



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

ILKA DO NASCIMENTO GOMES BARBOSA

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE SISTEMA MULTICOMPONENTE
CONTENDO PRAZIQUANTEL PARA TRATAMENTO DA ESQUISTOSSOMOSE**

RECIFE

2021

ILKA DO NASCIMENTO GOMES BARBOSA

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE SISTEMA MULTICOMPONENTE
CONTENDO PRAZIQUANTEL PARA TRATAMENTO DA ESQUISTOSSOMOSE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos para a obtenção do título de mestre em Ciências Farmacêuticas.

Linha de pesquisa: Produção e Controle de Medicamentos.

Área de concentração: Fármacos e Medicamentos.

Orientador: Profº. Dr. Pedro José Rolim Neto

RECIFE

2021

Catálogo na Fonte

Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

B238o Barbosa, Ilka do Nascimento Gomes.

Obtenção e caracterização de sistema multicomponente contendo praziquantel para tratamento da esquistossomose / Ilka do Nascimento Gomes Barbosa. – 2021.

79 f.: il.; tab.; 30 cm.

Orientador: Pedro José Rolim Neto.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas. Recife, 2021. Inclui referências e anexos.

1. Solubilidade. 2. Praziquantel. 3. Polivinilpirrolidona. 4. Hidróxido duplo lamelar. 5. Sistema multicomponente. I. Rolim Neto, Pedro José (Orientador). II. Título.

615.3

CDD (20.ed.)

UFPE (CCS2021-086)

ILKA DO NASCIMENTO GOMES BARBOSA

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE SISTEMA MULTICOMPONENTE
CONTENDO PRAZIQUANTEL PARA TRATAMENTO DA ESQUISTOSSOMOSE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos para a obtenção do título de mestre em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em: 10 de maio de 2021.

BANCA EXAMINADORA

Prof.º. Dr. Pedro José Rolim Neto (Orientador e Presidente)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof.ª. Dr.ª. Beate Saegesser Santos (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof.ª. Dr.ª. Alinne Élide Gonçalves Alves Tabosa (Examinador Externo)
Centro Universitário ASCES - UNITA

Aos meus avós (*in memoriam*) paternos e maternos: **Antônia, José, Eloisa e Abelisauro**, que sempre me apoiaram e se preocuparam comigo. São exemplos pra mim.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a **Deus e Nossa Senhora** por não permitir que eu desistisse diante das dificuldades, me dando força, proteção diária e colocando as pessoas certas ao meu lado.

Ao meu orientador, **Pedro Rolim**, pela oportunidade concedida e confiança depositada. Obrigada por todo o ensinamento, dedicação, profissionalismo, incentivo e paciência. O senhor é um exemplo de pessoa e pesquisador.

Aos meus pais, **Irenice e Jonas**, que não medem esforços para me ajudar e me apoiar. Eu nunca vou conseguir retribuir o que vocês sempre fizeram por mim. Obrigada por ser meu porto seguro.

Aos meus irmãos, **Jefferson e Isabella**, por todo o carinho, amor e confiança. Sem vocês eu não seria tão feliz.

Ao meu namorado, **Tiago**, por me escutar e por compreender a minha ausência.

A minha parceira de pesquisa, **Lidiany**, por toda experiência, conversa e apoio. Quando tudo parecia dá errado você estava ali para me colocar para cima e dizer que ia dá tudo certo. Obrigada por não me deixar desistir.

A **todos os pesquisadores** que fizeram e fazem parte do LTM durante toda essa jornada, em especial: aos ICs, **Isabella, Manuella, Rafael e Clara**, por toda disponibilidade que tiveram para me ajudar no projeto; a **Larissa Pereira, Widson, Laysa, Joanellys**, por toda ajuda nas análises e pelas discussões enriquecedoras; **Natália e André**, pela companhia diante das incertezas da pesquisa durante a pandemia, dividindo as mesmas angústias e pelos conselhos compartilhados; **Stéfani, Arisa, Williana, Pollynnne**, pelo incentivo e por deixar os dias de pesquisa mais leves; **Lourenço, Paulo, Emerson, Victor, Alessandra, Adriana, Larissa Morgana, Leslie, Taysa, Camila, Aline**, por sempre estar disponível para compartilhar os ensinamentos; **profª Rosali**, pelas conversas, palavras e apoio.

Ao NCQMC, por permitir utilizar a estrutura e equipamentos em alguns momentos, em especial **Tháísa e Danda**, pela disponibilidade.

Aos meus amigos da vida, **Augusto, Lara, Hélder, Kel, Diego, Natália, Hélio**, por deixar meus dias mais alegres, por ser ali a qualquer hora e momento, por torcerem incondicionalmente por mim.

Ao **PPGCF**, pela contribuição na minha formação acadêmica. A **Nerilin e Rilvan**, por estar sempre disponíveis para esclarecer dúvidas e a ajudar.

A **CAPES**, pela bolsa concedida.

RESUMO

Causada pelo gênero *Schistosoma*, a esquistossomose é uma doença tropical negligenciada (DTN) de grande importância médica e socioeconômica no Brasil e no mundo, pois está intimamente associada à pobreza e saneamento inadequado. O praziquantel (PZQ) é o antiparasitário de escolha para o tratamento por ser eficaz contra todas as espécies do gênero *Schistosoma* e ter baixa toxicidade. Porém, apresenta baixa solubilidade o que se torna um fator limitante para a absorção, e consequentemente para a biodisponibilidade. Para minimizar essas e outras limitações a utilização de sistemas multicomponentes (SM) contendo PZQ, hidróxido duplo lamelar de cálcio e alumínio (HDL-CaAl) e polivinilpirrolidona (PVP)-K30 foram preparados utilizando a técnica por co-evaporação e submetido ao ensaio de solubilidade em água. O SM com a melhor solubilidade foi caracterizado por meio de diversas técnicas analíticas como espectroscopia de absorção na região de infravermelho com transformada de Fourier, difratometria de raio-X, análise termogravimétrica, calorimetria exploratória diferencial, microscopia eletrônica de varredura. O seu desempenho na dissolução foi avaliado utilizando meios de relevância fisiológica, assim como as propriedades do fluxo. Um incremento na solubilidade de todos os SM foi evidenciado quando comparado ao praziquantel sozinho. Através das técnicas de caracterização foi possível demonstrar mudanças na estrutura cristalina do PZQ no sistema multicomponente de maior solubilidade, assim como diminuição da energia de entalpia. Os testes de dissolução mostraram um aumento da porcentagem dissolvida do fármaco em meio pH 1.2 e 6.8, quando comparado ao fármaco isolado. As características de fluidez do material evidenciaram um fluxo pobre, sendo útil na tomada de decisões futuras. A preparação dos sistemas multicomponentes utilizando os carreadores HDL-CaAl e PVP-K30 é uma estratégia promissora para melhorar a biodisponibilidade oral de PZQ, empregando uma técnica barata, simples e industrialmente viável.

Palavras-chave: Solubilidade. Praziquantel. Polivinilpirrolidona. Hidróxido duplo lamelar. Sistema multicomponente.

ABSTRACT

Caused by the genus *Schistosoma*, schistosomiasis is a neglected tropical disease (NTD) of great medical and socioeconomic importance in Brazil and worldwide, as it is closely associated with poverty and inadequate sanitation. Praziquantel (PZQ) is the antiparasitic of choice for treatment because it is effective against all species of the genus *Schistosoma* and has low toxicity. However, it has low solubility which becomes a limiting factor for absorption, and consequently for bioavailability. To minimize these and other limitations, the use of multicomponent systems (SM) containing PZQ, layered double hydroxides of calcium and aluminum (LDH-CaAl) and polyvinylpyrrolidone (PVP) -K30 were prepared using the co-evaporation technique and subjected to the solubility in water. The SM with the best solubility was characterized by means of several analytical techniques such as absorption spectroscopy in the infrared region with Fourier transform, X-ray diffraction, thermogravimetric analysis, differential scanning calorimetry, scanning electron microscopy. Its dissolution performance was evaluated using physiologically relevant means, as well as the powder flow properties. An increase in the solubility of all MS was seen when compared to praziquantel alone. Through the characterization techniques it was possible to demonstrate changes in the crystalline structure of the PZQ in the multicomponent system of greater solubility, as well as a decrease in the enthalpy energy. The dissolution tests showed an increase in the percentage of the drug dissolved in pH 1.2 and 6.8, when compared to the drug alone. The fluidity characteristics of the material showed a poor flow, being useful in making future decisions. The preparation of multicomponent systems using the HDL-CaAl and PVP-K30 carriers is a promising strategy to improve the oral bioavailability of PZQ, employing a cheap, simple and industrially viable technique.

Keywords: Solubility. Praziquantel. Polyvinylpyrrolidone. Layered double hydroxides. Multicomponent system.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Resultados positivos para exames de esquistossomose das regiões de saúde de Pernambuco, no período de 2010 a 2016.	20
Figura 2 - Estrutura molecular dos dois enantiômeros do praziquantel.	24
Figura 3 - Representação esquemática da estrutura do HDL.	26
Figura 4 - Representação da estrutura monomérica do PVP e a formação da ligação entre fármaco e o polímero.	29
Figura 5 - Representação esquemática da síntese de HDL-CaAl por co-precipitação.	33
Figura 6 - Representação esquemática da obtenção dos sistemas multicomponentes por co-evaporação.	35
Figura 7 - Solubilidade dos sistemas multicomponentes obtidos por coevaporação em diferentes proporções de HDL-CaAl e PVP-K30.	42
Figura 8 - Comparação do sistema multicomponente 4 com o praziquantel por co-evaporação e mistura física.	43
Figura 9 - Comparação do sistema multicomponente 4 por co-evaporação sem a presença do HD-CaAl, e sem a presença de PVP-30.	43
Figura 10 - Espectrofotômetro do praziquantel obtidos por meio de 16 varreduras, no comprimento de onda de 4000 a 600 cm^{-1} e resolução de 4 cm^{-1}	45
Figura 11 - Espectrofotômetro do praziquantel, hidróxido duplo lamelar de cálcio e alumínio (HDL-CaAl), polivinilpirrolidona;(PVP)-K30, mistura física (MF4) e sistema multicomponente 4 (SM4) obtidos por meio de 16 varreduras, no comprimento de onda de 4000 a 600 cm^{-1} e resolução de 4 cm^{-1}	46
Figura 12 - Curva termogravimétrica do praziquantel, hidróxido duplo lamelar de cálcio e alumínio (HDL-CaAl), polivinilpirrolidona;(PVP)-K30, mistura física (MF4) e sistema multicomponente 4 (SM4) em atmosfera de nitrogênio (100 mL.min^{-1}) com razão de aquecimento de 10 $^{\circ}\text{C.min}^{-1}$	48
Figura 13 - Curva calorimétrica do praziquantel na razão de aquecimento de 10 $^{\circ}\text{C.min}^{-1}$ e em atmosfera de nitrogênio (100 mL.min^{-1}).	50
Figura 14 - Curva calorimétrica do HDL-CaAl na razão de aquecimento de 10 $^{\circ}\text{C.min}^{-1}$ e em atmosfera de nitrogênio (100 mL.min^{-1}).	50
Figura 15 - Curva calorimétrica do PVP-30 na razão de aquecimento de 10 $^{\circ}\text{C.min}^{-1}$ e em atmosfera de nitrogênio (100 mL.min^{-1}).	51

Figura 16 - Curva calorimétrica do praziquantel, hidróxido duplo lamelar de cálcio e alumínio (HDL-CaAl), polivinilpirrolidona (PVP)-K30, mistura física MF4 e sistema multicomponente 4 (SM4) na razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$ e em atmosfera de nitrogênio ($100\text{mL}.\text{min}^{-1}$).	52
Figura 17 - Difratoograma do praziquantel, hidróxido duplo lamelar de cálcio e alumínio (HDL-CaAl), polivinilpirrolidona (PVP)-K30 e sistema multicomponente 4 (SM4), com radiação $\text{CuK}\alpha$ ($1,5418 \text{ \AA}$) e velocidade de $0,01^{\circ}/\text{s}$	54
Figura 18 - Micrografia do praziquantel.....	55
Figura 19 - Micrografia do HDL- CaAl.	56
Figura 20 - Micrografia do PVP-K30.....	56
Figura 21 - Micrografia do SM4.....	57
Figura 22 - Perfil de dissolução na condição sink em tampão HCl pH 1.2, usando aparato de dissolução pás, 50 rpm e temperatura de $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$	58
Figura 23 - Representação do comportamento do SM4 (A) e da MF (B).	60
Figura 24 - Perfil de dissolução na condição sink em tampão fosfato pH 6.8, usando aparato de dissolução pás, 50 rpm e temperatura de $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Proporções molares utilizada na obtenção dos sistemas multicomponentes.....	34
Tabela 2 - Resultado do doseamento dos sistemas multicomponentes obtidos por co-evaporação.	41
Tabela 3 - Resumo dos eventos térmicos das curvas termogravimétricas das amostras.....	49
Tabela 4 - Resumo dos eventos térmicos da curva calorimétrica das amostras.	52
Tabela 5 - Resumo dos dados de dissolução em tampão HCl pH 1.2.	59
Tabela 6 - Resumo dos dados de dissolução em tampão fosfato pH 6.8.....	61
Tabela 7 - Resultado da análise das propriedades de fluxo.	63

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATR	Reflectância total atenuada
AUC	Área Sob a Curva
CaAl	Cálcio e Alumínio
DP	Desvio Padrão
DPR	Desvio Padrão Relativo
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
DRX	Difratometria de Raio -X
DTN	Doença Tropical Negligenciada
d ² A	Segunda derivada das absorbâncias
da	Densidade aparente
dc	Densidade Compactada
ED	Eficiência de Dissolução
FTIR	Infravermelho com Transformada de Fourier
FH	Fator de Hausner
ICC	Índice de Compressibilidade de Carr
IFA	Insumo farmacêutico ativo
HDL	Hidróxido Duplo Lamelar
M ²⁺	Cátion Metálico Bivalente
M ³⁺	Cátion Metálico Trivalente
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
MF	Mistura física
OMS	Organização Mundial da Saúde
PVP	Polivinilpirrolidona
PZQ	Praziquantel
SCB	Sistema de Classificação Biofarmacêutica
MS	Ministério da Saúde
SM	Sistema Multicomponente
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SUS	Sistema Único de Saúde

TG	Termogravimetria
TGI	Trato gastrointestinal
USP	United States Pharmacopeia
UV	Ultravioleta
VIS	visível

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	15
2.	OBJETIVOS	17
2.1	OBJETIVO GERAL.....	17
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
3.	REFERENCIAL TEÓRICO	18
3.1	ESQUISTOSSOMOSE	18
3.1.1	Aspectos gerais.....	18
3.1.2	Principais sintomas, tratamento e esquema terapêutico	21
3.2	INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO: PRAZIQUANTEL.....	23
3.3	EXIPIENTE INTELIGENTE: HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES – CÁLCIO/ALUMÍNIO (HDL- CaAl)	25
3.4	POLIVINILPIRROLIDONA (PVP)	29
3.5	SISTEMA MULTICOMPONENTE (SM)	30
4.	MATERIAL E MÉTODOS.....	33
4.1	SÍNTESE DE HIDRÓXIDO DUPLO LAMERAR DE CÁLCIO E ALUMÍNIO (HDL- CaAl)	33
4.2	OBTENÇÃO DOS SISTEMAS MULTICOMPONENTES (SM) E MISTURA FÍSICA (MF).....	34
4.3	DOSEAMENTO	35
4.4	ESTUDO DE SOLUBILIDADE.....	36
4.5	CARACTERIZAÇÃO DO SISTEMA MULTICOMPONENTE (SM)	36
4.5.1	Espectroscopia de absorção na região infravermelho com transformada de Fourier (FTIR).....	36
4.5.2	Termogravimetria (TG).....	37
4.5.3	Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	37
4.5.4	Difratometria de raio-X (DRX).....	37
4.5.5	Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV).....	37
4.6	PERFIL DE DISSOLUÇÃO	38
4.7	PROPRIEDADE DE FLUXO.....	38

5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	40
5.1	DOSEAMENTO	40
5.2	ESTUDO DE SOLUBILIDADE.....	41
5.3	CARACTERIZAÇÃO DO SISTEMA MULTICOMPONENTE.....	44
5.3.1	Espectroscopia de absorção na região infravermelho com transformada de Fourier (FTIR).....	44
5.3.2	Termogravimetria (TG).....	47
5.3.3	Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	49
5.3.4	Difratometria de raio-X (DRX).....	53
5.3.5	Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV).....	55
5.4	PERFIL DE DISSOLUÇÃO	57
5.5	PROPRIEDADE DE FLUXO.....	63
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	64
6.1	PERSPECTIVAS	65
	REFERÊNCIAS.....	66
	ANEXO A - LAUDO DO FORNECEDOR PARA O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO: PRAZQUANTEL.....	76
	ANEXO B - DEPÓSITO DO PEDIDO DE PATENTE.	77
	ANEXO C - ESCALA DE FLUIDEZ SEGUNDO A USP 37.....	77
	ANEXO D - CURVA DE CALIBRAÇÃO PARA O DOSEAMENTO DE PRAZQUANTEL.....	78
	ANEXO E - CURVA DE CALIBRAÇÃO PARA A SOLUBILIDADE.....	78
	ANEXO F - CURVA DE CALIBRAÇÃO PARA DISSOLUÇÃO EM TAMPÃO HCL PH 1.2.....	78
	ANEXO G - CURVA DE CALIBRAÇÃO PARA DISSOLUÇÃO EM TAMPÃO FOSFATO PH 6.8.....	79

1. INTRODUÇÃO

A esquistossomose, popularmente conhecida como barriga d'água ou doença do caramujo, é uma doença parasitária causada pelo gênero *Schistosoma*, um helminto pertencente à classe trematódeo. Formas adultas habitam os vasos mesentéricos do hospedeiro definitivo (humanos), sendo inicialmente assintomático, podendo evoluir para formas clínicas extremamente graves e levar o paciente a óbito. Ocupa o segundo lugar dentre as parasitoses que mais afetam o homem, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), ficando atrás apenas da malária. Dentre as espécies que parasitam o homem, o *Schistosoma mansoni* é a única que existe no Brasil (BRASIL, 2014a).

É uma doença registrada em regiões tropicais, que acomete pessoas mundialmente, afetando aproximadamente 78 países. Dentre as regiões mais afetadas está o sul do continente americano, sendo o Brasil um país de destaque. Os estados das regiões Nordeste e Sudeste são os mais acometidos pela esquistossomose, e Pernambuco está entre os 8 estados endêmicos. Devido à gravidade de sua prevalência, associada à severidade das formas clínicas e a sua evolução, confere-se a esquistossomose uma grande relevância enquanto problema de saúde pública (BRASIL, 2014b; SOARES et al., 2019; WHO, 2020a).

Encontram-se duas drogas disponíveis para o tratamento da esquistossomose, a oxamniquina e o praziquantel (PQZ). No entanto, atualmente, o PQZ foi escolhido pela sua eficácia contra todas as espécies de *Schistosoma* que afetam o homem e por ter baixa toxicidade. Este fármaco é um derivado pirazinoisoquinolínico, pertencente à classe terapêutica dos anti-helmínticos. Caracteristicamente é um pó branco, ou quase branco, muito pouco solúvel em água, facilmente solúvel em álcool etílico (DOENHOFF et al., 2002; BRASIL, 2014a; BRASIL, 2019).

De acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), o PQZ é um fármaco classe II apresentando baixa solubilidade aquosa e permeabilidade elevada. Com isso, leva os pacientes a ingerirem grande quantidade do medicamento, uma vez que a dissolução é um fator limitante para a absorção, e consequentemente tornando-o menos biodisponível (SILVA et al., 2012).

Várias estratégias podem ser empregadas para aumentar a solubilidade de fármacos classe II e assim melhorar sua biodisponibilidade. A tecnologia farmacêutica inova nos sistemas binários com a adição de um terceiro componente, potencializando o desempenho de fármacos com o aumento da molhabilidade, redução no tamanho das partículas e mudança do estado cristalino. O uso desse sistema, chamado de multicomponente, permite minimizar

limitações físico-químicas apresentadas por fármacos, dentre elas a solubilidade, sabor amargo, odores característicos e efeitos colaterais. Além disso, tem se destacado por promover uma liberação modificada, obtendo um efeito terapêutico a partir de doses menores, tornando-se viável clinicamente e economicamente (ALENCASTRE et al., 2006; STORPIRTIS et al., 2009; RUIJTER; ORRU, 2013).

O uso de hidróxido duplo lamelar (HDL) tem se evidenciado na área farmacêutica, sendo muito utilizado principalmente em sistemas para melhoria de características físico-químicas. O HDL é uma argilomineral que vem sendo muito utilizado na área farmacêutica como matriz de liberação de fármaco, proporcionando melhora da biodisponibilidade oral de medicamentos pouco solúveis em água. São compostos básicos e dissolvem-se rapidamente a baixos valores de pH, mas a sua dissolução reduz-se consideravelmente para valores de pH mais elevados, permitindo a liberação lenta dos fármacos (SHAFIEI et al., 2013; RIVES et al., 2014; FONTES et al., 2016; PONTES-NETO et al.; 2019; TIMÓTEO et al., 2019).

O polivinilpirrolidona (PVP) está entre os polímeros hidrofílicos mais relatados na literatura para preparação de dispersões sólidas e é frequentemente empregado em diversas formulações farmacêuticas devido à baixa toxicidade, taxa de solidificação rápida, alta solubilidade aquosa, disponível em vários pesos moleculares, custo econômico e fisiologicamente tolerável (SHARMA, JAIN, 2010; ALVES et.al., 2012; VO; PARK; LEE, 2013).

Devido à sua problemática, o PZQ continua sendo foco de estudos. O propósito deste trabalho foi minimizar as características físico-químicas do fármaco através de sistemas multicomponentes contendo hidróxido duplo lamelar de cálcio e alumínio (HDL-CaAl) e polivinilpirrolidona (PVP-K30).

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Melhorar a solubilidade do praziquantel através de um sistema multicomponente contendo hidróxido duplo lamelar de cálcio e alumínio (HDL-CaAl) e polivinilpirrolidona (PVP-K30) para o tratamento da esquistossomose.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar HDL a partir dos íons metálicos Ca^{2+} e Al^{3+} ;
- Obter sistemas multicomponentes contendo HDL-CaAl e PVP-K30 em diferentes proporções;
- Realizar ensaio de solubilidade;
- Caracterizar o sistema multicomponente utilizando diferentes técnicas analíticas;
- Verificar o perfil de dissolução usando meios de relevância fisiológica;
- Avaliar a propriedades de fluxo do material;

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 ESQUISTOSSOMOSE

3.1.1 Aspectos gerais

A esquistossomose é uma parasitose de grande importância médica e socioeconômica no Brasil e no mundo. Globalmente, é considerada uma doença tropical negligenciada (DTN), pois está intimamente associada à pobreza e saneamento inadequado. Além disso, tem pouco reconhecimento por parte das indústrias farmacêuticas e autoridades, uma vez que apresenta baixo potencial de retorno lucrativo, visto que as populações mais afetadas são, em sua maioria, pessoas de baixa renda. O interesse em avançar nas terapias para essa doença é escasso, mesmo ela sendo a segunda mais disseminada no mundo, ser uma grave ameaça à saúde em países pouco desenvolvidos e representar um obstáculo ao desenvolvimento econômico (SANTOS et al., 2012; BARNETT, 2018).

É uma doença causada por vermes da classe trematoda e do gênero *Schistosoma*, que deposita seus ovos nos tecidos do hospedeiro definitivo. Mais de 700 milhões de pessoas vivem em áreas endêmicas, e acomete cerca de 240 milhões de pessoas em todo o mundo causando mais de 200 mil mortes anuais. É endêmica em 76 países, principalmente na África e Leste do Mediterrâneo, e no continente americano atinge a região Sul, sendo o Brasil um país de destaque. No ano de 2018, aproximadamente 229 milhões de pessoas precisou de tratamento preventivo, protocolo que deve ser repetido ao longo de vários anos reduzindo e prevenindo a morbidade (SOARES et al., 2019; WHO, 2020a; WHO, 2020b).

