# UNIVERSIDADE DE SOROCABA PRÓ-REITORIA ACADÊMICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

# Roney Eduardo Zaparoli

DISPERSÃO SÓLIDA DE PRAZIQUANTEL: CARACTERIZAÇÃO DO ESTADO SÓLIDO E AVALIAÇÃO DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO

# Roney Eduardo Zaparoli

# DISPERSÃO SÓLIDA DE PRAZIQUANTEL: CARACTERIZAÇÃO DO ESTADO SÓLIDO E AVALIAÇÃO DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO

Dissertação apresentada à Banca Examinadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba, como exigência parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Marco Vinicius Chaud

# Roney Eduardo Zaparoli

# DISPERSÃO SÓLIDA DE PRAZIQUANTEL: CARACTERIZAÇÃO DO ESTADO SÓLIDO E AVALIAÇÃO DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO

Dissertação aprovada como requesito parcial para obtenção do grau de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba.

Aprovado em: 26 de agosto de 2011.
BANCA EXAMINADORA:
Ass.: Pres.: Prof. Dr. Marco Vinícius Chaud – UNISO
Ass.: 1º Exam.: Profa. Dra. Marli Gerenutti – UNISO
Ass.:



# **AGRADECIMENTOS**

Como tudo em nossa vida, o que vale é o trabalho deixado por alguém. Ao realizar esta caminhada, seria impossível concluí-la sem pessoas que realmente acreditam em mim. Minha esposa Isabel Cristina Vinha Berger Zaparoli e meu filho Eduardo Berger Zaparoli foram as luzes que me iluminaram para vencer mais esta etapa de minha vida.

Agradeço a meus pais, Rui e Toninha, e irmãs Aline, Milene e Ayda (*in memorian*) pelo apoio que sempre me deram.

Não seria possível também concluir este trabalho se não fosse o empenho do meu orientador Prof. Dr. Marco Vinícius Chaud, a quem dedico de coração os resultados alcançados por este trabalho.

O homem é um ser sociável e não conseguiria deixar de agradecer pessoas como meus irmãos de coração, Reges Evandro Teruel Barreto e Giovanni Carlos de Oliveira, sem os quais as viagens até Sorocaba seriam muito mais difíceis.

Agradeço ao corpo docente do curso de mestrado pelos ensinamentos e atenção dada aos alunos.

Pessoas que me ajudaram nos experimentos como Arielly Leme de Góes, Marcia Martin Granato, Elis Martin Granato e Larissa Cremer de Moraes, a vocês também meu muito obrigado.

Por fim, gostaria de agradecer aos examinadores de minha banca, que dedicaram tempo e atenção na correção de meu trabalho.

A mente que se abre a uma nova idéia jamais voltará ao seu tamanho original.

A imaginação é mais importante que a ciência, porque a ciência é limitada, ao passo que a imaginação abrange o mundo inteiro.

Deus nos fez perfeitos e não escolhe os capacitados, capacita os escolhidos.

O homem erudito é um descobridor de fatos que já existem - mas o homem sábio é um criador de valores que não existem e que ele faz existir.

Nenhum homem realmente produtivo pensa como se estivesse escrevendo uma dissertação.

(Albert Einstein)

### **RESUMO**

A esquistossomose, também conhecida popularmente como barriga d'água, é um dos principais problemas de saúde em muitos países em desenvolvimento e é causada, muito frequentemente, pelos Schistosoma mansoni e S. haematobium. Nos casos graves, da fase crônica dessa doença, ocorre constipação constante, podendo causar obstrução dos ramos intra-hepáticos da veia porta, gerando hipertensão portal. O praziquantel (PZQ) tem-se mostrado eficaz no tratamento da infecção por S. mansoni, aliviando os efeitos deletérios dessa infecção, sendo considerado o melhor fármaco para o tratamento dessa doença, pois possui poucos efeitos tóxicos. Contudo, o PZQ é pouco solúvel em água. Este estudo teve como objetivo avaliar características físico-químicas de dispersões sólidas de praziquantel (PZQ) com Kollicoat<sup>®</sup> IR (KIR). A dispersão sólida (DS) é caracterizada pela mistura de um ou mais componentes farmacologicamente ativos em um carreador fisiologicamente compatível, com as finalidades de alterar as propriedades do estado sólido, aumentar a taxa de dissolução, promover a liberação sustentada, melhorar o coeficiente de solubilidade e a estabilidade de fármacos. Neste estudo a DS foi obtida pelo processo de co-precipitação. O Kollicoat<sup>®</sup> IR e o praziquantel foram dissolvidos em etanol. O solvente foi evaporado à temperatura fixa e pressão reduzida. Com a remoção do solvente, ocorreu uma supersaturação do meio seguido de precipitação simultânea dos constituintes. Os parâmetros de validação analisados foram a especificidade, a linearidade, a precisão e a recuperação. As amostras ainda passaram por análises espectroscópicas, difração de raio-X (DR-X) e avaliação da solubilidade e do perfil de dissolução. Os resultados mostraram boa linearidade na faixa de concentração entre 0,05 mg/mL e 0,5 mg/mL. Na espectroscopia de raio-X o (±)PZQ mostrou picos de intensidade menores e mais largos e (-)PZQ picos mais estreitos e de alta intensidade. Os resultados obtidos nas análises de DSC e DR-X mostraram ausência de impureza, ponto de fusão e padrão cristalográfico da forma racêmica do PZQ. Os dados mostram um aumento da quantidade de PZQ dissolvido na presença de Kollicoat® IR tanto para as DS como para as MF. O perfil de dissolução do PZQ puro confirmou a baixa taxa de dissolução deste composto e justifica a biodisponibilidade limitada do fármaco administrado por via oral. As diferenças entre as taxas de dissolução da DS com a mistura física (MF) e o PZQ puro aumentam durante o tempo de estudo. Os resultados do estudo de dissolução mostraram que a DS de PZQ com Kollicoat<sup>®</sup> IR, obtida pelo método de co-precipitação, é uma alternativa para melhorar a eficácia e a segurança do PZQ, sem alterar estabilidade deste fármaco.

Palavras-chaves: Esquistossomose. Praziquantel. Kollicoat. Dispersão Sólida.

#### **ABSTRACT**

Schistosomiasis, also popularly known as water belly, is a major health problem in many developing countries and it is very often caused by Schistosoma mansoni and S. haematobium. In severe cases, the chronic phase of this disease It may cause obstruction of the intrahepatic happens constant constipation. branches of the portal vein causing portal hypertension. Praziquantel has been shown effective in infection treating by S. mansoni, relieving the deleterious effects of this infection and it is considered the best drug for the treatment of this disease because it has few toxic effects. However, the PZQ is slightly soluble in water. This study aimed to evaluate physical and chemical characteristics of solid dispersions of praziquantel (PZQ) with Kollicoat® IR (KIR). The solid dispersion (SD) is characterized by a mix of one or more pharmacologically active ingredients in a physiologically compatible carrier, with the purpose of altering the properties of the solid state, increase the rate of dissolution, promote sustained release, improved solubility coefficient and stability of drugs. In this study, SD was obtained by coprecipitation. The Kollicoat® IR and praziguantel were dissolved in ethanol. The solvent was evaporated at reduced pressure and fixed temperature. With the removal of the solvent was an oversaturation of the medium followed by simultaneous precipitation of the constituents. The validation parameters studied were specificity, linearity, precision and recovery. The samples also passed through spectroscopic analysis, X-ray diffraction (X-DR) and evaluation of solubility and dissolution profile. The results showed good linearity in the concentration range between 0.05 mg/ml and 0.5 mg / mL. In X-ray spectroscopy (±) PZQ showed lower peak intensity and wider and (-) PZQ narrower peaks and high intensity. The results obtained in the analysis of DSC and X-DR showed no impurity, the melting point and standard crystallographic form of racemic PZQ. The data show an increased amount of PZQ dissolved in the presence of Kollicoat® IR for both the SD and for the FM. The dissolution profile of pure PZQ confirmed the low rate of dissolution of this compound and justifies the limited bioavailability of the drug administered orally. The differences between the rates of dissolution of the SD and the physical mixture (PM) and pure PZQ increase during the study time. The study results showed that the dissolution of SD with PZQ Kollicoat® IR, obtained by co-precipitation method is an alternative to improve the efficacy and safety of PZQ, without altering the stability of this drug.

**Keywords**: Schistosomiasis. Praziquantel. Kollicoat. Solid Dispersion.

# **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1	Micrografia eletrônica do <i>Schistoma mansoni</i> – um típico parasita do mesentério intestinal	15
Figura 2	Desenho esquemático representando o ciclo de vida de três espécies de <i>Schistosoma</i>	16
Figura 3	Fotografia mostrando dilatação abdominal (hepatoesplenomegalia) devido a inflamações causadas pela presença do parasita ( <i>Schistosoma mansoni</i> ) e de seus ovos	18
Figura 4	Fórmula estrutural do praziquantel	23
Figura 5	Esquema mostrando os passos desenvolvidos na análise espectrométrica do Kollicoat <sup>®</sup> IR	38
Figura 6	Esquema mostrando os passos desenvolvidos na preparação da mistura física do praziquantel com Kollicoat <sup>®</sup> IR	39
Figura 7	Esquema mostrando os passos desenvolvidos na preparação das dispersões sólidas de praziquantel com Kollicoat <sup>®</sup> IR pela técnica de co-precipitação	40
Figura 8	Esquema mostrando os passos desenvolvidos na análise do equilíbrio de solubilidade do PZQ puro, Mistura Física e Dispersão Sólida	41
Tabela 1	Valores da equação da reta e coeficiente de correlação linear das curvas analíticas de PZQ em água purificada	43
Tabela 2	Valores de percentual de recuperação do PZQ em água	44
Figura 9	Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) do Praziquantel	45
Figura 10	Espectroscopia de Raio-X (DRX) do Praziquantel	46
Figura 11	Avaliação da Solubilidade do PZQ, MF(1:5), DS(1:5) e DS(1:1)	47
Figura 12	Espectro de Difração de Raios-X do Kollicoat® IR (KIR), Praziquantel puro (PZQ), Dispersão Sólida (DS) 1:5 e Mistura Física (MF) 1:5	48
Figura 13	Perfil de Dissolução do Praziquantel Puro, Mistura Física 1:5 e Dispersão Sólida 1:5	49

#### LISTA DE ABREVIATURAS

(-)-PZQ: Praziquantel Levógiro

(±)-PZQ: Praziquantel Mistura Racêmica

ASM: Assembléia Mundial da Saúde

DL<sub>50</sub>: Dose letal para 50% dos animais que utilizaram a substância

DRX: Difração de Raio-X

DS: Dispersão Sólida

**DSC:** Calorimetria Exploratória Diferencial

FT-IV: Espectroscopia de Infravermelho Transformado de Fourier

**GR:** Glutationa Redutase

**GSH:** Glutationa

**GST:** Glutationa S-transferase

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

**IBS:** Irbesartan

IBU: Ibuprofeno

IM: Indometacina

KIR: Kollicoat® IR

MAS: Assembléia Mundial da Saúde

MEV: Microscopia Eletrônica de Varredura

MF: Mistura Física

NP: Nifedipina

PCE: Programa de Controle da Esquistossomose

**PZQ:** Praziquantel

PZQ-DS: Praziquantel – Dispersão Sólida

PZQ-L: Praziquantel Livre

PZQ-MF: Praziquantel – Mistura Física

**SCB:** Sistema de Classificação Biofarmacêutica

**SRH:** Departamento de Recursos Hídricos

TGR: Tiorredoxina Glutationa Redutase

LSS: Lauril Sulfato de Sódio

# SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
2.1 Esquistossomose	15
2.2 Fármacos Esquistossomicidas	21
2.3 Praziquantel	22
2.4 Dispersão Sólida	26
2.5 Carreadores	27
2.6 Kollicoat <sup>®</sup>	28
2.7 Métodos de Obtenção das Dispersões Sólidas	28
2.8 Avaliação das Dispersões Sólidas	31
3 OBJETIVOS	35
3.1 Geral	35
3.2 Específicos	35
4 MATERIAL E MÉTODOS	36
4.1 Matéria-Prima e Reagentes	36
4.2 Equipamentos	36
4.3 Metodologia	37
4.3.1 Validação da Metodologia Analítica do Praziquantel	37
4.3.2 Análise Espectrométrica do Kollicoat <sup>®</sup> IR	38
4.3.3 Preparação da Mistura Física do Praziquantel com Kollicoat® IR	39
4.3.4 Preparação das Dispersões Sólidas de Praziquantel com Kollicoat <sup>®</sup> IR	
pela técnica de co-precipitação	40
4.3.5 Equilíbrio de Solubilidade	41
4.3.6 Avaliação da Cristalinidade	42
4.3.7 Avaliação do Perfil de Dissolução do Praziquantel	42
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	43
5.1 Validação da metodologia analítica	43
5.2 Caracterização do PZQ por espectroscopia RX e calorimetria exploratória diferencial	44

5.3 Equilíbrio da Solubilidade	46
5.4 Avaliação da Cristalinidade	47
5.5 Perfil de Dissolução	49
6 CONCLUSÃO	51
REFERÊNCIAS	52

# 1 INTRODUÇÃO

O praziquantel (PZQ) é um anti-helmíntico pertencente à classe das quinolonas e está incluído no grupo 2 do sistema de classificação biofarmacêutica (SCB). A biodisponibilidade do PZQ, quando administrado por via oral, é limitada pela taxa de dissolução. Apesar da dose relativamente alta, a toxicidade é baixa e o PZQ é o fármaco de primeira escolha no tratamento da esquistossomose e da cisticercose.

