UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Obtenção de micropartículas contendo dispersões sólidas de praziquantel por secagem por nebulização e estudo de sua estabilidade

Marcela Olaia Machado Pignata

Ribeirão Preto

2016

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Obtenção de micropartículas contendo dispersões sólidas de praziquantel por secagem por nebulização e estudo de sua estabilidade

Versão corrigida da Tese de Doutorado Direto apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências no dia 23/06/2016. A versão original encontra-se disponível na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP.

Área de Concentração: Medicamentos e Cosméticos.

Orientada: Marcela Olaia Machado Pignata

Orientador: Prof. Dr. Luis Alexandre Pedro de Freitas

Ribeirão Preto

2016

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Pignata, Marcela Olaia Machado

Obtenção de micropartículas contendo dispersões sólidas de praziquantel por secagem por nebulização e estudo de sua estabilidade. Ribeirão Preto, 2016
124 p.: Il.;; 30cm.

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Medicamentos e Cosméticos

Orientador: Freitas, Luis Alexandre Pedro de

1.Estabilidade. 2.Solubilidade. 3.Eficácia *in vivo.*

4.Análise térmica. 5.Eficácia *in vitro.* *6.Spray dryer.*

FOLHA DE APROVAÇÃO

Marcela Olaia Machado Pignata

Obtenção de micropartículas contendo dispersões sólidas de praziquantel por secagem por nebulização e estudo de sua estabilidade

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Medicamentos e Cosméticos.

Orientador: Prof. Dr. Luis Alexandre Pedro de Freitas

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição:_____Assinatura:_____

Prof. Dr. _____

Instituição:_____Assinatura:_____

Prof. Dr. _____

Instituição:_____Assinatura:_____

Prof. Dr. _____

Instituição:_____Assinatura:_____

Prof. Dr. _____

Instituição:_____Assinatura:_____

Dedicatória

Dedico aos meus pais Antônio Luis e Flávia que me ensinaram os verdadeiros valores da vida, à minha irmã Marília pelo companheirismo de sempre, por dividir comigo todos os momentos das nossas vidas e por me ensinar a dividir, ao meu marido Fernando por todo apoio e amor em todo momento e à minha filha Sofia pelo simples sorriso de todos os dias que passaram a iluminar minha vida.

Agradecimentos

A Deus, por me manter sempre no caminho certo, me guiando, amparando e fortalecendo nos momentos de que precisei.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Luis Alexandre Pedro de Freitas, por estar acompanhando meu desenvolvimento científico desde a Iniciação Científica, dispondo do seu tempo e conhecimento para me ajudar a crescer, pela paciência e apoio em todos os momentos da minha jornada científica.

Aos meus companheiros de jornada e grandes amigos do Laboratório de Desenvolvimento Industrial Farmacêutico (LADIFARP): Anna Beatriz, Ana Rita, Cristiane, Cristina, Daniele, Isabel, Melina, Natália, Rayssa, Rodrigo, Simone, Tatiana e Thiago pelos momentos de alegria e descontração divididos, por toda ajuda a mim dispensada, pelos conselhos, pelas comemorações, enfim, pela amizade.

Aos técnicos de laboratório da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP-USP): Henrique Diniz e Luiz Henrique Cenzi por toda a ajuda na execução deste trabalho. Agradeço especialmente a Técnica Áurea Lanchote por todo o apoio em tudo na minha vida, pelos conselhos, pela ajuda, por ter se tornado uma grande amiga, uma pessoa de que gosto muito!

Aos técnicos da FFCLRP Djalma Gianeti e Lourivaldo dos Santos Pereira pela atenção dispensada a mim nesses anos de estudo.

Aos funcionários da seção de Pós-graduação da FCFRP-USP, em especial a Eleni e Rafael, pela dedicação e empenho em sempre nos auxiliar.

Aos Professores Renata Fonseca Vianna Lopez, Anderson R. M. de Oliveira e João Claudio Thomeo pelas sábias sµgestões e dicas muito bem vindas que contribuíram para a melhoria desse trabalho.

A Professora Silmara Allegretti e toda equipe do Departamento de Biologia Animal da UNICAMP por toda atenção e auxilio na parceria nos estudos de eficácia *in vitro* e *in vivo.*

Aos meus pais, Antônio Luís e Flávia e à minha irmã Marília pelo apoio e carinho, pelas noites sem dormir, por toda a força que sempre tive e todo o exemplo que quero guardar comigo eternamente.