Os primeiros indícios da doença ocorreram no continente Africano e Asiático, onde foram encontrados ovos de *Schistosoma* em vísceras de múmias. No Brasil, foi introduzida por meio do tráfico de escravos originários da África, inicialmente pelo Nordeste e espalhando-se para outras regiões por encontrar condições favoráveis à transmissão (NOVAES; SOUZA; ARAÚJO, 1999).

São parasitas intravasculares que afetam principalmente os órgãos do trato urinário, o intestino e o fígado, dependendo da espécie. Existem pelo menos seis espécies que são capazes de infectar o homem: *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma japonicum*, *Schistosoma intercalatum*, *Schistosoma mekongi*, *Schistosoma guineenses*, que são parasitas intestinais, e *Schistosoma haematobium* (parasita urinário) (BLANCHARD, 2004; BRASIL, 2014a; WHO, 2020a).

O *Schistosoma mansoni* é o agente etiológico da esquistossomose no Brasil, e têm como hospedeiros intermediários caramujos de água doce do gênero *Biomphalaria*. Os ovos liberados através de fezes humanas entram em contato com água doce, eclodem e liberam larvas que infectam os caramujos. Os caramujos infectados com esporocistos liberam as cercárias na água, que por ser móveis penetram a pele dos indivíduos (hospedeiro definitivo), resultando na doença. A partir deste momento, migram para tecidos e sistema vascular para amadurecer como vermes adultos botando ovos. Os esquistossomos vivem em média de 3 a 10 anos, mas em alguns casos até 40 anos, nos indivíduos (ROSS et al., 2002; KATZ; ALMEIDA, 2003; KATZ; COELHO, 2008; COLLEY et al., 2014).

A ocorrência se dá principalmente em locais sem saneamento ou com saneamento inadequado, precárias condições de higiene e infraestrutura. Além das cercárias penetrarem a pele de indivíduos, a infecção também pode acontecer por via fecal-oral, através da ingestão de água ou alimentos contaminados com ovos de *S. mansoni*. Assim, a população de baixa renda, que reside em ambientes inadequados com aglomeração intensa de pessoas e sem acesso a condições apropriadas de saneamento e coleta de lixo, tem um maior risco de infecção (BRASIL, 2014a; SOARES et al., 2019).

Inicialmente a doença é assintomática, e pode evoluir para formas clínicas gravíssimas e levar o paciente a óbito. Devido a significância da sua prevalência, associada à severidade das formas clínicas e a sua evolução, a esquistossomose é considerada uma grande relevância enquanto problema de saúde pública. Por isso, permanece na lista das doenças negligenciadas priorizadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (BRASIL, 2014a).

A esquistossomose é provocada pela reação granulomatosa aos ovos. Esses granulomas destroem o tecido parenquimatoso e causam fibrose na cicatrização. Os ovos depositados por vermes do *S. mansoni* no sistema venoso portal são frequentemente levados de volta para o fígado. A obstrução mecânica causada pelos ovos pode resultar em hipertensão portal. Os granulomas e a fibrose hepática resultante causam o quadro clássico da fibrose da haste do tubo de Symmer, que apresentam uma aparência característica na ultrassonografia (BLANCHARD, 2004).

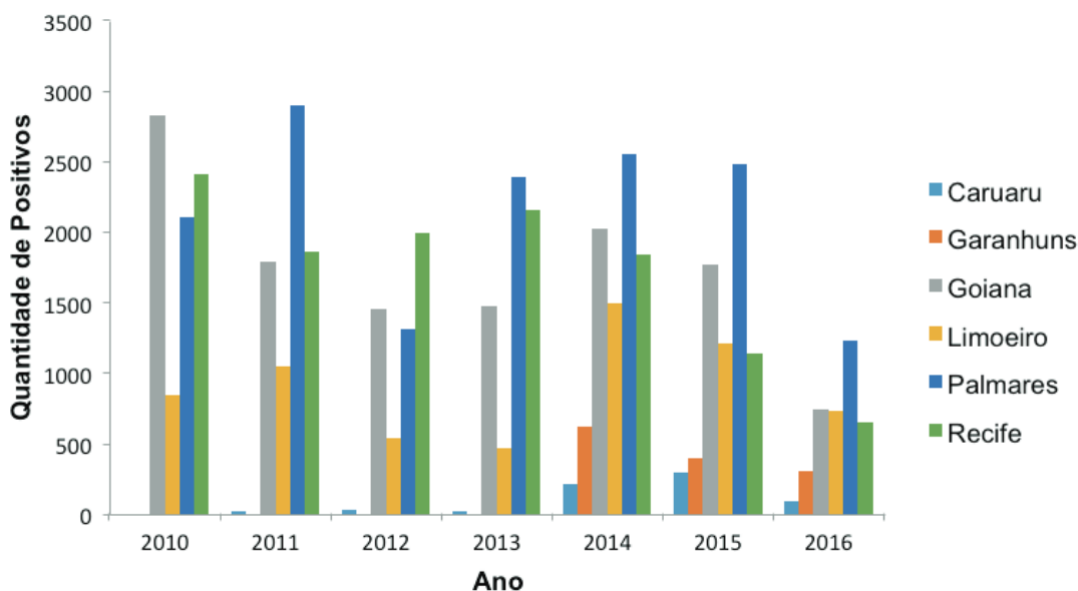
O risco de infecção é maior entre crianças em idade escolar, principalmente porque elas tendem a passar uma quantidade considerável de tempo em água contaminada. Além disso, seu sistema imunológico pode não estar totalmente desenvolvido ainda. A maior prevalência e intensidades de infecção ocorrem em adolescentes jovens, diminuindo na idade adulta. No entanto, a alta prevalência pode persistir entre os adultos que têm contato frequente com a água durante suas atividades diárias - por exemplo, lavar roupa, tomar banho, pescar,

lavar carros, em locais contaminados (STOTHARD et al., 2013; COLLEY et al., 2014; LIM et al., 2020).

Avalia-se que aproximadamente 1,5 milhões de pessoas vivem em áreas sob o risco de contrair a doença no Brasil, sendo os estados das regiões Nordeste e Sudeste os mais afetados. Segundo o Ministério da Saúde (MS), através do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), notificou nos últimos anos (de 2007 a 2017), nas regiões mais afetadas, um total de 142.183 casos confirmados de esquistossomose. Dentre os casos, 15.265 eram crianças de 10 a 14 anos de idade, 7.474 entre 5 a 9 anos, 1.479 casos entre 1 a 4 anos e 1.314 menos de 1 ano, representando aproximadamente 20% do total de casos confirmados. Em Pernambuco, um dos estados mais endêmicos da região nordeste, o *S. mansoni* está presente em praticamente 80% do litoral urbano (BRASIL, 2014b; BRASIL, 2017; LEITE et.al., 2017; SOARES et al., 2019).

Leite e colaboradores (2017) analisaram a incidência da esquistossomose mansônica no estado de Pernambuco, no período de 2010 a 2016, com ênfase nas regiões de saúde onde ocorre o controle epidemiológico da doença. Dentre os resultados apresentados pelos pesquisadores, foi possível observar que a esquistossomose continua fortemente presente na macrorregião de estudo. Na Figura 1, pode-se observar a quantidade de resultados positivos nas regiões de saúde de Pernambuco, recebendo destaque a cidade de Palmares, que apresentou os maiores índices em cinco, dos sete anos de estudo.

Figura 1 - Resultados positivos para exames de esquistossomose das regiões de saúde de Pernambuco, no período de 2010 a 2016.



Fonte: LEITE et al., 2017.

A redução da morbimortalidade da esquistossomose requer a detecção precoce e tratamento de todos os portadores para evitar que a ação patogênica acumulativa dos ovos do *S. mansoni* provoque alterações nos órgãos afetados, especialmente fígado, resultando na hipertensão portal e outras formas graves da doença. Uma das dificuldades para detecção precoce é que a infecção pode evoluir de maneira silenciosa até a instalação das formas graves da doença (SIQUEIRA, 2017).

O controle da esquistossomose é uma das tarefas mais difíceis dos serviços de saúde pública. Em muitas áreas endêmicas, a OMS recomenda tratamento preventivo ou administração de medicamentos em larga escala para o controle da esquistossomose, combinada com acesso a água potável, saneamento básico, educação em higiene e controle de caramujos. A complexidade está no longo tempo para a educação sanitária e a adesão aos programas de controle (WHO, 2012; LEITE et.al., 2017).

3.1.2 Principais sintomas, tratamento e esquema terapêutico

Clinicamente, a esquistossomose pode ser classificada em duas fases: aguda e crônica. A fase aguda geralmente é assintomática, onde se podem observar dois sintomas característicos: a dermatite cercariana e a febre Katayama. A dermatite cercariana, provocada pela penetração da cercaria na pele, tem sua intensidade variável e aparece dentro de 24h após a exposição. A erupção dura por algumas horas e desaparece espontaneamente (JAURÉGUIBERRY et al., 2010; BRASIL, 2014a).

Na fase crônica podem-se observar ações relativas à 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 (BRASIL, 2014a; OLVEDA et al., 2014).

Os primeiros tratamentos para esquistossomose foram iniciados em 1920 e eram realizados com o tártaro de antimônio e potássio (tártaro emético). Nos anos seguintes, outros sais de antimônio foram introduzidos nas clínicas médicas, tais como antimonilgluconato de sódio (Triostib[®]), disulfonato-bis-pirocatecol de sódio e antimônio (Stibofen[®]), tiomalato de antimônio e sódio (Anthiomalline[®]) e gluconato de antimônio e sódio (Triostan[®]), sempre administrado por via parenteral. 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 por ocasionarem

inúmeros efeitos colaterais e tóxicos, como a trombocitopenia e outras displasias sanguíneas (NOVAES et al., 1999; KATZ, 2008).

Posteriormente, em meados de 1940, o primeiro agente esquistossomicida de uso oral foi desenvolvido e passou a ser utilizado, o lucantone. Anos depois, a hidrometilação do lucantone deu origem ao seu metabólito principal, o hicantone, ativo tanto por via muscular como por via oral, em dose única. Esses agentes esquistomicidas foram eficazes, especificamente, contra o *S. mansoni* e o *S. haematobium*. O fármaco niridazol, eficaz contra o *S. haematobium* e o *S. japonicum*, também foi utilizado. 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, confusão mental e outros efeitos indesejáveis sobre o sistema nervoso central (NOVAES et al., 1999).

A prevenção da esquistossomose é considerada um desafio, uma vez que depende de vários fatores higiênicos sanitários. Além disso, ainda não existe vacina para controle da doença, a qual seria a prática mais adequada para o tratamento. Essa última estratégia vem sendo foco de pesquisas na área, onde terá um papel fundamental no controle dessa doença, uma vez que a farmacoterapia não previne a reinfeção, exigindo tratamentos repetidos em pessoas que vivem em áreas endêmicas (COLLEY et al., 2014; COLLEY; SECOR, 2014).

Vacinas potenciais estão em fases de estudo, entre elas Schistosoma mansoni Chaptessin B1 (SmCB1) e Schistosoma japonicum receptor 1 de insulina (rSjLD1). A manipulação genética, também vem sendo discutida por alguns autores, como alternativa ao tratamento da esquistossomose. Essas técnicas incluem o vírus adeno-associado (AAV), sistema de repetições palindrômicas curtas regularmente espaçadas (CRISPR / Cas9) e técnicas de homologia de união de extremidades (EJHTs) (NELWAN, 2019).

A única e atual forma de tratamento da esquistossomose ainda é através da farmacoterapia, visando prevenir a morbidade através de terapias regulares. Existem dois fármacos principais: oxamniquina e praziquantel, sendo esse último o de principal escolha por eficaz contra todas as espécies de *Schistosoma* que afeta o homem. Em pesquisa conjunta realizada pelas indústrias E. Merk e Bayer A.G., no ano de 1972, selecionou-se o praziquantel, por exibir baixa toxicidade, maior eficácia e tolerabilidade, ser segura e baixo custo entre outros compostos análogos testados. Apesar do praziquantel ser o tratamento de primeira escolha, a oxamniquine também é listada como fármaco complementar para uso quando o tratamento contra *S. mansoni* falha, uma vez que é eficaz apenas contra esta espécie

(NOVAES et al., 1999; JAURÉGUIBERRY et al., 2010; BRASIL, 2014a; COLLEY et al., 2014; CIOLI et al., 2014).

3.2 INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO: PRAZIQUANTEL

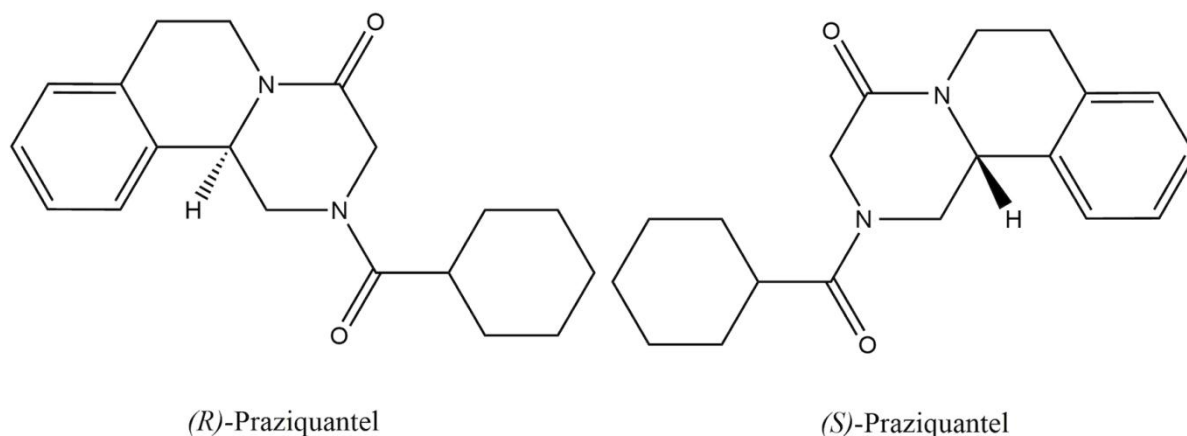
A estratégia atual para o controle da esquistossomose é baseada em tratamentos em larga escala da população com o objetivo de reduzir a morbidade. A partir de investigações da Bayer, desde o início da década de 1970 ao estudar a atividade anti-helmíntica de compostos tranquilizantes, o combate a esquistossomose ganha um novo impulso com a introdução do praziquantel (PZQ), quimicamente o 2-ciclo-hexilcarbonil-1,2,3,6,7,11b-hexa-hidro-4H-pirazino-[2,1- α]isoquinolin-4-ona (NOVAES et al., 1999; COLLEY et al., 2014).

O PZQ vem sendo estudado experimentalmente em animais desde 1975, mostrando-se altamente eficaz no tratamento da esquistossomose, mas também contra infestações de várias espécies de trematódeos e alguns cestódeos, atuando contra os vermes maduros, imaturos e na fase larval dos cestódeos. Exibe atividade farmacológica superior à da oxamniquina que age somente contra o *S. mansoni* e, preferencialmente, sobre os machos adultos. As principais vantagens de seu uso é a administração oral segura, baixa toxicidade e baixo custo (NOVAES; ARAÚJO, 1999; FENWICK et al., 2003; CHAI, 2013; SAVIOLI et al., 2017).

A ação anti-helmíntica deve-se provavelmente à inibição da bomba sódio/potássio (Na^+/K^+) dos esquistossomos, aumentando a permeabilidade da membrana do helminto a certos cátions monovalentes e divalentes, principalmente o cálcio, que leva à intensificação da atividade muscular, seguida por contração e paralisia espástica. Como consequência, os helmintos perdem a capacidade de fixação e separam-se dos tecidos do hospedeiro. São rapidamente deslocados das veias mesentéricas para o fígado, sofrem as reações inflamatórias que resultando em sua morte, sendo expelidos em seguida (PAX et al., 1978, SILVA et al., 2012; GIRI; ROY, 2016; ZDESENKO; MUTAPI, 2020).

É um composto quiral (Figura 2), e está distribuído na sua forma racêmica em proporções equivalentes. O R-(-)-enantiômero apresenta atividade anti-helmíntica, enquanto o S-(+)-enantiômero é inativo e está associado aos efeitos colaterais do medicamento, bem como ao sabor amargo e maior toxicidade. Caracteristicamente é um pó cristalino branco ou quase branco, apresentando faixa de fusão de 136 °C a 142 °C, pouca solubilidade em água e facilmente solúvel em álcool etílico (BRASIL, 2019; WOELFLE et al., 2011; ZDESENKO; MUTAPI, 2020).

Figura 2 - Estrutura molecular dos dois enantiômeros do praziquantel.



Fonte: ZDESENKO; MUTAPI, 2020.

Segundo o Sistema de Classificação Biofarmacêutico (SCB) é classificado como medicamento classe II possuindo baixa solubilidade aquosa e alta permeabilidade, e como consequência apresenta baixa biodisponibilidade. Por se tratar de uma mistura racêmica, apresenta metade da dose inativa, o que contribui também para grandes doses necessárias para atingir concentrações ideais. Além disso, sofre alto efeito de primeira passagem (LINDENBERG, et al., 2004; HUANG et al., 2010; SILVA et al., 2012).

O conhecimento de suas características e outras propriedades químico-físicas do praziquantel é importante para melhorar suas aplicações. 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 (JAURÉGUIBERRY et al., 2010; CIOLI et al., 2014; CUGOVCAN et al., 2017).

No Brasil o praziquantel é distribuído exclusivamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e fabricado pelo Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos), laboratório oficial do Ministério da Saúde. É disponibilizado em comprimidos 600 mg para uso adulto e pediátrico acima de 4 anos de idade. Na sua farmacocinética 20% são absorvidos e 80% são eliminados principalmente pelos rins. A quantidade de comprimidos a ser administrado deve ser estabelecida em função do peso corporal do paciente. Para esquistossomose é preconizado 50 mg/kg para adultos e 60 mg/kg para crianças em dose única. Alguns especialistas recomendam 40 mg/kg em dose única, ou 20 mg/kg, 3 vezes durante um dia, em intervalos de 4 a 6 horas. Quando sofre efeito de primeira passagem no fígado, aproximadamente 15

minutos após administração oral, é metabolizado em produtos mono e polihidroxilados. A meia-vida é em torno de 0,8 a 1,5 h e sua excreção é feita principalmente pelos rins (cerca de 80%) e bile (15 a 35%). As concentrações plasmáticas da droga podem aumentar se administrados juntamente com uma refeição rica em carboidratos (JAURÉGUIBERRY et al., 2010; FARMANGUINHOS, 2016).

As reações adversas acontecem em um número significativo de casos, mas geralmente são leves e de curta duração. A frequência e a gravidade dos efeitos colaterais estão diretamente correlacionadas com a intensidade da infecção antes do tratamento, sugerindo que uma proporção das reações provavelmente se deve à morte de esquistossomos e à liberação de seus produtos. Casos muito raros de reações alérgicas foram relatados (KYUNG et al., 2011).

A patogênese da esquistossomose e o mecanismo de regressão da doença, após a farmacoterapia com praziquantel, não estão totalmente esclarecidos. Pereira e colaboradores (2021) apontam que os antígenos do ovo do *S. mansoni* estimulam diretamente a expressão da molécula profibrogênica osteopontina (OPN) e os seus níveis sistêmicos se correlacionam fortemente com a gravidade da doença, sugerindo seu uso como um potencial biomarcador de morbidade, no qual se pode avaliar a eficácia da terapia de escolha.

Devido à sua importância no combate a esquistossomose, os estudos têm se concentrado na melhoria de propriedades físico-químicas, como o aumento da solubilidade ou a busca por novos sistemas de liberação de medicamentos. Em geral, essas ações visam contornar a resistência parasitária, rápida incorporação na corrente sanguínea após a ingestão e extenso metabolismo de primeira passagem. Várias estratégias foram realizadas e testadas para melhorar sua biodisponibilidade, como a preparação de co-precipitados de fármaco-polímeros, complexos formados por ciclodextrinas, hidróxido duplo lamelar (HDL), lipossomas, entre outros (PASSERINI et al., 2006; PARROT-LOPEZ et al., 2010; XU et al., 2012; FREZZA et al., 2013; MALHADO et al., 2016; CUGOVCAN et al., 2017; LIU et al., 2018; TIMÓTEO et al., 2019).

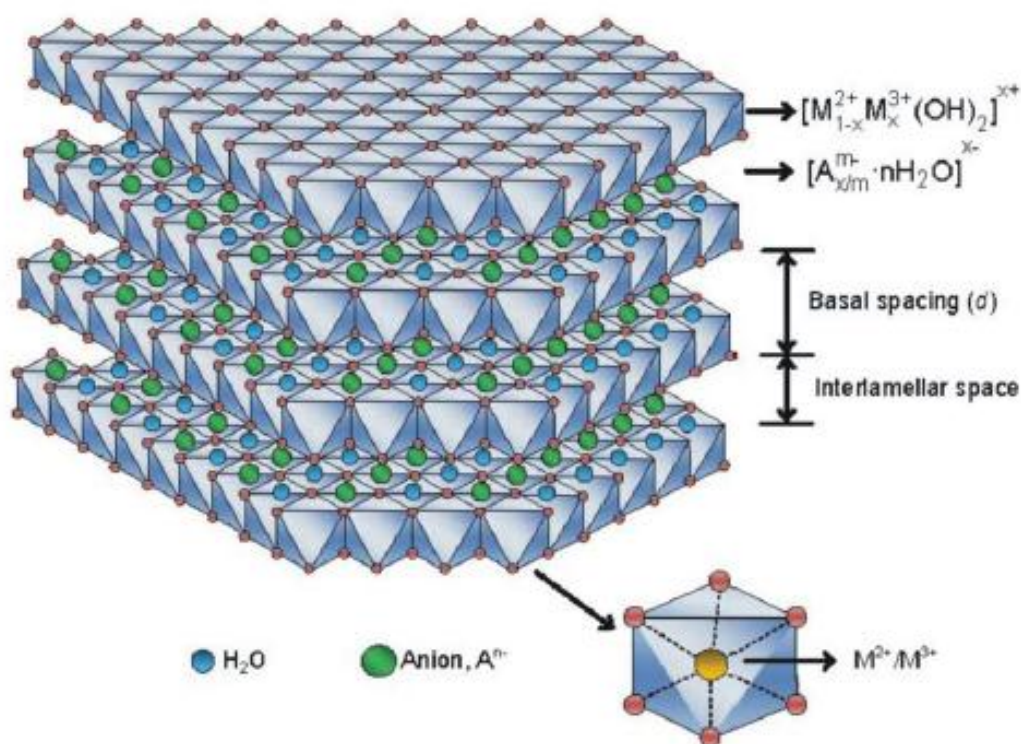
3.3 EXIPIENTE INTELIGENTE: HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES – CÁLCIO/ALUMÍNIO (HDL- CaAl)

Os hidróxidos duplos lamelares (HDL), também conhecidos como compostos semelhantes as hidrotalcitas, são argilas minerais com estruturas semelhante ao mineral brucita. Com estrutura bidimensional bem estabelecida e flexíveis poros, são formados essencialmente pela interação entre cátions divalentes (Zn^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+} , Ca^{2+} , Ni^{2+} , Mg

$^{2+}$, Fe^{2+}) e cátions metálicos trivalentes (Cr^{3+} , Co^{3+} , Fe^{3+} , Al^{3+} , Mn^{3+} , Ga^{3+}), junto com hidroxilas e organizadas em camadas octaédricas sobrepostas com cargas positivas. Como consequência da característica eletrônica da camada, é necessária a presença de ânions compensatórios intercamadas, que geralmente são $(\text{CO}_3)^{2-}$, Cl^- , NO_3^- , que são intercambiáveis (RIVES et al., 2014).

Possuem uma formulação genérica do tipo $[\text{M}^{+2}_{(1-x)} \text{M}^{+3}_x (\text{OH})_2]^{x+} (\text{A}^{n-})_{x/n} \cdot m\text{H}_2\text{O}$, onde M^{+2} e M^{+3} representam cátions metálicos divalentes e trivalente, respectivamente, passíveis de ocuparem sítios octaédricos; A^{n-} representa um ânion de compensação; X é a proporção de íons metálicos e 'm' descreve a existência de moléculas de água cristalina entre o espaço intercamada. As camadas são empilhadas umas sobre as outras, formando multicamadas que são mantidas unidas através de interações do tipo ligações de hidrogênio, como pode ser observado na Figura 3. (BI et al., 2014).