A esquistossomose é uma doença debilitante e apresenta o índice Dayli dos mais altos dentre as doenças parasitárias. No entanto percebe-se que os órgãos públicos e as empresas privadas não dão a importância necessária para o combate ou a erradicação desta doença.

Dados recentes de estudos sobre a esquistossomose indicam que milhões de pessoas sofrem severamente com esta doença. No Brasil, com o aumento do número de represas formadas pelas hidroelétricas, o número de pessoas parasitadas deve aumentar de forma preocupante.

Alguns centros de pesquisa têm procurado aperfeiçoar a biodisponibilidade do PZQ administrado por via oral. No entanto o número de estudos realizados e publicados é proporcionalmente muito pequeno.

Como a absorção do PZQ administrado por via oral é limitada pela taxa de dissolução, os esforços têm-se concentrado em melhorar a solubilidade do PZQ. Entre as técnicas para aumentar a solubilidade e, consequentemente, a taxa de dissolução, a dispersão sólida (DS) é uma das melhores opções. Na preparação das dispersões ou das soluções sólidas, a escolha do solvente sólido, a proporção entre o soluto e solvente e a técnica de preparação são fundamentais para alcançar bons resultados.

Neste estudo foram preparadas e avaliadas dispersões sólidas de PZQ com Kollicoat<sup>®</sup> IR (KIR) pelo processo de co-precipitação e baixa pressão. O KIR é uma mistura de polímeros hidrodispersíveis, acrescentado de sílica e utilizado, principalmente, para revestimento de comprimidos.

Em mistura com polímeros hidrodispersíveis, fármacos cristalinos podem perder parte desta cristalinidade ou alterar o estado físico para amorfo. Esta e outras propriedades, tais como aumento da molhabilidade e redução da granulometria,

aumentam a solubilidade e a taxa de dissolução de fármacos pouco solúveis em água.

Para fármacos cuja biodisponibilidade é limitada pela taxa de dissolução, a obtenção de DS é uma estratégia útil para melhorar a eficácia do tratamento e reduzir efeitos adversos.

# 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

## 2.1 Esquistossomose

A esquistossomose, também conhecida popularmente por barriga d'água, é causada muito frequentemente pelos *Schistosoma mansoni* e *S. haematobium*, podendo também ser causado por *S. japonicum* e *S. intercalatum*. Os vermes adultos apresentam de 12-28 mm de comprimento e 0,3-0,6 mm de largura, de acordo com a espécie. A fêmea é mais comprida e delgada em relação ao macho. Os ovos medem em torno de 150 µm de comprimento por 60 µm de largura, apresentam espículos voltados para trás. A presença do miracídio no ovo caracteriza a maturidade deste, que é a forma geralmente encontrada nas fezes (NEVES, 2005).

O S. mansoni pode ser observado na micrografia presente na Figura 1.



Figura 1 – Micrografia eletrônica do *Schistosoma mansoni* – um típico parasita do mesentério intestinal.

Fonte: Portal São Francisco. Disponível em: <a href="http://www.portalsaofrancisco.com.br/alfa/filo-platelmintos/filo-platelmintos-4.php">http://www.portalsaofrancisco.com.br/alfa/filo-platelmintos-4.php</a>. Acesso em: 11 jul. 2011

O ciclo de vida dos esquistossomos está representado na Figura 2. Os ovos são eliminados com as fezes (*S. mansoni* e *S. japonicum*) ou urina (*S. haematobium*) (1). Sob condições apropriadas, os ovos eclodem e liberam miracídios (2) que nadam e penetram no caramujo, hospedeiro intermediário específico (3). Os estágios no caramujo incluem duas gerações de esporocistos (4) e a produção de cercárias (5). Abandonando o caramujo, as cercárias infectantes nadam, penetram na pele do hospedeiro humano (6) e perdem sua cauda bifurcada, tornando-se esquistossômulos (7). O esquistossômulo migra através de diversos tecidos e estágios para sua residência nas veias (8,9). Vermes adultos, nos humanos, residem em várias localidades das vênulas mesentéricas, dependendo das espécies (10).

Cada espécie de esquistossomo tem uma predileção distinta tanto por locais de deposição de ovos como na manifestação da sintomatologia. O *S. haematobium* causa granulomas na uretra e os pacientes infectados apresentam disúria, hematúria, proteinúria ou total obstrução uretral. O *S. mansoni*, *S. japonicum* e *S. mekongi* invadem o intestino e o sistema porta, causando granulomas, gerando hipertensão portal e possível dano ao fígado (MAINARDES, 2004).

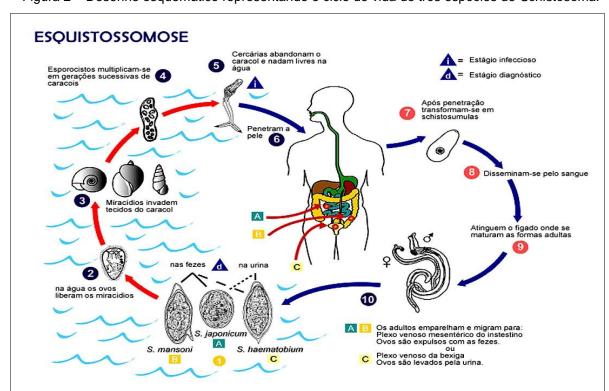


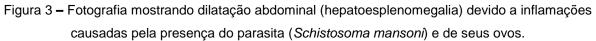
Figura 2 – Desenho esquemático representando o ciclo de vida de três espécies de Schistosoma.

Fonte: São Paulo (CVE – Centro de Vigilância Epidemiológica). Disponível em: <a href="http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/hidrica/IFN\_Esquisto.htm">http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/hidrica/IFN\_Esquisto.htm</a>. Acesso em: 07 set. 2011.

Nas veias mesentéricas superiores que drenam o intestino delgado, encontrase com maior facilidade o *S. japonicum* (A); ao passo que o *S. mansoni* é geralmente encontrado nas veias mesentéricas superiores que drenam o intestino grosso. Contudo não é possível afirmar que estas espécies parasitam exclusivamente uma região específica, pois são capazes de mover-se de uma região para outra. O *S. haematobium* é mais frequentemente encontrado no plexo venal da bexiga, podendo também ser encontrado em vênulas retais. As fêmeas depositam ovos nas pequenas vênulas dos sistemas porta e perivesical. Os ovos são movidos progressivamente para o lúmen do intestino (*S. mansoni* e *S. japonicum*) e da bexiga e ureteres (*S. haematobium*), e são eliminados com as fezes (C) ou urina (D) respectivamente (DE LIMA, 2006).

A esquistossomose urinária é principalmente causada por *S. haematobium*, enquanto as outras espécies de esquistossoma causam a esquistossomose intestinal. A esquistossomose mansônica causa geralmente dores abdominais, diarréia, melena, cólicas e tenesmo (contração de músculos lisos, de esfíncteres, ou esforço doloroso para urinar ou defecar) (GILMAN, 1996).

Nos casos graves da fase crônica desta doença, ocorre constipação constante, podendo causar até obstrução dos ramos intra-hepáticos da veia porta, gerando hipertensão portal. O fígado e o baço aumentam devido a inflamações causadas pela presença do verme e de seus ovos, podendo evoluir para a fase crônica desta doença, se a mesma não for tratada. Uma vez a fase crônica instaurada, a diarréia fica mais constante e surge também prisão de ventre. Nesta fase, tonturas, palpitações, impotência, emagrecimento e enrijecimento do fígado aprecem com frequência (NEVES, 2005). A barriga fica dilatada conforme apresentado na Figura 3.





Fonte: Portal Sanhauá. Disponível em: <a href="http://www.portalsanhaua.com.br/noticias.php?id=24856">http://www.portalsanhaua.com.br/noticias.php?id=24856</a>>. Acesso em: 11 jul 2011.

A esquistossomose é a segunda doença parasitária humana mais difundida do mundo e um dos principais problemas de saúde em muitos países em desenvolvimento. Além disso, sob a influência da esquistossomose, a maioria dos compostos tóxicos endógenos podem ser conjugados com a glutationa via glutationa S-transferase, mudando as atividades metabólicas de glutationa S-transferase (GST), glutationa redutase (GR) e os níveis de glutationa (GSH), causando com isso a esplenomegalia. É tratada principalmente com o praziquantel (administrado a 100 milhões de pessoas a cada ano), tendo como alvo principal a tiorredoxina glutationa redutase (TGR) (ANGELUCCI et al., 2010; SHEWEITA et al., 2010).

Em pacientes com esquistossomose, deve-se estar atento ao aparecimento de hipertensão pulmonar, pois uma alta prevalência (30%) desta condição foi observada por LAPA et al. (2006).

A esquistossomose afeta praticamente todos os continentes, sendo o africano o mais atingido, com cerca de 80% dos casos. O Brasil é o país com maior número de pessoas atingidas por essa infecção nas Américas, com aproximadamente 8 milhões de casos. Na Ásia, estima-se 900 mil casos de esquistossomose, sendo a China o país que mais apresenta pessoas infectadas nesse continente. O país com mais casos de esquistossomose no Oriente Médio é o lêmen (MAINARDES, 2004).

No Brasil, a região Nordeste é a mais afetada por esta doença. O clima tropical dessa região favorece o desenvolvimento da esquistossomose, propiciando também o criadouro dos moluscos, cujo desenvolvimento se dá em ambientes aquáticos (NEVES et al., 2005; SILVA, 2006). No Estado de Sergipe, apesar da existência do Programa de Controle da Esquistossomose (PCE), estudo que investigou as características epidemiológicas deste estado, realizado por Rollemberg et al. (2011), mostrou que houve alta prevalência da doença no estado, e em particular nos municípios de Ilha das Flores, Santa Rosa de Lima, Santa Luzia do Itanhi e São Cristóvão.

De acordo com dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e do Departamento de Recursos Hídricos (SRH), segundo estudo de Rollemberg et al. (2011), existe uma relação direta entre a frequência de doenças parasitárias e indicadores sociais e de desenvolvimento. O estudo ainda revelou que os municípios com prevalência da esquistossomose maior do que 15% tinham baixa cobertura dos sistemas de esgoto, ressaltando a importância de um maior controle sobre os fatores de risco ambiental e educacional na tentativa de reduzir a prevalência das doenças parasitárias.

Em uma análise multivariada, realizada por Enk et al. (2010), que utilizou um conjunto de variáveis como padrão demográfico, condição socioeconômicas e o contato com a água represada, testou-se, assim, a relação com a infecção por esquistossomose. Resultados encontrados em exames parasitológicos mostraram que indivíduos de sexo masculino apresentaram um risco 3,39 vezes maior de infecção do que os de sexo feminino. A faixa etária entre 10-19 anos e 20-30 anos, mostrou os riscos de infecção de 7,1 e 7,5 vezes maior, respectivamente, em relação ao grupo controle (idade entre 00-10 anos). Indivíduos que praticam atividades de lazer, principalmente aquáticas, em regiões próximas a represas ou lagos, tiveram um risco 1,96 vezes maior do que aqueles sem essas atividades. Enk et al. (2010) ainda ressalta que para se colocar em prática um programa de controle integrado da esquistossomose, devem ser observadas capacitação social e educação em saúde, além de oferecer tratamento e melhorias de infraestrutura do local.

A distribuição da esquistossomose não é aleatória e a localização central dos casos está ligada ao comportamento humano, em especial às atividades humanas, por exemplo, construção de hidrelétricas, que interferem na estrutura da paisagem

de base. As características da paisagem definem as áreas de risco para essa doença endêmica. A Geotecnologia, ou seja, uma aplicação social e um melhor conhecimento sobre esses focos, designada endemia "hot spots", pode ajudar em medidas preventivas de intervenção pública de um modo barato e fácil de manusear (ANARUMA FILHO et al., 2010).

Em maio de 2001, a Assembléia Mundial da Saúde (AMS) aprovou uma resolução que estimula os países membros a atingir, até 2010, uma meta mínima para regular a administração de medicamentos anti-helmínticos em, no mínimo, 75% da população, e 100% das crianças em idade escolar. Essas crianças são particularmente vulneráveis à infecção e desempenham um papel importante na transmissão do parasita e, por estarem em idade escolar, são alvos da Organização Mundial da Saúde em termos de controle de helmintos (PEREIRA et al., 2010; UTZINGER et al., 2009).