A minha madrasta Camila Valio Machado pelos conselhos, pela ajuda, pelo carinho de sempre que faz de você parte da família.

Aos meus sogros Maria Luiza e José Aµgusto Pignata por tantos anos de convívio, apoio e força, que me aceitaram como família com muito carinho e amor.

Aos meus amigos de longa data: Anelisa Baptista, Francisco Gaspar, Luiz Henrique Silva, Dayane Gutierrez pelos vários momentos de alegrias divididos, pela força, pelas palavras de coragem, pelas orações, pelo apoio nos momentos difíceis, por estarem há tantos anos comemorando comigo as minhas e as suas vitórias.

Ao meu companheiro Fernando, por tantos anos compartilhados e outros tantos que ainda virão, agradeço a paciência e aos momentos de sabedoria.

A minha filha Sofia, que na sua pouca idade já me ensinou tanto que nem consigo mensurar.

À Ourofino Agronegócio pelo fornecimento da matéria prima.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo auxílio financeiro concedido.

Enfim, a todos aqueles que de alguma forma me deram força e apoio pra seguir em frente,

Muito Obrigada!

"Mesmo quando tudo parece desabar, cabe a mim decidir entre rir ou chorar, ir ou ficar, desistir ou lutar; porque descobri, no caminho incerto da vida, que o mais importante é o decidir."

Cora Coralina

RESUMO

MACHADO-PIGNATA, M. O. **Obtenção de micropartículas contendo dispersões sólidas de praziquantel por secagem por nebulização e estudo de sua estabilidade.** 2016. 124f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

O objetivo deste trabalho foi obter dispersões sólidas microparticuladas contendo praziquantel a fim de aumentar sua solubilidade em água e consequentemente melhorar sua biodisponibilidade *in vivo* e estudar sua estabilidade acelerada. Foram preparadas 4 misturas físicas em proporções diferentes de PZQ e carreador e 8 dispersões sólidas microparticuladas foram obtidas por *spray dryer*. Para controle também foi seco em *spray dryer* o PZQ puro nas mesmas temperaturas do estudo das dispersões. Foi realizada a caracterização dessas amostras por DSC, Raios-x, Infravermelho e MEV. O aumento de solubilidade das misturas físicas não foi significante em relação ao PZQ puro, no entanto as DSM obtidas na temperatura de 70ºC foi significante, com $p \leq 0,05$, e chegaram a ser até 3 vezes maiores. O estudo de dissolução mostrou que ao final de 60 minutos de teste a dispersão sólida estudada obteve um desempenho 6x melhor que o PZQ puro. O MEV mostrou que as partículas ficaram esféricas, de superfície rµgosa, e a eficiência de encapsulação variou de 90 a 100%. Um estudo preliminar de estabilidade das amostras mostrou um aumento na solubilidade em relação ao tempo. Sendo assim algumas amostras foram escolhidas para recomeçar o estudo, fazendo um estudo de estabilidade acelerada mais aprofundado avaliando estabilidade quiral do fármaco, perfil de solubilidade, DSC, Raios-X e Infravermelho. Ao avaliar os dados dessa estabilidade acelerada percebemos que esse aumento de solubilidade com o tempo foi ocasionado por uma redução na cristalinidade do fármaco, também com o tempo. Observou-se nos dados de DSC o surgimento de um pico característico de transição vítrea para as DSMs 8, 10, 12 e PZQsd, e essa alteração na transição vítrea possivelmente levou a uma diminuição na mobilidade molecular do sistema dificultando o rearranjamento molecular do fármaco e assim sua recristalização. Foram realizados testes *in vitro* e *in vivo* de eficácia e os resultados mostraram que a dispersão sólida estudada teve excelente eficácia comparada ao PZQ puro. Podemos concluir, portanto, que a técnica escolhida nesse estudo atendeu aos objetivos propostos e foi eficaz no aumento de solubilidade e na eficácia para o tratamento da esquistossomose e que o estudo de estabilidade é de fato importante para dispersões sólidas.

Palavras-chave: estabilidade, solubilidade, eficácia *in vitro*, eficácia *in vivo*, DSC, *spray dryer*.

