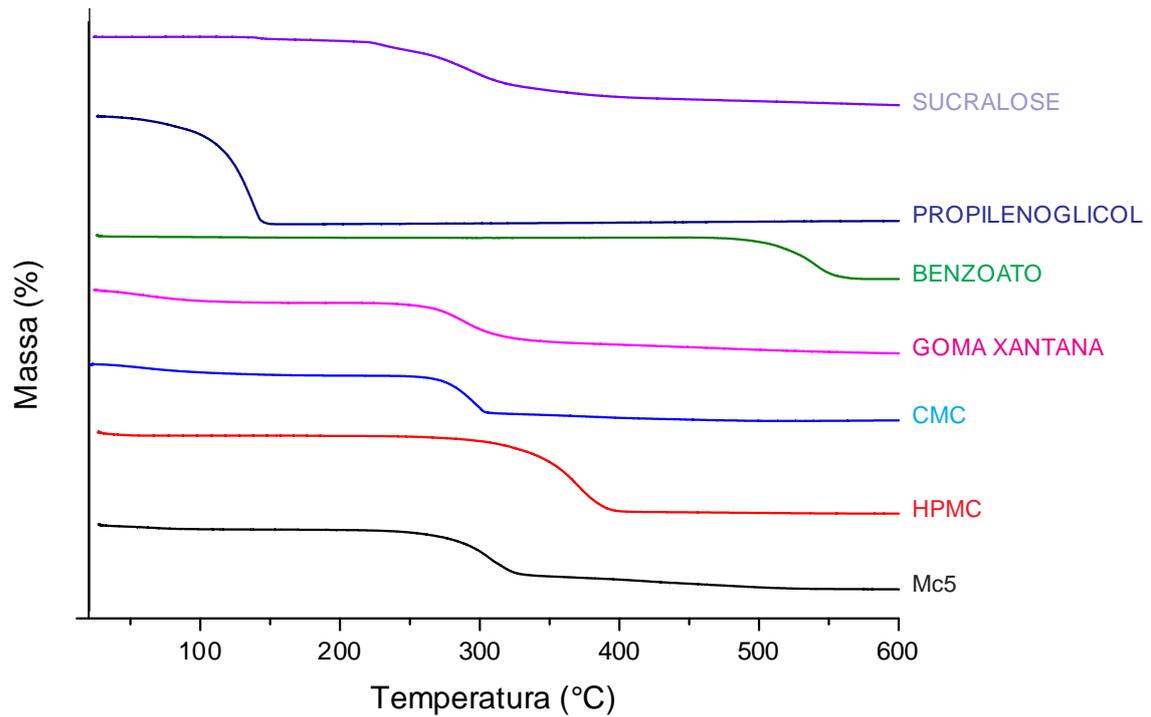
Tabela 16 - Valores de T_{onset} , T_{pico} e energia de entalpia (J/g) do PZQ, Mc5 e misturas binárias.

Amostras	T_{onset}	T_{pico}	ΔH (J/g)
PZQ	138,91	144,9	136,70
Mc5	140,09	134,62	72,49
Mc5:HPMC	133,23	144,9	5,57
Mc5:CMC	134,50	138,68	26,93
Mc5:GOMA	134,58	138,58	25,61
Mc5:BENZOATO	134,47	138,48	17,14
Mc5:PROPILENOGLICOL	146,23	151,52	95,72
Mc5:SUCRALOSE	140,46	144,79	57,15

Fonte: Dados da pesquisa.

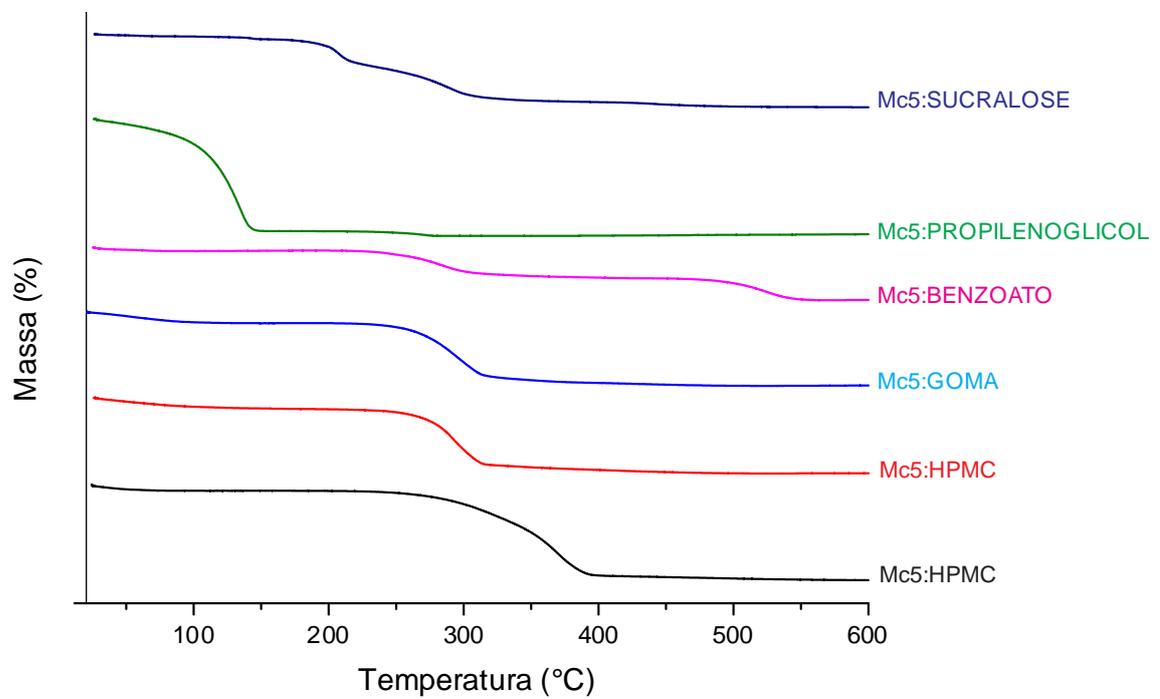
De acordo com a literatura, os parâmetros avaliados para garantir a compatibilidade, T_{onset} e ponto de fusão do fármaco, devem estar próximos ao das substâncias isoladas. Por se tratar de uma mistura binária, espera-se que a energia de entalpia seja reduzida à metade ou, próximo a esta. De acordo com os resultados obtidos, é possível sugerir que houve uma discreta alteração do ponto de fusão, comparado com as substâncias isoladas. Com a finalidade de complementar os resultados obtidos pela técnica de DSC, pode-se fazer uso das técnicas termogravimétrica das amostras isoladas e misturas binárias, Figuras 47 e 48, como também análises espectroscópicas na região do infravermelho para melhor compreensão dos eventos ocorrido (MATOS, 2013).

Figura 47 - Curvas de TG do Mc5 e excipientes isolados.



Fontes: Dados da pesquisa.

Figura 48 - Curvas de TG das misturas binárias



Fontes: Dados da pesquisa.

Com base nos resultados apresentados pela termogravimetria, analisando os eventos térmicos de decomposição das amostras isoladas e das misturas binárias, é possível observar que houve uma pequena antecipação de decomposição térmica nas misturas binárias, contudo, não conclusivo se seria uma situação de incompatibilidade entre o Mc5 e os excipientes selecionados.

4.4.2 Pré-Formulação

4.4.2.1 Escolha Da Concentração Do Princípio Ativo (Praziquantel)

Para o desenvolvimento farmacotécnico de uma formulação líquida, no caso, suspensão oral líquida de praziquantel foi realizado um levantamento bibliográfico e consulta a base de dados do DATASUS (2016) para análise de dados estatísticos sobre a faixa etária de casos confirmados de esquistossomose registrados (Tabela 17).

Tabela 17 - Casos confirmados de esquistossomose, por faixa etária segundo região de notificação.

Região de notificação	> 1 ano	1-4	5-9	10-14	15-19	20-59	60 - + 80
Norte	11	7	12	26	31	563	99
Nordeste	405	449	2.415	4.930	4.879	28.480	4.206
Sudeste	909	1.030	5.059	10.335	10.118	61.699	7.239
Sul	2	15	73	151	136	753	73
Centro-Oeste	6	8	16	45	53	440	60
TOTAL	1.333	1.509	7.575	15.487	15.217	91.935	11.667

Fonte: DATASUS, 2017.

Dentre a faixa pediátrica de classificação, observa-se um maior índice de casos confirmados de esquistossomose na faixa de 10-14 (15.487). Em estudos realizados por Ross e colaboradores (2017) observaram em ensaios farmacocinéticos que a indicação posológica pediátrica do PZQ deve ser superior à 60mg/Kg, um pouco superior ao estabelecido pela OMS, Malhado e colaboradores (2016) em que a dose recomendada é de 40mg/Kg.

A obtenção de formas farmacêuticas líquida proporciona uma maior flexibilidade de dose posológica, podendo atender a ambas as concentrações, além de ser preferencial para a administração do público alvo. De acordo com Valente e colaboradores (2014) crianças na faixa de 10 a 14 anos possuem um média de peso de 40 Kg, nesse cenário, uma criança com 40 Kg precisaria da administração de 1.200mg (40mg/Kg) ou 2.400mg (60mg/Kg) em dose única, Tabela 18.

Tabela 18 - Determinação da dose com base na área de superfície corporal (BSA).

Peso (kg)	Idade	Área de superfície corporal (m ²)	Porcentagem da dose aproximada do adulto (%)
3	Recém-nascido	0,20	12
6	3 meses	0,30	18
10	1 ano	0,45	28
20	5,5 anos	0,80	48
30	9 anos	1,00	60
40	12 anos	1,30	78
50	14 anos	1,50	90
60	Adulto	1,70	102
70	Adulto	1,76	103

Fonte: Valente, 2014.

Optou-se pelo desenvolvimento da suspensão oral líquida com 100mg de fármaco por mL, no qual seria administrado a criança 12 a 24mL da formulação, tratando-se da média da faixa etária, mas podendo abranger demais concentrações pra faixas etárias menores, o que hoje, não tem disponível no mercado. Atendendo, dessa forma, uma ampla variedade de peso, necessitando apenas de um copo dosador ou seringa, e o fraco contendo o praziquantel (embalagem primária) não distanciando das especificações usuais de medicamentos líquidos destinados ao público pediátrico.

4.4.3 Obtenção dos Lotes de Bancada

Os excipientes utilizados na formulação, bem como sua função, estão expressos na Tabela 19.

Tabela 19 - Excipientes utilizados nas formulações

Excipiente	Função
Carboximetilcelulose Sódica (CMC-Na)	Agente Suspensor
Hidroxiopropilmetilcelulose (HPMC)	Agente Suspensor
Goma Xantana	Agente Suspensor
Sucralose	Edulcorante
Benzoato de Sódio	Conservante
Propilenoglicol	Agente molhante
Água	Veículo

Fonte: Dados da pesquisa.

Para desenvolvimento de uma suspensão estável fisicamente e quimicamente é necessário avaliar a influência de diferentes polímeros e suas respectivas características iônicas com os demais constituintes da formulação. Através de revisão da literatura, e produtos que já estão disponíveis no mercado, foram selecionados três polímeros, para ação de agente suspensor, dois polímeros sintéticos, CMC (aniônico) e HPMC (não-ionico), e um natural, a Goma Xantana (aniônico). Estas concentrações foram escolhidas após ensaios preliminares utilizando concentrações de 0,1 a 1% de cada polímero.