No ano de 2007, 63% dos moradores e 70,5% dos residentes em áreas rurais de São Pedro do Jequitinhonha-MG, infectados por *S. mansoni,* informaram não ter recebido tratamento para a esquistossomose, deixando claro que as metas da AMS não seriam fáceis de serem atingidas (REIS et al., 2010).

A quimioterapia pode controlar a morbidade da esquistossomose, mas a associação de medidas como abastecimento de água e esgoto, bem como melhoria das condições socioeconômicas é necessária para controlar a transmissão. A taxa de prevalência em Comercinho, um município do Estado de Minas Gerais, Brasil, foi substancialmente reduzida de 70,4% (1981) para 1,7% (2005). A frequência da forma hepatoesplênica, após cinco tratamentos efetuados entre 1981 e 1992, passou para 1,3%. Nesse período houve redução da morbidade por esquistossomose associada com a melhoria do padrão de vida como melhor habitação, qualificação profissional e saneamento básico adequado. (SARVEL et al., 2011).

# 2.2 Fármacos Esquistossomicidas

A falta de vacinas e a resistência dos parasitas aos fármacos esquistossomicidas são apontadas como as principais causas da maioria dos casos de esquistossomose (KHALIFE et al.,2000; MATSUMOTO, 2002).

Alguns motivos são apontados para impedir a introdução de vacinas contra doenças parasitárias: 1) crescimento dos parasitas é insuficiente para produzir imunização do grande número de pessoas expostas ao risco das doenças; 2) parasitoses são infecções crônicas com várias fases, dependendo do estágio morfológico do agente causador e a vacina deve ser efetiva contra todas as formas; 3) os parasitas têm desenvolvido vários mecanismos de evasão da resposta imune, com isto os antígenos envolvidos são complexos e difíceis de identificação (ABATH; MONTENEGRO; GOMES, 1998).

A intervenção no hospedeiro intermediário poderia ser uma saída, porém corre-se o risco de causar um impacto ambiental negativo, uma vez que a eliminação dessa espécie de caramujo causaria proliferação de outras espécies de insetos do local (MATSUMOTO, 2002).

O tratamento da infecção com medicamentos químicos mostrou-se um importante instrumento no controle da doença, contudo a reinfecção nas áreas endêmicas se mostra recorrente (MONÉ et al., 2003).

Conforme Coura e Conceição (2010), devido ao alto poder de cura e por apresentar efeitos colaterais menores que os antimoniais, a esquistossomose teve como marco inicial de seu tratamento a oxamniquina e o praziquantel. O tratamento com oxamniquina reduz a prevalência da infecção a curto prazo e a morbidade por esquistosssomose em prazos de médios a longos, entretanto a transmissão da doença continua ocorrendo na mesma proporção. A oxamniquina apresenta efeitos colaterais sobre o sistema nervoso central, efeitos mutagênicos e carcinogênicos, além de não ser ativa contra todos esquistossomas que atingem o homem (FERRARI et al., 2003; MOURÃO, 2001).

O Mirazid<sup>®</sup> é uma preparação patenteada a partir de uma planta mirra (*Commiphora molmol* Engier), que vem sendo utilizada na medicina popular desde os antigos egípcios. Foi registrada no Egito para o tratamento da esquistossomose e fasciolose. As taxas de cura se mostraram superiores a 90% (YAKOOT, 2010).

O clonazepam, quando utilizado isoladamente em infecções por *S. mansoni*, verme adulto, *in vitro*, causa a paralisia total de machos e fêmeas. No entanto, nenhum efeito aditivo ou sinérgico foi observado quando o clonazepam foi utilizado em associação com oxamniquine ou praziquantel (ARAUJO et al., 2008).

O tratamento padrão com praziquantel mostrou-se mais eficaz do que a associação do artesunato com sulfalene mais pirimetamina no tratamento de crianças infectadas pelo *S. mansoni* no oeste do Quênia (OBONYO; MUOK; MWINZI, 2010).

Devido a todas estas situações o PZQ é o fármaco de primeira escolha para tratar, principalmente, infecção por *Schistosoma mansoni*.

## 2.3- Praziquantel

O PZQ é um fármaco mundialmente reconhecido como primeira escolha para o tratamento das esquistossomoses mais comum, além de ser classificado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como fármaco essencial, tendo como destaque o fato de ser administrado em dose única (BECKET; SCHEP; TAN, 1999; ALLEN et al., 2002; CLERCQ et al., 2002; DINORA et al., 2005; MATSUMOTO, 2002).

O PZQ tem se mostrado eficaz no tratamento da infecção por *S. mansoni*, aliviando os efeitos deletérios desta infecção, sendo considerado o melhor fármaco para o tratamento da esquistossomose (SHEWEITA; HASSAN; BAHASHWAN, 2010).

Este fármaco (PZQ) mostra-se altamente eficaz contra infecção de várias espécies de cestóides e trematóides, principalmente *Taenia solium*, *T. saginata*, *Hymenolepis nana*, *H. diminuta*, *Diphyllobotrium latum*, *S. haematobium*, *S. japonicum*, *S. intercalatum* e *S. matheei*. O PZQ mostra-se eficaz não só contra vermes imaturos e maduros, como também na fase larvar dos cestóides, inclusive *Cysticercus bovis* e *Cysticercus cellulosae* (causadora da cisticercose no homem). É ativo para todos os tipos de esquistossomoses humanas e nas teníases, devendo ser administrado por via oral em dose única, sendo recomendado 50 mg/Kg de peso para adultos e 60 mg/Kg para crianças até 15 anos. Como o metabolismo hepático

das crianças é mais rápido, acelera também a excreção do fármaco e diminui seu tempo de ação sobre o verme, ficando assim com sua eficácia diminuída. Por isso se justifica a maior dosagem nas crianças (PARFITT, 2002; SÃO PAULO, 2007).

O PZQ, cuja estrutura química está representada na Figura 4, é um fármaco pouco solúvel em água, pertence à classe das pirazinoisoquinolonas e é comercializado para uso humano na forma sólida (comprimido). Este fármaco é classificado na classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica, indicando alta permeabilidad, mas baixa solubilidade em água (PASSERINI et al., 2006).

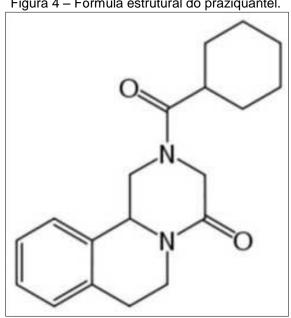


Figura 4 – Fórmula estrutural do praziquantel.

Fonte: Laboratório Química do Estado Sólido. Disponível em: <a href="http://lqes.iqm.unicamp.br/canal\_cientifico/lqes\_news/lqes\_news\_cit/lqes\_news\_2011/lqes\_news\_no">http://lqes.iqm.unicamp.br/canal\_cientifico/lqes\_news/lqes\_news\_cit/lqes\_news\_2011/lqes\_news\_no</a> vidades\_1485.html>. Acesso em: 11 jul. 2011.

Fisiologicamente, o PZQ é bem tolerado, tanto a curto como longo prazo. Quando administrado em ratos, sua DL<sub>50</sub> fica em torno de 2.400 mg/Kg. Estudos de carcinogenicidade deste fármaco mostraram-se negativos, bem como também não foram encontradas ações genotóxicas utilizando-se bactérias, leveduras e células de mamíferos. Esses dados mostram que é um fármaco seguro para ser utilizado (GROL, 1984).

Devido à baixa biodisponibilidade, é administrado em altas doses por via oral, uma vez que o fármaco precisa vencer a barreira aquosa do estômago e o metabolismo de primeira passagem, para alcançar concentrações plasmáticas adequadas. Outras vias de administração poderiam ser utilizadas, por exemplo, a parenteral, pois evitaria a passagem pelo fígado e as doses poderiam ser reduzidas, se sua solubilidade fosse melhorada (BECKET; SCHEP; TAN, 1999).

O mecanismo de ação do PZQ não está totalmente elucidado. No parasita, o PZQ provoca contração muscular, alteração no tegumento com exposição de antígenos e alterações metabólicas. Esses efeitos podem estar relacionados com a alteração da homeostase do cálcio intracelular em um ou mais locais de armazenamento, mediados por interação entre fármaco е membrana. especificamente proteínas reguladoras do influxo de cálcio. Outra explicação para o mecanismo de ação é que o fármaco se insere à membrana, provocando uma desestabilização lipídica não específica ou alterando as propriedades de permeabilidade da membrana, fato este explicado pela alta afinidade do PZQ com lipídeos (MOURÃO, 2001).

Vários problemas farmacocinéticos (biotransformação, excreção, toxicidade, etc) acontecem devido a alta dose de PZQ que é utilizada. Pesquisas realizadas por JUNG et al. (1997) focam medidas para diminuir a quantidade de fármaco utilizado no tratamento. O tratamento com praziquantel apresenta uma cura parasitológica em 21 dias, embora haja relato de crianças apresentando, durante o tratamento, dores de cabeça, vômito, diarréia e urticária/erupção cutânea (SOUSA FIGUEIREDO et al., 2010).

A infecção por *S. mansoni* muda as atividades de GST, GR e os níveis de GSH. A inibição da GST e indução das atividades de GR nos fígados de camundongos infectados por *S. mansoni* em todos os pontos temporais são restaurados a seus níveis normais após o tratamento com praziquantel por três dias consecutivos por via oral (60 mg/kg de peso corporal), com 45, 60 e 75 dias pósinfecção, restaurando o aumento dos níveis de GSH aos valores normais. O tratamento com praziquantel em camundongos infectados por *S. mansoni* restaura tais alterações aos seus valores normais e esta recuperação poderia aliviar os efeitos deletérios da infecção (SHEWEITA; HASSAN; BAHASHWAN, 2010).

A vantagem de se utilizar o praziquantel no tratamento da esquistossomose é que esse fármaco possui poucos efeitos colaterais, quando comparado com outros fármacos para o mesmo tratamento. Além disso, apresenta a vantagem de poder ser utilizado por via oral. Devido à sua utilização em larga escala do praziquantel, poderia apresentar evidências de resistência de qualquer *Schistosoma*, entretanto isso não acontece. Seu preço acessível é uma outra vantagem. Isso poderia gerar

uma preocupação a longo prazo, pois se trata do único tratamento para esquistossomose, disponível para produção em larga escala (DOENHOFF; PICA-MATTOCCIA, 2006). O uso do praziquantel no tratamento de esquistossomose deve ser acompanhado de perto, uma vez que a utilização indiscriminada pode gerar situação de resistência ao fármaco (DOENHOFF; CIOLI; UTZINGER, 2008).

Menos cepas de esquistossomas sensíveis ao praziquantel estão surgindo, uma vez que 100 milhões de pessoas fazem uso dessa droga a cada ano (ANGELUCCI et al., 2010).

Em contrapartida, a eficácia do praziquantel por via oral no tratamento da esquistossomose é considerada baixa pela maioria das instituições de saúde pública. Em um estudo apresentado por Queiroz et al. (2010), que comparou a eficácia de duas doses de praziquantel (80 mg/kg e 50 mg/kg) em pacientes com esquistossomose mansônica crônica, a morbidade da esquistossomose foi baixa, com poucos casos de espessamento periportal leves e alguns casos de esplenomegalia leves. As taxas de cura foram 89,7% para o grupo de pacientes que utilizaram 80 mg/Kg e 83,9% para o grupo que utilizou 50 mg/Kg. Não houve diferença na eficácia de ambas as doses terapêuticas de praziquantel ensaiadas, entretanto as reações adversas foram mais frequentes com doses mais altas, justificando assim a tentativa de diminuição de dose administrada.

A quimioterapia com Praziquantel tem sido o foco do Programa de Controle da Esquistossomose no Brasil nas últimas duas décadas. No entanto, informações de Galvão et al. (2010) sobre o impacto da quimioterapia seletiva contra a infecção pelo *Schistosoma mansoni*, apontam para a prevalência e a intensidade da infecção após o tratamento serem significativamente menores nos pacientes tratados com 60 mg/kg de PZQ comparado com os tratados com 40 mg/kg. Em um outro estudo também realizado no Brasil, Queiroz et al. (2010) constatou a presença de reações adversas no tratamento com PZQ conforme se aumenta a dose do fármaco no tratamento da esquistossomose.

Estudo longitudinal com 607 indivíduos, realizado por Shaw et al. (2010), apontou que o praziquantel mostrou-se eficiente no tratamento de ancilostomose e anemia, embora não tenha diminuído a intensidade de infecção de *Schistosoma japonicum* e geo-helmintos. A dieta de baixo teor protéico em camundongos não compromete o tratamento destes com praziquantel para melhorar a doença hepática (esquistossomose) conforme aponta Barros et al. (2009) em seu estudo.