Figura 3 - Representação esquemática da estrutura do HDL.



Fonte: TRONTO et al.; 2013.

Em resumo, consistem em folhas octaédricas carregadas positivamente, alternadas com ânions e moléculas de água no espaço interlamelar, onde ocorrem as interações eletrostáticas e as ligações de hidrogênio. A carga positiva em excesso das camadas

geralmente é compensada por ânions inorgânicos simples e intercambiáveis situados entre as camadas juntamente com moléculas de água interlamelar. Os HDL podem ser encontrados na natureza ou sintetizados em laboratório por procedimentos de baixo custo. O método de coprecipitação é muito comum, partindo dos sais apropriados em soluções alcalinas (SHAFIEI et al., 2013; BI et al., 2014).

Nos últimos anos, esse composto vem sendo utilizado 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, pH-dependente, entre outras. No mercado já existe algumas formas farmacêuticas contendo em sua estrutura o HDL, como por exemplos, antiácidos. Com isso, são considerados excelentes como matriz de liberação de fármacos devido sua biocompatibilidade, estabilidade pH-dependente, habilidade para intercalar uma extensa gama de biomoléculas aniônicas e sua baixa toxicidade, tornando o HDL um excipiente inteligente (AMBROGI et al., 2001; BRITO et al., 2009; GUNAWAN, XU, 2008; LEROUX et al., 2004; MAI, YU, 2006; YANG, 2003; PSHINKO, 2013).

De acordo com o método de síntese e condições experimentais, os HDL podem apresentar propriedades variadas. As propriedades mais interessantes incluem boa estabilidade térmica, alta capacidade de troca aniônica, grande área superficial e porosidade, possibilitando a aplicação deste material em diferentes áreas. A degradação em meio ácido é um diferencial desses materiais, em especial para a tecnologia farmacêutica. Devido à sua alcalinidade e capacidade de lenta degradação em meio ácido (pH 4-6) desses nanocarreadores inorgânicos, eles não se acumulam no organismo, resultando em íons que deixam as células através de canais iônicos. Desta forma, o HDL parece apresentar um equilíbrio favorável entre estabilidade química e biodegradabilidade (CUNHA et al., 2010).

O método mais frequente para a interação entre moléculas orgânicas e os HDL, é através da troca de iônica, em um processo é chamado de intercalação. Os íons do interior das lamelas do HDL são substituídos por moléculas captadas do ambiente. A utilização pode ser para diferentes finalidades, entre elas deionização de água, processos biológicos e enzimáticos, despoluição de afluentes, operações farmacêuticas. Outra importante interação dos HDL é através de pontes de hidrogênio e atração eletrostática, exercidas pelas hidroxilas presentes na superfície do material (TAKAHASHI, YAMAGUCHI, 1991; TONGLAIROUM et al., 2015).

Substâncias orgânicas também podem interagir com esse material através de reações de adsorção, sendo consideradas interações intermoleculares entre solutos e fase sólida, que

podem ser descritas como uma complexação de superfície composta por duas faces de reação. A quantidade de espécies químicas adsorvida é afetada por diversos fatores como pH, temperatura, força iônica, dosagem e concentração inicial (LIANG et al., 2013).

As propriedades dos HDL e do composto intercalado ou adsorvidos podem ser combinadas, 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 ou obter um incremento de sua solubilidade, quando se tratar de substâncias hidrofóbicas. Essas propriedades permitem que o HDL seja um dos materiais inorgânicos apontados como promissor (ALI et al., 2012; CUNHA, 2010; DEL ARCO et al., 2010; ZHAO et al., 2015).

Como já mencionado, os HDL são compostos básicos e dissolvem-se rapidamente a baixos valores de pH, mas a sua dissolução reduz-se consideravelmente para valores de pH mais elevados, permitindo a liberação lenta dos fármacos. Quando administrado oralmente, o material híbrido pode se dissolver no suco gástrico do estômago ou participar de reação de troca iônica no intestino delgado, se recoberto com um revestimento protetor (entérico) adequado. No estômago, o HDL pode proteger a mucosa gástrica e a desintercalação controlada de um fármaco pode evitar a sua alta concentração local, diminuindo possíveis efeitos colaterais (AMBROGI et al., 2002).

Zhang e colaboradores (2006) intercalaram captopril em HDL-MgAl e avaliaram sua liberação in vitro e propriedades térmicas. O sistema binário demonstrou uma boa estabilidade térmica e os estudos de liberação apontaram uma modulação do mecanismo de liberação do fármaco em diferentes valores de pH. Em pH abaixo de 4, a liberação foi rápida, atribuído esse comportamento à dissolução parcial da camada de HDL em soluções ácidas e, a seguir, com o aumento do pH, o processo de liberação tornou-se mais lento. A liberação rápida de fármacos em pH ácido, pode ser um impasse para substância que não se deseja ser liberada totalmente no estômago. Esse impasse pode ser modulado através da utilização de um revestimento.

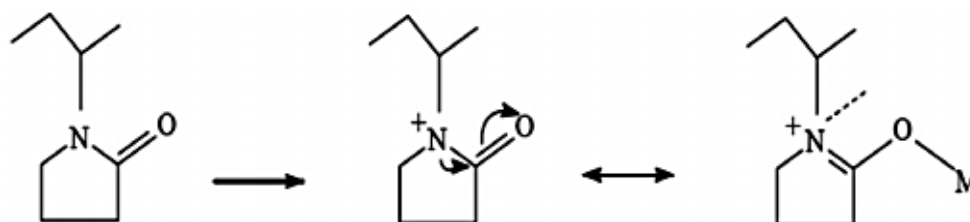
O interesse das indústrias e da comunidade científica nestes materiais tem aumentado, devido à grande gama de propriedades e aplicações, aliado ao desenvolvimento de novos métodos de síntese e caracterização dos mesmos. Vários estudos anteriores demonstraram que este procedimento foi útil para aumentar a solubilidade e a taxa de dissolução de muitos medicamentos SCB classe II, podem reter os fármacos em suas estruturas e após a administração liberar os compostos ativos em condições controladas (FONTES et al., 2016; PONTES-NETO et al., 2019).

3.4 POLIVINILPIRROLIDONA (PVP)

Também chamado de povidona, o polivinilpirrolidona (PVP) 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. Apresenta um anel lactâmico como parte da unidade monomérica. A alta polaridade do anel pode ser atribuída à forte estabilização de ressonância, facilitada pela geometria planar do anel, contribuindo na ligação com fármacos pouco hidrossolúveis através de ligações de hidrogênio (TOKMAN et al., 2004; ALVES et.al., 2012).

As propriedades dos polímeros estão diretamente relacionadas com a natureza química dos monômeros (Figura 4), 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).

Figura 4 - Representação da estrutura monomérica do PVP e a formação da ligação entre fármaco e o polímero.



Fonte: TOKMAN et al., 2004 (adaptado).

O PVP é um polímero amorfo e possui um alto valor de temperatura de transição vítrea por causa do seu grupo rígido pirrolidona. A decomposição térmica do PVP foi estudada através da técnica de espectroscopia na região do infravermelho. Os resultados apontam para uma formação de éster como consequência da quebra da ligação N-C=O. A suposta cisão da cadeia foi confirmada pelos autores pela presença das bandas de absorção em 930, 970, 3336 cm^{-1} associadas com a formação de NH_3 (BIANCO et al., 2003).

É um pó branco amorfo de fluxo livre, solúvel tanto em água quanto em solventes orgânicos. Seu peso molecular (PM) é frequentemente relatado por K (valor de Fikentscher), derivado da viscosidade de uma solução. O PVP mais usual é o K12 e K30, sendo que quanto

maior valor de K, maior o PM, menor a solubilidade e maior a viscosidade (SETHIA; SQUILANTE, 2003).

O PVP é amplamente utilizado na indústria farmacêutica, dentre elas no revestimento de fármacos, modulando a liberação. Segundo Remington (2004), o revestimento de formas farmacêuticas é um dos mais antigos processos farmacêuticos ainda existentes, e é considerado um importante passo no desenvolvimento de novas formas farmacêuticas ou na otimização das existentes. É uma técnica que promove uma liberação modificada de fármaco e pode evitar sua interação com o suco gástrico, através de um processo que ocorre pela adição de um material sobre a superfície externa de uma partícula sólida. Os polímeros são materiais muito utilizados com esta finalidade, pois no geral são fáceis de produzir, manipular e apresentam características mecânicas semelhantes aos dos materiais biológicos, possibilitando assim sua utilização em meio biológico (BARBANTI; ZAVAGLIA, 2005; ROLIM et al., 2009; ROCIO et al., 2012).

Está entre os polímeros hidrofílicos mais relatados na literatura para preparação de dispersões sólidas, além de ser frequentemente empregado em diversas formulações farmacêuticas devido à baixa toxicidade, taxa de solidificação rápida, alta solubilidade aquosa, disponibilidade em vários pesos moleculares, custo econômico e fisiologicamente tolerável (SHARMA, JAIN, 2010; ALVES et al., 2012; VO; PARK; LEE, 2013).

Devido à sua capacidade de melhorar a molhabilidade e solubilidade de fármacos insolúveis em água, o PVP- K30 tem sido amplamente utilizado como um carreador de drogas e modificador de liberação de drogas, promovem o aumento da área específica pela redução do tamanho de partícula, além de promover outras alterações como a passagem do fármaco do estado cristalino para amorfo, a redução das forças de coesão (LIU et al., 2018).

3.5 SISTEMA MULTICOMPONENTE (SM)

Sistemas multicomponentes são definidos 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. Representa um método confiável para melhorar as propriedades físico-químicas de sistemas de distribuição de fármacos, a fim de alcançar vantagens terapêuticas (RUIJTER; ORRU, 2013; MOHAC et al., 2020).

Estudos realizados por Sakurai e colaboradores (2012) apontaram aumento da estabilidade física do fármaco, da solubilidade físico-química, assim como também aumentou

a absorção oral de fármacos pouco solúveis (classe II), através da incorporação de dois polímeros diferentes.

Vieira (2015) discorre sobre sistemas multicomponentes como uma das ferramentas da tecnologia farmacêutica para incremento de solubilidade através da complexação do fármaco - ciclodextrina - polímero, como uma estratégia alternativa aos sistemas binários. A dissolução do fármaco na presença de ciclodextrina pode ser dramaticamente melhorada pela adição de um terceiro componente, um polímero hidrossolúvel. Os polímeros utilizados para obtenção dos multicomponentes com ciclodextrinas são conhecidos por interagir aumentando a solubilidade do fármaco em soluções aquosas.

Souza (2016) utilizou a estratégia de sistemas multicomponentes para melhorar a solubilidade do praziquantel. No presente estudo o fármaco foi submetido a interação com a beta-ciclodextrina e com a hidroxipropil-beta-ciclodextrina na presença dos co-solventes trietanolamina (TEA) e a N-metilpirrolidona (NMP). Os resultados obtidos apontaram uma estratégia promissora para elucidação da problemática envolvendo a baixa solubilidade/biodisponibilidade do fármaco.

Em outro estudo proposto por Patel e Hirlekar (2019), foi obtido sistemas ternários e sistemas binários com o fármaco cinnarizina (CIN) combinado com hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD) na presença de hidroxiácidos (HA). Os sistemas ternários foram muito eficazes em melhorar a solubilidade, bem como o perfil de dissolução de CIN do que os sistemas binários CIN-HP β CD. Os HA mostraram aumento sinérgico mútuo na solubilidade, podendo ser explicado pela interação específica do HA com o sistema de ligações de hidrogênio do hospedeiro ou pela alteração da rede de ligações de hidrogênio das moléculas de água circundantes.

Mohac e colaboradores (2020) relata o uso de outro componente em dispersão sólida, obtendo uma mistura com excipiente e moléculas ativas finamente dispersas através da técnica de *spray-drying*. O processo de atomização proporcionou flexibilidade na seleção de solventes, faixa de temperaturas, tipo de dispersão líquida injetável e velocidade de bomba, o que otimizou as características de homogeneidade granulométrica, molhabilidade, umidade e solubilidade, por meio da redução do tamanho das partículas. A técnica proporcionou resultados significativos quanto a melhora do processo de fabricação da forma de dosagem, tais como a estabilidade do fármaco e vida útil, bem o aumento da permeabilidade, redução dos efeitos colaterais e aumenta da biodisponibilidade.

Os sistemas multicomponentes tem se mostrado termodinamicamente vantajosos devido à presença de fortes interações intermoleculares (ligações de hidrogênio, interações

íon- íon e íon–dipolo) na estabilização do seu estado amorfo. Na área farmacêutica a utilização de sistemas multicomponentes é empregada para mascarar sabores ou odores, aumento da solubilidade por sinergismo, proteção em relação aos agentes atmosféricos (umidade, luz, calor e/ou oxidação) e proporcionar um aumento da estabilidade (YUSHEN; SHALAEV; SMITH, 2013; GOMES et al., 2015).

4. MATERIAL E MÉTODOS

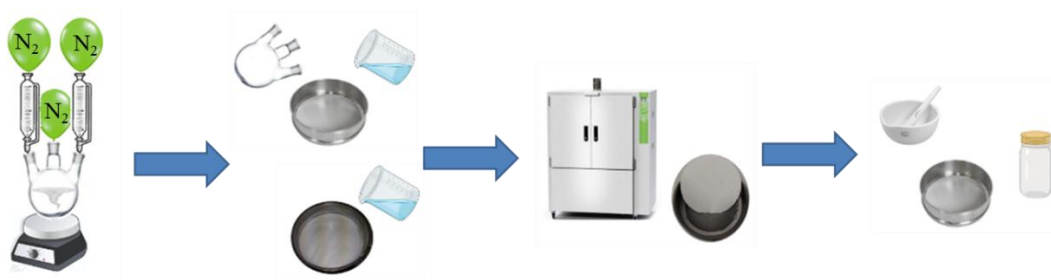
O insumo farmacêutico ativo (IFA) praziquantel (PZQ) (Yixing City Xing Yu Medicine Chem), lote 20200102, foi doado pela Farmanguinhos. O polímero polivinilpirrolidona (PVP)-K30 é da indústria farmacêutica Apsen[®], lote 200GC801, e o hidróxido duplo lamerar de cálcio e alumínio (HDL-CaAl) foi sintetizado durante a pesquisa. Todos os reagentes utilizados durante a pesquisa tinha alto grau analítico.

4.1 SÍNTESE DE HIDRÓXIDO DUPLO LAMERAR DE CÁLCIO E ALUMÍNIO (HDL- CaAl)

O HDL-CaAl foi sintetizado através da técnica de co-precipitação, a partir da adição de 500 mL de uma solução contendo sais de nitrato de alumínio monahidratado a 0,050 M e nitrato de cálcio tetra hidratado 0,085 M. Essa solução foi gotejada em uma razão de 1 mL/min sobre 250 mL de uma solução de hidróxido de sódio a 0,5 M apresentando um valor de pH 10, agitação constante, à 25 °C e atmosfera de nitrogênio. Após o término do gotejamento dos sais, a suspensão foi mantida em agitação constante por 14 horas, e posteriormente foi filtrada com auxílio de um tamis, com abertura de malha de 0,45µm. O HDL-CaAl foi retido do tamis e ressuspendido em 200 mL de água ultra-purificada ausente de gases e homogeneizado para lavagem do material. Este processo de lavagem foi realizado duas vezes (Figura 5).

A secagem foi realizada em estufa de circulação de ar (Ethiktechnology[®]) a 60 °C durante 3 horas, ou até não apresentar mais aspecto úmido. Após a secagem, o material foi pulverizado, as partículas uniformizadas em tamis com abertura de 250 µm e armazenados em um dessecador para evitar a absorção de umidade (SHAFIEI et al., 2013 adaptado).

Figura 5 - Representação esquemática da síntese de HDL-CaAl por co-precipitação.



Fonte: Autoria própria.

4.2 OBTENÇÃO DOS SISTEMAS MULTICOMPONENTES (SM) E MISTURA FÍSICA (MF)

Os sistemas multicomponentes contendo PZQ: HDL:PVP foram obtidos pelo método de co-evaporação em diferentes proporções molares, conforme a Tabela 1.

Tabela 1 - Proporções molares utilizada na obtenção dos sistemas multicomponentes.

PROPORÇÃO PZQ:HDL:PVP	ABREVIATURA
1:1:1	SM 1
1:1:2	SM 2
1:2:1	SM 3
1:2:2	SM 4
2:1:1	SM 5
2:2:1	SM 6
2:1:2	SM 7

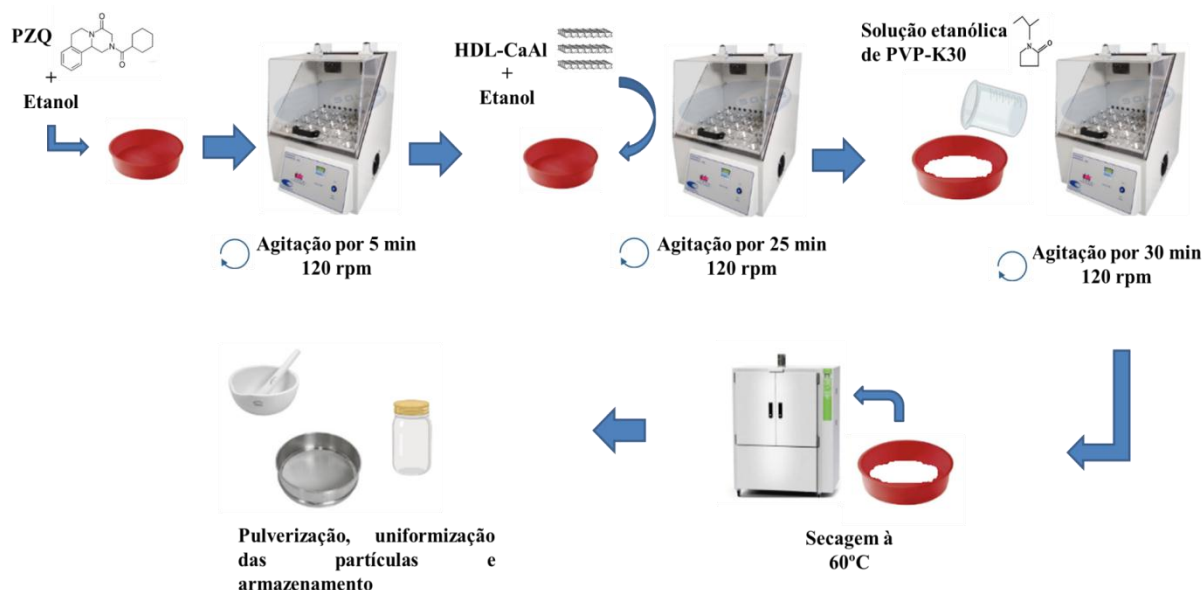
PZQ= Praziquantel; **HDL**= Hidróxido duplo lamelar; **PVP**= polivinilpirrolidona; **SM**= sistema multicomponente;

O PZQ foi adicionado em uma forma de silicone com etanol e solubilizado em uma mesa com agitação em orbital (Solab- SL-222) a 120 rpm. Passado 5 minutos, e ainda em agitação, ocorreu a adição do HDL-CaAl e mais um pouco de etanol de modo que mantivesse os dois componentes em solução por 25 minutos, conforme a Figura 6. Passado esse tempo, uma solução etanólica contendo PVP-K30 foi incluída e o processo durou mais 30 minutos, totalizando um tempo de 1 hora (TIMÓTEO et al. 2019).

Em seguida, o material foi colocado em estufa de circulação de ar (Ethiktechnology[®]) à 60°C, para evaporação total do solvente, por aproximadamente 30 minutos ou até estar totalmente seco. Após a secagem, o material foi pulverizado, as partículas foram uniformizadas em tamis com abertura de 250 µm e acondicionados em um dessecador para evitar a absorção de umidade.

Para o preparo da mistura física (MF), foram pesados os componentes individualmente e em seguida, foi adicionado em um almofariz e com o auxílio de um pistilo foi pulverizado durante 10 minutos.

Figura 6 - Representação esquemática da obtenção dos sistemas multicomponentes por co-evaporação.



Fonte: Autoria própria.

4.3 DOSEAMENTO

Para quantificação do PZQ nos sistemas multicomponentes e na mistura física, foi utilizada uma metodologia validada por Timóteo (2018). Foram produzidas amostras de concentração teórica final de 1 mg/mL em fase móvel contendo etanol e ácido clorídrico (0,1M), na proporção 60 % e 40 % respectivamente. Uma quantidade correspondente a 10 mg da amostra foi pesada e adicionada em um balão de 10 mL, acrescido 5 mL de fase móvel e sonificada por 10 minutos. Em seguida, aferiu o menisco com fase móvel e a realizada uma varredura (velocidade média, comprimentos de onda entre 900-190 nm) em espectrofotômetro UV/Vis (Shimadzu® modelo Mini1240).

A presença do ácido para o doseamento se faz necessária para que a turbidez gerada pela insolubilidade do HDL-CaAl em etanol (solvente necessário para a solubilização do PZQ) seja cessada e assim se torne possível à leitura das amostras no espectrofotômetro UV/Vis. Porém, uma vez solúvel no meio, o HDL-CaAl promovem interferência na absorção de luz do PZQ. Por isso, foi empregada à espectrofotometria derivada de segunda ordem para determinação da quantidade de PZQ, com o auxílio do software Origin® 9, eliminando assim possíveis sinais analíticos do HDL.

Uma curva de calibração do fármaco com fase móvel foi preparada nas concentrações de 50, 120, 270, 420, 570 e 720 µg/mL para quantificação do mesmo, partindo de uma

solução-mãe de 10 mg/mL em etanol absoluto e ácido clorídrico (0,1M), tendo o mesmo tratamento de leitura das amostras. Os valores da segunda derivada das absorbâncias (d^2A) com suavização, no comprimento de onda (λ) de 279 nm, foram retirados para regressão e construção da curva de calibração do PZQ. Todo o procedimento foi realizado em triplicata (TIMÓTEO et al., 2018).

4.4 ESTUDO DE SOLUBILIDADE

O correspondente a 20 mg de fármaco foi pesado em balança analítica e misturadas em 10 mL de água destilada, de forma que a concentração final de PZQ fosse 2 mg/mL. O conteúdo foi homogeneizado em vortex e colocado sob agitação constante por 24 horas à temperatura ambiente em banho Dubnoff (Nova ética® - modelo 304-TPA). Após este período, as amostras foram filtradas em papel filtro quantitativo (abertura de 0,11 cm) e posteriormente, o filtrado passou por filtro millipore® 0,45µm. A concentração de PZQ dissolvido foi determinada através da varredura (velocidade média, comprimentos de onda entre 900-190 nm) em espectrofotômetro UV (Shimadzu® UV 1601 PC). Uma curva de calibração do fármaco com o meio água destilada foi preparada nas concentrações de 0,05 - 0,1 - 0,4 - 0,5 - 0,8 - 1,0 - 2,0 mg/mL, partindo de uma solução-mãe de 5 mg/mL contendo etanol absoluto. Todo o estudo foi realizado em triplicata (LIMA, 2009).

4.5 CARACTERIZAÇÃO DO SISTEMA MULTICOMPONENTE (SM)

O sistema multicomponente que teve maior solubilidade em água destilada, assim como sua mistura física correspondente e componentes isolados, foram caracterizados por espectroscopia de absorção na região infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), termogravimetria (TG), calorimetria exploratória diferencial (DSC), difratometria de raio-X (DRX) e microscopia eletrônica de varredura (MEV).

4.5.1 Espectroscopia de absorção na região infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

Foi utilizando espectrômetro (PerkinElmer® - Spectrum 400), com dispositivo de refletância total atenuada (ATR) com cristal de selênio. As amostras a serem analisadas foram transferidas diretamente para o compartimento do dispositivo de ATR. Os espectros

foram obtidos por meio de 16 varreduras, em comprimento de onda de 4000 a 600 cm^{-1} e resolução de 4 cm^{-1} .

