UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Obtenção de micropartículas contendo dispersões sólidas de praziquantel por *spray congealing*

Marcela Olaia Machado

Ribeirão Preto

2011

RESUMO

MACHADO, M. O. **Obtenção de micropartículas contendo dispersões sólidas de praziquantel por *spray congealing.*** 2011. 120f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2011.

A esquistossomose é uma verminose provocada pelo *Schistosoma mansoni*. Sua prevalência no Brasil é de aproximadamente 10 milhões de pessoas infectadas. O tratamento é feito com o praziquantel, um fármaco anti-helmíntico para uso tanto humano como veterinário. Está classificado no sistema de classificação biofarmacêutico como de classe II, dos fármacos que possuem baixa solubilidade e alta permeabilidade necessitando de um estudo para melhorar a sua solubilidade e consequentemente sua taxa de dissolução. Para isso, técnica escolhida nesse estudo foi a de obtenção de dispersões sólidas de praziquantel, microparticuladas, por *spray congealing*. Esta técnica prepara micropartículas atomizando-se a solução do fármaco em um carreador fundido, dispensando solventes orgânicos ou aquosos. Foram preparadas dispersões sólidas e misturas físicas com formulações de polietilenoglicol 6000:praziquantel nas proporções de 10, 15 e 20% de praziquantel e polietilenoglicol 6000:sorbitol:praziquantel nas proporções de 10, 15, 20 e 40% de praziquantel e determinou-se a sua solubilidade em todas as amostras. As dispersões sólidas preparadas obtiveram um aumento significativo na solubilidade do fármaco em relação ao praziquantel puro e as formulações com polietilenoglicol 6000 e sorbitol apresentaram uma melhoria significante de solubilidade em relação às que continham apenas polietilenoglicol, com $p<0,05$. Porém ao realizar a atomização no spray a formulação adquiriu características adesivas impossibilitando o sucesso da utilização da técnica de *spray congealing*. Com isso escolheu-se a formulação de polietilenoglicol 6000:praziquantel nas concentrações de 10, 15 e 20% de praziquantel e realizou-se um planejamento fatorial do tipo Box-Behnken, num total de 15 experimentos, estudando a vazão de atomização, a vazão de dispersão e a porcentagem de praziquantel. Para todas as amostras realizou-se as análises por calorimetria exploratória diferencial, termogravimetria, infravermelho e difração de raios-X. Estas análises mostraram que provavelmente não houve interações fármaco/polímero. Na análise das propriedades de escoabilidade as micropartículas apresentaram fluxo de excelente a tolerável. Estas tiveram um aumento da solubilidade do fármaco que variou de 62,6 a 79% em relação ao praziquantel puro. O diâmetro médio das partículas ficou entre 145 a 215µm. As micropartículas tiveram um aumento da taxa de dissolução de 3,18 vezes em comparação ao praziquantel puro, 2,3 vezes em relação mistura física de 10% e 2,14 vezes em relação à dispersão sólida de 10%. A análise morfológica mostrou partículas irregulares e com superfície rugosa apresentando pequenos cristais do fármaco. A técnica apresentou uma excelente eficiência de encapsulação que variou de 88 a 108%. Pela análise de variância dos dados tivemos que para a solubilidade quanto menor a porcentagem de praziquantel na amostra, maior o aumento da solubilidade e para o tamanho de partícula, quanto maior a vazão de dispersão, maior é a partícula. Com esses resultados pode-se concluir que a técnica de *spray congealing* apresentou resultados satisfatórios, sendo uma técnica eficiente, rápida e muito promissora para a preparação de dispersões sólidas.

Palavras-chave: polietilenoglicol, solubilidade, taxa de dissolução, análise térmica, planejamento fatorial

ABSTRACT

MACHADO, M. O. **Obtenção de micropartículas contendo dispersões sólidas de praziquantel por *spray congealing*.** 2011. 120f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2011.