ABSTRACT

MACHADO-PIGNATA, M. O. **Obtaining of microparticles containing solid dispersions of praziquantel by spray dryer and study its stability.** 2016. 124f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

The aim of this study was to produce microparticulated solid dispersions of praziquantel in order to increase its solubility in water and thus improve its bioavailability *in vivo*. Were prepared 4 physical mixtures in different proportions of carrier and 8 solid dispersion microparticles was obtained by spray drying. To control was also dried by spray drying pure PZQ the same temperatures the study of dispersions. The characterization of these samples was performed by DSC, X-rays, infrared and SEM. The increased solubility of the physical mixtures was not significant compared to pure PZQ, but for the samples dried at 70°C was significant compared to pure PZQ and 3folder than PZQ. The dissolution study has shown that the end of the 60minutes test solid dispersion released about 90% drµg, while releasing pure PZQ for the same time the study was about 15%. The SEM showed that the particles were spherical, and shown a “sponge-like” surface. The encapsulation efficiency varied from 90 to 100%. A preliminary study of the stability samples showed an increase in solubility over time. For this reason some samples were chosen for the recommence study, making a further study of accelerated stability evaluating chiral drµg stability, solubility profile, DSC, X-rays, infrared. When considering data that accelerated stability realized that this increase in solubility with time was caused by a decrease in drµg crystallinity, also in time. It was observed in the DSC data the appearance of a characteristic peak of glass transition for the samples 8, 10, 12 and PZQsd, and the change in glass transition possibly led to a decrease in the molecular mobility system avoiding molecular drµg rearrangement and thus its recrystallization. *in vitro in vivo* efficacy tests were carried out and the results showed that the solid dispersion studied had excellent efficacy compared to pure PZQ. Than it can be concluded that the technique chosen in this study met the proposed objectives and was effective in increasing solubility and efficacy for the treatment of schistosomiasis.

Keywords: estability, solubility, *in vitro* efficiency, *in vivo* efficiency, DSC, spray dryer.

LISTA DE FIGURAS

Nenhuma entrada de índice de ilustrações foi encontrada.

LISTA DE TABELAS

NENHUMA ENTRADA DE ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES FOI ENCONTRADA.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

S. mansoni	*Schistosoma mansoni*
PZQ	Praziquantel
OMS	Organização Mundial da Saúde
SCB	Sistema de Classificação Biofarmacêutico
DS	Dispersões sólidas
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
FTIR	Infravermelho
MF	Mistura Física
UV	Ultravioleta
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
FH	Fator de Hauser
IC	Índice de Carr
ρa	Densidade Aparente
ρc	Densidade Compactada
θ	Ângulo de Repouso
SC	*Spray congealing*
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
DSM	Dispersão sólida microparticulada
MF	Mistura física
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
EXP	Experimento
PZQsd	Praziquantel spray dried
PEG	Polietilenoglicol
PVP	Polivinilpirrolidona
SA	Sorbitol:Aerosil
PS	Praziquantel:Sorbitol
PA	Praziquantel:Aerosil

SUMÁRIO

RESUMO X

ABSTRACT XI

LISTA DE FIGURAS XII

NENHUMA ENTRADA DE ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES FOI ENCONTRADA. XII

LISTA DE TABELAS XIII

NENHUMA ENTRADA DE ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES FOI ENCONTRADA. XIII

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS XIV

SUMÁRIO XV

1. INTRODUÇÃO 17

6. CONCLUSÕES 23

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 25

Introdução

1. INTRODUÇÃO

Medicamentos para administração por via oral são as formas de preferência da indústria farmacêutica, pois apresentam menores custos de produção, melhor estabilidade, são de fácil escalonamento além de possuírem grande aceitação do paciente pela facilidade da administração. Porém a maioria dos medicamentos já existentes administrados pela via oral apresentam problemas de biodisponibilidade, que estão relacionados à baixa solubilidade em água dos fármacos em questão. Essa baixa solubilidade em água é um dos maiores desafios no desenvolvimento de muitos produtos farmacêuticos, uma vez que mais de um terço dos fármacos listados na Farmacopeia Americana e metade das novas entidades químicas ou dos novos ingredientes ativos são fracamente solúveis em água ou insolúveis (SHEN et al., 2010). Dessa maneira, muitas dessas novas entidades químicas desenvolvidas pela indústria farmacêutica estão sendo descartadas já no estágio de pré-formulação. Com isso é crescente a busca por técnicas que promovam a melhora da solubilidade desses fármacos e consequentemente da sua biodisponibilidade, como o caso dos fármacos de Classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutico (SCB), que apresentam baixa solubilidade em água e alta permeabilidade (ARAUJO, TEIXEIRA & FREITAS, 2010, MARTINS et al., 2012).