4.4.4 Controle de Qualidade Físico-Químico e Estabilidade Preliminar da Forma Farmacêutica Líquida

Estudos demonstram que os ensaios de estabilidade de formulações líquidas representam uma etapa crucial no desenvolvimento destas formulações, sendo responsáveis pela determinação de possíveis produtos de degradação em decorrência do meio aquoso. Além de ser determinante para aspectos como seleção de embalagem, transporte e armazenamento da forma farmacêutica (BRASIL, 2005; ALVES, 2014).

Os resultados de estabilidade preliminar realizados nas formulações obtidas no presente estudo, podem ser analisados através dos ensaios de controle de qualidade físico-químicos descritos a seguir.

4.4.4.1 Características Organolépticas

Todas as formulações apresentaram-se turvas e com coloração esbranquiçada devido ao material suspenso, com odor característico e formação de precipitado, quando em repouso, com exceção do Lote 05 que não apresentou formação de sedimento.

4.4.4.2 pH

O pH é um dos ensaios de controle de qualidade físico-químicos determinante, para desenvolvimento de formulações líquidas, pois através da sua análise, é possível avaliar a velocidade de hidrólise do fármaco e a estabilidade da formulação. Os lotes obtidos apresentaram o pH na faixa de 10,46 a 11,12, conforme apresentado na Tabela 20, com características básicas.

Tabela 20 - pH das formulações

	0	1	2	3	7	10
L01	10,66 ± 0,1	10,61 ± 0,1	10,60 ± 0,1	10,58 ± 0,1	10,45 ± 0,1	10,38 ± 0,1
L02	10,53 ± 0,1	10,54 ± 0,1	10,52 ± 0,1	10,53 ± 0,1	10,45 ± 0,1	10,40 ± 0,1
L03	10,71 ± 0,1	10,74 ± 0,1	10,73 ± 0,1	10,70 ± 0,1	10,45 ± 0,1	10,41 ± 0,1
L04	10,70 ± 0,1	10,73 ± 0,1	10,70 ± 0,1	10,67 ± 0,1	10,50 ± 0,1	10,43 ± 0,1
L05	10,72 ± 0,1	10,71 ± 0,1	10,72 ± 0,1	10,70 ± 0,1	10,50 ± 0,1	10,56 ± 0,1
L06	10,46 ± 0,1	10,50 ± 0,1	10,47 ± 0,1	10,46 ± 0,1	10,42 ± 0,1	10,33 ± 0,1
L07	11,10 ± 0,1	11,02 ± 0,1	11,01 ± 0,1	10,97 ± 0,1	10,83 ± 0,1	10,43 ± 0,1
L08	11,12 ± 0,1	11,10 ± 0,1	11,08 ± 0,1	11,09 ± 0,1	10,76 ± 0,1	10,24 ± 0,1

Fonte: Dados da pesquisa.

Para obtenção de maiores dados referente a estabilidade do fármaco em meio aquoso e possíveis reações de hidrólise básica, são necessários ensaios de estabilidade para definição do pH ótimo da formulação. O pH encontrado corresponde ao pH característico do HDL-CaAl, meio reacional ao qual proporciona a formação da sua estrutura lamelar (HAVLÍKOVÁ, ŠATÍNSKÝ and SOLICH, 2016).

4.4.4.3 Potencial Zeta

A principal característica de uma suspensão farmacêutica é a sua estabilidade, para esta avaliação, um dos ensaios físicos realizados nessa formulação é o potencial zeta. O potencial zeta está relacionado às forças de atração e repulsão entre partículas suspensas, sendo indicativa de sistema floculado ou defloculado. Esse parâmetro é influenciado pelas mudanças na interface da partícula com o meio dispersante, através da dissociação de grupos funcionais na superfície da partícula ou da adsorção de espécies iônicas presentes no meio aquoso de dispersão. As suspensões floculadas são fisicamente mais estáveis, pois formam sedimentos frouxos e de fácil redispersão (SOUZA, 2011; PANDEY et.al., 2019).

De acordo com dados da literatura, valores de potencial zeta entre -30 e +30 mV indicam que as partículas em suspensão podem interagir, levando a formação de um sistema floculado (Martins, 2011; PANDEY et.al., 2019).

Observa-se que todas as suspensões apresentaram valores negativos, mostrando que as forças de repulsão estão predominando frente às de atração. Essa particularidade é desejada para suspensões farmacêuticas, por evitar a formação de agregados, além de demonstrar a estabilidade das formulações.

De acordo com os resultados obtidos, Tabela 21, nos lotes 01 e 02, é possível observar que ambos apresentaram valores de potencial zeta próximo a 0, -2,86 e -2,72, respectivamente, essa região é conhecida como ponto isoelétrico.

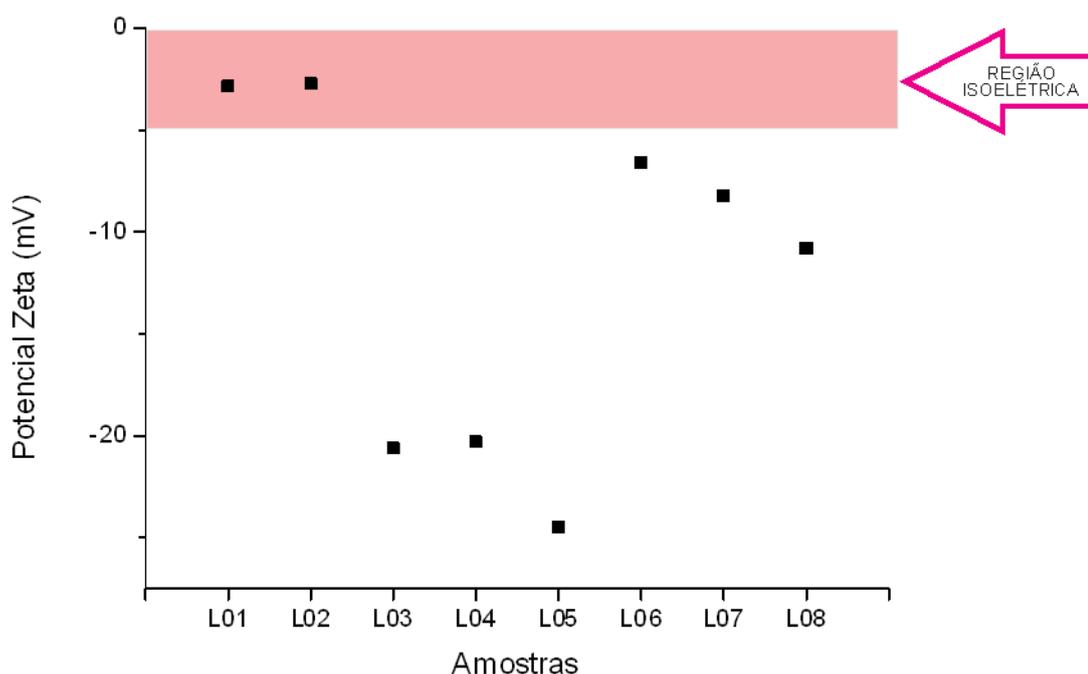
Tabela 21 - Potencial zeta (média (mV) \pm DP) obtido para as suspensões de PZQ.

AMOSTRAS	Diluição da Amostra 1:20
	POTENCIAL ZETA (mV)* \pm DP
LOTE 1	-2,86 \pm 1,02
LOTE 2	-2,72 \pm 0,30
LOTE 3	-20,6 \pm 1,08
LOTE 4	-20,3 \pm 2,31
LOTE 5	-24,53 \pm 1,76
LOTE 6	-6,59 \pm 0,85
LOTE 7	-8,23 \pm 0,35
LOTE 8	-10,8 \pm 0,20

Fonte: Dados da pesquisa.

O ponto isoelétrico da suspensão representa a situação na qual a suspensão atinge sua máxima instabilidade, ou seja, próximo ao 0, praticamente desprovida de carga com tendência a aglomeração e precipitação rápida. De acordo com a Figura 49, é possível observar que os lotes 01 e 02 estão nessa região, sendo classificadas como defloculadas, com consequência formação de *caking*.

Figura 49 - Gráfico do potencial zeta (mV) versus lotes de formulação.



Fonte: Dados da pesquisa.

Os lotes 06, 07 e 08 apresentam potencial zeta próximo a região isoelétrica, contudo, encontram-se dentro da faixa considerada ideal para estabilidade de uma suspensão. Os lotes 03, 04 e 05 possuem potencial zeta considerados ótimos, o que proporciona estabilidade à suspensão, e caracteriza um sistema floculado. Esses resultados são confirmados a partir da análise do volume de sedimento versus potencial zeta, discutido mais adiante.

Correlacionando os resultados de potencial zeta com os polímeros utilizados, Vasconcelos e colaboradores (2004) reportaram em seus estudos o comportamento de CMC-Na e HPMC relativos a característica iônica dos polímeros. Segundo eles, os polímeros aniônicos atuam por interações eletrostáticas e estéricas, já os polímeros não-iônicos atuam através de interações estéricas. Podemos observar que os lotes obtidos com CMC-Na e Goma Xantana são sugestivos de estabilidade da suspensão ($\text{pH} \pm 10$). Esses polímeros são

classificados como aniônicos, ou seja, quando adsorvidos a superfície da partícula, confere carga a está, e dependendo do equilíbrio entre forças de atração e repulsão, pode ocorrer a floculação (TAGLIARI, 2008; VENTURA, 2011).

A interação entre os polímeros aniônicos e o fármaco, pode ser explicada através do estudo realizado por Cordeiro (2017), no qual através do mapa de potencial eletrostático do PZQ, foi possível identificar duas regiões eletrostáticas, uma com valores negativos, na qual é susceptível a ataques eletrofílicos e outra região positiva, característica de ataques nucleofílicos, dessa forma, sugere-se a interação com os polímeros aniônicos através dessa regiões eletrostáticas.

O HPMC é um polímero não iônico, que atua diminuindo a tensão superficial através do aumento do número de segmentos do polímero adsorvidos na interface do meio. Este polímero pode formar agregados em decorrência de seus grupos metila, através de interações hidrofóbicas na interface da partícula, ocasionando a precipitação destas e formação de *caking*, corroborando com os resultados obtidos. Tagliari (2008) obteve resultados semelhantes com suspensões de hidroclorotiazida (HCTZ) e HPMC (0,8%), na qual o potencial zeta da formulação foi praticamente nula, decorrente da ausência de cargas elétricas tanto do polímero como da partícula, causando a formação de *caking* nas formulações.

4.4.4.4 Volume de Sedimentação

O parâmetro de volume de sedimentação reflete a estabilidade física de suspensões, pois revela o grau de floculação e fornece indícios da velocidade de sedimentação da formulação (VENTURA, 2011).

A sedimentação, nas formulações de suspensão, devem ocorrer de forma que o sistema permaneça homogêneo, para que o paciente consiga fazer a administração de uma dose precisa do fármaco. Contudo, não pode ser muito lenta ao ponto de ocasionar a formação de um sedimento compacto (LACHMAN et al., 2001; VENTURA, 2011).

Amostras das suspensões de PZQ, foram acondicionadas em proveta de vidro de 10mL, e deixadas em repouso, sendo observado seu volume de sedimentação. Após preparo da formulação durante 15 e 30 minutos até 10 dias, na Figura 50 observa-se o acompanhamento da sedimentação das formulações.