4.5.2 Termogravimetria (TG)

As curvas de TG foram obtidas por meio de termobalança (Shimadzu[®] TA-60WS), com atmosfera de nitrogênio de 100 mL.min^{-1} , sendo a massa da amostra de $5 \pm 0,5$ mg acondicionada em cadinho de platina e analisados na faixa de temperatura de 30 a 600 °C com razão de aquecimento de 10 $^{\circ}\text{C.min}^{-1}$ e com prévia calibração da termobalança utilizando um cadinho de platina vazio.

4.5.3 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

As curvas de DSC foram obtidas utilizando calorímetro (Shimadzu[®] DSC-60) interligado ao software TA-60WS, com atmosfera de nitrogênio e fluxo de 100 mL.min^{-1} , na razão de aquecimento de 10 $^{\circ}\text{C.min}^{-1}$ e faixa de temperatura 30 a 350 °C. As amostras foram acondicionadas em cadinho de alumínio hermeticamente fechado com massa de cerca de $2 \pm 0,5$ mg.

4.5.4 Difratometria de raio-X (DRX)

Os difratogramas foram obtidos utilizando difratômetro (Shimadzu[®] modelo XRD-700), equipado com ânodo de cobre e com radiação $\text{CuK}\alpha$ (1,5418 Å). No preparo das amostras foi utilizando suporte de vidro, de modo que uma fina camada do material pulverizado fosse disposto e analisado no intervalo de $2 < 2\theta < 50^{\circ}$, a uma velocidade de 0,01 $^{\circ}$ /s.

4.5.5 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

Para análise morfológica do material foi utilizado microscópio eletrônico de varredura (Tescan[®] Mira 3) com filamentos de tungstênio e com acoplamento para dispersão de energia (EDS). As amostras foram dispostas em fita de carbono dupla face que estava aderida no suporte. O suporte foi levado a uma câmara a vácuo para a metalização com uma fina camada de ouro. Posteriormente, as amostras foram levadas ao microscópio.

4.6 PERFIL DE DISSOLUÇÃO

O perfil de dissolução foi realizado na condição sink, nos meios tampão HCl pH 1,2 e tampão fosfato pH 6,8. Empregou-se o equivalente a uma quantidade de fármaco igual a 100 mg no dissolutor (Varian[®] modelo VK 7010), com 500 mL de meio, usando aparato 2 de dissolução (pás), 50 rpm e temperatura de $37 \pm 0,5$ °C. Alíquotas de 5 mL foram coletadas nos tempos de 10, 20, 30, 60, 120, 180, 240, 360 e 480 minutos, posteriormente filtradas em filtro de membrana 0,45µm e determinada através de varredura (velocidade média, comprimentos de onda entre 900-190 nm) em espectrofotômetro UV/Vis (Shimadzu[®] modelo Mini1240) com tratamento de derivatização de segunda ordem quando necessário. Foi efetuada a reposição do meio com o mesmo volume de cada alíquota retirada.

Uma curva de calibração do fármaco, para cada meio de dissolução, foi preparada nas concentrações de 50, 120, 270, 420, 570 e 720 µg/mL para quantificação do mesmo, partindo de uma solução-mãe de 10 mg/mL em etanol absoluto. Todo o procedimento foi realizado em triplicata.

A eficiência da dissolução (ED) foi calculada no tempo correspondente a finalização da dissolução (8 h= 480 min). O cálculo de área sob a curva (AUC) e ED foi realizado com auxílio do software Origin[®] 9 e Microsoft Excel[®].

4.7 PROPRIEDADE DE FLUXO

As propriedades de fluxo do sistema multicomponente foram determinadas através de suas características micrométricas, indicadas pelo Índice de Compressibilidade de Carr (ICC) e Fator de Hausner (FH). Estes valores são indicados a partir da densidade aparente (d_a) e densidade de Compactação (d_c), calculados através do volume aparente inicial (V_0) e o volume final compactado (V_f) das partículas sólidas acondicionadas em uma proveta de 100 mL, a qual foi submetida inicialmente a 10 batidas, seguidas de 500 batidas contínuas repetidas vezes no equipamento Tap density tester (Varian[®]), até que não sejam observadas alterações no volume. A análise foi realizada em triplicata (VILLANOVA et al., 2012; ANSEL et al.; 2013).

As propriedades de fluxo foram determinadas através da aplicação dos valores obtidos nas seguintes fórmulas:

Equação 1: $da = \frac{m}{v_o}$

Equação 2: $dc = \frac{m}{v_f}$

Equação 3: $ICC = \frac{dc-da}{dc} \times 100$

Equação 4: $FC = \frac{dc}{da}$

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 DOSEAMENTO

A presença do ácido (HCl 0,1M) se faz necessária para que a turbidez gerada pela insolubilidade do HDL-CaAl em etanol seja cessada e assim se torne possível à leitura das amostras no espectrofotômetro UV/Vis. Porém, uma vez solúvel no meio, os HDL-CaAl promovem interferência na absorção de luz do PZQ.

Segundo o trabalho de Timóteo e colaboradores (2019), foi utilizada a espectrofotometria derivada para determinar a quantidade de PZQ nos sistemas multicomponentes e mistura física, uma vez que remove possíveis sinais analíticos do espalhamento de partículas de HDL-CaAl. Com isso, a segunda derivada das absorbâncias (d^2A) do PZQ foi obtida através do cálculo diferencial de segunda ordem com suavização, tomando como fonte os dados das varreduras de cada leitura, a partir do comprimento de onda (λ) de 279 nm.

A espectrofotometria derivada é uma alternativa menos cara quando comparada a métodos analíticos sensíveis como a cromatografia líquida de alta eficiência. A técnica é 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 outro (DONATO et al., 2010; SUN, LEE, 2013).

Os dados da curva de calibração (50-720 $\mu\text{g/mL}$), utilizados para a regressão, apresentaram exatidão média entre 90–110%, demonstrando grau aceitável para o caráter dos experimentos de bancada. O desvio padrão relativo (DPR) variou entre 0,65% (nível 720 $\mu\text{g/mL}$) e 6,19% (nível 50 $\mu\text{g/mL}$), sendo característico de quantificação de compostos orgânicos em espectrofotometria, onde esse comportamento de variação pode ser observado com frequência nos menores níveis.

A regressão linear foi realizada por mínimos quadrados ordinários, o qual estimou uma relação entre a concentração de PZQ ($\mu\text{g/mL}$) e d^2A pela equação do primeiro grau:

$$y = 8,95214 \times 10^{-6} x - 3,44716 \times 10^{-5} \text{ (Equação 5),}$$

sendo y a resposta analítica (d^2A) e x a concentração de PZQ em $\mu\text{g/mL}$ dentro do intervalo 50-720 $\mu\text{g/mL}$, com o R^2 de 0,9997. Os resíduos demonstram dispersão aleatória, ausente de tendências ou autocorrelação, afirmando o caráter linear do modelo.

A Tabela 2 resume o resultado do doseamento dos sistemas multicomponentes. A obtenção por co-evaporação se mostrou adequada e com o bom rendimento. Como reflexo

disso, os dados demonstraram porcentagens finais de PZQ muito próximas das porcentagens reais. O desvio padrão das amostras teve uma variação de 0,26 a 1,26 sendo muito próximo de 0, demonstrando homogeneidade entre os dados.

Tabela 2 - Resultado do doseamento dos sistemas multicomponentes obtidos por coevaporação.

AMOSTRA (PZQ:HDL:PVP)	% DE PZQ NA TEORIA	% DE PZQ NOS SISTEMAS	% DE PZQ EM RELAÇÃO A [] REAL
SM 1 (1:1:1)	42,31	40,25	95,13
SM 2 (1:1:2)	36,80	36,38	98,86
SM 3 (1:2:1)	29,64	28,20	95,13
SM 4 (1:2:2)	26,82	26,07	97,20
SM 5 (2:1:1)	59,16	55,67	94,10
SM 6 (2:2:1)	45,50	43,85	96,38
SM 7 (2:1:2)	53,53	51,81	96,79

PZQ= Praziquantel; HDL= Hidróxido duplo lamelar; PVP= polivinilpirrolidona; SM= sistema multicomponente;

5.2 ESTUDO DE SOLUBILIDADE

Para toda a via de administração, os medicamentos devem exibir solubilidade em água, mesmo que limitada, para apresentarem um efeito terapêutico eficaz. Por isso, compostos relativamente insolúveis em água podem apresentar absorção irregular ou incompleta (AULTON; TAYLOR, 2016).

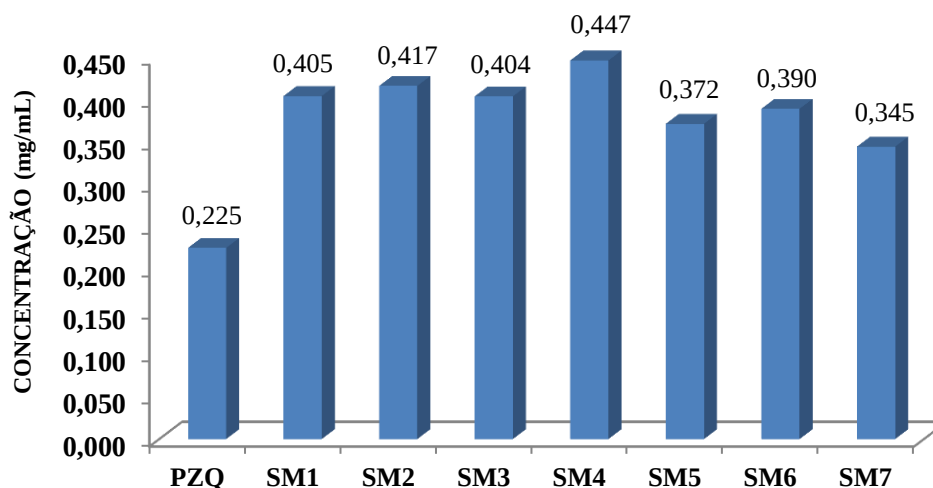
O praziquantel possui baixa taxa de dissolução em água devido ao seu caráter hidrofóbico, sendo evidenciado pela flutuação na superfície do meio, reduzindo assim a área de contato. Além disso, sua forma cristalina limita sua solubilidade, podendo esse obstáculo ser resolvido com a alteração dessa estrutura, através da incorporação em excipientes inteligentes e polímeros (MARQUES et al., 2018).

A Figura 7 mostra a solubilidade aparente do PZQ em água destilada e em combinações com diferentes proporções de HDL:PVP. Esse estudo foi necessário para avaliar e comparar a influência dos carreadores juntos na solubilidade do fármaco.

A solubilidade do PZQ nos sistemas multicomponentes foi relativamente melhorada em comparação com a do PZQ sozinho (0,225 mg/mL), proporcionando um aumento de aproximadamente 2 vezes, mesmo estes sendo obtidos por uma técnica simples. O SM4

apresentou a maior solubilidade dentre as amostras, com 0,447 mg/mL. É possível perceber que os sistemas multicomponentes com 1 parte molar de PZQ tiveram melhor performance no estudo, diferente daqueles que apresentam 2 partes.

Figura 7 - Solubilidade dos sistemas multicomponentes obtidos por coevaporação em diferentes proporções de HDL-CaAl e PVP-K30.



Desvio Padrão (DP): PZQ = 0,016; SM1 = 0,030; SM2= 0,007; SM3= 0,006; SM4= 0,017; SM5= 0,005; SM6= 0,023; SM7= 0,032;

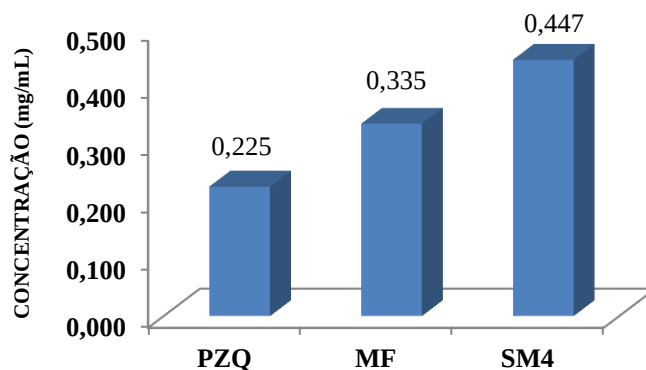
Fonte: Dados da pesquisa.

Quando a solubilidade do sistema multicomponente 4 é comparado com a sua respectiva mistura física (Figura 8), pode-se perceber que a técnica por co-evaporação agrega um incremento da solubilidade. Por sua vez, a mistura física também consegue proporcionar um aumento na solubilidade quando comparado com o PZQ sozinho, evidenciando a influência do HDL-CaAl e do PVP-30.

O HDL-CaAl pode interagir com os fármacos através da intercalação ou adsorção. Segundo Timóteo (2018), o HDL-CaAl possui uma área superficial grande, de $9.0481\text{m}^2/\text{g}$, sendo considerada uma estratégia voltada para melhoria do carreamento e liberação de biomoléculas. Essa área superficial aumentada favorece uma maior capacidade de adsorção do fármaco na sua superfície, o que pode favorecer a mudança positiva da solubilidade.

A interação com polímeros hidrofílicos podem proporcionar uma melhor molhabilidade, redução do tamanho das partículas e diminuição da influência da cristalinidade na solubilidade em água. Eles podem inibir as interações entre as partículas do fármaco, formando ligações de hidrogênio e interações hidrofóbicas, reduzindo forças de coesão (LIU et al., 2018; TIMÓTEO et al., 2019).

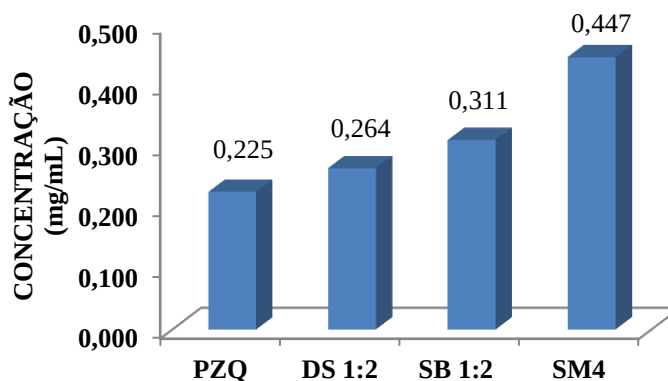
Figura 8 - Comparação do sistema multicomponente 4 com o praziquantel por co-evaporação e mistura física.



Desvio Padrão (DP): PZQ = 0,016; MF = 0,005; SM4 = 0,017;
 Fonte: Dados da pesquisa.

Na Figura 9, a solubilidade do SM4 pôde ser comparado sem a presença do HDL-CaAl e sem a presença do PVP-K30. A dispersão sólida (DS) 1:2 contendo PZQ e PVP-K30, respectivamente, foi preparada utilizando a mesma metodologia do SM4. Da mesma forma, foi feito um sistema binário (SB) 1:2 (PZQ:HDL-CaAl). Nota-se que a dispersão sólida apresentou solubilidades próxima a do PZQ sozinho, confirmando o potencial de influência do HDL-CaAl na solubilidade. Resultados obtidos corroboram com os encontrados por Lima e colaboradores (2009), utilizando PZQ e PVP-K30, mesmo esse sendo obtido por uma técnica mais sofisticada, por fluido supercrítico e por Timóteo e colaboradores (2019), utilizando PZQ e HDL-CaAl pela técnica de co-evaporação.

Figura 9 - Comparação do sistema multicomponente 4 por co-evaporação sem a presença do HD-CaAl, e sem a presença de PVP-30.



Desvio Padrão (DP): PZQ = 0,016; DS = 0,0029; SB = 0,0092; SM4 = 0,017;
 Fonte: Dados da pesquisa

5.3 CARACTERIZAÇÃO DO SISTEMA MULTICOMPONENTE

O sistema multicomponente que teve maior solubilidade em água destilada, o SM4, assim como sua mistura física correspondente e componentes isolados, foram caracterizados por espectroscopia de absorção na região infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), termogravimetria (TG), calorimetria exploratória diferencial (DSC), difratometria de raio-X (DRX) e microscopia eletrônica de varredura (MEV).

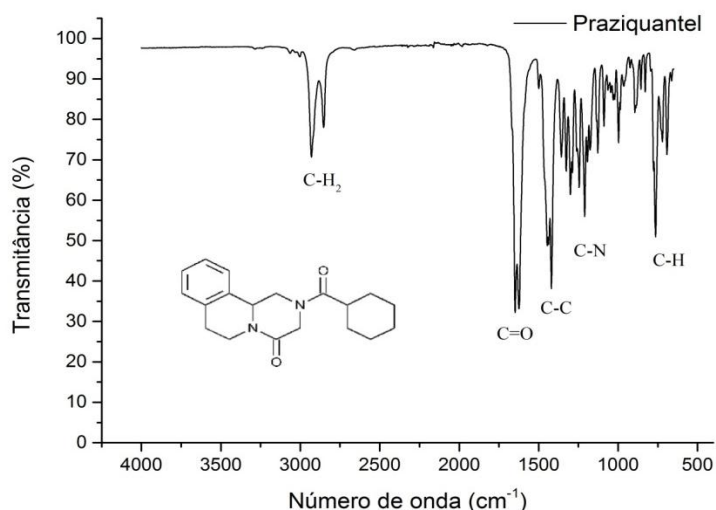
5.3.1 Espectroscopia de absorção na região infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

A técnica baseia-se na absorção de luz na região de infravermelho, convertendo-a em vibração molecular. A absorção corresponde às ligações presentes na molécula e é medida em relação ao número de onda, resultando em um espectro característico da substância. Os picos identificados a seguir, foram comparados com a literatura.

O espectro vibracional da região do infravermelho do PZQ (Figura 10) apresenta bandas características do grupo funcional C-H da estrutura cíclica em 2933 e 2850 cm^{-1} , referente às vibrações de deformação axial assimétrica e simétrica (CH_2), respectivamente. Em 1646-1626 cm^{-1} , foi possível observar uma banda de alta intensidade, com duas pontas separadas e iguais, referente a ligação C=O unidas do ciclohexil e das vibrações de alongamento de carbonila heterocíclica, respectivamente, característica da molécula do fármaco. Bandas de média a fraca intensidade são encontradas em 1352 cm^{-1} a 1000 cm^{-1} referente à deformação axial C-N. Ainda é possível observar deformação angular fora do plano de C-H em 764 cm^{-1} , referente ao anel aromático. Isso corrobora com a deformação axial C-C do anel aromático que é evidenciado através das bandas em 1446 e 1420 cm^{-1} (MOURÃO et al., 2016; PERISSUTTI et al., 2017; BORREGO-SÁNCHEZ et al., 2018; MARQUES et al., 2018; ALBERTINI et al., 2019).

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 (LIU et al., 2004; PASSERINI et al., 2006).

Figura 10 - Espectrofotômetro do praziquantel obtidos por meio de 16 varreduras, no comprimento de onda de 4000 a 600 cm^{-1} e resolução de 4 cm^{-1} .



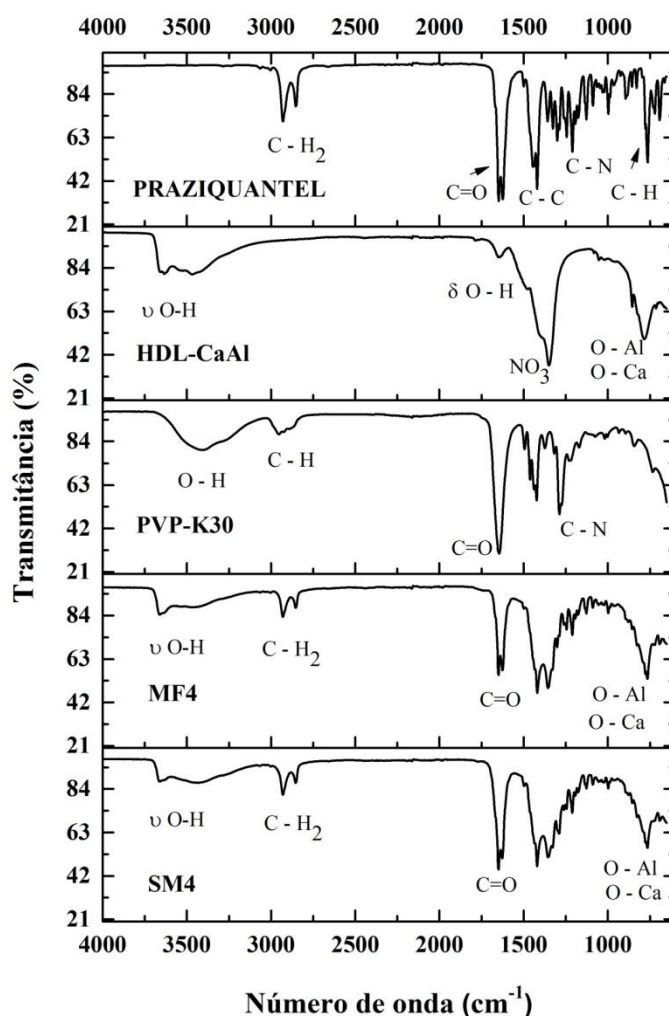
Fonte: Dados da pesquisa

Na Figura 11 podemos observar o espectro vibracional da região do infravermelho do HDL-CaAl, evidenciando bandas características do carreador similares aos já descritos na literatura. Uma banda larga entre 3689 e 3099 cm^{-1} correspondente às bandas características na deformação axial de O – H pertencentes à presença de hidroxilas e água interlamelar. Em 1641 cm^{-1} foi observado uma banda pequena, característica da deformação angular das ligações O – H das moléculas de água da camada interlamelar. Em 1360 cm^{-1} , nota-se uma banda referente ao ânion nitrato, que devido a sua alta intensidade e pico duplo, também se refere a vibrações correspondentes a íons carbonato, proveniente do ar atmosférico residual no momento da síntese. As bandas abaixo de 1050 cm^{-1} , que resultaram da ligação entre metais contidos nas lamelas e oxigênio das hidroxilas (FONTES et al., 2016; SHAFIEI et al., 2013; TIMÓTEO et al., 2019).

No espectro do PVP-K30 (Figura 11), uma banda muito larga é visível em 3435 cm^{-1} devido ao estiramento O–H referente à presença de água, seguido da banda em 2954 cm^{-1} que surge a partir do estiramento –CH. Em 1664 cm^{-1} , pode ser visualizado uma banda alongada associada ao grupo carbonila (C=O) ligado à amida na cadeia cíclica de carbonos do grupo pirrolidona. As bandas de absorção de PVP-K30 em 1488 e 1443 cm^{-1} correspondem às vibrações de flexão dos grupos CH_2 do anel lactama, associada à deformação da cadeia linear do polímero associada à deformação assimétrica do CH da cadeia cíclica. O alongamento da ligação –C-N, relacionado ao grupo nitrila, está presente em 1274 cm^{-1} (ALVES et al., 2014; FARIA; MARTIN; ALVES, 2017).

A MF4 e o SM4 (Figura 11) mostraram-se parecidos e apresentam sobreposições de bandas referentes aos espectros do PZQ, HDL-CaAl e PVP-K30. Na região de 2933 e 2850 cm^{-1} , foi observada diminuição da intensidade referente à deformação axial assimétrica e simétrica (CH_2) e em 1648-1626 cm^{-1} , referente ao grupo carbonila, característico do PZQ. Entre 3689 e 3099 cm^{-1} ocorreu uma sobreposição das bandas de HDL-CaAl e PVP-K30 característicos de deformação O-H. Além disso, entre 1350 cm^{-1} a 600 cm^{-1} , os espectros dos carreadores predominaram a região mascarando espectros característicos do PZQ como, por exemplo, bandas da ligação C-N. Mourão e colaboradores (2016) relatou em seu trabalho que essas mudanças podem estar associado a interação entre o anel isoquinolina do praziquantel com os carreadores. Estudos complementares são necessários para elucidar as interações.