O praziquantel (PZQ) é um fármaco anti-helmíntico de amplo espectro, de uso humano e veterinário (JESUS et al., 2006; FERRARI et al., 2003). É o fármaco de primeira escolha para o tratamento das formas mais comuns de esquistossomoses (MOURÃO et al., 2005), pertence à lista dos medicamentos essenciais da Organização Mundial da Saúde (OMS) (MOURÃO et al., 2005 ; PASSERINI et al., 2006) e tem uma ampla utilização em países em desenvolvimento como o Brasil (PASSERINI et al., 2006; OLIVEIRA et al., 2004).

No SBC está classificado como de Classe II (PASSERINI et al., 2006; OLIVEIRA et al., 2004), apresentando, portanto, baixa solubilidade em água e alta permeabilidade. Além disso, seu rápido metabolismo reduz seu efeito, pois restringe sua distribuição pela via oral (MOURÃO et al., 2005; PASSERINI et al., 2006).

Por apresentar esses problemas e por ser um fármaco de escolha para o tratamento de uma doença negligenciada, pesquisas sobre o aumento da sua solubilidade são necessárias com o objetivo de melhorar a taxa de dissolução, e consequente biodisponibilidade podendo assim reduzir as elevadas doses terapêuticas que são usadas atualmente.

Uma maneira de conseguir alcançar este objetivo é utilizar como recurso a obtenção de dispersões sólidas do fármaco em carreadores hidrossolúveis com o intuito de conseguir um sistema amorfo que é mais solúvel que o fármaco em sua forma cristalina (BAIRD & TAYLOR, 2012; ALVES, 2010).

Dispersões sólidas são obtidas pela mistura de componentes ativos em carreadores compatíveis com a finalidade desejada, como: de alterar as propriedades do estado sólido, melhorar a velocidade de dissolução, retardar a liberação do fármaco, melhorar o coeficiente de solubilidade e/ou a estabilidade do fármaco em questão. Para isso a escolha do carreador adequado é importante, pois ele deve ser capaz de proporcionar o objetivo desejado, ser farmacologicamente inerte e atóxico (WEUTS et al., 2005; SILVA, 2008).

Os carreadores solúveis em água mais usados são geralmente polímeros como polietilenoglicol (PEG) e polivinilpirrolidona (PVP), mas também podem ser utilizadas pequenas moléculas como ureia, ácido cítrico, manitol e sorbitol (BROMAN, KHOO & TAYLOR, 2001; SILVA, 2008; SANTOS, 2008).

A produção de dispersões sólidas com o fármaco no estado amorfo é uma solução muito atrativa para melhorar a taxa de dissolução e solubilidade de fármacos pouco solúveis em água. Uma vez que, nessas dispersões, o fármaco está miscível com os carreadores a nível molecular, ele é mais solúvel em água do que no estado cristalino, pois a forma desordenada das moléculas do fármaco no estado amorfo exige baixa energia de solvatação para a homogeneização no meio o que leva a uma dissolução mais rápida (BAIRD & TAYLOR, 2012, ALVES, 2010).

Porém manter a estabilidade física dessa dispersão é um desafio, pois o fármaco no estado amorfo tende a se rearranjar em sua forma cristalina. Portanto, o desafio principal desse tipo de dispersão sólida é a estabilidade

física, que pode ser avaliada por análises térmicas e difração de raios-x. Essa possível instabilidade pode estar relacionada à mobilidade molecular do sistema, e essa mobilidade é fortemente dependente da temperatura (BAIRD & TAYLOR, 2012).

Uma vez que se consegue aumentar a temperatura de transição vítrea da mistura em algumas dispersões sólidas, pode-se diminuir a sua mobilidade molecular, dificultando assim que o fármaco volte ao seu estado cristalino (BAIRD & TAYLOR, 2012).

Uma das maneiras mais comuns de se obter dispersões sólidas amorfas é pela técnica de secagem por nebulização, ou *spray dryer*.

O *spray dryer* é um equipamento destinado à secagem contínua e automática dos mais diversos produtos diluídos em água, que ocorre pulverizando-se a mistura para secar numa câmara juntamente com uma corrente de ar quente. Essa técnica permite uma secagem uniforme e perfeitamente controlada dentro dos parâmetros desejados.