Figura 50 - Acompanhamento do volume de sedimentação das suspensões de PZQ



DIA 1

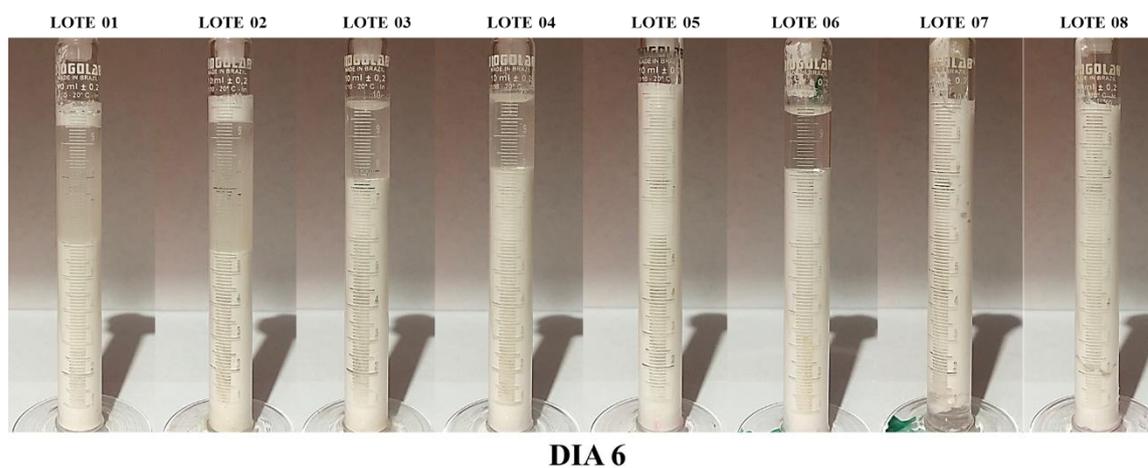
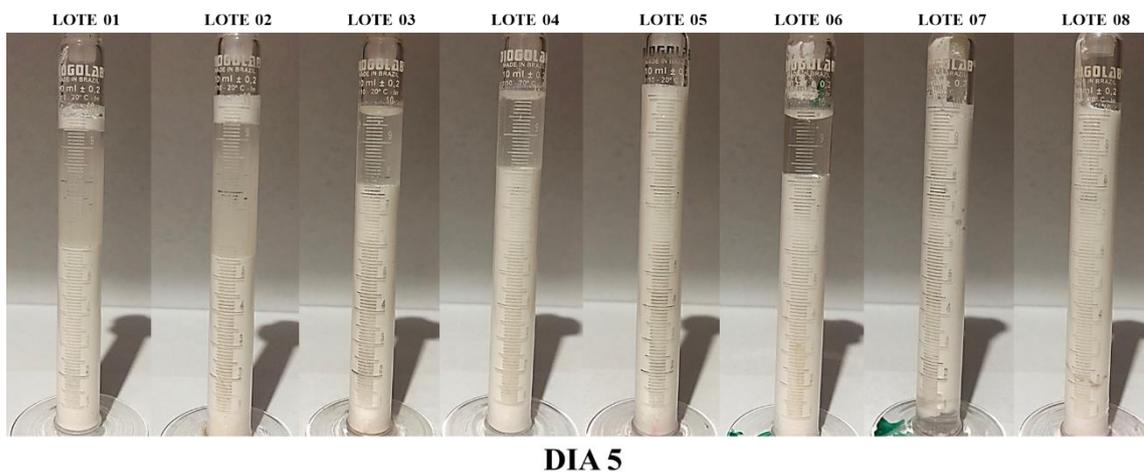
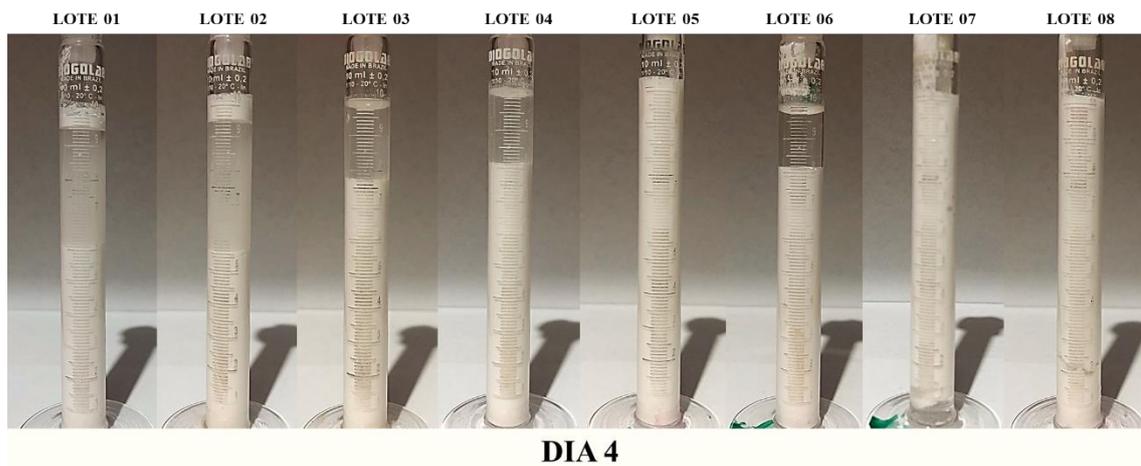


DIA 2

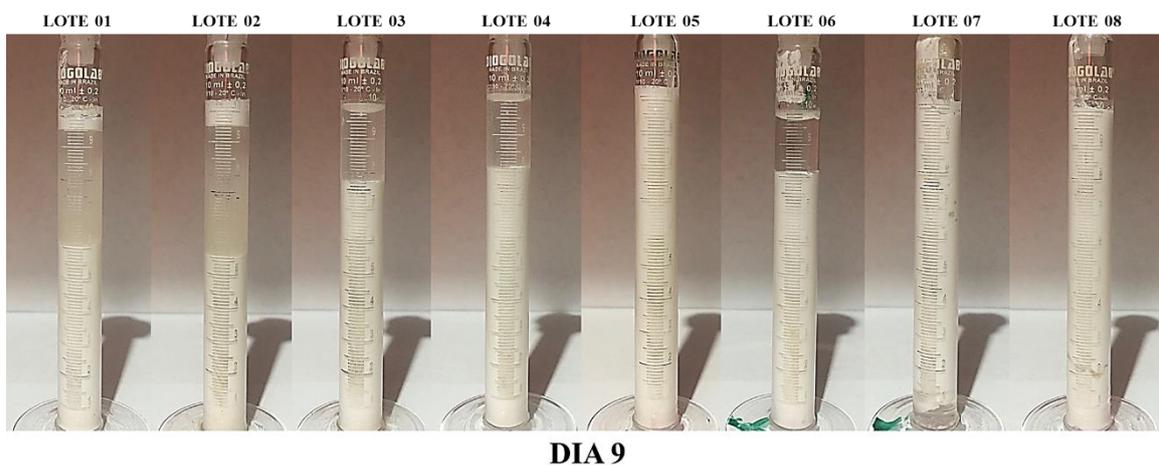
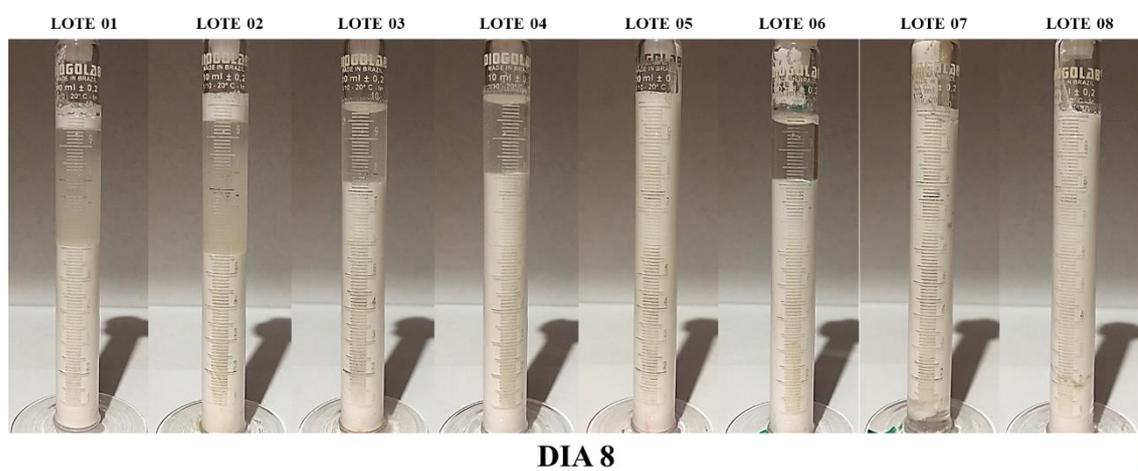
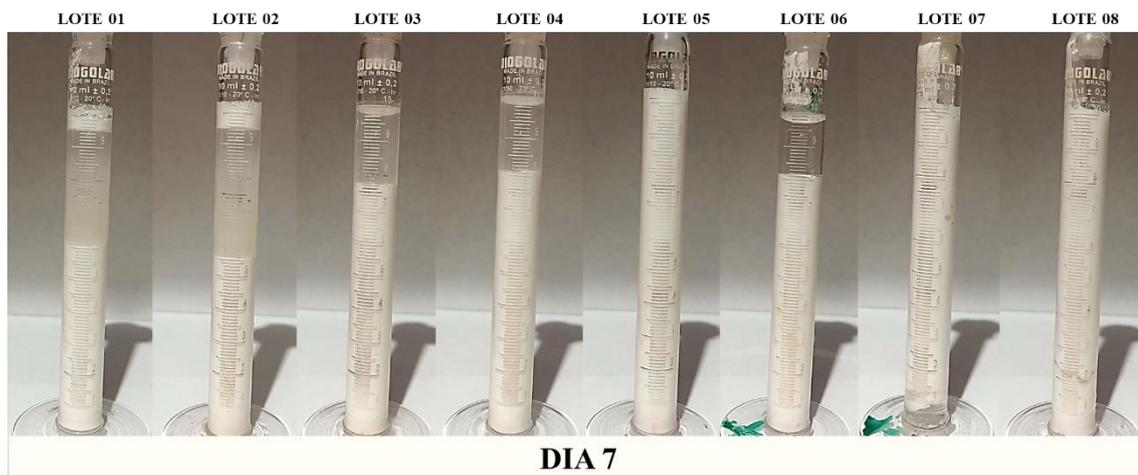


DIA 3

Continuação da Figura 50.



Continuação da Figura 50.



Continuação da Figura 50.