Figura 11 - Espectrofotômetro do praziquantel, hidróxido duplo lamelar de cálcio e alumínio (HDL-CaAl), polivinilpirrolidona;(PVP)-K30, mistura física (MF4) e sistema multicomponente 4 (SM4) obtidos por meio de 16 varreduras, no comprimento de onda de 4000 a 600 cm^{-1} e resolução de 4 cm^{-1} .



5.3.2 Termogravimetria (TG)

A termogravimetria (TG) é importante para avaliar a perda de massa de uma amostra em função do aumento contínuo da temperatura. As informações obtidas por métodos TG são mais limitadas que aquelas obtidas por outros métodos térmicos. Estas ficam limitadas a avaliar reações de decomposição e de oxidação e processos físicos como vaporização, sublimação e desorção. Fornece informações sobre a estabilidade de um material e a compatibilidade de diferentes materiais. Todos os eventos de perda de massa do PZQ, HDL-CaAl, PVP-K30, MF4 e SM4 podem ser visualizados na Tabela 3 e Figura 12.

Conforme pode ser observado, o PZQ sofrer degradação térmica em um único evento que começa em 290,09°C e vai até 316,70°C, com perda de massa (Δm) de 95,23%. O resultado mostrando que o fármaco é estável a altas temperaturas (TIMÓTEO et al., 2019).

A curva termogravimétrica do HDL-CaAL (Figura 12) apresentou três eventos com perda de massa. A primeira etapa de decomposição está relacionada à perda de água interlamelar e adsorvida na superfície do material, iniciando a 58,39°C e término em 92,11°C, com perda de 10,76% de massa. O segundo evento começou em 251,63°C estendendo-se até 279,70°C, apresentando perda de 11,6% referente a decomposição parcial às hidroxilas presentes nas estruturas das lamelas e também à redução dos íons nitrato em nitrito. O terceiro evento condiz à desidroxilação residual e à decomposição do nitrito, tendo início em 516,85°C e finalizado em 570,22°C, apresentando perda de massa de 9,14%. Os resultados aproximam-se dos que foram relatados no trabalho realizados por Shafiei et al. (2013).

O PVP-K30 (Figura 12) apresenta dois eventos bem definidos, onde o primeiro tem perda de 11,79% em 38,77-61,20°C, referente à perda de água do polímero de característica higroscópica. Um segundo se inicia em 409,75°C e finaliza a 450,17°C com 70,83% de degradação (VO; PARK; LEE, 2013).

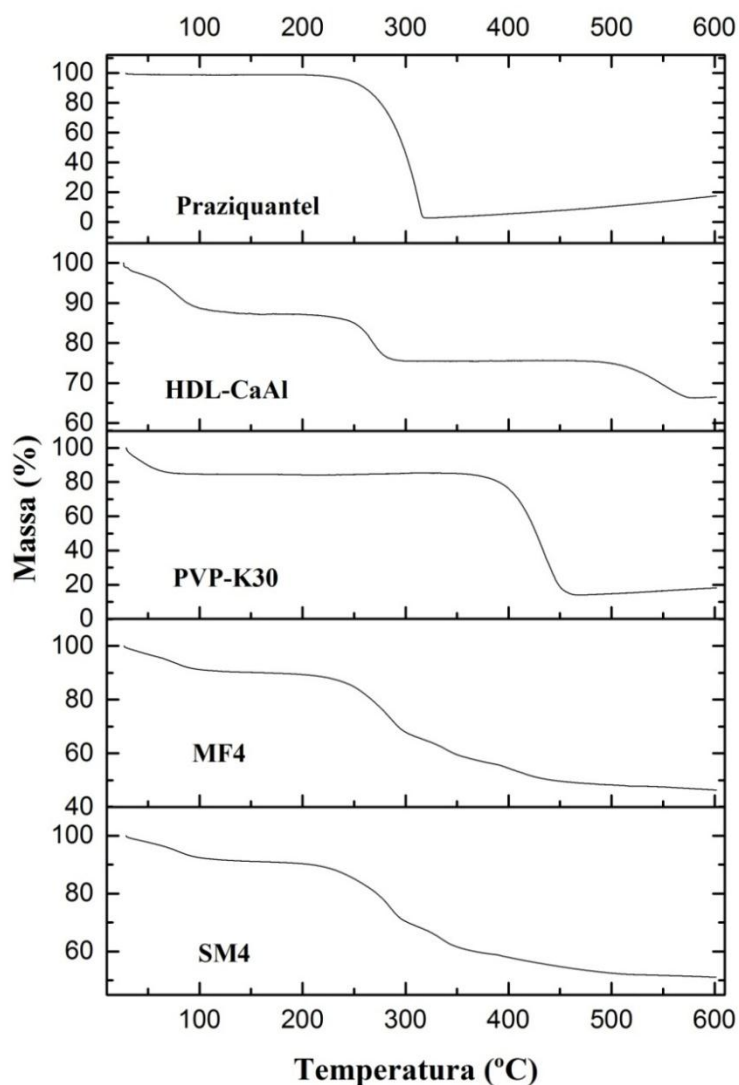
As curvas termogravimétricas da MF4 e do SM4 (Figura 12) se mostraram bastante semelhantes onde é visualizada uma sobreposição das etapas de degradação. Podemos observar três eventos de perda de massa seguidos de decomposição térmica gradual até o final da análise. O primeiro evento é característico das etapas iniciais do HDL-CaAl e PVP-K30, referente à perda de água.

No evento 2 acontece a sobreposição de eventos na faixa de temperatura entre 250°C e 300°C, referente a etapa única de degradação do PZQ e o segundo evento do HDL-CaAl com a decomposição parcial às hidroxilas presentes nas estruturas das lamelas e também à redução dos íons nitrato em nitrito, tendo uma perda de massa de 20-23%.

O evento 3 começa em torno de 330°C e termina em 390°C, indicando estar relacionada com os últimos eventos do HDL-CaAl e PVP-K30, tendo um total de perda de aproximadamente 19%. Essa etapa está relacionado a desidroxilação residual e à decomposição do nitrito e degradação do PVP-K30. As temperaturas iniciais, finais e porcentagem de perda de massa podem ser observadas na Tabela 3.

A presença de fortes interações intermoleculares, indica que o sistema multicomponente 4, assim como a mistura física 4, termodinamicamente vantajosos. A sobreposição dos eventos térmicos das substâncias isoladas, assim como o não aparecimento de eventos diferentes, demonstra que a estabilidade térmica do praziquantel não foi alterada.

Figura 12 - Curva termogravimétrica do praziquantel, hidróxido duplo lamelar de cálcio e alumínio (HDL-CaAl), polivinilpirrolidona;(PVP)-K30, mistura física (MF4) e sistema multicomponente 4 (SM4) em atmosfera de nitrogênio (100 mL.min⁻¹) com razão de aquecimento de 10 °C.min⁻¹.



Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 3 - Resumo dos eventos térmicos das curvas termogravimétricas das amostras.

Amostras	Evento 1		Evento 2		Evento 3	
	Início – Final (°C)	Perda de massa (%)	Início – Final (°C)	Perda de massa (%)	Início – Final (°C)	Perda de massa (%)
PZQ	290,09-316,70	95,23	-	-	-	-
HDL-CaAl	58,39-92,11	10,76	251,63-279,70	11,62	516,85-570,22	9,14
PVP-K30	38,77-61,20	11,79	409,75-450,17	70,83	-	-
MF4	54,35-91,58	8,57	277,06-296,20	23,30	330,13- 389,71	19,44
SM4	58,97-93,99	7,26	252,63-293,10	20,20	333,96-363,41	18, 94

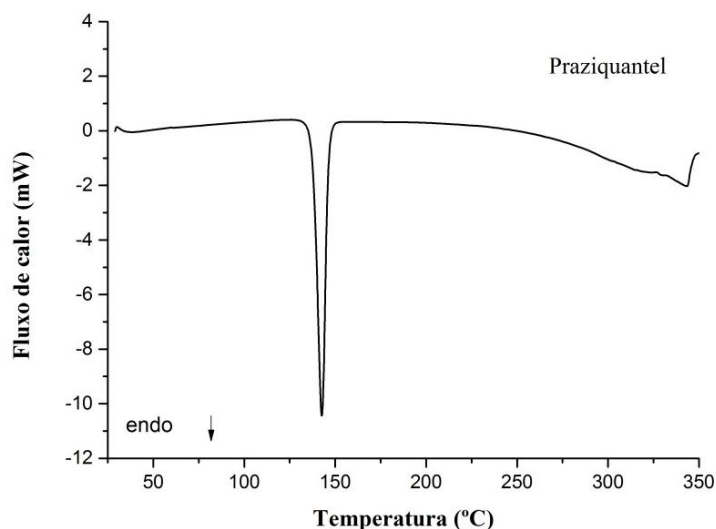
PZQ= praziquantel; HDL-CaAl= hidróxido duplo lamelar de cálcio e alumínio; PVP= polivinilpirrolidona; MF4= mistura física 4; SM4= sistema multicomponente 4.

5.3.3 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A técnica fornece informações precisas sobre o ponto de fusão, a temperatura de transição vítrea, bem como as mudanças de energia associadas às transições de fase, incluindo o processo de cristalização e fusão. A falta de um pico de fusão na substância no termograma de DSC indica que a substância está na forma amorfa. Um resumo com os eventos do PZQ, HDL-CaAl, PVP-K30, MF4 e SM4 podem ser visualizados na Tabela 4.

Na curva calorimétrica do praziquantel (Figura 13), um pico endotérmico pode ser observado em torno de 139,46°C referente a seu ponto de fusão ($\Delta H = -72,58$ J/g). Essa fusão é característica da mistura racêmica do fármaco, corroborando com a literatura. Após a fusão, ocorre a decomposição térmica do PZQ, como pode ser correlacionada com curva de TG, apresentando decomposição da amostra entre 290-316°C (LIU et al., 2004; PERISSUTI et al., 2017; BRASIL, 2019) .

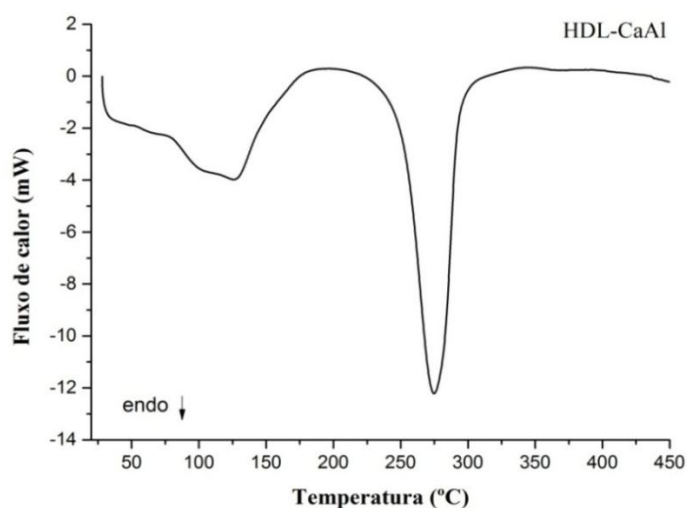
Figura 13 - Curva calorimétrica do praziquantel na razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$ e em atmosfera de nitrogênio ($100\text{ mL}.\text{min}^{-1}$).



Fonte: Dados da pesquisa.

O HDL- CaAl apresentou um evento, também de natureza endotérmica, entre 85 e 141°C , com pico em $126,18^{\circ}\text{C}$ ($\Delta H = -155,02\text{ J/g}$) sendo característicos da dessorção de água adsorvida e interlamelar. Houve ainda um segundo evento endotérmico referente à fusão com pico característico em $274,79^{\circ}\text{C}$ ($\Delta H = -388,07\text{ J/g}$), relacionado à desidroxilação das lamelas (Figura 14). Tais eventos podem ser identificados no primeiro e segundo evento do TG, respectivamente (SHAFIEI et al., 2013; CHAKRABORTY; MITRA; CHAKRABORTY, 2017).

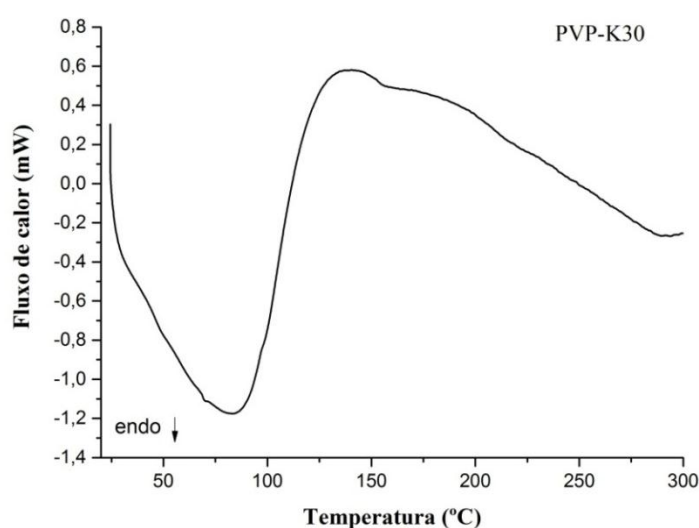
Figura 14 - Curva calorimétrica do HDL-CaAl na razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$ e em atmosfera de nitrogênio ($100\text{ mL}.\text{min}^{-1}$).



Fonte: Dados da pesquisa.

Na curva calorimétrica do PVP-K30 (Figura 15) foi observado um evento endotérmico inicial entre 20°C e 150°C, com pico em 76,16°C ($\Delta H = -307,94$ J/g), atribuído à perda de água que é característico de polímeros higroscópicos após aquecimento. A ausência de qualquer pico de fusão após 140°C é típico de substâncias amorfas, e está relacionado com a transição vítrea, na qual as propriedades mudam do líquido para o sólido, ou vice e versa (BAIRD; TAYLOR, 2012; CHAN et al., 2015).

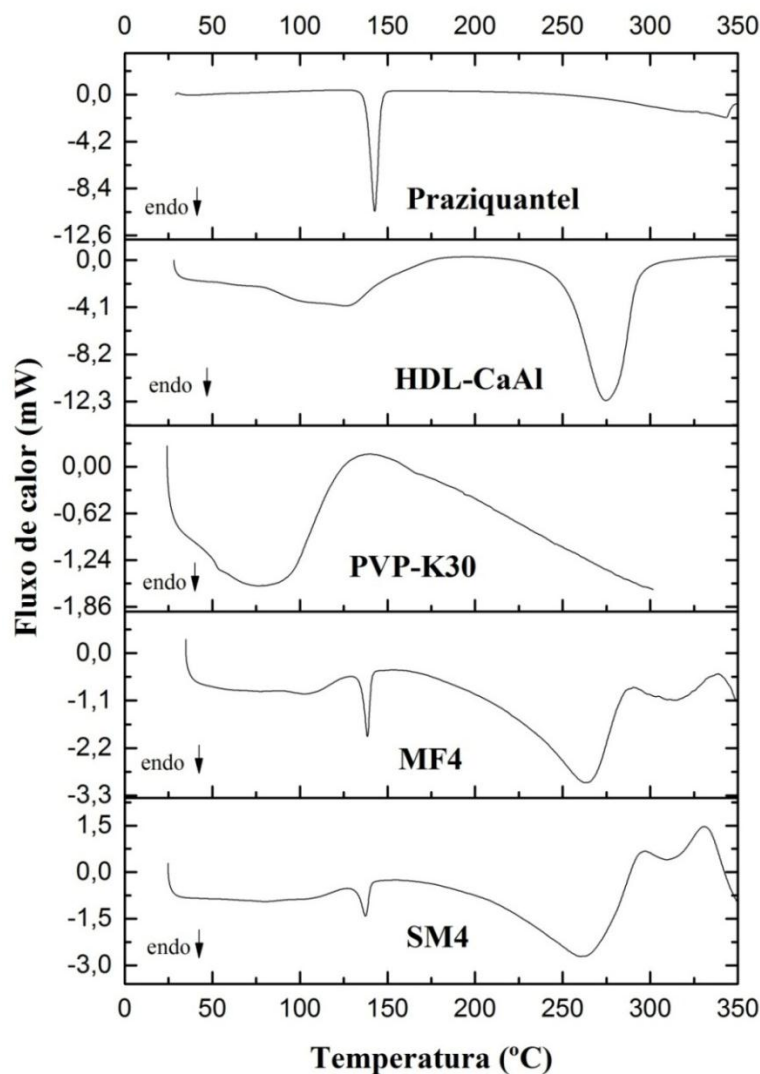
Figura 15 - Curva calorimétrica do PVP-30 na razão de aquecimento de 10°C.min⁻¹ e em atmosfera de nitrogênio (100 mL.min⁻¹).



Fonte: Dados da pesquisa.

Com o foco no ponto de fusão do praziquantel, a curva foi analisada relacionando diretamente o pico do fármaco sozinho com a mistura física 4 e sistema multicomponente 4. Na MF4 foi possível notar um pico endotérmico em 138,49 °C ($\Delta H = -14,74$ J/g), relacionado a fusão do PZQ. Semelhante a MF4, a curva do SM4 apresentou um pico endotérmico em 137,48 °C, com -13,78J/g de gasto energético. Ambas as amostras apresentaram uma menor energia de entalpia quando comparado ao fármaco sozinho, o que sugere uma incorporação parcial do fármaco com os carreadores. Esse fato pode ser evidenciado na Figura 16, onde é possível visualizar a diminuição do pico referente à fusão do PZQ. A redução da entalpia resulta em uma menor quantidade de energia necessária à solubilização do fármaco, o que corrobora com os resultados apresentados anteriormente (COSTA et al., 2013).

Figura 16 - Curva calorimétrica do praziquantel, hidróxido duplo lamelar de cálcio e alumínio (HDL-CaAl), polivinilpirrolidona (PVP)-K30, mistura física MF4 e sistema multicomponente 4 (SM4) na razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$ e em atmosfera de nitrogênio ($100\text{ mL}.\text{min}^{-1}$).



Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 4 - Resumo dos eventos térmicos da curva calorimétrica das amostras.

Amostras	Pico 1		Pico 2		Pico 3		Pico 4	
	Pico (°C)	ΔH (J/g)	Pico (°C)	ΔH (J/g)	Pico (°C)	ΔH (J/g)	Pico (°C)	ΔH (J/g)
PZQ	139,46	-72,58	-	-	-	-	-	-
HDL	103,88	-155,02	261,08	-388,07	-	-	-	-
PVP	76,16	-307,94	-	-	-	-	-	-
MF4	103,27	-119,94	138,49	-14,74	263,21	-256,46	314,13	-33,53
SM4	80,18	-120,50	137,48	-13,78	260,61	-468,24	309,42	-34,24

PZQ= praziquantel; HDL-CaAl= hidróxido duplo lamelar de cálcio e alumínio; PVP= polivinilpirrolidona; MF4= mistura física 4; SM4= sistema multicomponente 4.

5.3.4 Difratometria de raio-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. Na Figura 17, podemos visualizar os difratogramas do PZQ, HDL-CaAl, PVP-K30 e SM4.

A natureza cristalina do PZQ pode ser verificada por meio dos planos característicos do fármaco, uma vez que exibe vários picos bem definidos e intensos ao longo do ângulo 2θ do difratograma. O pico em 4° se destaca por ser o mais intenso, mas também pode notar picos secundário em $6,2^\circ$, $8,1^\circ$, $15,3^\circ$, $16,8^\circ$, $19,9^\circ$. Cugovčan et al. (2017) e Timóteo e colaboradores (2019) descrevem os mesmos picos encontrados nesse trabalho.

A principal diferença entre os difratogramas do enantiômero de PZQ e a forma racêmica reflete-se na intensidade e na forma dos picos. Segundo os trabalhos de Liu e colaboradores (2018) e Passerini e colaboradores (2006) a forma racêmica do PZQ apresenta picos de maior intensidade e mais agudos que o correspondente enantiômero (-) PZQ. Dessa forma, o PZQ desse trabalho é condizente com a mistura racêmica.

O HDL-CaAl sintetizado apresentou o padrão característico de uma estrutura lamelar, corroborando com trabalhos previamente descritos por Fontes et al. (2016) e Gao et al. (2014), com os picos em $10,1^\circ$, $20,4^\circ$, $29,5^\circ$, 31° , 37° e espaçamento interlamelar de $7,7 \text{ \AA}$. O difratograma do PVP-K30 demonstra sua natureza amorfa, corroborando com dados descritos por Lima (2009).

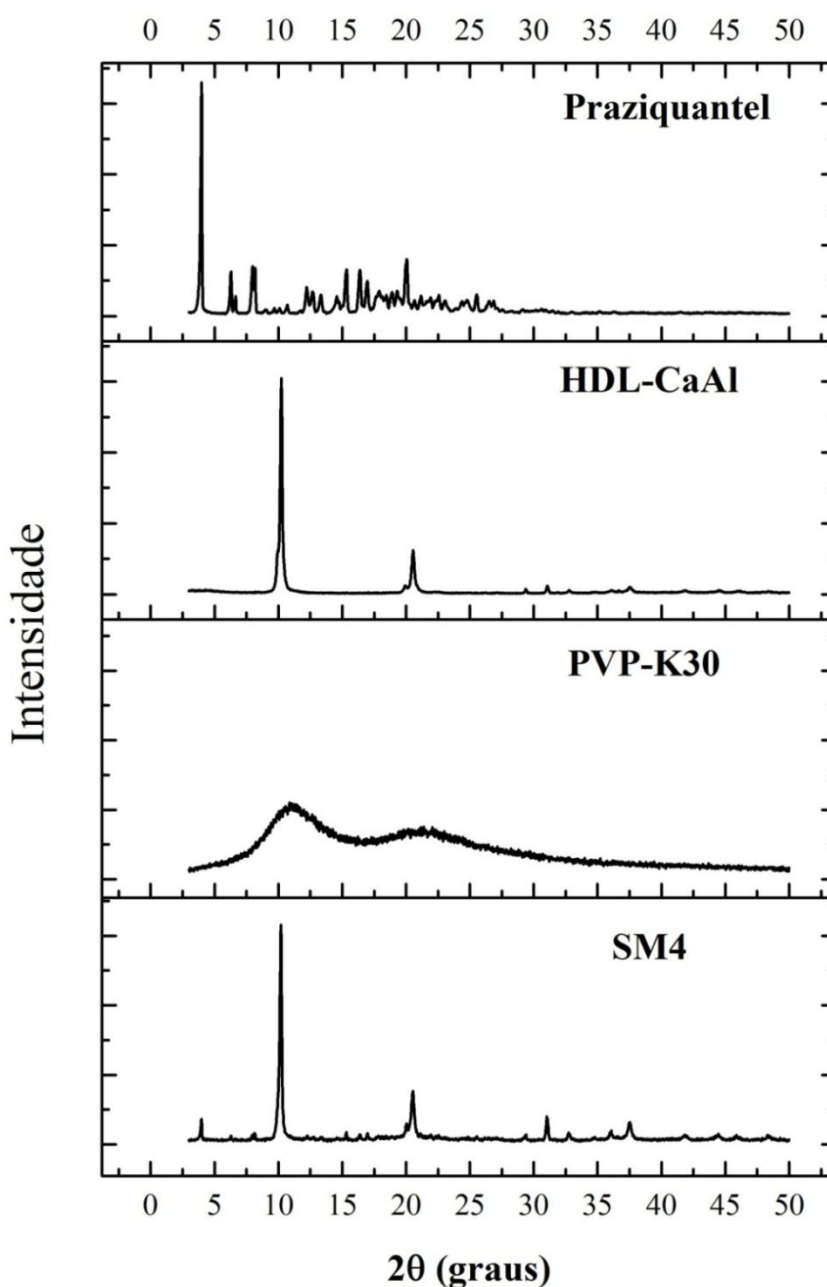
No difratograma do SM4 nota-se uma desorganização significativa da estrutura cristalina do PZQ através da diminuição do pico principal e mais intenso em 4° e, além disso, não é possível detectar os picos secundários do fármaco. Os picos mais evidentes que aparecem (em $10,3^\circ$ e $20,4^\circ$) são correspondentes aos do HDL-CaAl, sugerindo uma interação entre o carreador e o fármaco, ocasionando a desorganização na estrutura cristalina do PZQ. Com essa técnica não foi possível identificar a influência do PVP-K30 no PZQ, uma vez que resultados semelhante foram descritos por Timóteo e colaboradores (2019) em seu trabalho com PZQ:HDL, sem a presença do PVP-K30.