As partículas secas são separadas do ar e são coletadas, e a vaporização da água é feita a partir da sua atomização em que suas gotículas entram em contato com o ar quente (ESTEVES, 2006). O tempo de secagem é bem reduzido devido ao pequeno tamanho das partículas (BIANCHINI, 2004).

As características do produto seco dependem de inúmeras variáveis de processo, tais como: propriedades físico-químicas do fluido, do design do equipamento e das condições da operação, podendo formar-se grânulos, aglomerados ou pó.

Na indústria farmacêutica o *spray dryer* vem sendo amplamente empregado para aumentar a taxa de dissolução de substâncias pouco solúveis, secagem de materiais termossensíveis e secagem de proteínas e enzimas.

Há relatos do uso de spray dryer para a obtenção de dispersões sólidas amorfas de celecoxib, carbamazepina e nifedipina, de forma estável (FOUAD et. al, 2011; BAIRD & TAYLOR, 2012) e do cloridrato de raloxifeno, também em dispersão sólida amorfa e estável (CHO et. al, 2010).

Devido a esses fatos, esse trabalho se propôs a desenvolver dispersões sólidas de PZQ utilizando a técnica de *spray drying* na tentativa de obter uma dispersão amorfa e estável.

Conclusões

6. CONCLUSÕES

Os testes realizados mostraram que a técnica de preparo de dispersões sólidas por *spray dryer* pode ser considerada como uma ótima técnica para o aumento da solubilidade de fármacos de classe II como é o caso do praziquantel. O teste de estabilidade acelerada mostrou que com o passar do tempo a solubilidade das amostras foi aumentada até atingir um valor assintótico, o que é indesejável mas abre o desafio de acelerar a estabilização do valor máximo de solubilidade. Foi observada, nas análises de DSC e XRPD, uma diminuição da cristalinidade do fármaco, o que vem a corroborar os resultados de aumento de solubilidade uma vez que quanto menor a cristalinidade de uma substância, maior sua solubilidade. Este aumento pode ser explicado pela diminuição da cristalinidade. Esse fato, aparentemente foi ocasionado pela temperatura de secagem da mistura no *spray dryer*, porém, estudos com uma profundidade maior em análises devem ser feitos no futuro para demonstrar de forma mais clara o porquê dessa alteração, que não foi encontrada em nenhum outro trabalho científico sobre este tema. Para o ensaio de dissolução, as dispersões sólidas aumentaram a taxa de dissolução do fármaco para 91%, mostrando mais uma vez que essa técnica para a produção de dispersões sólidas atingiu seu objetivo. As análises de MEV mostraram que as dispersões ficaram esféricas com superfície rugosa. Nos estudos de eficácia *in vitro* e *in vivo* a DSM 12 apresentou ótimos resultados e mostrou-se cerca de 6x mais eficaz do que o PZQ puro, quando se leva em conta o teor de fármaco. Somando-se, então, todos os resultados das análises realizadas neste trabalho, podemos concluir que a produção dispersões sólidas de PZQ, com os carreadores estudados, pela técnica de secagem por nebulização foi eficaz no aumento da solubilidade e dissolução deste fármaco de classe II, e que é de fato importante estudar a estabilidade destes sistemas.

Referências Bibliográficas

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALSAQABI, S.M.; LOTFY, W.M. Praziquantel: A Review. **Veterinary Science & Technology**, v. 5, n. 5, p. 1, 2014.

ANDRADE, T.C.; **Estudo da granulação por solidificação de materiais fundidos em leito fluidizado utilizando dispersão sólida de indometacina.** 2009. 121f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009.

ANGELUCCI, F. et al. Mapping the catalytic cycle of Schistosoma mansoni thioredoxin glutathione reductase by X-ray crystallography. **Journal of Biological Chemistry**, v. 285, n. 42, p. 32557-32567, 2010.

ARAUJO, R.R.; TEIXEIRA, C.C.C.; FREITAS, L.A.P. The preparation of ternary solid dispersions of an herbal drµg via *spray drying* of liquid feed. **Drying Technology**, v. 28, n. 3, p. 412-421, 2010.

AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. Segunda Edição. Porto Alegre: Atmed, 2005. 677p.

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

BLEY, H.; FUSSNEGGER, B.; BODMEIER, R. Characterization and stability of solid dispersions based on PEG/polymer blends. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 390, n. 2, p. 165-173, 2010.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. **Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos.** RE n° 899, de 29 de maio de 2003, Brasília, 2003.

BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Vigilância da Esquistossomose Mansoni - Diretrizes Técnicas**. Quarta Edição, 2014.

BROADHEAD, J.; EDMOND R.S.K.; RHODES, C.T. The *spray drying* of pharmaceuticals. **Drµg Development and Industrial Pharmacy**, v. 18, n. 11-12, p. 1169-1206, 1992.

BROMAN, E.; KHOO, C.; TAYLOR, L. S. A comparison of alternative polymer excipients and processing methods for making solid dispersions of a poorly water soluble drµg. **International Journal of Pharmaceutics,** vol. 222, n. 1, p. 139-151, 2001.

CAL, K.; SOLLOHUB, K. Spray drying technique. I: Hardware and process parameters. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 99, n. 2, p. 575-586, 2010.

CAMPOS, D.R. et al. Eficácia de associações anti-helmínticas no controle de infecções naturais por Ancylostoma spp. em cães, Ancylostoma spp. e Toxocara cati em gatos. **Revista Brasileira de Nedicina Veterinária**. v. 32, Supl. 2, p. 85-89, 2013.

CHAN, J.D.; ZAROWIECKI, M.; MARCHANT, J.S. Ca^{2+} channels and praziquantel: a view from the free world. **Parasitology international**, v. 62, n. 6, p. 619-628, 2013.

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**, v. 46, n. 3, p. 473-481, 2010.

CHAUD, M.V. et al. Development and evaluation of praziquantel solid dispersions in sodium starch glycolate. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 12, n. 2, p. 163-168, 2013.

CHIOU, W.L.; RIEGELMAN, S. Pharmaceutical applications of solid dispersion systems. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 60, n. 9, p. 1281-1302, 1971.

CHO, C.S. et al. Stability-enhanced solid dispersion formulation of amorphous raloxifene hydrochloride. **Korean Journal of Chemical Engineering.** v. 27, n. 6, p.1906-1909, 2010.

CORREA, E.M. et al. Assessment of Solubility and Intestinal Absorption *In Vitro* of Praziquantel in Solid Dispersions of Polyethylene Glycol 6000. **Latin American Journal of Pharmacy**. v.30; n.10; p. 1910-1915; 2011.

DELGADO, V. S. et al. Experimental chemotherapy ofSchistosoma mansoni with praziquantel and oxamniquine: differential effect of single or combined formulations of drµgs on various strains and on both sexes of the parasite.**Parasitology research**, v. 78, n. 8, p. 648-654, 1992.

DOS SANTOS CAMPOS, F. et al. Effect of 70-kDa and 148-kDa dextran hydrogels on praziquantel solubility. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, p. 1-8.

ESTEVES, B.N. **Influência do processo de secagem por pulverização mecânica (*spray dryer*) no tamanho de partícula e densidade aparente do café solúvel** Dissertação de Mestrado da Universidade de São Paulo – São Paulo, 2006.

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; p. 190-196; 2003.

FOUAD, E.A. et al. The use of spray-drying to enhance celecoxib solubility. **Drµg development and industrial pharmacy**, v. 37, n. 12, p. 1463-1472, 2011.

GAUDIN, S. et al. Antiplasticisation and oxygen permeability of starch–sorbitol films. **Carbohydrate polymers**, v. 43, n. 1, p. 33-37, 2000.

GUIMARÃES, T.F. et al. A multivariate approach applied to quality on particle engineering of spray-dried mannitol. Advanced Powder Technology, v. 26, n. 4, p. 1094-1101, 2015.

HERMETO, M.V. et al. Oogram studies in mice infected with Schistosoma mansoni and treated with dexamethasone. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, v. 36, n. 2, p. 99-103, 1994.

HUANG, Y.; DAI, W.G. Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drµgs. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 4, n. 1, p. 18-25, 2014.

INGRAM, K.; ELLIS, W.; KEISER, J. Antischistosomal activities of mefloquine-related arylmethanols. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 56, n. 6, p. 3207-3215, 2012.

JESUS, de M.B. et al. Theoretical and experimental study of a praziquantel and β-cyclodextrin inclusion complex using molecular mechanic calculations and 1H-nuclear magnetic resonance. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 41, n. 4, p. 1428-1432, 2006.