## 2.4 Dispersão Sólida

Fármacos hidrofóbicos apresentam baixa biodisponibilidade. Estratégias para melhorar a solubilidade de fármacos pouco solúveis em água, melhorando com isso sua biodisponibilidade, são de grande interesse para a indústria farmacêutica. As principais limitações das técnicas de preparação de dispersões sólidas estão relacionadas à coesão das partículas, molhabilidade, estabilidade e transposição de escalas (EMARA; BADR; ELBARY, 2002; SETHIA e SQUILLANTE, 2003).

A liberação do fármaco em DS pode ser significativamente melhorada em comparação com a dissolução da droga no seu estado puro, cristalino ou amorfo. A liberação da dispersão sólida é mais rápida quando o conteúdo de drogas na dispersão sólida é baixa, o que permite a droga ser finamente dispersa ao longo da superfície do carreador hidrofílico. O preenchimento dos poros com o carreador torna mais efetiva e melhora a molhabilidade e a estabilidade física do fármaco no estado amorfo (KOVAČIČ; VREČER; PLANINŠEK, 2011).

A tecnologia da dispersão e nanotecnologia, recentemente utilizada na combinação de soluções sólidas é o spinning eletrostático. A indústria farmacêutica utiliza pouco este método, embora seja muito aplicado em várias áreas em que o polímero seja utilizado (SETHIA e SQUILLANTE, 2003).

A dispersão sólida de fármaco com carreadores hidrossolúveis ou hidrodispersíveis é apontada atualmente como uma das estratégias mais utilizadas para superar as limitações de solubilidade em água. A dispersão sólida pode ser o método utilizado para melhorar as características de dissolução do fármaco hidrofóbico, uma vez que a mesma é um fator limitante. Aumentando-se a dissolução, aumenta-se a biodisponibilidade do fármaco. A distribuição do fármaco no carreador, junto com o aumento da molhabilidade promovida pelo carreador, pode aumentar a solubilidade e a taxa de dissolução (EMARA; BADR; ELBARY, 2002; GOHEL; PATEL, 2003; ROUCHOTAS; CASSIDY; ROWLEY, 2000; VERMA et al.,2003).

Dispersão de fármaco em fase sólida é um processo que foi relatado pela primeira vez em 1989, quando se realizou extração de amostras sólidas e semisólidas. A dispersão nos permite fracionamento total dos componentes da matriz ou

então eluir seletivamente um único composto ou várias classes de compostos a partir da mesma amostra (BARKER, 2000).

A dispersão sólida é uma estratégia de preparo de amostras sólidas, semisólidas ou viscosas, podendo ser tecidos de origem animal ou alimentos com certa característica lipofílica (CAPRIOTTI et al., 2010). As dispersões sólidas aumentam a biodisponibilidade de uma gama de drogas hidrofóbicas. Alguns dos aspectos que devem ser considerados na preparação de dispersões são: seleção do transportador ou matriz e métodos de caracterização físico-química, além de uma visão sobre o arranjo molecular de drogas em dispersão sólida (DHIRENDRA et al., 2009).

As dispersões sólidas são caracterizadas pela mistura de um ou mais componentes farmacologicamente ativos em um carreador fisiologicamente compatível com a finalidade de alterar as propriedades do estado sólido, aumentar a taxa de dissolução, promover a liberação sustentada, melhorar o coeficiente de solubilidade e a estabilidade de fármacos, podendo promover, também dependendo do tipo de carreador, um sistema de liberação modificada. Essa tecnologia compreende a obtenção de dispersões sólidas de fármacos (SETHIA e SQUILLANTE, 2003; WEUTS et al., 2005).

#### 2.5 Carreadores

Quando se pretende desenvolver dispersões sólidas de liberação controlada, utiliza-se o sistema de revestimento fluidizado que consiste em pulverizar a solução fármaco-carreador sobre a superfície granular ou esférica de excipientes a fim de se obter grânulos para a manipulação de comprimidos ou pellets revestidos para encapsulação (SETHIA; SQUILLANTE, 2003).

As matrizes que utilizam os inibidores de precipitação dos polímeros, a maioria à base de celulose, representam uma tecnologia inovadora, pois melhoram a absorção do fármaco; entretanto, determinantes moleculares do polímero são poucos conhecidos, sendo necessários, assim, estudos mais detalhados (WARREN et al., 2010).

Poucos fármacos comercializados utilizaram a tecnologia de dispersão sólida utilizando carboximetilcelulose como matriz, principalmente devido a problemas de

instabilidade, tanto físicas quanto químicas, assim como dificuldades de processamento (MIZUNO et al., 2005). Incluindo-se certos polímeros em dispersão sólida ou formulações de substâncias com características lipofílicas, consegue-se melhorar a biodisponibilidade e variabilidade na administração das mesmas (WARREN et al., 2010).

## 2.6 Kollicoat®

O Kollicoat<sup>®</sup> mostrou mais resistência a floculação pela adição de polímeros solúveis em água do que Aquacoat<sup>®</sup>. A floculação resulta em filmes porosos, aumentando e muito a liberação da droga (DASHEVSKY et al., 2010).

Kollicoat<sup>®</sup> IR é a terceira geração de material utilizado para revestimento de fármaco. É um enxerto copolímero de polietilenoglicol com ácool polivinílico, atuando como um plastificante em comprimidos mostrando alta estabilidade durante o armazenamento (BASF, 2011).

Janssens et al. (2007) relata em seu estudo que a dispersão sólida de Kollicoat<sup>®</sup> IR e itraconazol é promissora, uma vez que foi constatado nas medições de dissolução um aumento na taxa de dissolução da dispersão sólida quando comparado com as misturas físicas.

O aumento da taxa de dissolução a partir das dispersões sólidas está relacionado à existência de interações intermoleculares do tipo ligação de hidrogênio entre o grupo amida e o grupo éter do polímero polietilenoglicol, ou a carbonila do polímero polivinilpirrolidona (GUEDES et al., 2011).

# 2.7 Métodos de Obtenção das Dispersões Sólidas

As dispersões sólidas são classificadas basicamente em quatro categorias: a) misturas eutéticas simples; b) soluções sólidas; c) precipitação amorfa em carreador cristalino e d) combinações entre estes grupos (SETHIA; SQUILLANTE, 2003).

As dispersões sólidas apresentam algumas limitações, independente do método utilizado. Estas limitações devem ser respeitadas para que o sistema seja eficaz. A exposição de fármacos a elevadas temperaturas, particularmente se o carreador utilizado tiver ponto de fusão alto quando comparado ao fármaco utilizado, podendo ocorrer sua decomposição, é uma importante limitação apresentada pelo processo de fusão. A escolha e remoção dos solventes utilizados são as dificuldades do método de evaporação do solvente (DE LIMA, 2006).

As dificuldades de produção e problemas de estabilidade têm sido os problemas principais encontrados para utilização da dispersão sólida em drogas pouco solúveis em água, ainda que apresentem um aumento na dissolução e biodisponibilidade. A maioria das dispersões sólidas são produzidas por fusão ou métodos de evaporação do solvente (SERAJUDDIN, 1999).

Mistura eutética de um fármaco hidrofóbico com um carreador muito hidrossolúvel é considerada uma mistura física entre dois ou mais componentes. Os componentes devem ser capazes de cristalizarem-se em pequenas partículas, aumentando com isto a taxa de dissolução do fármaco devido ao aumento da área de superfície (SETHIA e SQUILLANTE, 2003).

No método de preparação por evaporação do solvente, o carreador e o fármaco são dissolvidos em um solvente geralmente orgânico ou gás em condições supercríticas, ambos estáveis, e o solvente é evaporado a uma temperatura fixa e a pressão reduzida. Com a remoção do solvente ocorre uma supersaturação do meio seguido de precipitação simultânea dos constituintes. O solvente, aderido à superfície da partícula co-precipitada, é removido por secagem com auxílio de vácuo. Contudo, nestes casos, há a possibilidade de formação de solvatos (BLOCH; ELEGAKEY; SPEISER, 1983; SEKIKAWA et al., 1979; SEKIKAWA et al., 1983; TACHIBANA; NAKAMURA, 1965; TAKAYAMA; NAMBU; NAKAI, 1982).

O método de preparação por evaporação é indicado para fármacos termolábeis, que poderiam se degradar na temperatura de fusão do carregador. A dificuldade desse método está em encontrar um solvente que dissolva tanto o fármaco como o carreador. Além disso, o uso de diferentes solventes pode induzir o aparecimento de diferentes polimorfos (SETHIA; SQUILLANTE, 2003).

A solução de sólidos consiste de um soluto sólido dissolvido em um solvente também no estado sólido. Como os dois componentes cristalizam juntos, se o carreador é cristalino então um cristal misto é formado. Este sistema é caracterizado

pela complexação de dois componentes em um sistema binário durante a preparação da dispersão sólida. A solubilidade, constante de dissociação e a taxa de solubilidade intrínseca interferem na biodisponibilidade de fármacos em complexos. Precipitação amorfa ocorre quando o fármaco precipita na forma amorfa no carreador inerte. A forma cristalina do fármaco apresenta uma menor taxa de dissolução em relação à do fármaco neste sistema que apresenta um alto estado de energia. A co-precipitação, gerando uma forma amorfa, aumenta a sua taxa de dissolução (DE LIMA, 2006).

No método de fusão, o carreador é aquecido a uma temperatura ligeiramente superior a do seu ponto de fusão e o fármaco é incorporado ao carreador. O resfriamento da mistura ocorre sob agitação constante, permitindo assim uma mistura homogênea do fármaco com o carreador. Obtém-se um pó com a granulometria adequada por pulverização, após o líquido ser solidificado (ALDEN; TEGENFELDT; SJOKVIST, 1992; ALDEN; TEGENFELDT; SJOKVIST, 1993; JAFARI; DANTI; AHMED, 1988; SAERS; NYSTROM; ALDEN, 1993). O fármaco, apresentando facilidade de solubilizar-se no carreador, pode permanecer dissolvido no estado sólido, originando o que é conhecido por solução sólida (CHIOU; RIEGELMAN, 1969; KREUSCHENER; FOMMING; HOSEMANN, 1980). A fusão e velocidade de resfriamento podem afetar a estabilidade do fármaco (CARCAMANO; GANA, 1974; CHIOU, 1977). Método útil para fármacos e carreadores que se misturam no estado líquido depois da fusão de ambos. O processo de obtenção é relativamente rápido e simples. Podem ser apontadas algumas desvantagens deste método: sublimação, transformação polimórfica e degradação térmica de fármacos termossensíveis (EL-BANNA; ABD-ELFATTAH; DAABIS, 1975; FORD; STEWART; RUBSTEIN, 1979; GOLDBERG; GIBALDI; KANIG, 1965).

O método de preparação fusão-solvente é um método muito útil para fármacos que tenham elevado ponto de fusão ou que sejam termolábeis. Utiliza dois métodos juntos para a obtenção das dispersões sólidas. A solução do fármaco é incorporada ao carreador previamente fundido. O carreador retendo uma certa proporção do solvente mantém suas propriedades sólidas, e se este é inócuo, a remoção do solvente é desnecessária. Porém, existe a possibilidade da formação de solvatos (FERNANDEZ et al., 1992; SINGLA; VIJAN, 1990).

As dispersões sólidas amorfa são frequentemente usadas para melhorar a solubilidade e, portanto, a biodisponibilidade dos ingredientes farmacêuticos ativos

pouco solúveis. Spray-drying é ideal para a produção de dispersões de sólidos amorfos, devido à sua rápida cinética de secagem. Ele tem sido usado para o progresso na produção de dispersão sólida, aumentando a biodisponibilidade de formulações comerciais (DOBRY et al., 2009).

Quando o controle de temperatura ou a utilização de sistemas viscosos semisólidos se fazem necessários, o método de preparação por extrusão é muito utilizado. Este método é muito utilizado na indústria plástica; na indústria farmacêutica sua maior aplicação está na preparação de pellets de liberação sustentada (SETHIA; SQUILLANTE, 2003).

No método de preparação por fluido supercrítico, considera-se que um material está em fase supercrítica quando sua pressão e temperatura são maiores que a sua pressão e temperatura crítica. Neste processo, o fluído supercrítico é usado como meio de dissolução ou anti-solvente. O fluído supercrítico costuma ser utilizado como um solvente para o fármaco e possíveis excipientes, e as partículas são formadas quando o fluído supercrítico, contendo as substâncias dissolvidas, é conhecido como RESS – Rapid Expansion of Supercritical Solution. Por outro lado, o fluído supercrítico é usado como um anti-solvente para a precipitação de substâncias dissolvidas em solventes orgânicos apropriados (JUPPO; BOISSIER; KHOO, 2003).

Depois de produzidas, as dispersões sólidas passam por vários testes de caracterização: 1) métodos térmicos (calorimetria exploratória diferencial), 2) difração de raios-X, 3) estudos microscópicos (uso de luz polarizada e microscopia eletrônica), 4) métodos espectroscópicos, em especial a espectroscopia vibracional na região do infravermelho e 5) determinação da taxa de dissolução do fármaco (HABIB, 2001).