DIA 10

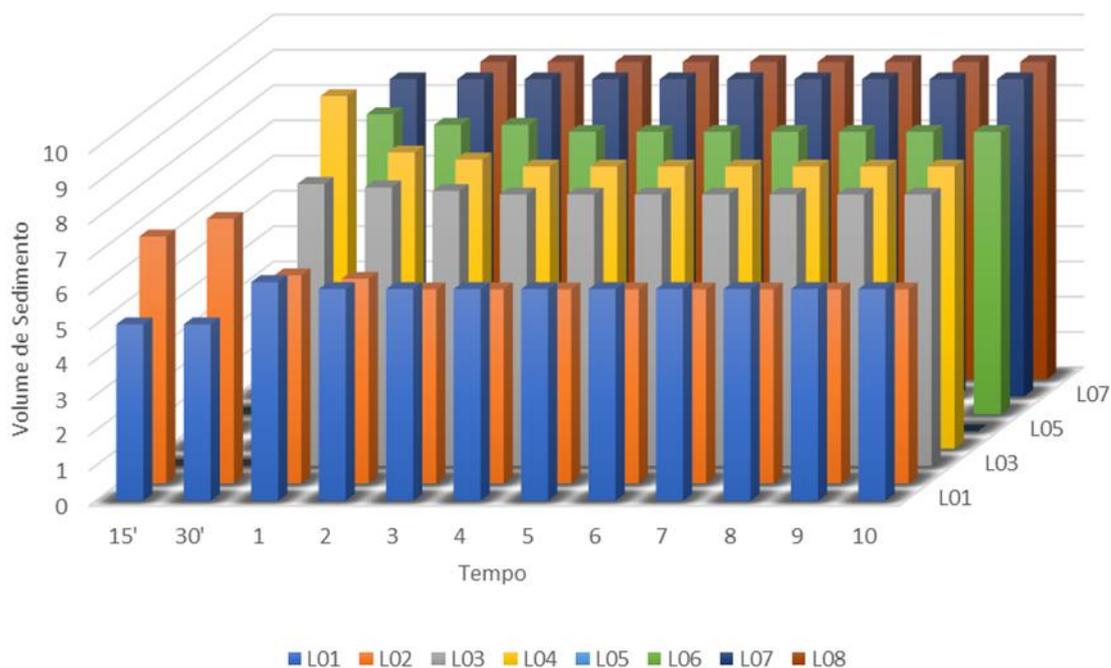
Legenda: **LOTE 01** - HPMC 0,6%; **LOTE 02** - HPMC 0,8%; **LOTE 03** - CMC 0,4%; **LOTE 04** - CMC 0,6%; **LOTE 05** - CMC 0,8%; **LOTE 06** - GOMA XANTANA 0,1%; **LOTE 07** - GOMA XANTANA 0,3%; **LOTE 08** - GOMA XANTANA 0,5%.

Fonte: Dados da Pesquisa.

Na Figura 51, é possível analisar o gráfico do volume de sedimentação médio em função do tempo. Os resultados para o volume de sedimentação foram expressos pela relação entre o volume do sedimento (V_S) no 10º dia e o volume inicial da suspensão (V_0).

Apenas os lotes 01 e 02 apresentaram sedimentação nos tempos 15' e 30', não apresentando condições estáveis para administração da dose do medicamento pelo paciente, com elevada probabilidade de dose imprecisa/incorreta. Os lotes 08 apresentou uma instabilidade (separação de fases) na região central da proveta, equivalente a aproximadamente 1 mL, a partir do segundo dia, com a presença de duas fases, uma aquosa e outra correspondente as partículas sólidas da formulação. O lote 05 apresentou uma suspensão homogênea, não apresentando sedimentação, contudo essa característica não é ideal, visto que associado ao parâmetro de viscosidade, a amostra encontra-se com elevada viscosidade, o que diminui a velocidade de sedimentação, porém, dificulta a retirada da formulação do recipiente. Entre o 5º e o 10º dia, não houve mudanças no volume de sedimentação, mantendo-se constante.

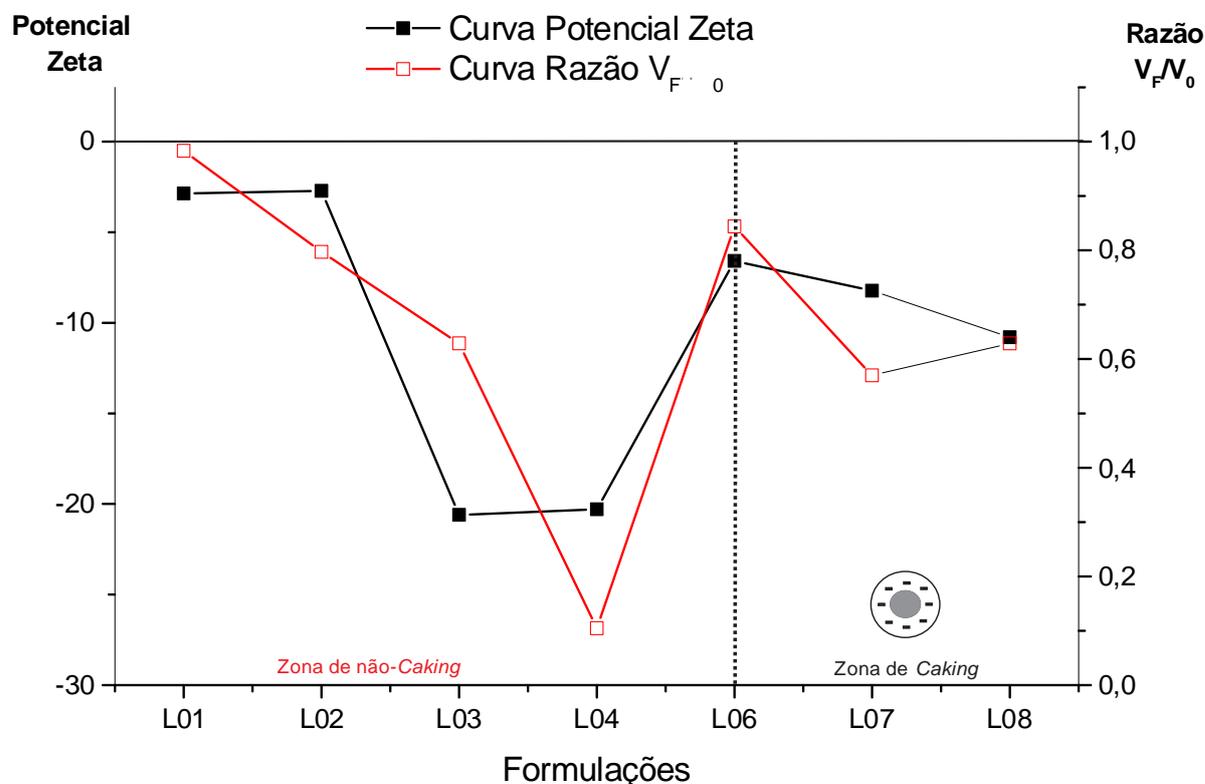
Figura 51 - Gráfico do volume de sedimentação médio em função do tempo para as suspensões de PZQ.



Fonte: Dados da pesquisa.

Com a determinação do volume de sedimentação e do potencial zeta, é possível a obtenção do diagrama de *caking*, Figura 52. Através do diagrama é possível observar as formulações que estão susceptíveis a formação do *caking*, como os lotes 01 e 02 que estão com uma alta carga positiva (potencial zeta elevado), e os lotes 06, 07 e 08 que estão com uma alta carga negativa, característica de uma inversão de cargas da partícula, favorecendo a precipitação e formação de material compacto. Já os lotes 03 e 04 estão na região do diagrama relacionada a formação de uma suspensão floculada, ou seja, estável e desejada para formulação proposta. O lote 5 não foi expresso no diagrama pois apresentou sedimento compacto e irredispersível.

Figura 52 - Diagrama de caking obtido através das formulações, volume de sedimentação e potencial zeta.



Legenda: **LOTE 01** - HPMC 0,6%; **LOTE 02** - HPMC 0,8%; **LOTE 03** - CMC 0,4%; **LOTE 04** - CMC 0,6%; **LOTE 06** - GOMA XANTANA 0,1%; **LOTE 07** - GOMA XANTANA 0,3%; **LOTE 08** - GOMA XANTANA 0,5%.

Fonte: Dados da pesquisa.

4.4.4.5 Redispersibilidade

Para determinação da dose, um fator crucial da suspensão é a redispersibilidade, uma vez que a característica da suspensão é esta homogênea no momento da administração. A técnica utilizada foi a descrita por Martins (2011), na qual são realizadas inversões de 180° para análise da uniformidade da formulação. De acordo com essa técnica, as suspensões devem se apresentar homogênea em até 30 inversões. Quando o número de inversões ultrapassa as 30 vezes, a amostra deve ser agitada vigorosamente, e o resultado descrito como “Vg”. Se após agitação a amostra ainda permanecer com sedimento, o resultado deve ser computado como “caking”.

A redispersibilidade foi avaliada em dois momentos, após 2 dias e após 10 dias da obtenção das formulações, os resultados estão expressos na Tabela 22.

Tabela 22 - Ensaio de redispersão das suspensões desenvolvidas.

Amostras	Inversões	
	48HS	10 DIAS
LOTE 01	09	15
LOTE 02	11	21
LOTE 03	25	“Vg”
LOTE 04	“Vg”	“Vg”
LOTE 05	-	-
LOTE 06	22	28
LOTE 07	“Vg”	“Vg”
LOTE 08	“Vg”	“Vg”

*Vg = Agitação Vigorosa (5 segundos).

Fonte: Dados da pesquisa.

De acordo com os resultados obtidos, observa-se que os lotes que apresentam maior concentração de agente suspensor necessitam de agitação vigorosa (Vg) por um tempo de 5 segundos. O lote 05 (CMC 0,8%), devido à sua elevada viscosidade, não foi possível a sua redispersão, mesmo após agitação vigorosa pelo tempo determinado. Após 2 dias os lotes 04, 07 e 08 já apresentam a necessidade de agitação vigorosa, enquanto que os lotes 01 e 02, 03 e 06 através das inversões é possível obter uma suspensão homogênea. Após 10 dias, apenas os lotes 01 e 02 foram re-dispersados com apenas inversões, as demais amostras necessitaram de agitação vigorosa, mas com o tempo de 5 segundos, foi possível a obtenção de ressuspensões homogêneas.

Deve-se ressaltar que, as condições do ensaio de redispersibilidade não são as mesmas daquelas encontradas pelo paciente no momento da administração do fármaco, já que a agitação vigorosa pode variar enquanto intensidade e tempo de duração. No entanto, seus resultados são úteis na fase de desenvolvimento dessa forma farmacêutica (LACHMAN et al., 2001).

Nos estudos elaborados por Duro e colaboradores (1998) a utilização de polímeros, para obtenção de suspensões, em quantidades superiores às necessárias para formação de uma monocamada envolta da partícula, acarreta na dificuldade de redispersão dessa formulação. Tal

fenômeno pode ser explicado por causa do entrelaçamento das cadeias do polímero com as partículas do IFA, dificultando a redispersão. Duro e colaboradores ainda reportam que, quanto maior a concentração de CMC-Na na formulação, maior será a interação deste polímero com as partículas do fármaco, com conseqüente difícil redispersão, corroborando com os resultados encontrados no presente estudo para o lote 05.

4.4.4.6 Viscosidade

Os valores encontrados para a viscosidade das formulações podem ser observados na Tabela 23.

Tabela 23 - Viscosidade das suspensões de PZQ, medidas à 30 rpm.

	L01	L02	L03	L04	L05	L06	L07	L08
Viscosidade (cP)	105,3	135,0	395,6	535,9	950,1	975,6	1350,1	2145,2

Fonte: Dados da pesquisa.

Apesar da viscosidade não ser um parâmetro que possua uma especificação determinada, é necessário buscar um valor que atenda às necessidades da formulação, quanto a sedimentação, do paciente, quanto a administração e permita a padronização do processo de produção da suspensão em escala industrial (D'AMORE, 2018).

Os valores de viscosidade obtidos no presente trabalho complementam os resultados obtidos através do potencial zeta, volume de sedimentação e redispersibilidade, descritos anteriormente.