KAPOOR, B. et al. Solid Dispersion: An evolutionary approach for solubility enhancement of poorly water soluble drµgs. **Int. J. Recent Adv. Pharm. Res**, v. 2, p. 1-16, 2012.

KOLENYAK-SANTOS, F. et al. Nanostructured Lipid Carriers as a Strategy to Improve the *In Vitro* Schistosomiasis Activity of Praziquantel. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology** v. 14; p.1–12; 2014.

LEUNER, C.; DRESSMAN, J. Improving drµg solubility for oral delivery using solid dispersions. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics** v. 50; p. 47-60; 2000.

LIANG, Y.-S. et al. Genetic analysis of praziquantel resistance in *Schistosoma mansoni.* **Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health** v. l34; n. 2; p. 274-280; 2003.

LIMA A.C. **Preparação de dispersões sólidas de praziquantel com polivinilpirrolidona pelo processo do fluido supercrítico** – Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas), Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”, Araraquara, 2009.

LIMA, A.A.N. et al. Solid dispersion systems for increase solubility: Cases with hydrophilic polymers in poorly water soluble drµgs. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 92, p. 269-278, 2012.

LIU, X. et al. Improving the chemical stability of amorphous solid dispersion with cocrystal technique by hot melt extrusion. **Pharmaceutical research**, v. 29, n. 3, p. 806-817, 2012.

LIU, Y. et al. Structural characterization and enantioseparation of the chiral compound praziquantel. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 93, n. 12, p. 3039-3046, 2004.

MALHADO, M. et al. Preclinical pharmacokinetic evaluation of praziquantel loaded in poly (methyl methacrylate) nanoparticle using a HPLC–MS/MS. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 117, p. 405-412, 2016.

MANNECK, T. et al. Isothermal microcalorimetry to study drµgs against Schistosoma mansoni. **Journal of clinical microbiology**, v. 49, n. 4, p. 1217-1225, 2011.

MARTINS, R.M. **Desenvolvimento de disperses sólidas microparticuladas contendo carbamazepina por *spray congealing.*** 2010. 166f. Dissertação (Mestrado em Ciências), Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.

MARTINS, R.M. et al. Microparticulated Hydrochlorothiazide Solid Dispersion: Enhancing Dissolution Properties via Spray Drying. **Drying Technology**, vol 30,p. 959–967, 2012.

MARTINS, R.M. et al. Microstructured ternary solid dispersions to improve carbamazepine solubility. **Powder technology**, v. 215, p. 156-165, 2012.

MARTINS, R.M. et al. Engineering active pharmaceutical ingredients by *spray drying*: Effects on physical properties and in vitro dissolution. **Drying Technology**, v. 30, n. 9, p. 905-913, 2012.

MASTERS, K. **Spray Drying Handbook**. New York: John Wiley & Sons. 4th edition, 1985. 696p.

MASTERS K. **Spray drying in practice.** Charlottenlund: SprayDryConsult International ApS, 2002. 470p.

MORAES, J. et al. Schistosoma mansoni: *In vitro* schistosomicidal activity of piplartine. **Experimental Parasitology** v.127; p. 357–364; 2011.

MOREIRA, Germano Eder Gadelha et al. Physical properties of spray dried acerola pomace extract as affected by temperature and drying aids. **LWT-Food Science and Technology**, v. 42, n. 2, p. 641-645, 2009.

MOURÃO, S.C. et al. Improvement of antischistosomal activity of praziquantel by incorporation into phosphatidylcholine-containing liposomes. **International Journal of Pharmaceutics** v. 295; n. 1-2; p.157-62; 2005.

OLIVEIRA, S.M. et al. Resposta do *Schistosoma mansoni* Mantido In Vitro frente a Derivados Imidazolidinônicos. **Acta Farmacéutica Bonaerense** v. 23; n. 3; p. 343-348; 2004.

OLIVEIRA, R.N. et al. Schistosoma mansoni: *In vitro* schistosomicidal activity of essential oil of Baccharis trimera (less) DC. - **Experimental Parasitology.** v.132; p.135–143, 2012.

OLIVEIRA, R.N. et al. Anthelmintic activity *in vitro* and *in vivo* of Baccharis trimera (Less) DC 4 against immature and adult worms of Schistosoma mansoni. **Experimental Parasitology** v.139; p. 63–72; 2014.

OLIVIER, L.; STIREWALT, M.A. An efficient method for exposure of mice to cercariae of *Schistosoma mansoni*. **The Journal of parasitology**, v. 38, n. 1, p. 19-23, 1952.