Foi calculado o espaçamento interlamelar do HDL-CaAl isolado e aqueles após a interação com PZQ. O primeiro pico referido em $10,1^\circ$ corresponde a um tamanho interlamelar de $7,7 \text{ \AA}$, que foi próximo aos encontrados no SM4 ($8,17 \text{ \AA}$), não sofrendo variações significativas. Isso sugere que não houve intercalação completa do fármaco dentro

da estrutura lamelar, o que indica que o fármaco está também adsorvido na superfície do carreador (VARGA et al., 2016; TIMÓTEO et al., 2019).

Os dados obtidos com a análise corroboram para explicar o aumento da solubilidade do PZQ no sistema multicomponente 4, uma vez que a diminuição da cristalinidade favorece a solubilidade.

Figura 17 - Difratoograma do praziquantel, hidróxido duplo lamelar de cálcio e alumínio (HDL-CaAl), polivinilpirrolidona (PVP)-K30 e sistema multicomponente 4 (SM4), com radiação $\text{CuK}\alpha$ (1,5418 Å) e velocidade de 0,01°/s.

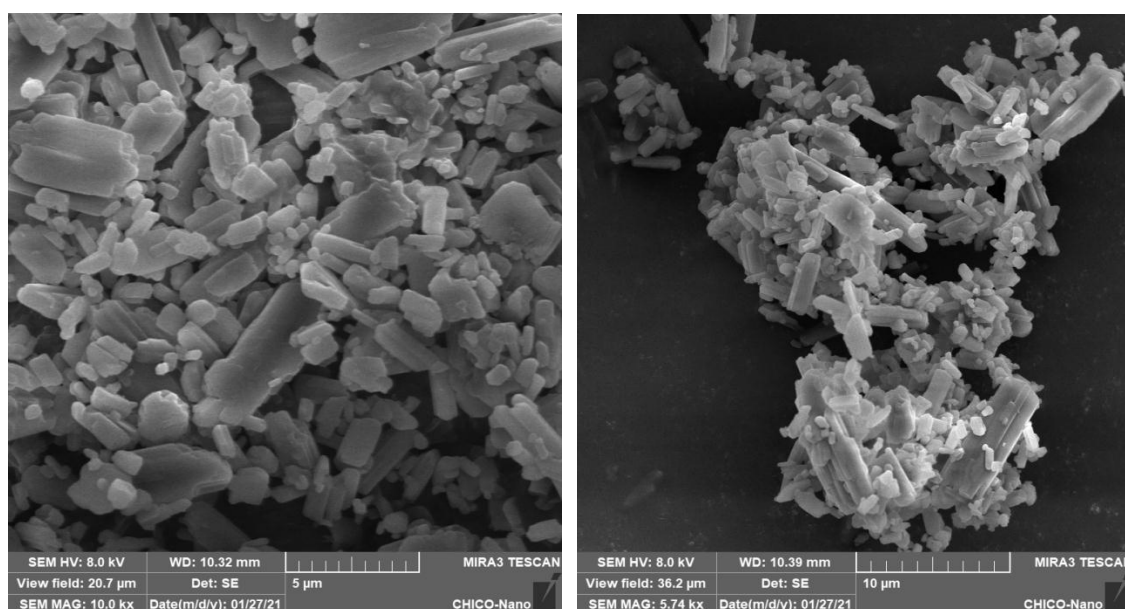


Fonte: Dados da pesquisa

5.3.5 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

A micrografia do praziquantel (Figura 18) mostrou um conjunto de aglomerados de estruturas caracteristicamente finas e alongadas em forma de bastões com tamanhos variados. As dimensões variaram entre 5 a 20 μm . As micrografias servem de parâmetro para que se possa comparar quando estes estiverem em presença do HDL-CaAl e PVP-K30 (PASSERINI et al. 2006).

Figura 18 - Micrografia do praziquantel.

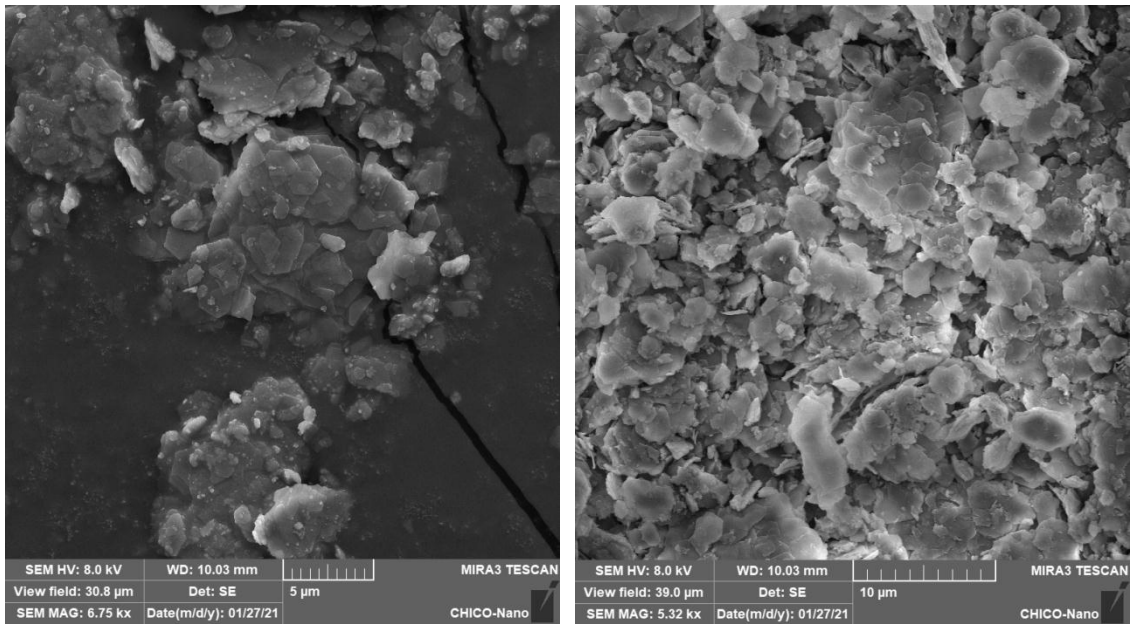


Fonte: Dados da pesquisa.

O HDL-CaAl (Figura 19) apresentou-se como um material, em sua maior parte, em forma de placas hexagonais, medindo de 1 a 50 μm . Estas características são características deste tipo de material, assim como relatado previamente na literatura (SHAFIEL et al., 2013; VARGA et al, 2016; KIM, 2012).

O HDL-CaAl pertence ao subgrupo da hidrocalumita, e o íon alumínio possui a coordenação octaédrica esperada, diferente do íon cálcio que, devido ao seu tamanho aumentado em relação ao íon magnésio, tem coordenação hexaédrica (SHAFIEL et al., 2013).

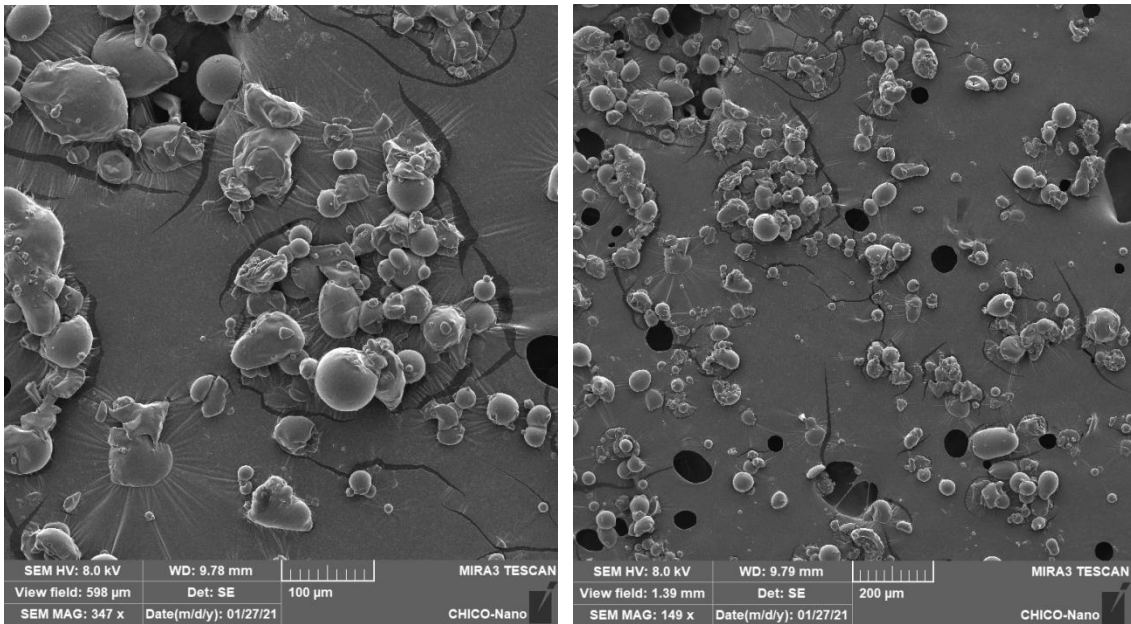
Figura 19 - Micrografia do HDL- CaAl.



Fonte: Dados da pesquisa

O PVP (Figura 20) mostra partículas esféricas características com superfície lisa. A heterogeneidade do tamanho, com partículas de diferentes diâmetros (20 a 500 µm), também pode ser visualizado.

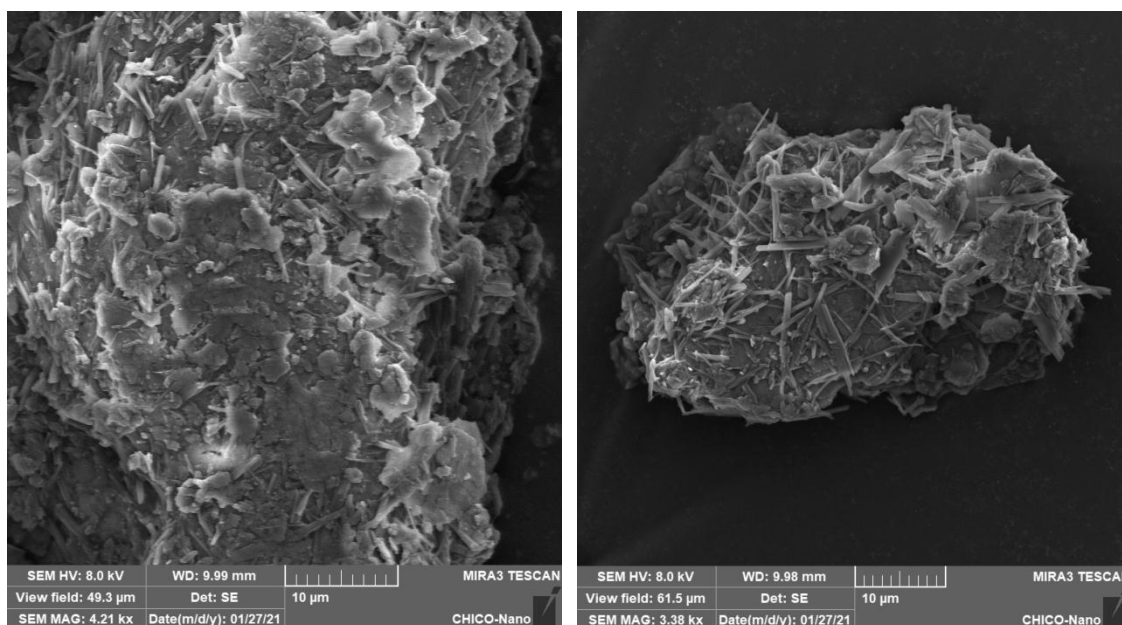
Figura 20 - Micrografia do PVP-K30.



Fonte: Dados da pesquisa

As microscopias do sistema multicomponente 4 (Figura 21) assumem uma morfologia com perda do padrão característico das substâncias isoladas. É possível visualizar cristais do fármaco na superfície, com tamanho e forma irregular, indicando que o PZQ pode estar adsorvido e não intercalado no HDL-CaAl, o que corrobora com os dados encontrados anteriormente. A estrutura fina em formato de agulha, distinguindo da morfologia de bastões do PZQ sozinho relatado anteriormente. Além disso, partículas do HDL-CaAl podem ser observadas, o que não acontece com as partículas esféricas do polímero, podendo estar relacionado a uma integração entre os componentes. A presença de moléculas orgânicas no espaço interlamelar produz mudanças devido às interações superficiais entre partículas.

Figura 21 - Micrografia do SM4.



Fonte: Dados da pesquisa

5.4 PERFIL DE DISSOLUÇÃO

O ensaio teve como objetivo avaliar a liberação do PZQ nos sistemas multicomponentes em diferentes meios de dissolução com relevância fisiológica. Com isso, foram realizados os perfis de dissolução com meios de pH gástrico (pH 1.2) e intestinal (6.8), que são pHs extremos.

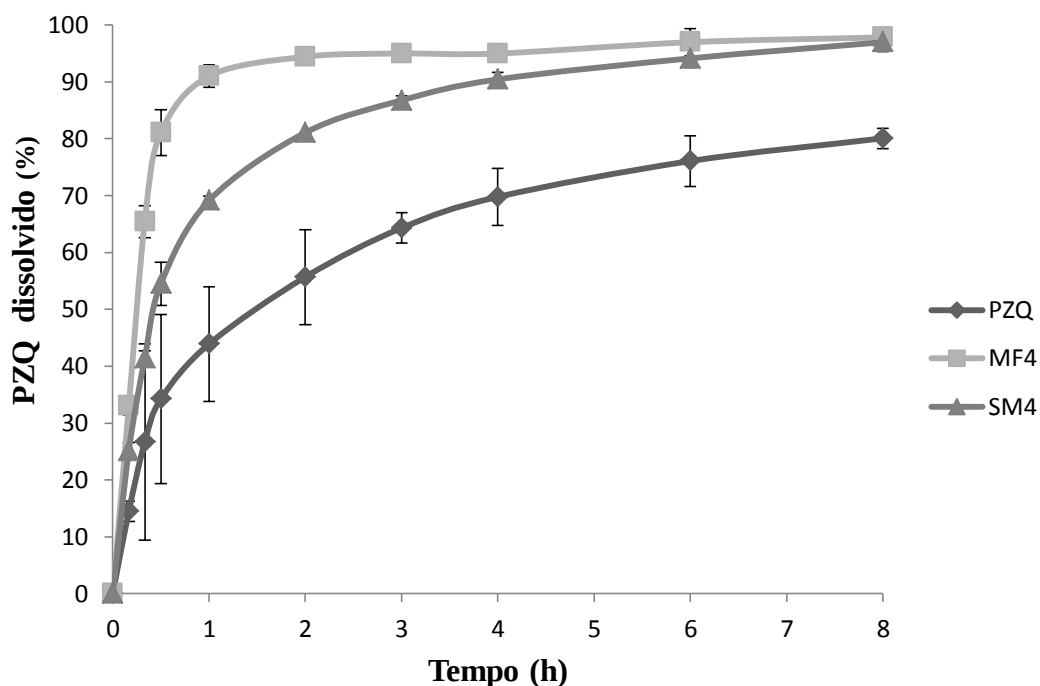
A melhoria da solubilidade aquosa do PZQ reduziria atualmente as altas doses orais utilizadas no esquema terapêutico da esquistossomose, visto que a dissolução é o fator limitante para otimizar a absorção a nível do trato gastrointestinal. Enquanto isso, o HDL, um

argilomineral com alto poder de adsorção e grande capacidade de interagir fortemente com diversos compostos, é visto como um potencial carreador de baixo custo para projetar sistemas de entrega do fármaco (ANDRADE, 2020).

No pH 1,2 (Figura 22) é possível observar que na primeira hora de ensaio o fármaco puro atingiu aproximadamente 44% de liberação, enquanto o sistema multicomponente 4 (SM4) e a mistura física (MF4) atingiram aproximadamente 69% e 91% de liberação, respectivamente.

Mais adiante, em 2 horas, o PZQ puro demonstrou uma dissolução mais lenta e progressiva (~56%) quando comparado à MF4 e SM4. A MF4 já demonstrava uma estabilização na percentagem de fármaco liberado (~94 %), diferente do SM4 que teve uma liberação de 81% de PZQ nesse mesmo tempo. Em 8h de ensaio, a MF4 alcançou aproximadamente 98% de liberação com eficiência de dissolução (ED) de aproximadamente 92% e o SM4 atingiu 96,96% com ED de 83,71%, diferente do PZQ puro que liberou 80% (ED = 63,5%) no tempo total. Os resultados foram detalhados na tabela 5.

Figura 22 - Perfil de dissolução na condição sink em tampão HCl pH 1.2, usando aparato de dissolução pás, 50 rpm e temperatura de $37 \pm 0,5$ °C.



Fonte: Dados da pesquisa.

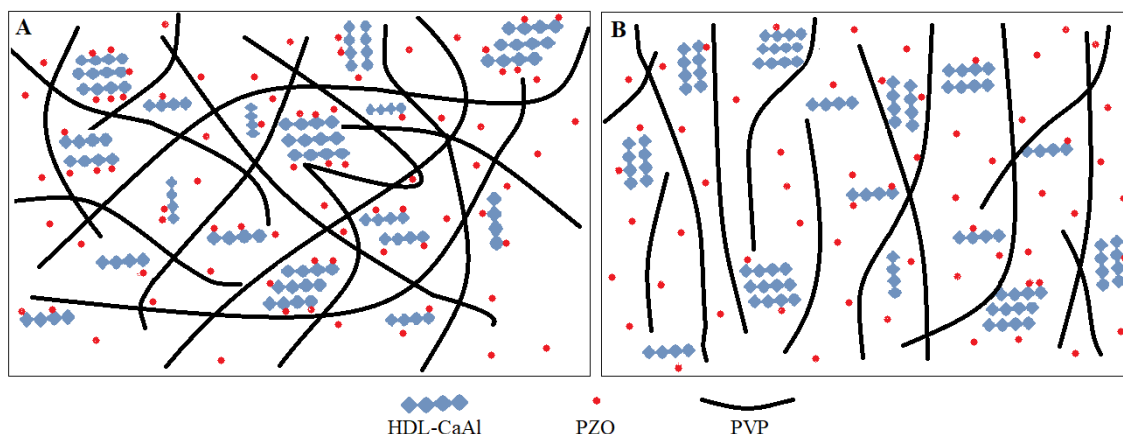
Tabela 5 - Resumo dos dados de dissolução em tampão HCl pH 1.2.

Tempo (min)	PZQ			MF4			SM4		
	% de PZQ liberado	AUC	ED (%)	% de PZQ liberado	AUC	ED (%)	% de PZQ liberado	AUC	ED (%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10 min	14,47	1,21	0,15	33,01	2,75	0,34	25,12	2,09	0,26
20 min	26,66	4,63	0,58	65,43	10,94	1,37	41,42	7,63	0,95
30 min	34,23	9,71	1,21	81,05	23,17	2,90	54,48	15,64	1,95
1h	43,90	29,24	3,66	90,99	66,18	8,27	69,12	46,54	5,82
2h	55,67	79,03	9,88	94,40	158,88	19,86	81,05	121,62	15,20
3h	64,29	139,01	17,38	94,97	253,56	31,70	86,73	205,51	25,69
4h	69,76	206,04	25,75	94,97	348,53	43,57	90,42	294,09	36,76
6h	76,06	351,86	43,98	96,96	540,46	67,56	94,12	478,63	59,83
8h	80,06	507,98	63,50	97,81	735,23	91,90	96,96	669,71	83,71

AUC= Área Sob a Curva; ED= Eficiência de dissolução.

Mesmo apresentando um perfil de dissolução inicialmente diferente, a MF4 e o SM4 teve porcentagem de liberação de PZQ similares em 8h de ensaio, com 97,81% e 96,96%, respectivamente. A liberação rápida do fármaco presente na MF4 demonstrou que apenas a presença do argilomineral e do polímero no meio, sem a inserção de uma tecnologia de transformação, foram capazes de modificar o perfil de liberação do IFA. Esse fato pode estar atribuído a dois fatores: o primeiro relaciona-se a destruição das lamelas do HDL no pH ácido, pois, mesmo sendo uma mistura física, o contato e atrito entre os insumos pode ter favorecido fracas interações e assim o fármaco é liberado no meio mais rapidamente; E o segundo fator é devido à hidrofilicidade do PVP e a não formação de uma rede de dispersão (Figura 23-B) que apenas é produzida mediante técnicas de fusão, co-evaporação, malaxagem, fluido supercrítico ou spray-dring que modificam propriedades físicas específicas (ALVES et al., 2010; VO; PARK; LEE, 2013; MARQUES et al., 2018).

Figura 23 - Representação do comportamento do SM4 (A) e da MF (B).



Fonte: Autoria própria.

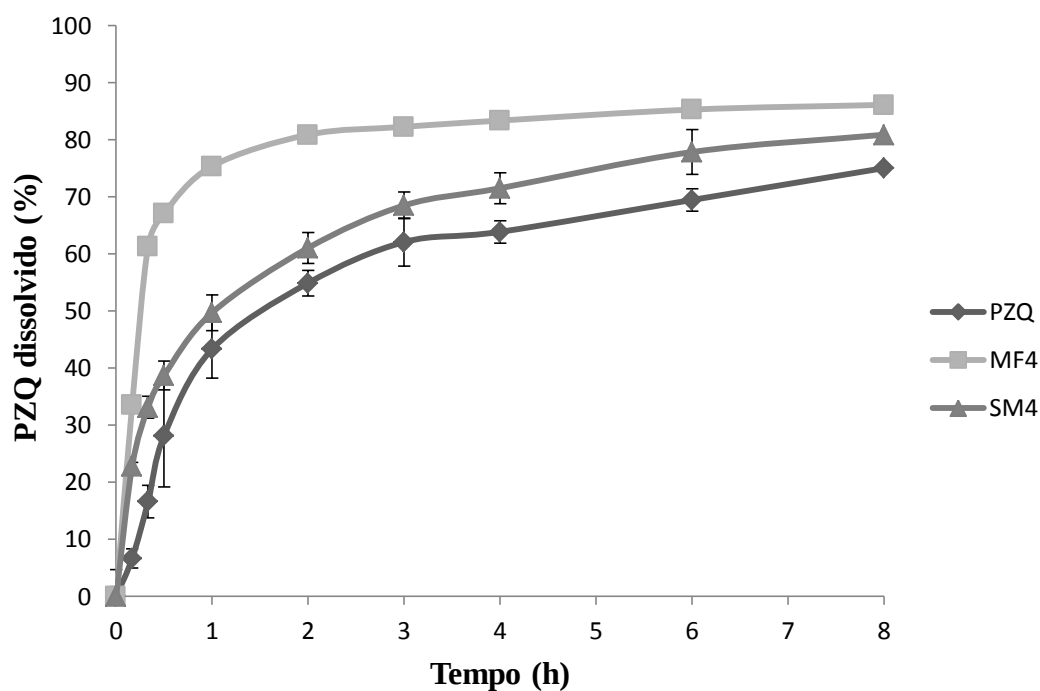
O SM4 também apresentou liberação modificada do PZQ, tendo liberado cerca de 81% em 2 horas de ensaio, enquanto a MF4 atingiu a mesma percentagem em 30 minutos. Essa situação pode ser justificada pela adsorção do fármaco no HDL-CaAl e este complexo, por sua vez, pode estar aprisionado na cadeia polimérica de PVP, favorecida pelo método de co-evaporação (Figura 23-A). Polímeros hidrofílicos tendem a formar uma barreira de difusão podendo controlar a liberação de fármacos (VO; PARK; LEE, 2013).

A formação da rede polimérica permitiu que o PZQ presente no SM4 demonstrasse inicialmente uma taxa de dissolução inferior a MF4, porém promovendo ainda de forma eficiente um incremento na taxa de liberação, atingido aproximadamente 97% em 8 horas (ED 84%). Isso demonstra que o HDL, o PVP e o processo de obtenção do multicomponente permitem o aumento da molhabilidade, redução do tamanho das partículas e diminuição da cristalinidade do PZQ, dados que corroboram com os resultados dos testes anteriores (FTIR, DRX, TG, DSC, MEV).