### 2.8 Avaliação das Dispersões Sólidas

Os autores Boghra et al. (2011) compararam a biodisponibilidade relativa de Irbersatan em suspensão e dispersão sólida. As dispersões sólidas de Irbesartan (IBS) simples mostraram aumento significativo na solubilidade, taxa de dissolução e

aumento da biodisponibilidade relativa quando comparada com a suspensão deste fármaco.

Para investigar o efeito do método de fabricação sobre a miscibilidade cinética de miconazol e copolímero PEG/PVA, Guns et al. (2011) analisaram o efeito do calor de pré-tratamento das soluções utilizadas para a pulverização de secagem e uso do spray-drying e extrusão a quente, ou seja, as dispersões sólidas foram preparadas em droga-polímero em diversas proporções e analisadas por calorimetria diferencial de varredura modulada e pó de difração de raio-X. Concluiu-se no estudo que o método de produção tem uma influência sobre a capacidade de mixagem e comportamento de fases das dispersões sólidas. Os autores concluíram que o calor de pré-tratamento das soluções antes de spray-drying pode resultar em uma maior miscibilidade cinética.

O efeito da granulometria sobre a amorfização de drogas em uma dispersão sólida (DS) foi investigado em dois fármacos, a indometacina (IM) e nifedipina (NP). Sugamura et al. (2011) prepararam uma mistura com crospovidona por uma variedade de métodos mecânicos, e suas propriedades investigadas pelo dimensionamento de partículas, análise térmica e difração de raios-X. A indometacina, que tinha um tamanho de partícula inicial de 1µm e tende a se agregar, foi forçada através de uma peneira para quebrar as partículas. A nifedipina, que tinha um tamanho de partícula inicial grande, foi jet-branqueado. Em ambos os casos, a redução do tamanho das partículas das drogas permitiu a transição para um estado amorfo abaixo do ponto de fusão da droga. A redução no tamanho das partículas é realizada para permitir maior contato entre as partículas crospovidona e os fármacos, aumentando a interação entre os dois compostos.

Sinha et al. (2010) avaliaram DS de ritonavir, um medicamento anti-retroviral caracterizado pela baixa solubilidade e alta permeabilidade, o que corresponde a drogas de classe II no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), como o PZQ. O estudo desenvolvido por Sinha et al. (2010), que preparou dispersão sólida utilizando Gelucire como carreador na proporção de 1:4 por diferentes métodos, investigou "in vitro" e "in vivo" a melhora do perfil de dissolução e biodisponibilidade do ritonavir. A caracterização da dispersão sólida aconteceu por calorimetria diferencial exploratória (DSC), difração de raios X, microscopia eletrônica de varredura e infravermelho transformada de Fourier. A biodisponibilidade oral de 10mg de ritonavir na dispersão sólida foi comparada com a droga pura na mesma

concentração. Os resultados do estudo desses autores sugeriram a formação de dispersão sólida eutética, que foi o método utilizado que mais aumentou a solubilidade e biodisponibilidade de ritonavir.

Os resultados de calorimetria diferencial exploratória (DSC), no estudo de Rahman e colaboradores (2010), mostraram que a cristalinidade de PEG-6000 caiu pela diminuição da entalpia de fusão e pico de fusão nas formulações de dispersão sólida com ciclosporina. As aplicações quimiométricas de sensores pelo método não-destrutivo forneceram um valioso instrumento de caracterização e estimativa das drogas e das transportadoras aéreas em novas formulações.

Leonardi et al. (2007), em seu estudo, constata que a taxa de dissolução de prednisona a partir de dispersões sólidas é realçada pelo aumento da concentração de polímero em dispersão sólida. Os comprimidos foram preparados a partir de sistemas de dispersão sólida utilizando o polietilenoglicol (PEG) 6000. Os resultados mostraram que as pastilhas de PEG 6000 em DS com prednisona exibiram significativo aumento (80% dentro de 30 minutos) quando comparado aos comprimidos convencionais deste fármaco preparado sem PEG 6000 (<25% dentro de 30 minutos). Os mesmos estudos de Leonardi et al. (2007), sobre a estabilidade, realizados em condições normais e acelerada durante 12 meses, mostraram que a prednisona exibiu alta estabilidade em PEG 6000 pós-DS. A difração de raios-X mostrou que o grau de cristalinidade de prednisona em dispersões sólidas diminuiu quando a relação com o polímero aumentou, sugerindo que a droga está presente no interior das amostras em diferentes estados físicos. O infravermelho transformado de Fourier, nos estudos espectroscópicos, mostraram a estabilidade de prednisona e as imagens de microscopia eletrônica de varredura mostraram uma morfologia da combinação de sistemas dispersos em comparação com os componentes puros.

As dispersões sólidas do ibuprofeno (IBU), preparadas com quatro carreadores: Kollidon<sup>®</sup> 25, Kollidon<sup>®</sup> 30, Kollidon<sup>®</sup> VA64 e Kollidon<sup>®</sup> CL, com um recém-desenvolvido sistema de pulso secador de combustão, HYPULCON, foram estudadas por Xu et al. (2007). Investigações das propriedades físico-químicas da DS foram obtidos por calorimetria diferencial exploratória (DSC), difração de raios-X (DRX), microscopia eletrônica de varredura (MEV) e espectroscopia de infravermelho transformada de Fourier (FT-IV), mostraram que o IBU mudou para uma forma amorfa quando em DS com os quatro carreadores utilizados. A propriedade de dissolução da IBU na DS foi aumentada. O estudo destes autores

mostrou ainda que, após 5 min. de dissolução, a concentração de IBU em DS com Kollidon CL era 43,81 mg/mL, ou seja, 13,0 vezes maior do que IBU puro.

Levando-se em consideração todos os aspectos apresentados, preparar dispersão sólida com PZQ é altamente relevante, uma vez que a DS melhora a solubilidade e a taxa de dissolução de fármacos lipossolúveis, como o PZQ. Aumentando-se a dissolução do fármaco, melhora-se a absorção e eficácia, além de diminuir a concentração do fármaco nas formas farmacêuticas.

# **3 OBJETIVOS**

# 3.1 Geral

Avaliar características físico-químicas de dispersões sólidas e misturas físicas de praziquantel (PZQ) com Kollicoat<sup>®</sup> IR (KIR).

# 3.2 Específicos

- Preparar, por co-precipitação a baixa pressão, dispersões sólidas de PZQ com KIR.
- Avaliar alterações de cristalinidade do PZQ.
- Avaliar o equilíbrio de solubilidade do PZQ em água.
- Avaliar o perfil de dissolução do PZQ.
- Comparar a solubilidade do PZQ puro e PZQ em MF e DS.

#### **4 MATERIAL E MÉTODOS**

## 4.1 Matéria-Prima e Reagentes

- Ácido clorídrico PA-ACS ECIBRA<sup>®</sup>
- Etanol absoluto DINÂMICA®
- Kollicoat<sup>®</sup> IR (copolímero de polietilenoglicol e álcool polivinílico) BASF<sup>®</sup>
- Praziquantel GERBRÁS®

## 4.2 Equipamentos

- Aparelho de DSC Shimadzu® modelo DTA 50
- Difratômetro de raios-X Siemens®
- Dissolutor AMERICAN LAB® modelo AL 1000
- Espectrofotômetro UV FEMTO® modelo 800XI
- Evaporador rotativo TECNAL<sup>®</sup> modelo TE-211
- Liofilizador THERMO FISHER® modelo MODULYOD-115
- Balança analítica TECNAL<sup>®</sup> modelo MARK 210 A
- Bomba a vácuo TECNAL<sup>®</sup> modelo TE-058
- Incubadora refrigerada AMERICAN LAB® modelo AL 140

#### 4.3 Metodologia

#### 4.3.1 Validação da Metodologia Analítica do Praziquantel

A validação foi realizada segundo preconizada para garantir por meios de estudos experimentais que os métodos empregados atendessem às exigências analíticas, assegurando, desta forma, resultados confiáveis. Os parâmetros de validação analisados foram especificidade, linearidade, precisão, recuperação, robustez (ANVISA, 2003).

#### a) Linearidade

A linearidade do método foi avaliada por espectroscopia UV. A obtenção da curva padrão por espectroscopia (263 nm) foi construída a partir de uma solução com 10 mg/mL de PZQ em etanol. A partir dessa solução novas diluições em água foram feitas para se obter concentrações de 0,05; 0,1; 0,2; 0,3 e 0,5 mg/mL de PZQ. As amostras foram preparadas em triplicata. As soluções foram filtradas em membrana de celulose (0,45 μm). Utilizou-se a água como branco. O equipamento utilizado foi espectrofotômetro UV/Vis (UV FEMTO<sup>®</sup> 800XI).

#### b) Recuperação

O teste foi realizado adicionando quantidades conhecidas de fármaco em água destilada. A quantidade de fármaco adicionada à água corresponde às regiões inferior, mediana e superior da curva padrão, respectivamente, 0,05; 0,2 e 0,5 mg/mL. A recuperação foi calculada como porcentagem de recuperarão da quantidade conhecida de fármaco adicionada à amostra, acrescida dos intervalos de confiança, utilizando a seguinte fórmula:

onde: CM e CT são, respectivamente, concentração média experimental e teórica.

#### c) Precisão

A partir da solução estoque de PZQ em etanol na concentração de 5,0 mg/mL, foram preparadas soluções aquosas de PZQ nas concentrações de 0,05; 0,2 e 0,5 mg/mL, correspondentes às concentrações baixa, média e alta do intervalo linear da curva padrão. As soluções foram filtradas e analisadas por espectrometria UV em 263 nm.

#### d) Repetitividade

Para avaliação da repetitividade dos resultados, as amostras foram preparadas e avaliadas por diferentes analistas, em dias e horários diferentes, no mesmo equipamento e em equipamentos diferentes.

## 4.3.2 Análise Espectrométrica do Kollicoat® IR

As dispersões aquosas de KIR foram previamente centrifugadas e filtradas (0,22 µm) e diluídas 1:1 com água e a absorbância avaliada no intervalo entre 200-400 nm, conforme esquematizado abaixo na Figura 5.

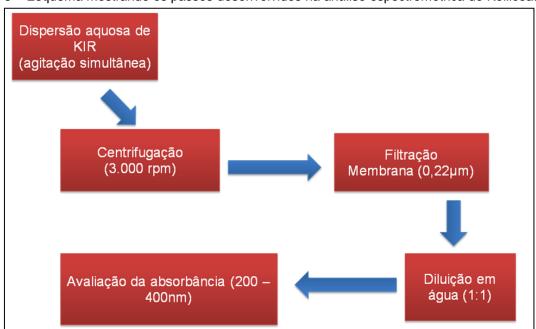
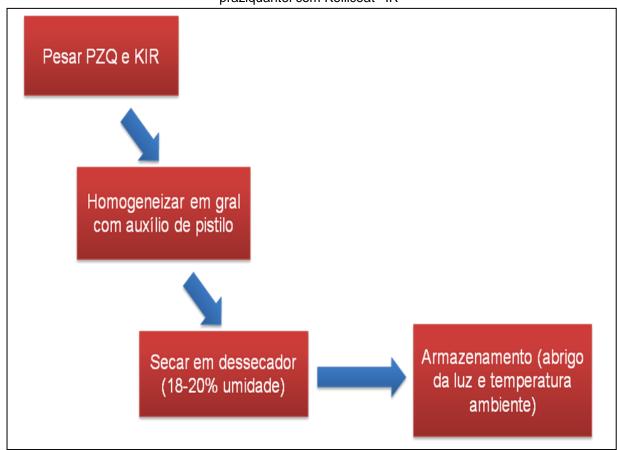


Figura 5 – Esquema mostrando os passos desenvolvidos na análise espectrométrica do Kollicoat<sup>®</sup> IR

## 4.3.3 Preparação da Mistura Física do Praziquantel com Kollicoat® IR

As misturas físicas (MF) foram preparadas pela homogeneização de PZQ com KIR em proporções diferentes (1:1, 1:2, 1:3 e 1:5). Quantidades apropriadas de PZQ ou KIR foram pesadas e misturadas em gral com auxílio de pistilo por 10 minutos. As amostras foram mantidas em dessecador com 18-20% de umidade relativa até peso constante, e armazenadas ao abrigo da luz em recipientes hermeticamente fechados à temperatura ambiente (25 ± 2°C), conforme mostra o esquema na Figura 6.