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; p. 92–102; 2006.

PATEL, R.P.; PATEL M.P.; SUTHAR A.M. Spray drying technology: an overview. **Indian Journal of Science and Technology.** v.2, n.10, p.44-47, 2009.

PELLEGRINO, J.; SIQUEIRA, A. F. Técnica de perfusão para colheita de *Schistosoma mansoni* em cobaias experimentalmente infectadas. **Revista Brasileira Malariologia e Doenças Tropicais.** v. 8; p. 589– 597, 1956.

RÉ, M.I. Formulating drµg delivery systems by *spray drying*. **Drying Technology**, v. 24, n. 4, p. 433-446, 2006.

RÉ, M.I. Microencapsulation by Spray Drying. **Drying Technology**. v.16, n. 6, p. 1195-1236, 2007.

RIBEIRO, M.J. et al. A atomização como processo de obtenção de pós para a indústria cerâmica.**Revista Cerâmica Industrial**, v. 6, n. 5, 2001.

SANTOS, A.S. **Avaliação das propriedades de estado sólido de dispersões de hidroclorotiazida em polivinilpirrolidona.** 2008. 86f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas), Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

SEKIGUCHI, K.; OBI, N. Studies on Absorption of Eutectic Mixture. I. A Comparison of the Behavior of Eutectic Mixture of Sulfathiazole and that of Ordinary Sulfathiazole in Man. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 9, n. 11, p. 866-872, 1961.

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

SHARMA, A.; JAIN, C.P. Solid dispersion: A promising technique to enhance solubility of poorly water soluble drµg. **International Journal of Drµg Delivery**, v. 3, n. 2, p. 149-170, 2011.

SHEN, S.C. et al. Stabilized amorphous state of ibuprofen by co-*spray drying* with mesoporous SBA-15 to enhance dissolution properties. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 99, n. 4, p. 1997-2007, 2010.

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

SILVA, A.A. **Preparação e caracterização de granulados contendo dispersão sólida de praziquantel obtidos por fusão/solidificação em leito de jorro fluidizado.** 2008. 158f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

SIX, K. et al. Clinical study of solid dispersions of itraconazole prepared by hot-stage extrusion. **European Journal of Pharmaceutical Sciences** v. 24; n. 2-3; p. 179-186; 2005.

SOUZA, A.L.R. et al. *In vitro* evaluation of permeation, toxicity and effect of praziquantel-loaded solid lipid nanoparticles against Schistosoma mansoni as a strategy to improve efficacy of the schistosomiasis treatment. **International Journal of Pharmaceutics.** v.463; p. 31–37; 2014.

USP 30 **UNITED STATES PHARMACOPEIA** – NF25. Rockville: The United States Pharmacopeial Convection, 2007. p. 242, 274, 643, 2999, 3000.

VITORINO, R.R. et al. Esquistossomose mansônica: diagnóstico, tratamento, epidemiologia, profilaxia e controle. **Rev Soc Bras Clín Méd**, p. 39-45, 2012.

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; n. 4-5; p. 387-393; 2005.

WEUTS, I. et al. Physicochemical properties of the amorphous drµg, cast films, and spray dried powders to predict formulation probability of success for solid dispersions: etravirine. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 100, n. 1, p. 260-274, 2011.

WHO. World Health Organization. Schistosomiasis: A major public health problem. Disponível em <http://www.who.int/schistosomiasis/en/>. Acesso em: 15 Set. 2015.

WHO. World Health Organization. Sustaining the drive to overcome the global impact of neglected tropical diseases. Second WHO report on neglected tropical diseases. Disponível em <http://www.who.int/neglected_diseases/9789241564540/en/>. Acesso em: 5 Jun. 2015.

WU, M.H. et al. Comparison of the therapeutic efficacy and side effects of a single dose of levo-praziquantel with mixed isomer praziquantel in 278 cases of schistosomiasis japonica. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 45, n. 3, p. 345-349, 1991.

WUA, Y. et al. Stability and encapsulation efficiency of sulforaphane microencapsulated by *spray drying*. **Carbohydrate Polymers** v.102; p. 497–503, 2014.

ZAPAROLI, R.E.; **Dispersão sólida de praziquantel: caracterização do estado sólido e avaliação do perfil de dissolução.** 2011. 104f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade de Sorocaba, Sorocaba, 2011.