Os lotes 01 e 02 apresentaram menor viscosidade, estes foram obtidos com o HPMC, 0,6 e 0,8%, respectivamente. As concentrações utilizadas não foram capazes de deixar as partículas do IFA dispersas no meio, causando a precipitação e formação de *caking*.

Tagliari (2008) obteve suspensões de hidroclorotiazida utilizando como agente suspensores o HPMC (0,6 e 0,8%) e CMC (0,4 e 0,6%), as formulações desenvolvidas com o CMC apresentaram viscosidade superior quando comparadas as formulações obtidas a partir do HPMC. Fato este, relacionado, ao peso molecular do polímero e capacidade de formar uma malha polimérica, responsável por deixar as partículas suspensas no meio e interação com a superfície do fármaco.

Os lotes 03, 04 obtidos a partir do CMC, apresentaram boa viscosidade, com exceção do lote 05, cuja concentração de CMC foi de 0,8%. Este último, apresentou, no ensaio de redispersibilidade a formação de material compacto, inviabilizando a redispersão do sistema.

O lote 06, obtido a partir da Goma Xantana, apresentou baixa viscosidade, correlacionando com o parâmetro do potencial zeta, essa suspensão mostra instabilidade entre as partículas com consequente formação de *caking*. Os lotes 07 e 08, obtidos com este mesmo polímero, nas concentrações de 0,3 e 0,5%, respectivamente, apresentaram elevada viscosidade. Acarretando na formação de precipitados compactos e agitação vigorosa para completa redispersão.

De acordo com resultados obtidos, foram avaliadas como promissoras, os lotes 01, 02, 03 e 04. Sendo os lotes escolhidos para obtenção de quantidades superiores a 50mL para realização de ensaios complementares, através da análise do comportamento reológico.

4.4.5 Desenvolvimento De Metodologia De Doseamento para a Forma Farmacêutica

Para doseamento do IFA na forma farmacêutica foi utilizada a mesma metodologia que fora aplicada no doseamento do PZQ no sistema, multicomponentes e dispersões sólidas. De acordo com os dados obtidos através da curva analítica, foi realizado o doseamento do fármaco presente na forma farmacêutica em estudo. Os resultados podem ser observados na Tabela 24.

Tabela 24 - Doseamento do PZQ na forma farmacêutica por espectrofotometria

AMOSTRA	[] TEÓRICA ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	[] CALCULADA ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	% DE PZQ NAS SUSPENSÕES
Lote 01	270	278,48	103,14
Lote 02	270	282,96	104,80
Lote 03	270	274,00	101,48
Lote 04	270	282,96	104,80
Lote 05	270	265,05	98,16
Lote 06	270	260,57	96,50
Lote 07	270	260,57	96,50
Lote 08	270	251,61	93,19

Fonte: Dados da pesquisa.

De acordo com os resultados apresentados, evidencia-se um doseamento do fármaco na faixa de 93 a 105%. Tomando como base, a forma farmacêutica sólida do IFA, segundo as especificações da Farmacopeia Brasileira (5ª Edição), estes devem conter no mínimo, 90% e, no máximo, 110% da concentração declarada do fármaco na formulação. Na metodologia proposta para doseamento do PZQ nas suspensões obtidas, pode-se encontrar concentrações do mesmo dentro das especificações farmacopéicas. Contudo, se faz necessário, a co-validação da metodologia de doseamento do IFA na forma farmacêutica líquida, com objetivo de verificar a seletividade do método frente à presença do PVP e HDL nos multicomponentes, para assegurar a confiabilidade dos resultados obtidos.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

- A síntese do carreador, HDL-CaAl, foi obtida com êxito, sendo possível a sua utilização para incremento de solubilidade do PZQ, conforme já reportado em experimentos prévios de Timóteo (2018), sendo o sistema HDL-CaAl:PZQ tomado como parâmetro para desenvolvimento de um multicomponente, objetivando aumentar a solubilidade do fármaco.
 - Foram obtidos os multicomponentes a partir do HDL-CaAl, PVP e fármaco. Sendo obtidas, também, dispersões sólidas a partir do PVP e PZQ. Os multicomponentes e dispersões sólidas foram obtidas pelo método de malaxagem e co-evaporação, sendo, esta última, a que apresentou, de acordo com o ensaio de solubilidade, maiores concentrações do IFA em meio aquoso.
 - De acordo com o ensaio de solubilidade o Mc5 apresentou resultados significativos, sendo escolhido, também, por apresentar o dobro de fármaco em sua composição. O HDL e o PVP atuaram de forma sinérgica no incremento de solubilidade destas amostras, quando comparados ao Sistema 4 e as dispersões sólidas.
 - Através da técnica de IV foi possível observar redução e sobreposição de bandas características do fármaco quando comparado ao Mc5, sendo os resultados sugestivos de interação do fármaco com o HDL e o PVP. Contudo, são necessários estudos complementares, através da Ressonância Magnética Nuclear (RMN), a fim de elucidar as interações presentes entre essas moléculas.
 - O perfil termogravimétrico do Mc5 apresentou o maior pico de fusão dentre as amostras de multicomponentes, contudo, foi constatada uma diminuição da entalpia envolvida neste evento, revelando modificações na sua natureza cristalina. Na difração de raio-X, o Mc5, que possui o dobro de fármaco em sua composição, apresentou algumas reflexões típicas do PZQ.
 - Após as caracterizações, foram realizados os ensaios de dissolução, para acompanhar o perfil de liberação e taxa de dissolução do fármaco. Diante dos resultados, foi possível
-

evidenciar que Mc5 é o mais promissor ao desenvolvimento da formulação, corroborando com os dados da caracterização.

- Para obtenção da forma farmacêutica líquida – suspensão - foram selecionados três polímeros, com ação de agente suspensor, dois polímeros sintéticos, CMC (aniônico) e HPMC (não-iônico), e um natural, a Goma Xantana (aniônico).
- O Mc5 e os excipientes isolados, bem como suas misturas quaternárias, foram submetidas as técnicas de DSC e TG. As curvas de DSC são sugestivos de compatibilidade, contudo se faz necessário aplicação de técnicas adicionais, como espectroscopia da região de infravermelho, para elucidação do deslocamento discreto do ponto de fusão do IFA, apresentados nas amostras em análises.
- A dosagem da forma farmacêutica selecionada foi de 100mg/m, que viabiliza uma maior flexibilidade de dose posológica, podendo ser alcançadas outras dosagens a depender da terapia necessária (carga parasitária). Sendo obtidos 8 lotes de bancada. Os lotes 01 e 02 com HPMC, lotes 03, 04 e 05 com o CMC e os lotes 06, 07 e 08 com a Goma Xantana. Sendo submetidos ao doseamento do IFA na forma farmacêutica e aos controles de qualidade.
- A metodologia utilizada para doseamento do IFA na forma farmacêutica foi a mesma aplicada no doseamento do PZQ nos multicomponentes. Evidenciou-se um doseamento do fármaco na faixa de 93 a 105%, estando dentro das especificações da Farmacopeia Brasileira (5ª Edição), para a forma farmacêutica sólida do IFA, no mínimo, 90% e, no máximo, 110% da concentração declarada do fármaco na formulação.
- Em relação a estabilidade preliminar, tomando como base os resultados dos controles de qualidade físico-químicos, durante o período de 10 dias, todos os lotes apresentaram coloração esbranquiçada e odor característico. As formulações obtiveram pH básico, variando entre 10 – 11. Esse pH é característico do HDL-CaAl.

- Os lotes 01, 02, 03 e 04, obtidos com HPMC e CMC-Na, respectivamente, apresentaram resultados satisfatórios em relação ao pH, potencial zeta, volume de sedimentação, redispersibilidade e viscosidade, sendo sugestivos de estabilidade para a suspensão farmacêutica. Vale ressaltar que a maioria das formulações de suspensões farmacêuticas, hoje, no mercado são obtidas a partir desse polímero.

5.1 PERSPECTIVAS

Como perspectivas para o projeto, propõe-se:

- Realizar estudos de correlação espectral dos IV e Ressonância Magnética Nuclear de ^1H do Sistemas 4 e multicomponentes obtidos, para elucidar melhor as interações ocorridas entre as moléculas;
 - Realizar estudos de análise elementar, para comprovação dos valores obtidos de doseamento para o IFA nos multicomponentes e Sistema 4;
 - Validar o método de doseamento do IFA na forma farmacêutica líquida (suspensão);
 - Realizar estudos de espectroscopia de absorção na região de infravermelho (IV) FTIR para análise complementar do estudo de compatibilidade fármaco-excipiente da formulação.
 - Otimizar obtenção da forma farmacêutica suspensão, obtida;
 - Realizar comportamento reológico da forma farmacêutica para classificar seu comportamento em relação à reologia (pseudoplástico ou plástico), informações cruciais para transposição de escala;
 - Realizar estudo de estabilidade acelerada de acordo com RE N° 1, de 29 de Julho de 2005 (ANVISA), em câmara de estabilidade qualificada.
-

REFERÊNCIAS

- AGUILERA, C.S.B. Desenvolvimento de sistema de liberação prolongada do antirretroviral zidovudina a partir de hidróxido duplo lamelar. 2016. 88f. **Dissertação** - Universidade Federal de Pernambuco, Recife. 2016.
- ALBERS, A.P.F.; MELCHIADES, F.G.; MACHADO, R.; BALDO, J.B.; BOSCHI, A.O. Um método simples de caracterização de argilominerais por difração de raios X. **Cerâmica**, v.48, n.1, p. 34-37, 2002.
- ALBONICO, M. et al. Monitoring the efficacy of drugs for neglected tropical diseases controlled by preventive chemotherapy. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 3, p. 229-236, 2015
- ALVES, L.D.S.; LYRA, M.A.M.; ROLIM, L.A.; PRESMICH, G.M.A.; ROLIM-NETO, P.J. Avanços, propriedades e aplicações de dispersões sólidas no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, n. 33, p. 17-25, 2012.
- ALVES, L.D.S. Thuja occidentalis Linn (Cupressaceae): da droga vegetal a forma farmacêutica semissólida para o tratamento do HPV. 2014. 165 f. **Tese**. Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2014.
- ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G., ALLEN JR. L. V. Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 6.ed. São Paulo: **Premier**, 568 p. 2000.
- ARGEMI, X.; HANSMANN, Y.; GAUDART, J.; GILIBERT, A.; CAUMES, E.; JAURÉGUIBERRY, S.; MEYER, N. Comment on “Effect of Artemisia annua and Artemisia afra tea infusions on schistosomiasis in a large clinical trial”. **Phytomedicine**, v. 121, n.1, p. 23-34, 2018.
- AULTON, M. E. Delineamento de Formas Farmacêuticas. **Editora: Artmed**. Edição: 2ª. Porto Alegre, 2005.
- BARBOSA, C.S.; GOMES, E.C.S.; CAMPOS, J.V.; OLIVEIRA, F.J.M.; MESQUITA, M.C.S.; OLEIVEIRA, E.C.A.; DOMINGUES, A.L.C. Morbidity of mansoni schistosomiasis in Pernambuco—Brazil: Analysis on the temporal evolution of deaths, hospital admissions and severe clinical forms (1999–2014). **Acta Tropica**, v. 164, n.1, p. 10-16, 2016a.
- BARBOSA, L.M.; REIS, E.A.; SANTOS, C.R.A.; COSTA, J.M.; CARMO, T.M.; AMINU, P.T.; PITANGA, T.N.; PONCE-TERASHIMA, R.; BLANK, W.A.; SILVA, L.K.; REIS, M.G.; BLANTON, R.E. Repeated praziquantel treatments remodel the genetic and spatial landscape of schistosomiasis risk and transmission. **International Journal for Parasitology**, v. 46, n.1, p. 343-350, 2016a.
- BARBOSA, C.S.; FAVRE, T.C.; AMARAL, R.S.; PIERI, O.S. Epidemiologia e controle da Esquistossomose mansoni. Schistosoma mansoni e esquistossomose: uma visão multidisciplinar [online]. Rio de Janeiro: **Editora FIOCRUZ**, 2008, pp. 964-1008. ISBN 978-85-7541-370-8.
- BALAN S, et al. Challenges in pediatric drug use: A pharmacist point of view. **Research in Social and Administrative Pharmacy**, v. 13, n.3, p 653–655, 2016.
- BERBER, M.R.; MINAGAWA, K.; KATOH, M.; MORI, T.; TANAKA, M. Nanocomposites of arylpropionic acid drugs based on Mg–Al layered double hydroxide for dissolution enhancement, **Eur. J. Pharm. Sci.** 35 (2008) 354–360.
- BRAAE, U.C.; MAGNUSSEN, P.; NDAWI, B.; HARRISON, W.; LEKULE, F.; JOHASEN, M.S. Effect of repeated mass drug administration with praziquantel and track and treat of taeniosis cases on the prevalence of taeniosis in Taenia solium endemic rural communities of Tanzania. **Acta Tropica**, v. 165, n.1, p. 246-251, 2017.
-