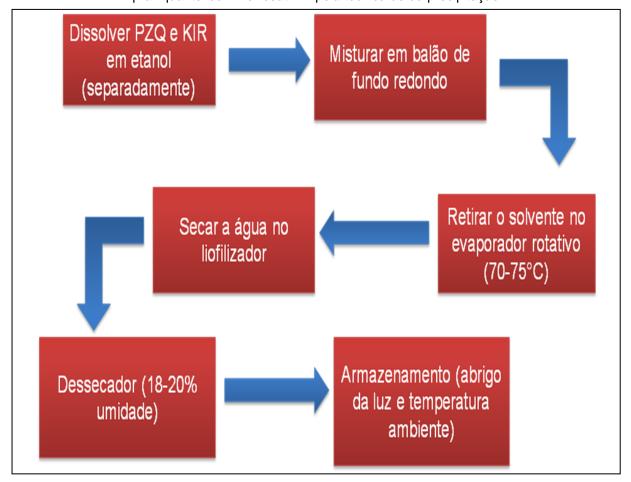
Figura 6 – Esquema mostrando os passos desenvolvidos na preparação da mistura física do praziquantel com Kollicoat<sup>®</sup> IR



# 4.3.4 Preparação das Dispersões Sólidas de Praziquantel com Kollicoat<sup>®</sup> IR pela técnica de co-precipitação

As DS contendo PZQ disperso em KIR foram obtidas pelo processo de coprecipitação. O PZQ e o KIR foram dissolvidos separadamente em etanol, misturados e colocados no balão de fundo rendondo. A evaporação do solvente foi realizada a baixa pressão em um evaporador rotativo (70-75°C). A secagem completa da DS foi realizada por liofilização (THERMO FISHER® MODULYOD-115). As amostras foram mantidas em dessecador com 18-20% de umidade relativa até peso constante, e armazenadas ao abrigo da luz em recipientes hermeticamente fechados à temperatura ambiente (25 ± 2°C). A Figura 7 ilustra a técnica desenvolvida.

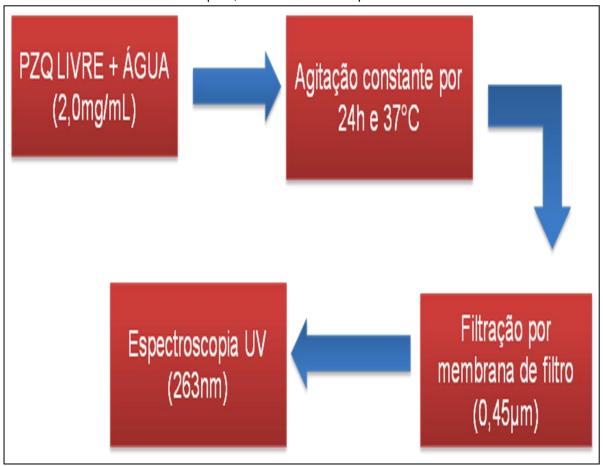
Figura 7 – Esquema mostrando os passos desenvolvidos na preparação das dispersões sólidas de praziquantel com Kollicoat<sup>®</sup> IR pela técnica de co-precipitação



#### 4.3.5 Equilíbrio de Solubilidade

Para avaliar o equilíbrio da solubilidade do PZQ em água, amostras contendo PZQ livre (PZQ-L), PZQ em mistura física (PZQ-MF) e PZQ em dispersão sólida (PZQ-DS) foram dispersas em água Milli-Q (2,0 mg/mL). As amostras foram mantidas sob agitação constante por 24 horas à temperatura de 37°C. Após este período as amostras foram filtradas por papel de filtro (0,45 μm) e a concentração de PZQ dissolvido foi determinada em triplicata por espectrometria UV (263 nm). Para agitação das amostras foi utilizado câmara fechada com agitação oscilatária e temperatura regulável (Incubadora Refrigerada AMERICAN LAB® AL 140). As etapas cumpridas estão esquematizadas na Figura 8.

Figura 8 – Esquema mostrando os passos desenvolvidos na análise do equilíbrio de solubilidade do PZQ puro, Mistura Física e Dispersão Sólida



#### 4.3.6 Avaliação da Cristalinidade

As cristalinidades do PZQ nas MF e DS foram avaliadas por difração de raios-X. Os resultados obtidos com as análises dos difratogramas de raios-X foram analisados comparativamente aos dados obtidos com o PZQ livre. O equipamento utilizado para esta análise era um Difrator de Raios-X da marca Siemens. As amostras foram tratadas com níquel purificado e radiação de cobre. Todas as análises foram realizadas com a difração em ângulo de 20, variando de 5 a 50°.

#### 3.3.7 Avaliação do Perfil de Dissolução do Praziquantel

O estudo de dissolução do PZQ-L, PZQ-MF e PZQ-DS foi conduzido segundo metodologia descrita na USP 31. O perfil de dissolução do PZQ, nas amostras, foi avaliado como meio de dissolução 900 mL HCl 0,1N. O sistema foi mantido à temperatura de 37°C, com agitação constante de 50 rpm com auxílio do aparato de dissolução número 2. As alíquotas de 5,0 mL foram coletadas nos tempos 5, 15, 30, 45, 60 e 90 minutos. O volume do meio foi mantido constante pela reposição simultânea de 5,0 mL de HCl 0,1N a 37°C. As amostras foram filtradas por meio de membrana (0,45 μm) e a concentração de fármaco dissolvido analisado em comprimento de onda de 263 nm.

#### **5 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

#### 5.1 Validação da metodologia analítica

As concentrações de PZQ puro e de PZQ nas DS e MF foram avaliadas utilizando-se espectroscopia UV (263 nm). O método analítico foi aceito pela confirmação da linearidade na faixa de 0,05 a 0,5 mg/mL. Os resultados obtidos com a curva analítica apresentados na Tabela 1 são a média de 3 determinações. A média das absorções em relação à média das concentrações foi tratada por análise de regressão linear dos mínimos quadrados e os resultados são apresentados na Tabela 1. Os resultados mostram boa linearidade na faixa de concentração entre 0,05 mg/mL e 0,5 mg/mL. O coeficiente de correlação encontrado foi 0,9997, indicando relação funcional linear entre a concentração do praziquantel e a absorção no espectro UV em 263 nm.

Tabela 1: Valores da equação da reta e coeficiente de correlação linear das curvas analíticas de PZQ em água purificada.

Resultados analíticos
0,0255
1,1010
Y= 1,1010x + 0,0255
0,9995
0,9997
3,000.

A precisão do método foi analisada através da análise de três níveis de concentração. Os resultados obtidos apresentaram coeficiente de variação de 1,97%, 3,3% e 2,18% respectivamente para as concentrações de 0,05; 0,2 e 0,5

mg/mL. O coeficiente de variação menor que 5% indica que o método analítico é preciso (ANVISA, 2003).

O percentual de recuperação do PZQ é apresentado na Tabela 2. Os resultados mostram índices de recuperação favorável na faixa entre 80 e 120% para as concentrações de 0,05 e 0,2 mg/ml.

Quantidade recuperada	Recuperação
mg/mL	(%)
0,049 ± 0,020	98,0
0,021 ± 0,018	105,0
0,396 ± 0,012	79,2
	mg/mL 0,049 ± 0,020 0,021 ± 0,018

Tabela 2: Valores de percentual de recuperação do PZQ em água.

O processo de validação da metodologia analítica para determinação do PZQ em MF e na DS foi completado pela varredura espectrométrica do Kollicoat<sup>®</sup> IR dissolvido em etanol e em água. O resultado espectrométrico na faixa entre 200 e 400nm (intervalo de 1nm) não apresentou sinais absortividade do KIR.

## 5.2 Caracterização do PZQ por espectroscopia RX e calorimetria exploratória diferencial

Sólidos cristalinos apresentam propriedades diferentes das observadas nas respectivas formas amorfas. Como resultado da quebra do retículo cristalino por aquecimento, os cristais apresentam pontos de fusão com picos endotérmicos bem definidos. A Figura 9, mostra o pico endotérmico de fusão do PZQ na forma racêmica na temperatura de 139°C. A cristalinidade de um composto, também pode ser caracterizada pela análise do feixe cristalino difratado obtido nos difratogramas de raios-X, conforme mostra a Figura 10. O PZQ como um sólido cristalino pode ser encontrado tanto na forma enantiomérica (-)PZQ (PF 110°C) como na forma racêmica (±)PZQ. A caracterização de ambos pode ser feita também através do

resultado do difratograma de raios-X. As diferenças entre a forma racêmica e enantiomérica pode ser notada tanto pelos pontos de fusão como pela intensidade dos picos como não ângulo de difração. O (±)PZQ possui picos de intensidade menores e mais largos e (-)PZQ, picos mais estreitos e de alta intensidade.

Os resultados obtidos nas análises de DSC e DR-X mostram ausência de impureza e ponto de fusão e padrão cristalográfico da forma racêmica do PZQ. Os padrões térmicos (PF 139°C e entalpia de -97,02 J) e os planos cristalográficos obtidos são característicos de substância com alto grau de purezas. Resultados semelhantes foram obtidos por Chaud et al. (2010) e Passerini et al. (2006).

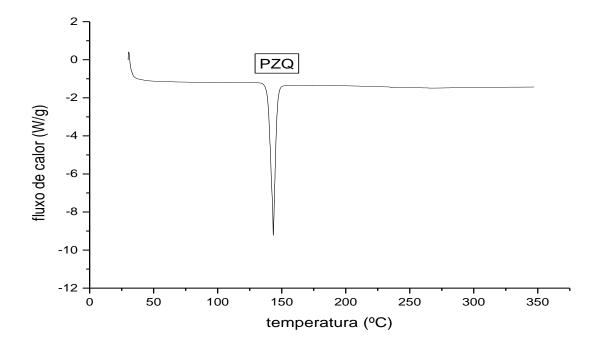


Figura 9 – Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) do Praziquantel

(e, a) The side of the side of

**2**Ø

Figura 10 – Espectroscopia de Raio-X (DRX) do Praziquantel

Fonte: elaboração própria

#### 5.3 Equilíbrio da Solubilidade

Equilíbrio de solubilidade é a medida da concentração máxima de soluto dissolvido em um determinado solvente sob temperatura e pressão controlada. Os resultados da solubilidade do PZQ puro e do PZQ nas MF e DS são apresentados na Figura 11. Os dados mostram um aumento da quantidade de PZQ dissolvido na presença de Kollicoat<sup>®</sup> IR tanto para as MF como para as DS. A solubilidade do PZQ na MF 1:5 e na DS 1:1 não apresenta diferença significativa de uma em relação à outra. Contudo, o aumento da solubilidade nas DS (1:5) é cerca de 4 vezes maior que a solubilidade do PZQ puro e 20% maior que a MF 1:5 e a DS 1:1. O resultado do aumento da solubilidade é multifatorial, entre eles três fatores são mais

relevantes: o aumento da molhabilidade, o aumento da área de superfície e a redução da cristalinidade.

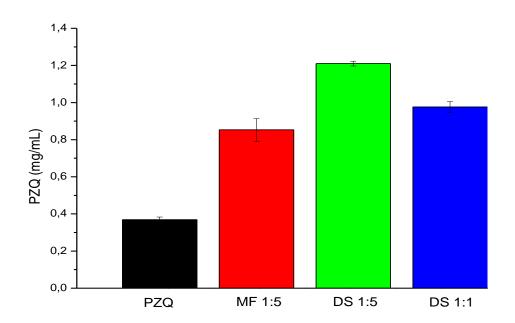


Figura 11 – Avaliação da Solubilidade do PZQ, MF(1:5), DS(1:5) e DS(1:1)

Fonte: elaboração própria

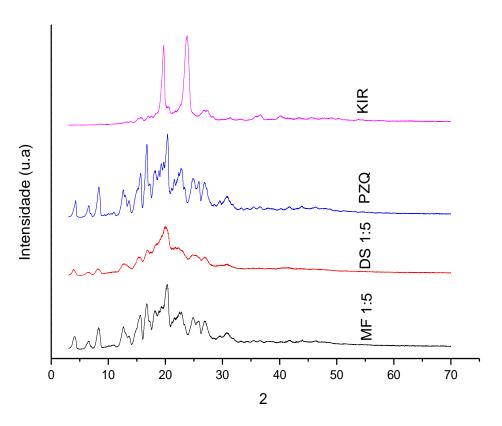
## 4.4 Avaliação da Cristalinidade

O espectro de difração de raios-X é caracterizado pela interferência construtiva do espalhamento dos raios-X que incidem sobre um determinado átomo. Para uma substância cristalina como o PZQ, a sequência ordenada e periódica dos átomos pode ser caracterizada como um conjunto de planos denominados plano cristalográfico. Como o espalhamento dos raios-X ocorre em um ângulo bem definido, é possível obter e comparar informações sobre o arranjo atômico, simetria, distância interatômica e orientação do cristal. No espectrômetro de raios-X, o detector é posicionado em um ângulo que é o dobro  $(2\theta)$  do ângulo entre o feixe incidente e a superfície da amostra  $(\theta)$ . Em análise farmacêutica, a difração de raios-

X pode ser utilizada para caracterizar e avaliar matérias primas cristalinas puras ou em misturas, podendo identificar alterações na cristalinidade dos compostos.