No pH 6.8 (Figura 24), o perfil de dissolução do PZQ, MF4 e SM4 apresentaram-se com padrões semelhantes ao ensaio ocorrido em pH ácido. A partir das 3 horas, o PZQ teve uma liberação lenta e similar ao ensaio no pH 1,2, obtendo uma ED de 59,06% em 8h. A MF4 teve uma liberação rápida obtendo uma ED de 79,95%. O SM4 teve uma ED de 66,61% com uma liberação mais rápida que o PZQ sozinho, porém uma liberação mais lenta que a MF4.

Quando a liberação no pH 6.8 é comparado com o pH 1.2, os dados mostram uma diminuição da liberação. Esse comportamento pode ser explicado pelo fato do HDL ser um composto básico e se dissolverem lentamente em valores de pH mais elevados, o contrário acontecendo com valores de pH mais baixo (AMBROGI et al., 2002; WEI et al., 2004).

Figura 24 - Perfil de dissolução na condição sink em tampão fosfato pH 6.8, usando aparato de dissolução pás, 50 rpm e temperatura de $37 \pm 0,5$ °C..



FONTE: Dados da pesquisa

Tabela 6 - Resumo dos dados de dissolução em tampão fosfato pH 6.8.

Tempo	PZQ			MF4			SM4		
	% de PZQ liberado	AUC	ED (%)	% de PZQ liberado	AUC	ED (%)	% de PZQ liberado	AUC	ED (%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10 min	6,64	0,55	0,07	33,56	2,80	0,35	22,78	1,90	0,24
20 min	16,61	2,49	0,31	61,32	10,69	1,34	33,14	6,55	0,82
30 min	28,18	6,23	0,78	67,11	21,41	2,68	38,72	12,55	1,57
1h	43,33	24,11	3,01	75,37	57,03	7,13	49,71	34,66	4,33
2h	54,90	73,22	9,15	80,88	135,16	16,89	61,05	90,04	11,25
3h	62,08	131,71	16,46	82,26	216,72	27,09	68,48	154,81	19,35
4h	63,87	194,68	24,33	83,36	299,53	37,44	71,51	224,80	28,10
6h	69,45	328,00	41,00	85,29	468,17	58,52	77,85	374,17	46,77
8h	75,04	472,49	59,06	86,11	639,57	79,95	80,88	532,89	66,61

AUC= Área Sob a Curva; ED= Eficiência de dissolução.

Os carreadores melhoram o processo de dissolução tanto no pH 1.2, quanto no pH 6.8, quando comparado com o fármaco isolado. A liberação da substância através do HDL-CaAl pode ocorrer com a solubilização das lamelas estimulada pelo pH ácido e/ou pela reação de troca aniônica com espécies presentes no organismo. Quando administrado oralmente, o material combinado pode se dissolver no suco gástrico do estômago ou participar de reação de troca iônica no intestino delgado. No estômago, o HDL pode proteger a mucosa gástrica e a desintercalação ou dessorção controlada de um fármaco pode evitar a sua alta concentração local, diminuindo possíveis efeitos colaterais (CUNHA, 2010).

Muitos métodos que empregam carreadores com características de liberação rápida, como alguns polímeros e argilominerais, têm sido sugeridos na literatura a fim de melhorar a solubilidade aquosa dos fármacos. Estes estudos têm considerados alguns pontos, entre eles estão: o carreador deve favorecer uma taxa de liberação rápida e completa do IFA no meio e, o fármaco liberado do carreador deve manter seu estado supersaturado no meio em vez de recrystalizar. Diante disso, diferentes formulações com IFAs pouco solúveis com liberação rápida e quase completa vêm sendo propostas (UEDA et al. 2018; LEÃO et al., 2019; WEI et al., 2020).

Devido à característica hidrofóbica da maioria dos fármacos, como o PZQ, ao serem liberados dos carreadores eles tendem a se reunir e recrystalizar nos meios de liberação ou fluidos gastrointestinais, o que dificulta muito sua absorção e leva à baixa biodisponibilidade oral. Manter o estado supersaturado de drogas insolúveis em água por horas para garantir a absorção suficiente no trato gastrointestinal, é um desafio.

Diante do exposto, a liberação do PZQ de forma rápida da MF4 e SM4 pode apresentar potencial de recrystalização nos pH ácido e básico. Porém, estudos realizados por Ban e colaboradores (2020) demonstraram que o PVP inibe tal fenômeno em compostos fracamente solúvel após a dissolução e, portanto, pode ajuda a manter um alto nível de supersaturação. Esse fato demonstra que a MF4 e SM4 apresentam-se como multicomponentes promissores para o desenvolvimento de novas preparações farmacêuticas, permite uma distribuição rápida e uniforme pelo trato gastrointestinal (TGI), possibilitando diminuir a variação na biodisponibilidade e diminuir os efeitos colaterais (DAHLBERG, et al., 2011; GHANAVATI et al., 2017; CHOI et al., 2019).

Até aqui, as análises anteriores sugeriram uma mudança da estrutura cristalina do PZQ. A dissolução de uma substância desorganizada, ou pouco organizada, atinge uma concentração significativamente maior que a obtida pela mesma substância no estado cristalino, fato este, devido à fraca energia da rede cristalina de sólidos amorfos. O aumento

da dissolução in vitro do SM4 pode indicar uma melhor absorção do medicamento após a administração oral, pois quanto mais liberado, mais disponível para ser absorvido (SUN; LEE, 2015).

5.5 PROPRIEDADE DE FLUXO

A uniformidade da massa de enchimento é um parâmetro importante na obtenção de formas farmacêuticas sólidas e depende de boas propriedades de fluxo do material. A avaliação do escoamento de um pó é fundamental durante o desenvolvimento de uma formulação, uma vez que pode evitar o surgimento de problemas durante o processamento.

Diferentes métodos diretos e indiretos estão disponíveis para correlacionar as várias medidas de fluxo de pó com as propriedades de fabricação, dentre elas o Índice de Compressibilidade de Carr (ICC) e Fator de Hausner (FH), que podem ser calculados através densidade aparente (d_a) e densidade de compactação (d_c). O ICC permite relacionar em percentagem a variação do volume antes e após os ensaios de compactação. Já o FH permite obter a razão entre o volume inicial e final de um determinado pó (AULTON; TAYLOR, 2016).

Vale ressaltar que nenhum teste isolado vai caracterizar adequadamente as propriedades de fluxo durante a fabricação em larga escala, mas, com controle cuidadoso, os testes podem fornecer uma boa estimativa. Isso é particularmente útil nos estágios iniciais de pré-formulação, formulação e escalonamento da produção.

Na Tabela 7, podemos ver os valores de d_a e d_c , e os resultados dos cálculos do ICC e FH, onde podemos induzir que o SM 4 apresenta um fluxo pobre conforme a USP 37 (2014). Isso indica uma forte atração entre as partículas, de modo que prejudica o fluxo, podendo estar relacionado ao pequeno tamanho das partículas e à irregularidade nos seus formatos.

Tabela 7 - Resultado da análise das propriedades de fluxo.

Propriedades	Resultados	Especificações
Densidade aparente (d_a)	0,52 g/mL (DP±0,0068)	-
Densidade Compactada (d_c)	0,74 g/mL (DP±0,0186)	-
Fator de Hausner (FH)	1,40 (DP±0,0379)	Pobre
Índice de Compressibilidade de Carr (ICC)	28,79% (DP±2,0981)	Pobre

O processo de desenvolvimento de um medicamento envolve inúmeras etapas antes de efetivamente se fabricar o primeiro lote de bancada, desde a pesquisa bibliográfica aos ensaios de pré-formulação. Com base em todos os resultados apresentados e levando em consideração a propriedade de fluxo, é possível propor excipientes e iniciar um estudo de compatibilidade. A realização do estudo de compatibilidade do sistema multicomponente 4 é complexa, uma vez que envolve três substâncias. Na literatura não há estudos do HDL-CaAl com excipientes farmacêuticos, sendo importante a investigação.

Uma das formas de melhorar o fluxo é adicionando excipientes farmacêuticos ativadores de fluxos como deslizantes, que tenham propriedades lubrificantes ou antiaderentes e diluentes de fluxo livre. Eles promovem a fluxibilidade dos pós reduzindo a adesão e a coesão (AULTON; TAYLOR, 2016).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A técnica por co-evaporação é bastante descrita na literatura como um dos métodos eficientes, rápidos e de baixo custo para interação de carreadores com o fármaco. A preparação dos sistemas multicomponentes 4 (SM4) utilizando HDL-CaAl e PVP-K30, mostrou ser eficiente no incremento da solubilidade, aumentando aproximadamente 2 vezes mais que o praziquantel (PZQ) sozinho. Além disso, quando comparado com sua respectiva mistura física (MF4), sistema binário (PZQ: HDL-CaAl) e dispersão sólida (PZQ: PVP-K30), o SM4 se destaca por apresentar uma solubilidade relativamente elevada, comprovando a vantagem do uso do HDL-CaAl e PVP-K30 juntos.

Todas as técnicas empregadas para a caracterização físico-química foram satisfatórias e adequadas, trazendo informações importantes para tomada de decisões futuras:

- Na técnica de FTIR foi possível identificar uma sobreposição de bandas no espectro do sistema multicomponente 4 referente as ligações das substâncias isoladas;
- Na análise termogravimétrica (TG), o único evento de degradação do praziquantel ficou sobreposto ao segundo evento de degradação do HDL-CaAl, não podendo ter uma informação conclusiva a respeito da estabilidade térmica. Porém, devido ao percentual de perda de massa ser significativamente inferior quando comparado com os eventos das substâncias isoladas e não identificar eventos de degradação diferentes do que se observou nas substâncias isoladas, é sugestivo ser um sistema multicomponente termicamente estável.
- Na técnica de calorimetria exploratória diferencial a faixa de fusão do praziquantel não foi alterada do sistema multicomponente, estando de acordo com a literatura e corroborando

com os resultados de TG. Foi notada uma menor energia de entalpia quando comparado ao fármaco sozinho, indicando que uma quantidade menor de energia é necessária à solubilização do fármaco;

- As características cristalinas do fármaco foram modificadas, podendo ser evidenciada através da diminuição da intensidade do pico principal do praziquantel. No difratograma é possível ser visto picos característicos do HDL-CaAl sugerindo uma interação entre o carreador e o fármaco através da adsorção, uma vez que o espaçamento tamanho interlamelar não é alterado no sistema multicomponente;
- Na microscopia eletrônica de varredura ocorre com perda do padrão da morfologia característica das substâncias isoladas, onde cristais do fármaco aderidos na superfície apresenta tamanho e forma irregular, indicando que o PZQ pode estar adsorvido e não intercalado no HDL-CaAl.

Ao avaliar o comportamento de dissolução em pH fisiologicamente relevante, foi possível observar uma distribuição uniforme pelo trato gastrointestinal (TGI), com uma liberação superior ao fármaco isolado, o que possibilita diminuir a variação na biodisponibilidade oral e diminuir os efeitos colaterais.

A propriedade de fluxo pobre do material indica a necessidade do uso de deslizantes, lubrificantes e/ ou antiaderentes no processo de fabricação de novas formas farmacêuticas.

Diante do exposto, o trabalho mostrou o grande potencial do sistema multicomponente contendo PZQ, HDL-CaAl e PVP-K30 para ser usado em futuras formas farmacêuticas, visto que é uma estratégia promissora para melhorar a solubilidade do praziquantel, empregando uma técnica de baixo custo, simples e industrialmente viável.

6.1 PERSPECTIVAS

- Realizar estudo farmacocinético;
- Iniciar estudo de compatibilidade, assim como estabilidade acelerada e de longa duração;
- Obter formas farmacêuticas sólidas;

REFERÊNCIAS

- ALBERTINI, B.; PERISSUTTI, B.; BERTONI, S. ZONOLLA, D.; FRANCESCHINIS, E.; VOINOVICH, D.; LOMBARDO, F.; KEIZER, J.; PASSERINI, N. Combining Mechanochemistry and Spray Congealing for New Praziquantel Pediatric Formulations in Schistosomiasis Treatment. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 20, n. 5, p. 1233, 2019.
- ALENCASTRE, J. B. et al . A study of the characteristics and in vitro permeation properties of CMC/ chitosan microparticles as a skin delivery system for vitamin E. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, São Paulo , v. 42, n. 1, p. 69-76, 2006.
- ALI, S.H.; AL-QUBAISI, M.; HUSSEIN, M.Z.; ISMAIL, M.; ZAINAL, Z.; HAKIM, M.N. In Vitro Inhibition of Histamine Release Behavior of Cetirizine Intercalated in to Zn/Al- and Mg/Al-Layered Double Hydroxides. **International Journal of Molecular Science**, v.13, n.5, p. 5899-5916, 2012.
- 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. **Desenvolvimento de dispersões sólidas inárias visando o incremento da solubilidade aquosa do antirretroviral efavirenz**. 2010. Dissertação de mestrado. Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2010.
- ALVES, L. D. S.; SOARES, M. F. L. R.; ALBUQUERQUE, C. T.; SILVA, E. R.; VIEIRA, A. C. C.; FONTES, D. A. F.; FIGUEIRÊDO, C. B. M.; SOBRINHO, J. L. S.; ROLIM NETO, P. J. Solid dispersion of efavirenz in PVP K-30 by conventional solvent and kneading methods. **Carbohydrate Polymers**, v. 104, p. 166–174, 2014.
- AMBROGI, V.; FARDELLA, G.; GRANDOLINI, G.; PERIOLI, L. Intercalation compounds of hydrotalcite-like anionic clays with antiinflammatory agents — I. Intercalation and in vitro release of ibuprofen. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 220, p.23–32, 2001.
- ANDRADE, L. N; MARQUES, C.; BARBOSA, T.; SANTOSA, R.; CHAUD, M. V.; SILVA, C. F; CORRÊA, C. B.; AMARAL, R. G.; NUNES, R. S.; GONSALVES, . K. M. C.; ALLEGRETTI, S.; SOUTOG, E. B.; SEVERINO, P. Praziquantel-loaded solid lipid nanoparticles: Production, physicochemical characterization, release profile, cytotoxicity and in vitro activity against *Schistosoma mansoni*. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 58, 101784, 2020.
- ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN Jr., L. V. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**, 9ª ed., Porto alegre: Ed. Artmed, 2013.
- AULTON, M. E.; TAYLOR, K. M. G. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 4ª Ed. Elsevier, 2016, 855p.
- BARNETT, R. Case histories - Schistosomiasis. *The lancet*, v. 392, p. 392-1510, 2018.

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

BAN, E.; AN, S. H.; PARK, B.; PARK, M.; YOON, N.-E.; JUNG, B. H.; KIM, A. Improved solubility and oral absorption of emodin-nicotinamide cocrystal over emodin with PVP as a solubility enhancer and crystallization inhibitor. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, p. 1-8, 2020.

BARBANTI, S. H.; ZAVAGLIA, C. A. C. Polímeros Bioreabsorvíveis na Engenharia de Tecidos. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**. v.15, n.1, p.13-21, 2005.

BI, X.; BI, H.; ZHANG, L. Dou Nanotransportadores baseados em hidróxido duplo em camadas para entrega de drogas, **Pharmaceutics**, v. 6, p. 298 - 332, 2014.

BIANCO, G. et al. Thermal stability of poly(N-vinyl-2-pyrrolidone-co-methacrylic acid) copolymers in inert atmosphere. **Polymer Degradation and Stability**, n. 80, p. 567–574, 2003.

BLANCHARD, T. J. Schistosomiasis. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 2, p. 5–11, 2004.

BORREGO-SÁNCHEZ, A.; VISERAS, C.; AGUZZI C.; SAINZ-DÍAZ, C. I. Molecular and crystal structure of praziquantel. Spectroscopic properties and crystal polymorphism. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 92, p. 266–275, 2016.

BRASIL. Ministério da saúde. **Vigilância da esquistossomose mansoni - Diretrizes Técnicas**. 4ª Edição ed. Brasília/ DF: [s.n.], 2014a.

BRASIL. Ministério da saúde. **Esquistossomose: causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção**. 2014b. Disponível em: <<https://antigo.saude.gov.br/saude-de-a-z/esquistossomose#:~:text=Estima-se que cerca de,à presença dos moluscos transmissores>>. Acesso em: 04/01/2021.

BRASIL. DATASUS. **Esquistossomose - casos confirmados notificados no sistema de informação de agravos de notificação - Brasil**. Sistema de Informação de Agravos de Notificação, 2017. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/esquistobr.def>>. Acesso em: 04/01/2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Farmacopeia Brasileira**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa, v. 2, n. 6, p. 1–1504, 2019.

BRITO, A.; BORGES, M.E.; GARIN, M.; HERNANDEZ, A. Biodiesel Production from Waste Oil Using Mg-Al Layered Double Hydroxide Catalysts. **Energy & Fuels**, v. 23, p. 2952–2958, 2009.

CHAI, J.Y. Praziquantel treatment in trematode and cestode infections: an update **Infect Chemother**, v. 45, p. 32-43, 2013.

CHAKRABORTY, M.; MITRA, M.; CHAKRABORTY, J. One-pot synthesis of CaAl layered double hydroxide-methotrexate nanohybrid for anticancer application. **Bulletin of Materials Science**, v. 40, n. 6, p.1203-1211, 2017.

CHAN, S. Y.; CHUNG, Y. Y.; CHEANH, X. Z.; TAN, E.T. L.; QUAH, J. The characterization and dissolution performances of spray dried solid dispersion of ketoprofen in hydrophilic carriers. **Asian journal of pharmaceutical sciences**, v. 10, p. 372–385, 2015.

CHOI, J. S.; CHO, N.; KIM, D. H.; PARK, J. S. Comparison of paclitaxel solid dispersion and polymeric micelles for improved oral bioavailability and in vitro anti-cancer effects. **Mater. Sci. Eng. C**, v. 100, p. 247–259, 2019.

CIOLI, D.; PICA-MATTOCCIA, L.; BASSO, A. GUIDI, A. Schistosomiasis control: praziquantel forever?. *Molecular and Biochemical Parasitology*, v. 195, n. 1, p. 23-29, 2014.

COLLEY, D. G. et al. Human schistosomiasis. **The Lancet**, v. 384, n. 9948, p. 1094-1095, 2014.

COLLEY, D. G.; SECOR, W. E. Immunology of human schistosomiasis. **Parasite Immunology**, v. 36, p. 347–357, 2014.

COSTA, S. P. M. et al. Thermal behavior and compatibility analysis of the new chemical entity LPSF/FZ4. **Thermochimica Acta**, v. 562, p. 29–34, 2013.

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

CUNHA, V. R. R.; FERREIRA, A. M. C.; CONSTANTINO, V. R. L.; TRONTO, J.; VALIM, J. B. Hidróxidos duplos lamelares: nanopartículas inorgânicas para armazenamento e liberação de espécies de interesse biológico e terapêutico. **Química Nova**, v. 33, n.1, p.159-171, 2010.

DAHLBERG, C.; DVINSKIKH, S.V.; SCHULEIT, M.; FURÓ, I. Polymer swelling, drug mobilization and drug recrystallization in hydrating solid dispersion tablets studied by multinuclear NMR microimaging and spectroscopy. **Mol. Pharm.**, v. 8, p. 1247–1256, 2011.

DEL ARCO, M.; FERNÁNDEZ, A.; MARTÍN, C.; RIVES, V. Solubility and release of fenbufen intercalated in Mg, Al and Mg, Al, Fe layered double hydroxides (LDH): The effect of Eudragits S 100 covering. **Journal of Solid State Chemistry**, v. 183, p. 3002–3009, 2010.

DJURIS, J.; MILOVANOVIC, S.; MEDAREVICA, J.; DOBRICICA, V.; DAPČEVIĆ, A.; IBRIC, S. Selection of the suitable polymer for supercritical fluid assisted preparation of carvedilol solid dispersions. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 554, p. 190-200, 2019.

DOENHOFF, M.J.; KUSEL, J.R.; COLES, G. C.; CIOLI, D. Resistance of *Schistosoma mansoni* to praziquantel: is there a problem?. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 96, p. 65–469, 2002.

DONATO, E.M.; CANEDO, N.A.P.; ADAMS, A.I.H.; FRÖEHLICH, P.E.; BERGOLD, A.M. Espectrofotometria derivada: uma contribuição prática para o desenvolvimento de métodos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v.31, p. 120-130, 2010.

FARMANGUINHOS. **Bula- Farmanguinhos praziquantel**. Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2016. Disponível em: <<https://www.far.fiocruz.br/wp-content/uploads/2016/12/2016-12-19-DMG-Praziquantel-Prof-sa%C3%BAde-.pdf>>.

FARIA, P. C.; MARTIN, A. A.; ALVES, N. P. Caracterização no Infravermelho (IV) e Eletrônica de superfície (MEV) de membranas assimétricas à base de Poli (acrilonitrila-co-acetato de vinila). **Revista Matéria**, v. 22, n. 1, 2017.

FENWICK, A.; SAVIOLI, L.; ENGELS, D.; BERGQUIST, N. R.; M. H. TODD. Drugs for the control of parasitic diseases: current status and development in schistosomiasis. **Trends in Parasitology**, v.19, n.11, p 509-515, 2003.

FONTES, D. A. F. et al. CaAl-layered double hydroxide as a drug delivery system: effects on solubility and toxicity of the antiretroviral efavirenz. **J Incl Phenom Macrocycl Chem.**, v. 85, p. 281–288, 2016.

FREZZA, T. F. GREMIÃO, M. P. D.; ZANOTTI-MAGALHÃES, B. M.; MAGALHÃES, L. A.; SOUZA, A. L. R.; ALLEGRETTI, S. M. Liposomal-praziquantel: Efficacy against *Schistosoma mansoni* in a preclinical assay. **Acta Tropica**, v.128, n. 1, p. 70-75, 2013.

GAO, X. et al. In vitro controlled release of vitamin C from Ca/Al layered double hydroxide drug delivery system. **Materials Science and Engineering**, v. 39, p. 56-60, 2014.

GIRI, B. R.; ROY, B. Praziquantel induced oxidative stress and apoptosis-like cell death in *Raillietina echinobothrida*. **Acta Tropica**, v. 159, p. 50-57, 2016.

GHANAVATI, R.; TAHERI, A.; HOMAYOUNI, A. Anomalous dissolution behavior of celecoxib in PVP/Isomalt solid dispersions prepared using spray drier. **Mater. Sci. Eng. C**, v. 72, p. 501–511, 2017.

GOMES, T.A.; COSTA, S.P.M.; MEDEIROS, G.C.R.; SILVA, C.R.; LYRA, M.A.M.; SILVA, K.E.R.; ALBUQUERQUE, M.M.; SILVA, R.M.F.; NETO, P.J.R. Estratégias utilizadas para o incremento da solubilidade do fármaco antiretroviral classe II: Efavirenz. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v.36, n2, p.239-249, 2015.

GUNAWAN, P.; XU, R. Direct Control of Drug Release Behavior from Layered Double Hydroxides through Particle Interactions. **Journal of pharmaceutical Sciences**, v. 97, n.10, p. 4367-78, 2008.

HUANG, J., BATHENA, S.P., ALNOUTI, Y. Metabolite profiling of praziquantel and its analogs during the analysis of in vitro metabolic stability using information-dependent acquisition on a hybrid triple quadrupole linear ion trap mass spectrometer **Drug Metab. Pharmacokinet.**, v. 25, p. 487-499, 2010.

JAURÉGUIBERRY, S.; PARIS, L.; CAUMES, E. Acute schistosomiasis, a diagnostic and therapeutic challenge. **Clin. Microbiol. Infect.**, v.16, n. 3, p. 225-231, 2010.

KATZ, N. ; ALMEIDA, K. **Esquistossomose, xistosa, barriga d'água**. p. 38- 41, 2003.

KATZ, N. **Terapêutica clínica na Esquistossomose mansoni**. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2008, p. 849-870.

KATZ, N.; COELHO, P. M. Z. Clinical therapy of schistosomiasis mansoni: The Brazilian contribution. **Acta Tropica**, v. 108, p. 72-78, 2008.