- BRASIL, **Ministério da Saúde**. Glossário-Esquistossomose. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1551. [citado 2010 nov. 1].
- BRASIL, Resolução RE nº 01, de 29 de Julho de 2005. A diretoria colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova o **Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade**. Diário Oficial da União, Brasília, 01 de agosto de 2005.
- BORREGO-SÁNCHEZ, A.; VISERAS, C.; AGUZZI, C.; SAINZ-DIAZ, C.I. Molecular and crystal structure of praziquantel. Spectroscopic properties and crystal polymorphism. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 92, n.1, p. 266-275, 2016.
- BORREGO-SÁNCHEZ, A.; VISERAS, C.; AGUZZI, C.; SAINZ-DIAZ, C.I. Biopharmaceutical improvement of praziquantel by interaction with montmorillonite and sepiolite. **Applied Clay Science**, v. 160, n.1, p. 173-179, 2018.
- BOISSIER, J. et al. Outbreak of urogenital schistosomiasis in Corsica (France): an epidemiological case study. **The Lancet Infectious Diseases**, v.16, n.1, p. 971-979, 2016.
- BUCCI-RECHTWEIG, C. Enhancing the Pediatric Drug Development Framework to Deliver Better Pediatric Therapies Tomorrow. **Clinical Therapeutics**, v. 1, p. 1-13, 2017.
- BUCKLEY, L. A. et al. Challenges and strategies to facilitate formulation development of pediatric drug products: Safety qualification of excipients. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 1, p. 1-7, 2017.
- BUTLER, A.R.; KHAN, S.; FERGUSON, E. A brief history of malaria chemotherapy, **The Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh**, v. 40, n.1, p. 172-177, 2010.
- BURGER, D.M.; VAN RUSSUM, A.M. Improved labelling of antiretrovirals for paediatric use. **Lancet**, v. 3, n.12, p.550-551, 2016.
- CAMPELO, Y.D.M.; MAFUD, A.B.; VÉRAS, L.M.C.; GUIMARÃES, M.A.; YAMAGUCHI, L.F.; LIMA, D.F.; ARCANJO, D.D.R.; KATO, M.J.; MENDONÇA, R.Z.; PINTO, P.L.S.; MASCARENHAS, Y.P.; SILVA, M.P.N.; MORAES, J.M.; EATON, P.; LEITE, J.R.S.A. Synergistic effects of in vitro combinations of pipartine, epiisopiloturine and praziquantel against *Schistosoma mansoni*. **Elsevier Masson France**, v. 88, n.1, p.488-499, 2017.
- CAMPOS, F.S. Desenvolvimento de Hidrogéis de Dextrano contendo Praziquantel. 2009. 72f. Dissertação - Universidade Estadual Paulista, Araraquara. 2009.
- CAMPOS, J.M.; NEVES, L.X.; PAIVA, N.C.N.; CASTRO, R.A.O.; CASE, A.H.; CARNEIRO, C.M.; ANDRADE, M.H.G.; CASTRO-BORGES, W. Understanding global changes of the liver proteome during murine schistosomiasis using a label-free shotgun approach. **Journal of Proteomics**, v.151, n.1, p. 193-203, 2017.
- CARVALHO, L. S. A. et al., Schistosomicidal activity and docking of *Schistosoma mansoni* ATPDase 1 with licoflavone B isolated from *Glycyrrhiza inflata* (Fabaceae). **Experimental Parasitology**, v. 159, p.207-214, 2015.
- CIOLI, D. et al. Schistosomiasis control: praziquantel forever? **Molecular & Biochemical Parasitology**, v.195, p. 23-29, 2014
- CIZMIC, M.; LJUBAS, D.; CURKOVIC, L.; SKORIC, I.; BABIC, S. Kinetics and degradation pathways of photolytic and photocatalyticoxidation of the anthelmintic drug praziquantel. **Journal of Hazardous Materials**, v. 323, n.1, p. 500-512, 2017.
- COELHO, F.C.; CODEÇO, C.T.; CRUZ, O.G.; CAMARGO, S.; BLIMAN, P.A. Praziquantel for schistosomiasis in pregnancy. **Infection**, v.16, n.1, p. 525-526, 2016.
- COHEN, J.P.; STURGEON, G.; COHEN, A. Measuring Progress in Neglected Disease Drug Development. **Clinical Therapeutics**, v.36, n.7, p. 1037-1042, 2014.
-

- CONCEICAO, L.; PERGHER, S. B. C.; MORO, C. C.; OLIVEIRA, L. C. A. Compósitos magnéticos baseados em hidrotalcitas para a remoção de contaminantes aniônicos em água. **Química Nova**, v. 30, n. 5, p. 1077-1081, 2007.
- CONSTANTINO, V.R.L.; HNNAVAIA, T.J. Basic Properties of Mg²⁺, Al³⁺, Layered Double Hydroxides Intercalated by Carbonate, Hydroxide, Chloride, and Sulfate Anions. **Inorganic Chemistry**, v.34, p.883-892, 1995.
- COSTA, S.P.M. Estudo de pré-formulação de um novo agente esquistossomicida 3-(4-cloro-benzil)-5-(4-nitro-benzilideno)-imidazolidina-2,4-diona (LPSF/FZ4). **Dissertação** (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2012.
- CUGOVCAN, M.; JABLANB, J.; LOVRIC, J.; CINCI, D.; GALIC, N.; JUG, M. Biopharmaceutical characterization of praziquantel cocrystals and cyclodextrin complexes prepared by grinding. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 137, n.1, p.42-53, 2017.
- CHENG, L.; GUO, S.; WU, W. Characterization and in vitro release of praziquantel from poly(ϵ -caprolactone) implants. **International Journal of Pharmaceutics**, v.377, n.1, p.112-119, 2009.
- CLERCQ, D.; VERCRUYSSSE, J.; VERLÉ, P.; KONGS, A.; DIOP, M. What is the effect of combining artesunate and praziquantel in the treatment of *Schistosoma mansoni* infections? **Tropical Medicine and International Health**, v. 5, n.10, p. 744-746, 2000.
- DATASUS, 2016. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sinan/pce/cnv/pcebr.def>>. Acessado em 18 ago. 2016.
- DAYAN, A.D. Albendazole, mebendazole and praziquantel. Review of non-clinical toxicity and pharmacokinetics. **Acta Tropica**, v.86, n.1, p.141-159, 2003.
- DJEBBI, M.A.; ELABED, A.; BOUAZIZ, Z.; SADIKI, M.; ELABED, S.; NAMOUR, P.; JAFFREZIC-RENAULT, N.; AMARA, A.B.H.. Delivery system for berberine chloride based on the nanocarrier ZnAl-layered double hydroxide: Physicochemical characterization, release behavior and evaluation of anti-bacterial potential. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 515, n.1, p. 422-430, 2016.
- DIAS, L.C.; DESSOY, M.A.; GUIDO, R.V.C.; OLIVA, G.; ANDRICOPULO, A.D. Doenças Tropicais Negligenciadas: Uma Nova Era de Desafios e Oportunidades. **Química Nova**, v.36, n.10, p.1552-1556, 2013.
- DINORA, G.; JULIO, R.; NELLY, C.; LILIAN, Y.; COOK, H.J. In vitro characterization of some biopharmaceutical properties of praziquantel. **International Journal of Pharmaceutics**, v.295, n.1, p.93-99, 2005.
- DONALD, R.M. Desenvolvimento de suspensões orais líquidas contendo extrato seco de *Aleurites moluccana* L Widd (Euphorbiaceae). 2013. 46 f. **Dissertação**. Universidade do Vale do Itajaí, Santa Catarina, 2013.
- JAURÉGUIBERRU, S.; PARIS, L.; CAUMES, E. Acute schistosomiasis, a diagnostic and therapeutic challenge. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 16, p. 225-231, 2010
- ELMORSHEDY, H.; TANNER, M.; BERGQUIST, R.N.; SHARAF, S.; BARAKAT, R. Prophylactic effect of artemether on human schistosomiasis mansoni among Egyptian children: A randomized controlled trial. **Acta Tropica**, v. 158, n.1, p. 52-58, 2016.
- FARIAS, B.V. Avaliação Do Equilíbrio de Adsorção e Projeto de Condições de Separação de Praziquantel por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE).2013. 91 f. **Dissertação** - Departamento de Engenharia Química, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza. 2013.
- FENWICK, A. Schistosomiasis. **International Medicine**, v.118, n.1, p. 1026-1030, 2017.
-