Nos espectros de difração de raios-X as substâncias cristalinas apresentam picos bem definidos. Contudo, um composto amorfo não apresenta os mesmos planos cristalinos característicos dos cristais. A Figura 12 apresenta o resultado da espectroscopia de difração de raios X do KIR, PZQ, DS 1:5 e MF 1:5. A análise deste difratograma mostra que ocorreu mudança significativa na cristalinidade do PZQ e do KIR. Na MF a redução na intensidade dos picos pode estar associada à diluição do PZQ na mistura com o KIR. A redução da cristalinidade do PZQ nas DS 1:5 pode ser considerado o principal fator do aumento da solubilidade do PZQ em água.

Figura 12 – Espectro de Difração de Raios-X do Kollicoat® IR (KIR), Praziquantel Puro (PZQ), Dispersão Sólida (DS) 1:5 e Mistura Física (MF) 1:5.



#### 4.5 Perfil de Dissolução

O estudo de dissolução em condições devidamente padronizadas é a forma mais simples de estimar, *in vitro*, o comportamento de dissolução, *in vivo*, de um fármaco, permitindo estabelecer correlações *in vivo:in vitro* mais seguras. A taxa de dissolução de um fármaco está associada com a liberação do fármaco da matriz e sua disponibilidade em solução. A análise para estabelecer o perfil de dissolução foi realizada nas DS e MF 1:5 e PZQ puro. As DS e MF 1:5 foram escolhidas por terem apresentado a melhor solubilidade em água. A dissolução do PZQ, em porcentagem, foi avaliada em função do tempo durante 120 minutos, e os resultados são apresentados na Figura 13. Embora o meio de dissolução para o PZQ, descrito na USP-31 preconize o uso de lauril sulfato de sódio (LSS) para garantir melhores condições "sink", e reduzir a coesão do pó com a parede da cuba, o mesmo não foi utilizado neste estudo para evitar mascarar diferenças entre os perfis de dissolução do PZQ, MF e DS. Para compensar a ausência do LSS, a concentração de PZQ foi de 0,3 mg/mL. O perfil de dissolução do PZQ na MF 1:5 e na DS 1:5, bem como do PZQ puro estão representados na Figura 13.

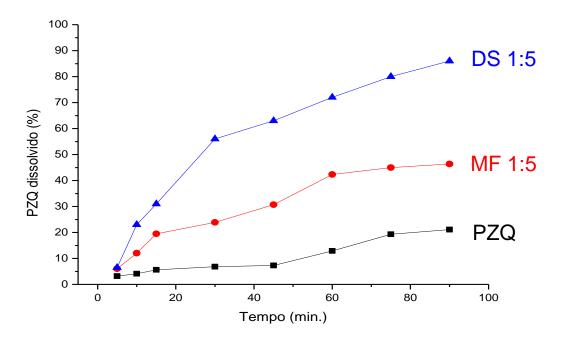


Figura 13 – Perfil de Dissolução do Praziquantel Puro, Mistura Física 1:5 e Dispersão Sólida 1:5

O perfil de dissolução determina as características da taxa de dissolução de um fármaco no estado sólido. O perfil de dissolução do PZQ puro confirma a baixa taxa de dissolução desse composto e justifica a biodisponibilidade limitada do fármaco administrado por via oral. O perfil de dissolução da MF 1:5 mostra o efeito da presença do carreador hidrossolúvel na taxa de dissolução. A semelhança entre os perfis das curvas da MF e do PZQ puro pode ser atribuída à redução da tensão superficial provocada pelas propriedades do PEG e do PVA presentes no Kollicoat® IR. Após 10 minutos as dispersões sólidas apresentam uma taxa de dissolução significativamente superior à MF e ao PZQ puro. As diferenças entre as taxas de dissolução da DS com a MF e o PZQ aumentam durante o tempo de estudo. Outra diferença significativa ao final do tempo de estudo é que a dissolução do PZQ puro e da MF parecem ter alcançado o limite máximo. A porcentagem de PZQ dissolvido após 75 min (PZQ puro) e 60 min. (MF) são semelhantes. Por outro lado a taxa de dissolução do PZQ na DS apresenta uma tendência de aumento da porcentagem de PZQ dissolvida. Os resultados do estudo de dissolução mostram que as DS de PZQ com Kollicoat IR é uma alternativa para melhorar a eficácia e a segurança do PZQ.

Com os resultados obtidos fica demonstrado que a solubilidade do PZQ em dispersão sólida é aumentada em relação ao fármaco puro. Na mistura física, em que o fármaco não está disperso no carreador, é percebida uma discreta melhora em sua hidrofilicidade.

#### 6 CONCLUSÃO

A tecnologia das dispersões sólidas foi viável para melhorar a solubilidade do PZQ empregando como carreador o Kollicoat<sup>®</sup> IR (copolímero de álcool polivinílico) utilizados neste estudo.

Utilizando este carreador na preparação da dispersão sólida, ficou claro que a solubilidade do fármaco (PZQ), bem como seu perfil de dissolução, foram aumentados.

A tecnologia empregada neste estudo na obtenção da dispersão sólida não alterou a estabilidade do PZQ.

A solubilidade aumentada do PZQ é provavelmente devido a um rearranjo na estrutura das moléculas envolvidas na dispersão sólida, mudando o estado sólido do PZQ de cristalino para amorfo, favorecendo assim a hidratação das partículas.

A mistura física aumenta a solubilidade do PZQ, mas não tão eficientemente quanto a dispersão sólida.

A avaliação do perfil de dissolução *in vitro*, realizada neste estudo, permite concluir que a técnica utilizada contribui para melhorar o perfil de dissolução de fármacos pouco solúveis em água, objeto de estudo em questão.

#### **REFERÊNCIAS**

ABATH, F. G. C.; MONTENEGRO, S. M. L.; GOMES, Y. Vaccines against parasitic diseases: an overview. **Acta Tropica.** v. 71, n. 3, p. 237-254, 1998.

ALDEN, M.; TEGENFELDT, J.; SJOKVIST, E. Struture of solid dispersions in the system polyethyleneglycol-griseofulvin with additions of sodium dodecyl sulfate. **International Journal of Pharmaceutics.** v. 83, p. 47-52, 1992.

\_\_\_\_\_. Strutures formed by interaction in solid dispersions of the system polyethyleneglycol-griseofulvin with charged and non charged surfactents added. **International Journal of Pharmaceutics.** v. 94, p. 31-38, 1993.

ALLEN, H. E. et al. New policies for using anthelmintics in high risk groups. **Trends in Parasitology.** v. 18, n. 9, p. 381-382, 2002.

ANARUMA FILHO, F. et al. Environmental inducers of schistosomiasis mansoni in Campinas, Brazil. **Geospatial Health,** v. 5, n. 1, p. 79-91, nov. 2010.

ANGELUCCI, F. et al. Mapping the catalytic cycle of Schistosoma mansoni thioredoxin glutathione reductase by X-ray crystallography. **Journal of Biological Chemistry.** 285(42):32557-67, 2010 Oct 15.

ARAUJO, N. et al. Association of oxamniquine praziquantel and clonazepam in experimental Schistosomiasis mansoni. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz,** v. 103, n. 8, p. 781-5, dec. 2008.

BARKER, S. A. Matrix solid-phase dispersion. **Journal of Chromatography A.**, v. 885, n. 1-2, p. 115-27, jul. 2000.

BARROS, L. A. et al. Effect of praziquantel administration on hepatic stereology of mice infected with Schistosoma mansoni and fed a low-protein diet. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research,** v. 42, n. 9, p. 812-5, sep. 2009.

BASF – The Chemical Conpany. Disponível em: http://www.pharmaingredients.basf.com/Kollicoat/Home.aspx. Acesso em: 09/02/2011.

BECKET, G.; SCHEP, L. J.; TAN, M. Y. Imrovement of the in vitro dissolution of praziquantel by complexation with  $\alpha$ ,  $\beta$  and  $\gamma$  cyclodextrins. **International Journal of Pharmaceutics.** v. 179, p. 65-75, 1999.

BLOCH, D. W.; ELEGAKEY, M. A.; SPEISER, P. Spray dried solid dispersion of hydroclorothiazide and chlortalidone in pentaerythritol. **Pharmaceutica Acta Helvetiae.** v. 58, p. 14-22, 1983.

BOGHRA, R. J. et al. Solubility, dissolution rate and bioavailability enhancement of irbesartan by solid dispersion technique. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin (Tokyo)**, v. 59, n. 4, p. 438-41, 2011.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução RE 899, de 29 de maio de 2003. Guia para a validação de métodos analíticos e bioanalíticos. **Diário Oficial da União,** Brasília, DF, 02 de junho de 2003.

CAPRIOTTI, A. L. et al. Recent developments in matrix solid-phase dispersion extraction. **Journal of Chromatography A.**, v. 1217, n. 16, p. 2521-32, apr. 2010.

CARCAMANO, E. C.; GANA, I. M. Eutetic mixtures and solid solution of acetylsalicylic acid and urea. Stability of acetylsalicylic acid. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology.** v. 40, p.487-493, 1974.

CHAUD, M. V. et al. Solid dispersions with hydrogenated castor oil increase solubility, dissolution rate and intestinal absorption of praziquantel. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**. vol.46, no.3, p.473-481. sept. 2010.

CHIOU, W. L.; RIEGELMAN, S. Preparation and dissolution characteristics of several fast-release solid dispersion of griseofulvin. **Journal of Pharmaceutical Sciences.** v. 58, n.12, p. 1505-1510, 1969.

CHIOU, W. L. Pharmaceutical applications of solid dispersion systems: X-ray diffraction and aqueous solubility studies on griseofulvin-polyethyleneglycol 6000 systems. **Journal of Pharmaceutical Sciences.** v. 66, n. 7, 989-991, 1977.

CLERCQ, D. D. et al. Efficacy of artesunate and praziquantel in *Schistosoma haematobium* infected schoolchildren. **Acta Tropica.** v. 82, p. 61-66, 2002.

COURA, J. R.; CONCEIÇÃO, M. J. Specific schistosomiasis treatment as a strategy for disease control. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz,** v. 105, n. 4, p. 598-603, jul. 2010.

DASHEVSKY, A. et al. Effect of water-soluble polymers on the physical stability of aqueous polymeric dispersions and their implications on the drug release from coated pellets. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 36, n. 2, p.152-60, feb. 2010.

DE LIMA, A. C. **Obtenção e caracterização de dispersões sólidas de praziquantel.** 2006. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP, São Paulo, 2006.

DHIRENDRA, K. et al. Solid dispersions: a review. **Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 22, n. 2, p. 234-46, apr. 2009.

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

- DOBRY, D. E. et al. A Model-Based Methodology for Spray-Drying Process Development. **Journal of Pharmaceutical Innovation,** v. 4, n. 3, p. 133-142, sep. 2009.
- DOENHOFF, M. J.; CIOLI, D.; UTZINGER, J. Praziquantel: mechanisms of action, resistance and new derivatives for schistosomiasis. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 21, n. 6, p. 659-67, dec. 2008.
- DOENHOFF, M. J.; PICA-MATTOCCIA, L. Praziquantel for the treatment of schistosomiasis: its use for control in areas with endemic disease and prospects for drug resistance. **Expert Review of Anti-infective Therapy,** v. 4, n. 2, p. 199-210, apr. 2006.
- EL-BANNA, H. M.; ABD-ELFATTAH, S.; DAABIS, N. A. Physicochemical study of drug binary systems. Phenobarbital-urea system. **Pharmazie.** v. 29, n. 6, p. 396-400, 1975.
- EMARA, L. H.; BADR, R. M.; ELBARY, A. A. Improving the dissolution and biovailability of nifedipina using solid dispersions and solubilizers. **Drug Development and Industrial Pharmacy.** v. 28, n. 7, p. 795-807, 2002.
- ENK, M. J. et al. Factors related to transmission of and infection with Schistosoma mansoni in a village in the South-eastern Region of Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz,** v. 105, n. 4, p. 570-7, jul. 2010.
- FERNANDEZ, M. et al. Characterization of solid dispersions of piroxicam/polyethyleneglycol 4000. **International Journal of Pharmaceutics.** v. 84, p. 197-202, 1992.
- FERRARI, M. L. A. et al. Efficacy of oxamniquine and praziquantel in the treatment of *Schistosoma mansoni* infection: a controlled trial. **Bulletin of the World Health Organization.** v. 81, n.3, 2003.
- FORD, J. L.; STEWART, A. F.; RUBSTEIN, M. H. The assay and stability of chlorpropamide in solid dispersion with urea. **Journal of Pharmacy and Pharmacology.** v. 31, n. 11, p.726-729, 1979.
- GALVÃO, A. F. et al. Spatial distribution of Schistosoma mansoni infection before and after chemotherapy with two praziquantel doses in a community of Pernambuco, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz,** v. 105, n. 4, p. 555-62, jul. 2010.
- GARCIA, A. Comparação da composição química de um cimento MTAANGELUS® e de um cimento PORTLAND-VOTORANTIN®. 2006. Monografia (Especialização) Academia Brasileira de Medicina Militar HgeSP, São Paulo, 2006.