KYUNG, S.Y. ; CHO, Y.K.; KIM, Y.J.; PARK, J.W.; JEONG, S.H.; LEE, J. I.; et al. A paragonimiasis patient with allergic reaction to praziquantel and resistance to triclabendazole: successful treatment after desensitization to praziquantel. **Korean J Parasitol**, v. 49, p. 73-77, 2011.

LEÃO, A. D.; OLIVEIRA, V. V.; MARINHO, F. A.; WANDERLEY, A. G.; AGUIAR J. S.; SILVA, T. G.; SOARES, M. F. R.; SOARES-SOBRINHO, J. L. Hybrid systems of glibenclamide and layered double hydroxides for solubility enhancement for the treatment of diabetes mellitus II. **Applied Clay Science**, v. 181, p. 105218, 2019.

LEITE, B.H.S.; RODRIGUES, G.G.P.; FERNANDES, V.V.P.; MEDEIROS, C.S.; CORREIA, A.A.; SOUZ, I.F.A.C. Incidência de esquistossomose mansônica em Pernambuco no Período compreendido entre 2010 a 2016. **Ciências Biológicas e de Saúde Unit**, v.3, n.2, p.57-66, 2017.

LEROUX, F.; BESSE, J.P.; WYPYCH, F.; SATYANARAYANA, K.G. Layered Double Hydroxide/Polymer Nanocomposites. In: WYPYCH, F. *Clay Surfaces: Fundamentals and Applications*. London: Elsevier, 2004. 553p.

LI, B.; HE, J.; EVANS, D. V.; DUAN, X.; Enteric-coated layered double hydroxides as a controlled release drug delivery system. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 287, p.89-95, 2004.

LIANG, X.; ZANG, Y.; XU, Y.; TAN, X.; HOU, W.; WANG, L.; SUN, Y. Sorption of metal cations on layered double hydroxides. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 433, p. 122-131, 2013.

LIM, R M. et al. Investigating a strategy for quantifying schistosome infection levels in preschoolaged children using prevalence data from school-aged children. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 14, n. 10, 2020.

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.

LINDENBERG, M.; KOPP, S.; DRESSMAN, J.B. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of essential medicines according to the biopharmaceutics classification system. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v. 58, p. 265-278, 2004.

- LIU, Y.; WANG, X. WANG, J. K., CHING, C. B. Structural characterization and enantioseparation of the chiral compound praziquantel. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 93, n. 12, p. 3039-3046, 2004.
- LIU, Y. et al. Dissolution and oral bioavailability enhancement of praziquantel by solid dispersions. **Drug Delivery and Translational Research**, v. 8, p. 580–590, 2018.
- MAI, Y. W.; YU, Z. Z. **Polymer Nanocomposites**. 1.ed. New York: CRC press LLC, 2006. 594p.
- MALHADO, M. et al. Preclinical pharmacokinetic evaluation of praziquantel loaded in poly (methylmethacrylate) nanoparticle using a HPLC–MS/MS. **J. Pharm. Biomed. Anal.**, v. 117, p. 405-412, 2016.
- MARQUES, C. S. F.; REZENDE, P.; ANDRADE, L. N.; MENDES, T. M. F.; ALLEGRETTI, S. M.; BANI, C.; CHAUDE, M. V.; ALMEIDA, M. B.; SOUTO, E. B.; COSTAA, L. P.; SEVERINO, P. Solid dispersion of praziquantel enhanced solubility and improve the efficacy of the schistosomiasis treatment. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 45, p. 124-134, 2018.
- MOHAC, L.M.; RAIMI-ABRAHAM, B.; CARUANA, R.; GAETANO, G. LICCIARDI, M. Multicomponent solid dispersion a new generation of solid dispersion produced by spray-drying. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v 57, 2020,
- MOURÃO, L. C. S. et al. Effect of hydroxypropyl methylcellulose on beta cyclodextrin complexation of praziquantel in solution and in solid state. **J Incl Phenom Macrocycl Chem**, v. 85, p. 151–160, 2016.
- NELWAN, M .L. Schistosomiasis: Life Cycle, Diagnosis and Control. **Current Therapeutic Research**, v. 91, p. 5-9, 2019.
- 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.
- OLVEDA, R.M. OLVEDA, D.P. MCMANUS, P. CAI, T.N.P. CHAU, A.K. LAM, Y. LI, D.A. HAM, M.L. VINLUAN, A.G.P. ROSS. The chronic enteropathogenic disease schistosomiasis. **Int. J. Infect. Dis.**, v. 28, p. 193-203, 2014.
- PASSERINI, N.; ALBERTINI, B.; PERISSUTTI, B. RODRIGUEZ, L. Evaluation of melt granulation and ultrasonic spray congealing as techniques to enhance the dissolution of praziquantel. **Int J Pharm.** v. 318, n. 1, p. 92–102, 2006.
- PARROT-LOPEZ, H.; PERRET, F.; BERTINO-GERA, B. Les cyclodextrines amphiphiles et leurs applications. Élaboration de nanoparticules de cyclodextrines amphiphiles pour des applications biomédicales. **Ann Pharm Fr.**, v68(1):12–26, 2010.
- PATEL, M.; HIRLEKAR, R. Multicomponent cyclodextrin system for improvement of solubility and dissolution rate of poorly water soluble drug. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, Volume 14, Issue 1, January 2019, Pages 104-115

PAX, E. et al. A benzodiazepine derivative and praziquantel: effects on musculature of schistosoma mansoni and schistosoma japonicum. **Naunyn shmiedebergs arch pharmacol.**, v. 13, n.11, p. 309-315, out. 1978.

PEREIRA, T.A.; TRINDADE, G.V.M.; SANTOS, E.T.; PEREIRA, F.E.L.; SOUZA, M.M. Praziquantel pharmacotherapy reduces systemic osteopontin levels and liver collagen content in murine schistosomiasis mansoni. **International Journal for Parasitology**, 2021.

PERISSUTI, B. et al. An explorative analysis of process and formulation variables affecting comilling in a vibrational mil: The case of praziquantel. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 533, p. 402-412, 2017.

PONTES-NETO, J. G.; LYRA, M. A. M.; SOARES, M. F.L.R.; CHAVES, L. L.; SOARES-SOBRINHO, J. L. Intercalation of olanzapine into CaAl and NiAl Layered Double Hydroxides for dissolution rate improvement: Synthesis, characterization and in vitro toxicity. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 52, p. 986-996, 2019.

PSHINKO, G. N. Layered Double Hydroxides as Effective Adsorbents for U (VI) and Toxic Heavy Metals Removal from Aqueous Media. **J. Chem.**, v. 2013, p. 1- 9, Article ID 347178, 2013.

RIVES V. M.; DEL ARCO, C. Martín Intercalation of drugs in layered double hydroxides and their controlled release: a review. **Appl. Clay Sci.**, v. 88-89, p. 239 - 269, 2014.

ROCIO, K. H.; OLIVEIRA, B. A. M. S.; MOREIRA, M. L.; SILVA, T. D. Manipulação e validação de revestimento gastrorresistente de cápsulas contendo ácido acetilsalicílico. **Farmácia & Ciência**. v.3,p.46-54 2012.

ROLIM, LA.; LESSA, M. M.; ALVES, L. D. S.; FREITAS-NETO, J. L.; ALVES, S. M. A.; ROLIM-NETO, P. J. Aplicações de revestimento em formas farmacêuticas sólidas na indústria farmacêutica. **Revista Brasileira de Farmácia**. v. 90, n.3, 2009.

ROSS, A. G. P.; et al. Schistosomiasis. **The New England Journal of Medicine**, v. 346, n. 16, p. 1212-1220, 2002.

RUIJTER, E.; ORRU, R. V. A. Multicomponent reactions – opportunities for the pharmaceutical industry. **Drug Discovery Today: Technologies**, v. 10, n. 1, p. 15-20, 2013.

SAKURAI A., SAKAI T., SAKO K., MAITANI Y. Polymer combination increased both physical stability and oral absorption of solid dispersions containing a low glass transition temperature drug: physicochemical characterization and in vivo study. **Chem Pharm Bull**, v.60, p.459–64, 2012.

SANTOS, F. L. A. et al. 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.

SAVIOLI, L.; ALBONICO, M.; COLLEY, D. G.; CORREA-OLIVEIRA, R.; FENWICK, A.; GREEN, W; KABATEREINE, N.; KABORE, A; KATZ, N.; KLOHE, K.; LOVERDE, P.T.; ROLLINSON, D.; STOTHARD, J. R.; TCHUENTÉ, L. A. T.; WALTZ, J.; ZHOU, X. N.

Building a global schistosomiasis alliance: an opportunity to join forces to fight inequality and rural poverty. **Infect Dis Poverty**, v. 6, n. 65, p. 21-6, 2017.

SETHIA S, SQUILLANTE E. Solid dispersions: revival with greater possibilities and applications in oral drug delivery. **Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.**, v. 20, n. 2-3, p. 215-47, 2003.

SHAFIEI, S. S.; SOLATI-HASHJIN, M.; RAHIM-ZADEH, H.; SAMADIKUCHAKSARAEI, A. Synthesis and characterisation of nanocrystalline Ca–Al layered double hydroxide $\{[Ca_2Al(OH)_6]NO_3 \cdot nH_2O\}$: in vitro study. **Advances in Applied Ceramics**, v. 112, n. 1, p. 59-65, 2013.

SHARMA, A.; JAIN, C.P. Preparation and characterization of solid dispersions of carvedilol with PVP K30. **Res. Pharm. Sci.**, v. 5, n. 1, p. 49-56, 2010.

SILVA, K.E.R.; SILVA, R.M.F.; COSTA, S.P.M.; ROLIM, L.A.; LIMA, M.C.A.; ROLIM-NETO, P.J. Alternativas terapêuticas no combate à Esquistossomose Mansônica. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e aplicada**, v. 33, n. 1, p. 9-16, 2012.

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.

SOARES, D. A. et al. Avaliação epidemiológica da esquistossomose no estado de Pernambuco pelo modelo de regressão beta. **Archives of Health Sciences**, v. 26, n. 2, p. 116–120, 2019.

SOUZA, J.S.N. **Estudo das interações do praziquantel com ciclodextrinas em sistemas multicomponentes**. 2016. 87f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2016.

STORPIRTIS, S.; GONÇALVES, J.E.; CHIANN, C.; GAI, M.N. **Ciências Farmacêuticas-Biofarmacotécnica**. Volume único, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. 66 p.

STOTHARD, R. et al. Schistosomiasis in African infants and preschool children: let them now be treated. **Trends in Parasitology**, v. 29, p. 197-205, 2013.

SUN, D. D.; LEE, P. I. Evalution of Supersaturation of Amorphous Pharmaceuticals: The Effect of Rate of Supersaturation Generation. **Molecular Pharmaceutics**, v. 10, p. 4330-4346, 2013.

SUN, D. D.; LEE, P. I. Probing the mechanisms of drug release from amorphous solid dispersions in medium-soluble and medium-insoluble carriers. **Journal of Controlled Release**, v.211, p.85-93, 2015.

TAKAHASHI, T.; YAMAGUCHI, M. Host-Guest Interaction swelling clay minerals and poorly water-soluble drugs. 1: Complex formation between a swelling clay ineral and griseofulvin. **Journal of Inclusion Phenomena and Molecular recognition in Chemistry**, v. 10, p. 283-297, 1991.

TIMÓTEO, T.R.R. **Estudo de pré-formulação e caracterização do praziquantel (PZQ) e do sistema PZQ em hidróxidos duplos lamelares**. 2018. 132 f. Dissertação. Universidade Federal de Pernambuco, Recife. 2018.

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

TOKMAN, N.; AKMANA, S.; OZEROGLU, C. Determination of lead, copper and manganese by graphite. **Talanta**, n. 63, p. 699–703, 2004.

TONGLAIROUM, P.; NGAWHIRUNPAT, T.; ROJANARATA, T.; OPANASOPIT, P. Lysozyme-immobilized electrospun PAMA/PVA and PSSA-MA/PVA ion-exchange nanofiber for woundhealing. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 20, n. 8, p. 1-8, 2015.

TRONTO, J.; BORDONAL, A.N.; NAAL, Z.; VALIM, J.B. **Polymers/Layered Double Hydroxides Intercalated Nanocomposites**. In MAISTAI, Y. (Materials Science: Advanced Topics). Ed. InTech, 2013. cap. 1, p. 6.

UEDA, K.; YAMAZOE, C.; YASUDA, Y.; HIGASHI, K.; KAWAKAMI, K.; MORIBE, K. Mechanism of enhanced nifedipine dissolution by polymer-blended solid dispersion through molecular-level characterization, **Mol. Pharm.**, v 15 p 4099–4109, 2018.

USP 37 – NF 32 **United States Pharmacopoeia 37** – National Formulary 32. v 4, 2014.

VARGA, G. et al. Mn(II)–amino acid complexes intercalated in CaAl-layered double hydroxide – Well-characterized, highly efficient, recyclable oxidation catalysts. **Journal of Catalysis**, v. 335, p. 125-134, 2016.

VIEIRA, A. C. C. ; FONTES, D. A. F. ; CHAVES, L. L. ; ALVES, L. D. S. ; FREITAS NETO, J. L. ; La Roca Soares, Monica Felts ; SOARES SOBRINHO, J. L. ; ROLIM, L. A. ; ROLIM-NETO, P. J. . Multicomponent systems with cyclodextrins and hydrophilic polymers for the delivery of Efavirenz. **Carbohydrate Polymers**, v. 130, p. 133-140, 2015.

VILLANOVA, J. C. O.; LIMA, T. H.; PATRÍCIO, P. S.; PEREIRA, F. V.; AYRES, E. Síntese e caracterização de beads acrílicos preparados por polimerização em suspensão visando aplicação como excipiente farmacêutico para compressão direta. **Quim. Nova**, v. 35, n. 1, 124-131, 2012.

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

WEI, M.; SHI, S.; WANG, J.; LI, Y.; DUAN, X. Studies on the intercalation of naproxen into layered double hydroxide and its thermal decomposition by in situ FT-IR and in situ HT-XRD. **Journal of Solid State Chemistry**, v. 177, p. 2534–2541, 2004.

WEI, M.; LEI, X.; FU, J.; CHEN, M.; LI, J.; YU, X.; et al. The use of amphiphilic copolymer in the solid dispersion formulation of nimodipine to inhibit drug crystallization in the release media: Combining nano-drug delivery system with solid preparations. **Materials Science and Engineering: C**, 110836, 2020.

WOELFLE, M.; SEERDEN, J. P.; GOOIJER, J.; POUWER, K.; OLLIARO, P.; TODD, M. H. Resolution of Praziquantel. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 5, n. 9, p. 1-7, 2011.

WHO. World Health Organization. **Accelerating work to overcome the global impact of neglected tropical diseases - A roadmap for implementation**. p. 1-14, 2012.

WHO. World Health Organization. **Schistosomiasis**. p. 1-7, 2020a. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schistosomiasis>>. Acesso em: 02/01/2021.

WHO. World Health Organization. **Schistosomiasis ((Bilharzia))**. 2020b. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/schistosomiasis#tab=tab_1>. Acesso em: 02/01/2021.

XU, X. M.; KHAN, M. A.; BURGESS, D. J. A two-stage reverse dialysis in vitro dissolution testing method for passive targeted liposomes. **Int J Pharm.**, v. 426, p. 211–8, 2012.

YANG, J. H.; LEE, S. Y.; HAN, Y. S.; PARK, K. C.; CHOY, J. H. Efficient Transdermal Penetration and Improved Stability of L-Ascorbic Acid Encapsulated in an Inorganic Nanocapsule. **Bull. Korean Chem. Soc.**, v. 24, n. 4, p. 499 - 503, 2003.

YUSHEN, G.; SHALAEV, E.; SMITH, S. Physical stability of pharmaceutical formulations: solid-state characterization of amorphous dispersions. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 49, p. 137-144, 2013.

ZDESENKO, G.; MUTAPI, F. Drug metabolism and pharmacokinetics of praziquantel: A review of variable drug exposure during schistosomiasis treatment in human hosts and experimental models. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 14, n. 9, p. 1-26, 2020.

ZHAO, K.; RONG, G.; GUO, C.; LUO, X.; KANG, K.; SUN, Y.; DAI, C.; WANG, X.; WANG, X.; JIN, Z.; CUI, S.; SUN, Q. Synthesis, characterization, and immune efficacy of layered double hydroxide@SiO₂ nanoparticles with shell-core structure as a delivery carrier for Newcastle disease virus DNA vaccine. **Int. J. Nanomedicine**, v. 10, p. 2895–2911, 2015.

ZHANG, H.; ZOU, K.; GUO, S.; DUAN, X. Nanostructural drug-inorganic clay composites: Structure, thermal property and in vitro release of captopril-intercalated Mg–Al-layered double hydroxides. **Journal of Solid State Chemistry**, v.179, , p.1792–1801, 2006.

**ANEXO A - LAUDO DO FORNECEDOR PARA O INSUMO FARMACÊUTICO
ATIVO: PRAZIQUANTEL.**

YIXING CITY XINGYU MEDICINE CHEMICALS CO., LTD.
Fangqiao Town, Yixing City, Jiangsu, China
CERTIFICATE OF ANALYSIS

PRODUCT NAME	PRAZIQUANTEL	PHARMACOPOEIAL STANDARD	USP 39
BATCH NO.	20200102		
BATCH QUANTITY	460KGS	NET WEIGHT	20KGS/DRUM
MANUFACTURE DATE	DEC. 23, 2019	RETEST DATE	DEC. 22, 2023
ANALYSIS DATE	DEC. 25, 2019	REPORT DATE	DEC. 25, 2019
TESTS	SPECIFICATIONS&LIMITS	RESULTS	
Description	White or practically white, crystalline powder; odorless or having a faint characteristic odor.	Conform	
Solubility	very slightly soluble in water. freely soluble in ethyl alcohol and chloroform	Conform	
Identification	IR: Corresponding to Praziquantel CRS	Positive	
	DSC	139.46℃~141.91℃	
Melting range	136℃~142℃	Conform	
Heavy metals	≤ 0.002%	<0.002%	
Phosphate	≤ 0.05%	<0.05%	
Loss on drying	≤ 0.5%	0.26%	
Residue on ignition	≤ 0.1%	0.05%	
Related compounds	Impurity A ≤ 0.2% Impurity B ≤ 0.2% Impurity C ≤ 0.2%	A: 0.02% B: 0.14% C: 0.03%	
Assay by HPLC (on dry basis)	98.5%~101.0%	99.2%	
Residual Solvents	Limit of chloroform: NMT 60 ppm Limit of acetone: NMT 5000 ppm	NMT 60 ppm NMT 5000 ppm	
Density apparent	Informative	0.47g/ml	
Density bear	Informative	0.9g/ml	
Particle size	D50 ≤ 12um D90 ≤ 30um	D50 ≤ 2.878um D90 ≤ 12.5um	
CONCLUSION: conform with USP39			
Functionary:	王英	Checker: 王英	Examiner: 马旭平

ANEXO B - DEPÓSITO DO PEDIDO DE PATENTE.

Dados do Pedido

Natureza Patente: 10 - Patente de Invenção (PI)

Título da Invenção ou Modelo de Utilidade (54): SISTEMA MULTICOMPONENTE CONTENDO PRAZIQUANTEL PARA TRATAMENTO DA ESQUISTOSSOMOSE

Resumo: A patente de invenção refere-se aos sistemas multicomponentes contendo praziquantel, hidróxido duplo lamelar de cálcio e alumínio (HDL-CaAl) e polivinilpirrolidona, nas proporções molares 1:2:2 e 2:1:1. As técnicas de caracterizações utilizadas demonstraram interação do praziquantel com o HDL-CaAl e polivinilpirrolidona, ocasionando alteração na cristalinidade, diminuição da energia de entalpia, diminuição na área superficial e proporcionando aumento da solubilidade e da dissolução in vitro do praziquantel, em relação ao insumo farmacêutico ativo sem associação.

**PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

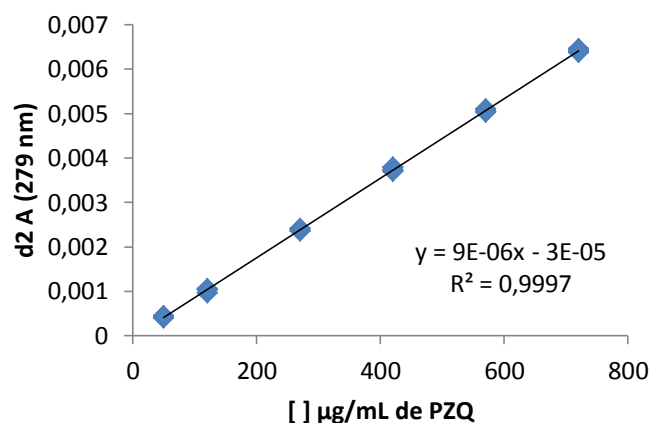
Esta solicitação foi enviada pelo sistema Peticionamento Eletrônico em 18/05/2020 às 14:55, Petição 870200061242

ANEXO C - ESCALA DE FLUIDEZ SEGUNDO A USP 37.

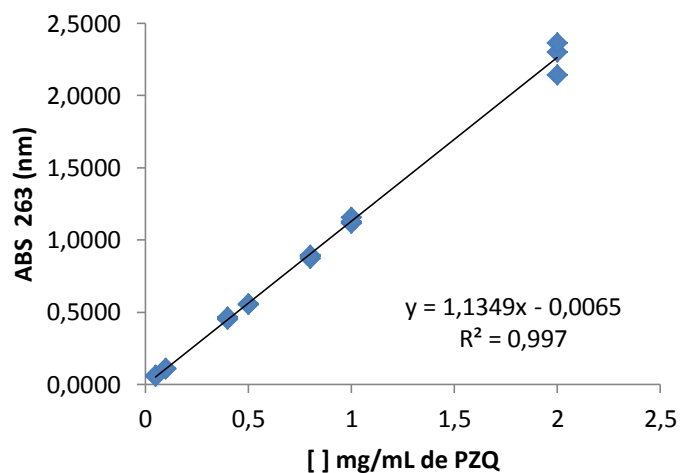
FLUIDEZ	ICC (%)	FH
Excelente	≤10	1,00-1,11
Bom	11-15	1,12-1,18
Adequado	16-20	1,19-1,25
Aceitável	21-25	1,26-1,34
Pobre	26-31	1,35-1,45
Muito Pobre	32-37	1,46-1,59
Extremamente Pobre	> 38	> 1,60

USP 37, 2014

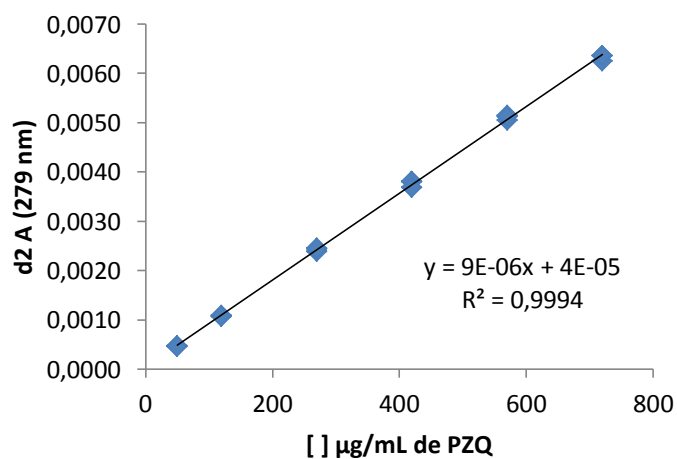
ANEXO D - CURVA DE CALIBRAÇÃO PARA O DOSEAMENTO DE PRAZIQUANTEL.



ANEXO E - CURVA DE CALIBRAÇÃO PARA A SOLUBILIDADE.



ANEXO F - CURVA DE CALIBRAÇÃO PARA DISSOLUÇÃO EM TAMPÃO HCL PH 1.2.



**ANEXO G - CURVA DE CALIBRAÇÃO PARA DISSOLUÇÃO EM TAMPÃO
FOSFATO PH 6.8.**