- FENWICK, A.; UTZINGER, J. Helminthic Diseases: Schistosomiasis. **International Encyclopedia of Public Health**, v.2, n.1, p. 588-596, 2017.
- FREER, J.B.; BOURKE, C.D.; DYRHUUS, G.H.; KJETLAND, E.F.; PRENDERGAST, A.J. Esquistossomose nos primeiros 1000 dias. **The Lancet**, v. 18, n.1, p.193-203, 2018.
- FERRAZ, L.R.M. Desenvolvimento e avaliação da liberação in vitro de drug delivery system pH-dependente à base de benznidazol e ZIF-8 visando a obtenção de uma terapia alternativa para a doença de Chagas. 2017. 179 f. **Tese**. Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2017.
- FERREIRA, A.O. Estudos de compatibilidade de suspensões orais e avaliação clínica de suplemento de silício orgânico oral nas formas líquidas e sólidas. 2018. 199 f. **Tese**. Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2018.
- FONCESA, L.B. Desenvolvimento e Validação de Método de Dissolução Aplicado a Suspensões Oraís de Nimesulida. 2007. 159 f. **Dissertação**. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2007.
- FONTES, D.A.F. Síntese e Aplicação de Hidróxidos Duplos Lamelares: Adjuvantes Funcionais para Incremento de Solubilidade e Sistemas de Liberação de Fármacos. **Tese** (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Pernambuco. 146f. Recife, 2016.
- GAZZINELLI, M.F.; LOBATO, L.; ANDRADE, G.; MATOSO, L.F.; DIEMERT, D.J.; GAZZINELLI, A. Improving the understanding of schistosomiasis among adolescents in endemic areas in Brazil: A comparison of educational methods. **Patient Education and Counseling**, v. 99, n.1, p. 1657-1662, 2016.
- GIRI, B.R.; ROY, B. Praziquantel induced oxidative stress and apoptosis-like cell death in *Raillietina echinobothrida*. **Acta Tropica**, v.159, n.1, p.50-57, 2016.
- GOMES, J.D.S. ESTUDO COMPARATIVO DE SUSPENSÕES ORAIS DE TACROLIMUS PARA USO PEDIÁTRICO. 2013. 159 f. **Dissertação** - Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, Porto. 2013.
- HAVLÍKOVÁ, L.; ŠATÍNSKÝ, S.; SOLICH, P. Aspects of decontamination of ivermectin and praziquantel from environmental Waters using advanced oxidation technology. **Chemosphere**, v.1, n.1, p. 21-28, 2016.
- HORTEZ, P.J.; BROWN, A.S. Neglected tropical disease vaccines. **Biologicals**, v.37, n.1, p.160-164, 2009.
- HORTEZ, P.J.; WOC-COLBURN, L.; BOTTAZZI, M.E. Neglected tropical diseases in Central America and Panama: Review of their prevalence, populations at risk and impact on regional development. **International Journal for Parasitology**, v. 44, n.1, p.597-603, 2014.
- HUO, W.; ZHANG, X. CHEN, G.Y.; YANG, J.X.J. Effect of zeta potential on properties of foamed colloidal suspension. **Journal of the European Ceramic Society**, v.39, n.3, p. 574-583, 2019.
- IIIK, A.; VUILLERMOZ, C.; COMMEREUC, S.; TAVIOT-GUE'HO, C.; VERNEY, V.; LEROUX, F. Reactive and functionalized LDH fillers for polymer. **Journal of Physics and Chemistry of Solids**, v. 69, p. 1362-1366, 2008.
- JAURÉGUIBERRU, S.; PARIS, L.; CAUMES, E. Acute schistosomiasis, a diagnostic and therapeutic challenge. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 16, p. 225-231, 2010
- JUNIOR, M.J.; VARANDA, L.C. Colóides, Dispersões Coloidais, Misturas. **Química Nova Na Escola**, v.1, n.9, p. 9-13, 1999.
- KABORE, A.; IBIKOUNLE, M.; TOUGOUE, J.J.; MUPOYI, S.; NDOMBE, M.; SHANNON, S.; OTTESEN, E.A.; MUKUNDA, F.; AWACA, N. Initiating NTD programs targeting schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis in two provinces of the
-

- Democratic Republic of the Congo: Establishment of baseline prevalence for mass drug administration. **Acta Tropica**, v. 166, n.1, p. 177-185, 2017.
- KULINKINA, A.V.; KOSINSKI, K.C.; PLUMMER, J.D.; DURANT, J.L.; BOSOMPEN, K.M.; ADJEI, M.N.; GRIFFITHS, J.K.; GUTE, D.M.; NAUMOVA, E.N. Indicators of improved water access in the context of schistosomiasis transmission in rural Eastern Region, Ghana. **Science of the Total Environment**, v. 579, n.1, p. 1745-1755, 2017.
- KUMAR, V.; GRYSEELS, B. Use of praziquantel against schistosomiasis: a review of current status. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v.4, n.1, p.313-320, 1994.
- LAIPAN, M.; ZHU, R.; CHEN, Q.; ZHU, H.; XI, Y.; AYOKO, G.A.; HE, H. From spent Mg/Al layered double hydroxide to porous carbon materials. **Journal of Hazardous Materials**, v. 1, n.1, p. 572-580, 2015.
- LAM, N.S.; LONG, X.; SU, X.; LU, F. Artemisinin and its derivatives in treating helminthic infections beyond schistosomiasis. **Pharmacological Research**, v. 133, n. 1, p. 77-100, 2018.
- LEE, E. F. et al. Apoptosis in schistosomes: toward novel targets for the treatment of schistosomiasis. **Trends in Parasitology**, v. 30, p. 75-84, 2014
- LI, B.; EVANS, D.G.; DUAN, X. Inorganic layered double hydroxides as a drug delivery system—intercalation and in vitro release of fenbufen. **Applied Clay Science**, v. 27, n.1, p. 199-207, 2004.
- LIMA, A.C. Preparação De Dispersões Sólidas De Praziquantel Com Polivinilpirrolidona Pelo Processo Do Fluido Supercrítico. 2009. 124 f. **Tese**. Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara, 2009.
- LIU, Z.; MA, R.; OSADA, M.; IYI, N.; EBINA, Y.; TAKADA, K.; SASAKI, T.; Synthesis, Anion Exchange, and Delamination of Co–Al Layered Double Hydroxide: Assembly of the Exfoliated Nanosheet/Polyanion Composite Films and Magneto-Optical Studies. **Journal of the American Chemical Society**, v. 128, p. 4872-4880, 2006.
- MACHADO, J.C.; ORTIZ, M.; GUTERES, S.S.; VOLPATO, N.M. Development and characterization of polymeric microparticles containing praziquantel for pediatric treatment of schistosomiasis. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 511, n. 1, 1127-1150, 2016.
- MACHADO, M.O. Obtenção de micropartículas contendo dispersões sólidas de praziquantel por spray congealing. 2011. 120 f. **Dissertação**. Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, 2011.
- MADBOULY, N.A.; SHALASH, I.R.; DEEB, S.O.; AMIR, A.M. Effect of artemether on cytokine profile and egg induced pathology in murine schistosomiasis mansoni. **Journal of Advanced Research**, v. 6, n.1, p. 851-857, 2015.
- MALHADO, M.; PINTO, D.P.; SILVA, A.C.A.; SILVEIRA, G.P.E.; PEREIRA, H.M.; SANTOS, J.G.F.; GUILARDUCCI-FERRAZ, C.V.V.; VIÇOSA, A.L.; NELE, M.; FONCESA, L.B.; PINTO, J.C.C.S.; CALIL-ELIAS, S. Preclinical pharmacokinetic evaluation of praziquantel loaded in poly (methyl methacrylate) nanoparticle using a HPLC–MS/MS. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.1, n. 117, p.405-412, 2016.
- MARQUESA, C.S.F.; REZENDEA, P.; ANDRADE, L.N.; MENDES, T.M.F.; ALLEGRETTI, S.M.; BANI, C.; CHAUD, M.V.; ALMEIDA, M.B.; SOUTOF, E.B.; COSTA, L.P.; SEVERINO. Solid dispersion of praziquantel enhanced solubility and improve the efficacy of the schistosomiasis treatment. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v.45, n.1, p.124-134, 2018.
- MARSIK, P.; PODLIPNA, R.; VANEK, T. Study of praziquantel phytoremediation and transformation and its removal in constructed wetland. **Journal of Hazardous Materials**, v.323, n.1, p. 394-399, 2017.
-

- MATTOS, A.P.F.L. Proposta De Estudo De Degradação Forçada E Desenvolvimento De Método Indicativo De Estabilidade Para O Insumo Farmacêutico Ativo Praziquantel E Produto Acabado. 2017. 49 f. **Monografia**. Instituto de Tecnologia em Fármacos, Rio de Janeiro, 2017.
- MEISTER, I.; LEONIDOVA, A.; KOVAC, J.; DUTHALER, U.; KEISER, J.; HUWYLER, J. Development and validation of an enantioselective LC–MS/MS method for the analysis of the anthelmintic drug praziquantel and its main metabolite in human plasma, blood and dried blood spots. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.1, n. 118, p.81-85, 2016.
- MENG, Z.; ZHANG, Y.; ZHANG, Q.; CHEN, X.; LIU, L.; KOMARNENI, S.; LV, F. Novel synthesis of layered double hydroxides (LDHs) from zinc hydroxide. **Applied Surface Science**, v. 1, n.1, p. 799-803, 2017.
- MERRIFIELD, M. et al. Advancing a vaccine to prevent human schistosomiasis. **Vaccine**, v. 34, p., 2988-2991, 2016
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim informativo Decit: Departamento de Ciência e Tecnologia, da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos; Departamento de Ciência e Tecnologia; Brasília; 2008. Edição Especial 2008.
- MOMBO-NGOMA, G.; HONKPEHEDJI, J.; BASRA, A.; MACKANGA, J.R.; ZOLEKO, R.M.; ZINSOU, J.; AGOBE, J.C.D.; LELL, B.; MATSIEGUI, P.; GONZALES, R.; AGNANDJI, S.T.; YAZDANBAKHS, M.; MENENDEZ, C.; KREMSNER, P.G.; ADEGNIKA, A.A.; RAMHARTER, M. Urogenital schistosomiasis during pregnancy is associated with low birth weight delivery: analysis of a prospective cohort of pregnant women and their offspring in Gabon. **International Journal for Parasitology**, v. 47, n.1, p.69-74, 2017.
- MONDAL, S.; LEONG, Y.K.; LIOW, J.L.; WICKRAMASINGHE, S.R. Flocculation of yeast suspensions by a cationic flocculant. **Powder Technology**, v.235, n.1, p. 426–430, 2013.
- MOLYNEUX, D.H.; SAVIOLI, L.; ENGELS, D. Neglected tropical diseases: progress towards addressing the chronic pandemic. *The Lancet*, v. 389, n.21, p. 312-325.
- MORAES, J. et al. Schistosoma mansoni: In vitro schistosomicidal activity and tegumental alterations induced by pipartine on schistosomula. **Experimental Parasitology**, v. 132, p. 222-227, 2012.
- MOURÃO, L.C.S. Obtenção e caracterização de complexos de inclusão binários e terciários com praziquantel. 2012. 137 f. **Dissertação**. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2012.
- MUTAPI, F.; MAIZELES, R.; FENWICK, A.; WOOLHOUSE, M. Human schistosomiasis in the post mass drug administration era. **The Lancet**, v. 14, n.1, p. 1-7, 2016.
- NODEN, B.H.; COLF, B.E.V. Neglected tropical diseases of Namibia: Unsolved mysteries. **Acta Tropica**, v.125, n.1, p. 1-17, 2013.
- NOVAES, M.R.C.G.; SOUZA, J.P.; ARAÚJO, H.C. Síntese do Anti-helmíntico Praziquantel, a partir da Glicina. **Química Nova**, v.22, n.1, p.5-10, 1999.
- ONKANGA, I.O; MWINZI, P.N.M.; MUCHIRI, G.; ANDIEGO, K.; OMEDO, M.; KARANJA, D.M.S.; WIEGAND, R.E.; SECOR, W.E.; MONTGOMERY, S.P. Impact of two rounds of praziquantel mass drug administration on Schistosoma mansoni infection prevalence and intensity: a comparison between community wide treatment and school based treatment in western Kenya. **International Journal for Parasitology**, v. 46, n.1, p. 439-445, 2016.
-