- GILMAN, A. G. **As bases farmacológicas da terapêutica.** 9. ed. São Paulo: McGraw Hill, 1996.
- GOHEL, M. C.; PATEL, L. D. Processing of nimesulide-PEG 400-PG-PVP solid dispersions: preparation, characterization and in vitro dissolution. **Drug Development and Industrial Pharmacy.** v. 29, n. 3, p. 299-310, 2003.
- GOLDBERG, A. H.; GIBALDI, M.; KANIG, J. L. Increasing dissolution rates and gastrointestinal absorption of drugs via solid solution and eutetic mixture I. Theoretical consideration and discussion of the literature. **Journal of Pharmaceutical Sciences.** v. 54, p. 1145-1148, 1965.
- GROL, E. Praziquantel. **Advances in Pharmacology and Chemotherapy.** v. 20, p. 219-237, 1984.
- GUEDES, F. L. et al. Solid Dispersions of Imidazolidinedione by PEG and PVP Polymers with Potential Antischistosomal Activities. **AAPS PharmSciTech,** v. 12, n. 1, p. 401-10, mar. 2011.
- GUNS, S. et al. Comparison between hot-melt extrusion and spray-drying for manufacturing solid dispersions of the graft copolymer of ethylene glycol and vinylalcohol. **Pharmaceutical Research.** v. 28, n. 3, p. 673-82, mar. 2011.
- HABIB, M. J. **Pharmaceutical solid dispersion technology.** Pensylvania: Technomic, 2001.
- JAFARI, M. R.; DANTI, A. G.; AHMED, I. Comparison of polyethyleneglycol, polyvinylpyrrolidone and urea as excipients for solid dispersion systems of miconazole nitrate. **International Journal of Pharmaceutics.** v. 48, p. 207-215, 1988.
- JANSSENS, S. et al. The use of a new hydrophilic polymer, Kollicoat IR, in the formulation of solid dispersions of Itraconazole. **European Journal of Pharmaceutical Sciences,** v. 30, n. 3-4, p. 288-94, mar. 2007.
- JUNG, H. et al. Pharmacokinetic study of Praziquantel administred alone and in combination with cimetidine in a single-day therapeutic regimen. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy.** v. 41, n. 6, p.1256-1259, 1997.
- JUPPO, A. M.; BOISSIER C.; KHOO C. Evaluation of solid dispersion particles prepared with SEDS. **International Journal of Pharmaceutics.** v. 250, n. 2, p. 385-401, 2003.
- KHALIFE, J. et al. Mechanisms of resistance to *S. mansoni* infection: the rat model. **Parasitology International.** v. 49, p.339-345, 2000.
- KOVAČIČ, B.; VREČER, F.; PLANINŠEK, O. Solid dispersions of carvedilol with porous silica. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin (Tokyo),** v. 59, n. 4, p. 427-33, 2011.

KREUSCHNER, K.; FOMMING, K. H.; HOSEMANN, R. Plug compounds – A new physical configuration of solid dispersion using the exemple of solidified phenylbutazone-urea melt embeddings. **Acta Pharmaceutica Technologica - International Journal Of Drug Formulation and Biopharmaceutics.** n. 26, p. 159-164, 1980.

LABORATÓRIO QUÍMICA DO ESTADO SÓLIDO. Disponível em: <a href="http://lqes.iqm.unicamp.br/canal\_cientifico/lqes\_news/lqes\_news\_cit/lqes\_news\_20">http://lqes\_iqm.unicamp.br/canal\_cientifico/lqes\_news/lqes\_news\_cit/lqes\_news\_20</a> 11/lqes\_news\_novidades\_1485.html>. Acesso em: 11 jul. 2011.

LAPA, M. S. et al. Clinical characteristics of pulmonary hypertension patients in two reference centers in the city of Sao Paulo. **Revista da Associação Médica Brasileira,** v. 52, n 3, p. 139-43, may-jun. 2006.

LEONARDI, D. et al. Development of prednisone:polyethylene glycol 6000 fast-release tablets from solid dispersions: solid-state characterization, dissolution behavior, and formulation parameters. **AAPS PharmSciTech,** v. 8, n. 4,p. E108, dec. 2007.

MAINARDES, R. M. Preparação e caracterização de nanopartículas de ácido poli (D, L-Lático – Co-Glicólico) contendo praziquantel. 2004. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP, São Paulo, 2004.

MATSUMOTO, J. Adverse effects of praziquantel treatment of *Schistosoma japonicum* infection: involvement of host anaphylactic reactions induced by parasite antigen release. **International Journal for Parasitology.** v. 32, p.461-471, 2002.

MIZUNO, M. et al. Inhibition of a solid phase reaction among excipients that accelerates drug release from a solid dispersion with aging. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 305, n. 1-2, p. 37-51, nov. 2005.

MONÉ, H. et al. Ecological and molecular studies on emerging schistosomiasis mansoni in Dhofar Governorate, Sultanate of Oman. **Tropical Medicine & International Health.** v. 8, n. 3, 269-276, 2003.

MOURÃO, S. C. **Preparação e caracterização de lipossomas contendo praziquantel.** 2001. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP, São Paulo, 2001.

NEVES, D. P. Parasitologia humana. 11. ed. São Paulo: Atheneu, 2005.

OBONYO, C. O.; MUOK, E. M.; MWINZI, P. N. Efficacy of artesunate with sulfalene plus pyrimethamine versus praziquantel for treatment of Schistosoma mansoni in Kenyan children: an open-label randomised controlled trial. **Lancet Infectious Diseases**, v. 10, n. 9, p.603-11, sep. 2010.

PARFITT, K.; **MARTINDALE:** the complete drug reference. 32 ed.. London: Pharmaceutical, 2002.

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

PEREIRA, A. P. et al. The prevalence of schistosomiasis in school-aged children as an appropriate indicator of its prevalence in the community. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz,** v. 105, n. 4, p. 563-9, jul. 2010.

PORTAL SANHAUÁ. Disponível em:

<a href="http://www.portalsanhaua.com.br/noticias.php?id=24856">http://www.portalsanhaua.com.br/noticias.php?id=24856</a>. Acesso em: 11 jul 2011.

PORTAL SÃO FRANCISCO. Disponível em:

http://www.portalsaofrancisco.com.br/alfa/filo-platelmintos/filo-platelmintos-4.php>. Acesso em: 11 jul. 2011

QUEIROZ, L. C. et al. Comparative randomised trial of high and conventional doses of praziquantel in the treatment of schistosomiasis mansoni. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz,** v. 105, n. 4, p. 445-8, 2010.

RAHMAN, Z.; ZIDAN, A. S.; KHAN, M. A. Formulation and evaluation of a protein-loaded solid dispersions by non-destructive methods. **AAPS Journal**, v. 12, n. 2, p. 158-70, jun. 2010.

REIS, D. C. et al. Accessibility to and utilisation of schistosomiasis-related health services in a rural area of state of Minas Gerais, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 105, n. 4, p.587-97, jul. 2010.

ROLLEMBERG, C. V. et al. Epidemiological characteristics and geographical distribution of schistosomiasis and geohelminths, in the State of Sergipe, according to data from the Schistosomiasis Control Program in Sergipe. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. 1, p. 91-6, jan./feb. 2011.

ROUCHOTAS, C.; CASSIDY, O. E.; ROWLEY, G. Coparison of surface modification and solid dispersion techniques for drug dissolution. **International Journal of Pharmaceutics.** v. 195, p. 1-6, 2000.

SAERS, E. S.; NYSTROM, C.; ALDEN, M. Physicochemical aspects of drug release. XVI. The effect of storage on drug dissolution from solid dispersions and the influence of cooling rate and incorporation on surfactant. **International Journal of Pharmaceutics.** v. 90, p. 105-118, 1993.

SÃO PAULO, CVE – Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac. Vigilância Epidemiológica e Controle da Esquistossomose – Normas e Instruções. 2007.

SÃO PAULO. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. CVE – Centro de Vigilância Epidemiológica. **Informe-Net Dta:** Manual das doenças transmitidas por agua e alimentos. Fevereiro de 2004. Disponível em: <a href="http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/hidrica/IFN\_Esquisto.htm">http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/hidrica/IFN\_Esquisto.htm</a>. Acesso em: 07 set. 2011

SARVEL, A. K. et al. Evaluation of a 25-year-program for the control of schistosomiasis mansoni in an endemic area in Brazil. **PLoS Neglected Tropical Diseases,** local, v. 5, n. 3, p. e990, mar. 2011.

SEKIKAWA, H. et al. Dissolution behaviors and gastrointestinal absorption of tolbutamide in tolbutamide-PVP copreciptate. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin.** v. 27, p. 31-37. 1979.

SEKIKAWA, H. et al. Dissolution behaviors and gastrointestinal absorption of dicumarol from solid dispersion systems of dicumarol-polyvinylpyrrolidone and dicumarol-β-cyclodextrin.. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin.** v. 31, n. 4, p. 1350-1356. 1983.

SERAJUDDIN, A. T. Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 88, n. 10, p. 1058-66, oct. 1999.

SETHIA, S.; SQUILLANTE, E. Solid dispersions: revival with greater possibilites and applications in oral drug delivery. **Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems.** v. 20, n. 2-3, p. 215-247, 2003.

SHAW, J. G. et al. Reduction in hookworm infection after praziquantel treatment among children and young adults in Leyte, the Philippines. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 83, n. 2, p. 416-21, aug. 2010.

SHEWEITA, S. A.; HASSAN, M.; BAHASHWAN, S. A. Schistosoma mansoni changes the activity of phase II drug-metabolizing enzymes: role of praziquantel as antibilharzial drug. **Drug Metabolism Letters**, v. 4, n. 3, p. 134-8, aug. 2010.

SILVA, P. Farmacologia. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

SINGLA, A. K.; VIJAN, T. Dissolution of sulfamethoxazole from polyethyleneglycols and polyvinylpyrrolidone solid dispersion. **Drug Development and Industrial Pharmacy.** v. 16, p. 872-875, 1990.

SINHA, S. et al. Solid dispersion as an approach for bioavailability enhancement of poorly water-soluble drug ritonavir. **AAPS PharmSciTech,** v. 11, n. 2, p. 518-27, jun. 2010.

SOUSA-FIGUEIREDO, J. C. et al. Treatment of intestinal schistosomiasis in Ugandan preschool children: best diagnosis, treatment efficacy and side-effects, and an extended praziquantel dosing pole. **International Health,** v. 2, n. 2, p. 103-113, jun. 2010.

SUGAMURA, Y. et al. Effect of particle size of drug on conversion of crystals to an amorphous state in a solid dispersion with crospovidone. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin (Tokyo),** v. 59, n. 2, p. 235-8, feb. 2011.

TACHIBANA, T.; NAKAMURA, N. A method of preparing na aqueous coloidal dispersion of organic materials by using water-soluble polymers: dispersion of  $\beta$ -carotene by poly (vinyl pyrrolidone). Kolloid-Z. **Polymer Journal.** v. 203, n. 1, p. 130-133. 1965.

TAKAYAMA, K.; NAMBU, N.; NAKAI, T. Factors affecting the dissolution of ketoprofen from solid dispersion in various water-soluble polymers. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin.** v. 30, p.3013-3016, 1982.

UNITED STATES PHARMACOPEIA. **National Formulary. USP 31, NF 26.** Rockeville: United States Pharmacopeial Convenction Inc., 2008.

UTZINGER, J. et al. Schistosomiasis and neglected tropical diseases: towards integrated and sustainable control and a word of caution. **Parasitology**, v. 136, n. 13, p. 1859-74, nov. 2009.

VERMA, M. M. et al. Dissolution, bioavailability and ulcerogenic studies on piroxicam – nicotinamide solid dispersion formulations. **Bollettino Chimico Farmaceutico.** v. 142, n. 3, p.119-24, 2003.

WARREN, D. B. et al. Using polymeric precipitation inhibitors to improve the absorption of poorly water-soluble drugs: A mechanistic basis for utility. **Journal of Drug Targeting,** v. 18, n. 10, p. 704-31, dec. 2010.

WEUTS, I. et al. Salt formation in solid dispersions consisting of polyacrylic acid as a carrier and three basic model compounds resulting in very high glass transition temperatures and constant dissolution properties upon storage. **European Journal of Pharmaceutical Sciences.** v. 25, p.387-393, 2005.

XU, L.; LI, S. M.; SUNADA, H. Preparation and evaluation of Ibuprofen solid dispersion systems with kollidon particles using a pulse combustion dryer system. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin (Tokyo),** v. 55, n. 11, p.1545-50, nov. 2007.

YAKOOT, M. A short review of the anthelmintic role of Mirazid. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 47, 4, p. 393-4, dec. 2010.