- OLIVEIRA, C.X.; FERRIRA, N.S.; MOTA, G.V.S. A DFT study of infrared spectra and Monte Carlo predictions of the solvation shell of Praziquantel and β -cyclodextrin inclusion complex in liquidwater. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v.1, n.1, p.102-107, 2016.
- OLVEDA, D.U.; INOBAYA, M.; OLVEDA, R.M.; VINLUAN, M.L.; NG, S.; WEERAKOON, K.; MCMANUS, D.P.; RAMM, G.A.; HARN, D.A.; LI, Y.; LAM, A.K.; GUEVARRA, J.R.; ROSS, A.G. Diagnosing schistosomiasis-induced liver morbidity: implications for global control. **International Journal of Infectious Diseases**, v.1, n.1, p. 1-7, 2016a.
- OLVEDA, R.M.; ACOSTA, L.P.; TALLO, V.; BALTAZAR, P.I.; LESIGUEZ, J.L.S.; ESTANISLAO, G.G.; AYASO, E.B.; MONTERDE, D.B.S.; IDA, A.; WATSON, N.; MCDONALD, E.A.; WU, H.W.; KURTIS, J.D.; FRIEDMAN, J.F. Efficacy and safety of praziquantel for the treatment of human schistosomiasis during pregnancy: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Infection**, v.16, n.1, p.199-208, 2016.
- PANDEY, A.; PATHAK, V.V.; KOTHARIA, R.; BLACK, P.N.; TYAGI, V.V. Experimental studies on zeta potential of flocculants for harvesting of algae. **Journal of Environmental Management**, v. 231, n.1, p. 562–569, 2019.
- PEREIRA, J.C. Estudo Do Comportamento De Nanopartículas De Dióxido De Titânio Em Diferentes Suspensões. 2010. 112 f. **Dissertação**. Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, 2010.
- POLESE, D.; MATTOCCIA, A.; GIORGI, F.; PAZZINI, L.; DI GIAMBERARDINO, L.; FORTUNATO, G.; MEDAGLIA, P.G. A phenomenological investigation on Chlorine intercalated Layered Double Hydroxides used as room temperature gas sensors. **Journal of Alloys and Compounds**, v. 1, n. 1, p.915-922, 2017.
- RAFFETIN, A.; BRUNNEL, F.; ROUSEL, C.; THELLIER, M.; BUFFET, P.; CAUSAS, E.; JAURÉGUIBERRY, S. Use of artesunate in non-malarial indications L'artésunate en dehors du paludisme. **Médecine et Maladies Infectieuses**, v. 48, n. 4, p. 238-249, 2018.
- ROCHA, D. P. et al. A flow injection procedure using Layered Double Hydroxide for on line pre-concentration of fluoride. **Talanta**, v. 178, p. 102-108, 2018
- ROSS, A. L. A new global strategy for the elimination of schistosomiasis. **International Journal of Infectious Diseases**, v.54, n.1, p. 130-137, 2017.
- MARSIK, P.; PODLIPNA, R.; VANEK, T. Study of praziquantel phytoremediation and transformation and its removal in constructed wetland. **Journal of Hazardous Materials**, v.323, p. 394-399, 2017.
- SANTOS, F.K. Desenvolvimento e Caracterização de Carreadores Lipídicos Nanoestruturados contendo Praziquantel. 2011. 83 f. **Dissertação** - Universidade Estadual Paulista, Araraquara. 2011.
- SANTOS, F.L.A.; LYRA, M.A.M.; ALVES, L.D.S.; SILVA, K.E.R.; ROLIM, L.A.; GOMES, T.C.B.L.; FERRAZ, L.R.M.; LIMA, A.A.N.; SOARES-SOBRINHO, J.L.; ROLIM-NETO, P.J. Pesquisa, desenvolvimento e inovação para o controle das doenças negligenciadas. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v.33, n.1, p.37-47, 2012.
- SANTOS, S.S.; CORRÊA, J.A.M. Sínteses de Hidróxidos Duplo Lamelares do Sistema Cu, Zn, Al-Co₃: Propriedades Morfológicas, Estruturais e Comportamento Térmico. **Cerâmica**, v.57, n.1, p.274-280, 2011.
- SANTOVENA, A.; HERNÁNDEZ-PAIZ, Z.; FARINA, J.B. Design of a pediatric oral formulation with a low proportion of hydrochlorothiazide. **International Journal of Pharmaceutics**, v.423, n.1, p.360-364, 2012.
-

- SEREERAK, P.; UPONTAIN, S.; TANGKAWATTANA, P.; MALLORY, F.F.; SRIPA, B.; TANGKAWATTANA, S. Efficacious and safe dose of praziquantel for the successful treatment of feline reservoir hosts with opisthorchiasis. **Parasitology International**, v. 1, n. 1, p. 1-5, 2016.
- SIDDIQUI, A.A.; SIDDIQUI, S.Z. Sm-p80-Based Schistosomiasis Vaccine: Preparation for Human Clinical Trials. Cell Press, v.1, n.1, p. 1-8, 2016.
- SILVA, A.L.M. Desenvolvimento da forma farmacêutica suspensão à base de benzinidazol para utilização no tratamento da doença de chagas. **Dissertação** (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2006.
- SILVA, A.S. Desenvolvimento E Validação De Método De Dissolução De Suspensões De Benzoilmetronidazol E Perfil De Dissolução. 2014. 120 f. **Dissertação**. Universidade Federal do Pampa, Uruguai, 2014.
- SILVA, L.D.; ARRÚA, E.C.; PEREIRA, D.A.; FRAGA, C.M.; COSTA, T.L.; HEMPHILL, A.; SALOMON, C.J.; VINAUD, M.C. Elucidating the influence of praziquantel nanosuspensions on the in vivo metabolism of *Taenia crassiceps* cysticerci. **Acta Tropica**, v. 161, n.1, p. 100-105, 2016.
- SIPOS, P.; PALINKÓ, I. As-prepared and intercalated layered double hydroxides of the hydrocalumite type as efficient catalysts in various reactions. **Catalysis Today**, v. 1, n.1, p. xxx-xxx, 2016.
- SIQUEIRA, L.P.; FONTES, D.A.F.; AGUILHERA, C.S.B.; TIMÓTEO, T.R.R.; ANGELO, M.A.; SILVA, L.C.P.B.B.; MELO, C.G.; ROLIM, L.A.; SILVA, R.M.F.; ROLIM-NETO, P.J. Schistosomiasis: Drug used and treatment strategies. **Acta Tropica**, v.176, n.1, p.179-187, 2017.
- SOUZA, A.L.R. Desenvolvimento De Nanopartículas Lipídicas Sólidas Contendo Praziquantel. 2011. 93 f. **Tese**. Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara, 2011.
- SOUSA, A.S.; SOUSA, E.L.H.; JOSINO, M.A.A; FONSECA, S.G.C. Desenvolvimento de suspensão oral contendo hidroclorotiazida para uso em pediatria. **Boletim Informativo Geum**, v. 5, n.2, p. 62-65, 2014.
- SOUSA, C.R.F.; FERRAZ-FREITAS, P.N.; OLIVEIRA, W.P. Complexos De Inclusão Binários, Ternários E Quaternários Contendo Óleo Essencial De *Lippia sidoides*. **Química Nova**, n. 39, p. 979-989, 2016
- SUAREZ, J. J. B.; MOZO, E. A. P.; OYAMA, S. T. Review of the synthesis of layered double hydroxides: a thermodynamic approach. **Química Nova**, v. 27, n. 4, p. 601-614, 2004.
- SUN, Y.; ZHOU, Y.; YE, X.; CHEM, J.; WANG, Z. Fabrication and infrared emissivity study of hybrid materials based on immobilization of collagen on to exfoliated LDH. **Mater. Lett.**, v. 62, p. 2943-2946, 2008.
- SHAW, G.B. O sucesso não consiste em não errar, mas em não cometer os mesmos equívocos mais de uma vez. 2015. <http://germanorigotto.com.br/index.php/2015/05/o-sucesso-nao-consiste-em-nao-errar-mas-em-nao-cometer-os-mesmos-equivocos-mais-de-uma-vez/>. Acesso em: 15 de fevereiro de 2019.
- TAGLIARI, M.P. Desenvolvimento E Avaliação Da Qualidade De Suspensões Farmacêuticas Contendo Hidroclorotiazida. Avaliação De Pacientes Pediátricos No Hospital Infantil Joana De Gusmão. 2008, 169 f. **Dissertação**. Universidade Federal de Santa Catarina, Santa Catarina 2008.
- TAKEHIRA, K. Recent development of layered double hydroxide-derived catalysts –Rehydration, reconstitution, and supporting, aiming at commercial application. **Applied Clay Science**, v. 1, n.1, p. 112-141, 2017.
-

- TILP, C. et al. Prerequisites for the pharmaceutical industry to develop and commercialise helminths and helminth-derived product therapy. **Int. J. Parasitol**, v.43, p. 319-325, 2013.
- TIMÓTEO, T.R.R. Estudo De Pré-Formulação E Caracterização De Forma Farmacêutica Líquida Pediátrica Com Praziquantel (Pzq) Utilizando O Sistema De Hidróxido Duplo Lamelar. 2018. 132 f. **Dissertação**. Universidade Federal de Pernambuco, Recife. 2018.
- TYAGI, S.B.; KHARKWAL, A.; NITU; KHARKWAL, M.; SHARMA, R. Synthesis and Characterization of Layered Double Hydroxides Containing Optically Active Transition Metal Ion. **Solid State Sciences**, v. 1, n.1, p. 93-102, 2017.
- WENDT, G.R.; COLLINS, J.J. Schistosomiasis as a disease of stem cells. **Genetics & Development**, v. 40, n.1, p. 96-102, 2016.
- WERF, M.J.; KRAMARZ, P. Schistosomiasis transmission in Europe. **The Lancet**, v. 16, n.1, p. 878-880, 2016.
- WERNECK, G.L; HASSELMANN, M.A.; GOUVEA, T.G. Panorama dos Estudos e Doenças Negligenciadas no Brasil. **Ciência e Saúde Coletiva**, v.16, n.1, p.39-62, 2011.
- WYPYCH, F.; ARIZAGA, G. G. C. Intercalation and functionalization of brucite with carboxylic acids. **Quim. Nova**, v. 28, n. 1, p. 24-29, 2005.
- WYPYCH, F.; ARÍZAGA G. G. C.; SATYANARAYANA, K. G.; Synthetic layered materials/polymer nanocomposites. **Polym. Nanocomposite Res. Advances**, v. 1, p. 94-143, 2008.
- VENTURA, D.M. Desenvolvimento Farmacotécnico De Formulações De Suspensões De Hidroclorotiazida Obtidas Por Transformação De Formas Farmacêuticas. 2011. 98 f. **Dissertação**. Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2011.
- XIÃO, S.H. Development of antischistosomal drugs in China, with particular consideration to praziquantel and the artemisinins. **Acta Tropica**, v. 95, n.1, p. 153-167, 2005.
- ZANOLLAUM, D.; PERISSUTTIUM, B.; PASSERINI, N.; CHIEROTTI, M.R.; HASA, D.; VOINOVICHUM, D.; GIGLI, L.; DEMITRI, N.; GEREMIAUM, S.; KEIZERF, J.; VIOGLIO, P.C.; ALBERTINI, B. Um novo polimorfo solúvel e bioativo de praziquantel. **Revista Europeia de Farmacêutica e Biofarmacêutica**, v. 127, n.1, p.19-28, 2018.
- ZAPAROLLI, R.E. Dispersão Sólida De Praziquantel: Caracterização Do Estado Sólido E Avaliação Do Perfil De Dissolução. 2011. 60 f. **Dissertação**. Universidade de Sorocaba, Sorocaba, 2011.
- ZHU, J.; YUAN, P.; HE, H.; FROST, R.; TAO, Q.; SHEN, W.; BOSTROM, T. In situ synthesis of surfactant/silane-modified hydrotalcites. **J. ColloidInterf. Sci.**, v. 319, p. 498-504, 2008.
-