Schistosomiasis is a parasitic disease caused by the worm *Schistosoma mansoni*. Its prevalence in Brazil is around 10 million infected people. Treatment is done with praziquantel, an antihelmintic drug both for human and animal use. As it is a class II drug of low solubility and high permeability according to the Biopharmaceutics Classification System (BCS), it is highly valuable to perform a study to improve the solubility and dissolution rates of praziquantel. That is the aim of the present work. *Spray congealing* was the technique used to obtain solid dispersions of praziquantel. It consists of atomizing the solution or suspension containing the drug in a melting carrier without the need of organic or aqueous solvents. Solid dispersions and physical mixtures were prepared using polyethylene glycol 6000:praziquantel in proportions 10%, 15%, and 20% of praziquantel, and using polyethylene glycol 6000:sorbitol:praziquantel in proportions 10%, 15%, 20%, and 40% of praziquantel. Solubility tests were performed in each sample. Solid dispersions had a significant increase in solubility rate compared to pure praziquantel. The formulations containing polyethylene glycol 6000 and sorbitol had a significant improvement in solubility rate compared to the ones with polyethylene glycol only ($p<0,05$). However, during the atomization through *spray congealing* technique, the formulation acquired sticky characteristics, impairing the success of such technique. Thus, the formulation of polyethylene glycol 6000:praziquantel in concentrations 10%, 15% and 20% of praziquantel was chosen and a factorial design type Box-Behnken was planned, in a total of 15 experiments, to study the parameters: flow of the atomization, flow rate of the dispersion, and the percentage of praziquantel. It was carried out an analysis of the samples of physical mixtures, microparticles, and solid dispersions in each proportion through differential exploratory calorimetry, thermogravimetry, infrared ray and X-ray diffraction. The analysis showed that probably there were no interactions between the drug and the polymer. Flow rate analysis of microparticles presented a level from excellent to tolerable, showing an increase in solubility that ranged from 62.6% to 79% compared to pure praziquantel. The average diameter of the particles ranged from 145 to 215 m, which is a reasonable size to improve solubility and properties of the flow.
Microparticles had an increase in dissolution rate of 3.18 times compared to pure praziquantel, 2.3 times in relation to physical mixture of 10%, and 2.14 times in relation to solid dispersion of 10%. Morphological analysis revealed irregular particles with wrinkled surface with small crystals of the drug. Photomicrographs showed that there was agglomeration during *spray congealing*. The technique exhibited an excellent efficacy of encapsulation that ranged from 88% to 108%. Variance analysis for the studied factors showed that only solubility and particle size exhibited values with significant statistical difference. For solubility, the lower the percentage of praziquantel in the sample, the higher the increase in solubility. For particle size, the higher the flow of dispersion, the bigger the particle. From the study carried out, it can be concluded that *spray congealing* is an efficient, quick and promising technique for preparation of solid dispersions.

Key-words: polyethylene glycol, solubility, dissolution rate, thermal analysis, factorial desi

1. INTRODUÇÃO

Nesse item é apresentada uma breve introdução sobre os principais pontos do trabalho, uma discussão breve sobre a esquistossomose, praziquantel, a importância de estudos de novas formulações de fármacos de classe II, dispersões sólidas e o funcionamento do *spray congealing*.

A esquistossomose é uma verminose causada pelo *Schistosoma mansoni* (PARASITOLIGA, 2007). O ciclo da doença inicia-se com as águas poluídas com fezes humanas contaminadas pelos ovos do parasita. Os ovos, na água, eclodem e liberam a primeira forma larval, os miracídios, que penetram no caramujo planorbídeo e o contaminam. Dentro do planorbídeo eles se desenvolvem em cercarias e são novamente expelidos nas águas dos rios, riachos e açudes. Quando o homem sadio entra em contato com essa água contaminada pelas cercarias, elas penetram em sua pele e o contaminam. Dentro do homem, se transformam em vermes adultos, que se reproduzem e liberam seus ovos nas fezes humanas voltando a contaminar os rios, riachos e açudes (PARASITOLIGA, 2007; UNIFESP, 2009).

Os sintomas gerais da esquitossomose vão desde simples dores de cabeça até fortes dores abdominais, hepato e esplenomegalia, podendo levar à morte. Como prevenção, temos como principal fator o saneamento básico, o que, em países de terceiro mundo, como o Brasil, não é de boa qualidade. O que resta, então, para os que se contaminam pelos vermes da esquistossomose é o tratamento da doença, que é feito pela administração de um dos dois fármacos: oxamniquina e o praziquantel, sendo o praziquantel, PZQ, o fármaco de primeira escolha (PARASITOLIGA, 2007; UNIFESP, 2009).

O PZQ é um anti-helmíntico de amplo espectro, de uso veterinário e humano pertencente à lista de medicamentos essenciais da ONU, pois a esquistossomose é vista, atualmente, como um importante problema de saúde pública, principalmente em países em desenvolvimento como o Brasil (JESUS et al., 2006; FERRARI et al., 2003; MOURÃO et al., 2005).

O PZQ está classificado no sistema de classificação biofarmacêutico como um fármaco de classe II, apresentando então baixa solubilidade em água. Por ser um fármaco dessa classe, sua baixa hidrossolubilidade acarreta em baixa absorção na administração por via oral do fármaco, necessitando então de elevadas doses administradas para atingir o efeito desejado. Por esse motivo, o PZQ é um fármaco modelo nas pesquisas sobre a melhora da solubilidade de fármacos de classe II (PASSERINI et al., 2006; OLIVEIRA et al., 2004).

A administração por via oral de formas farmacêuticas sólidas apresenta uma absorção dependente da solubilidade e dissolução desse fármaco no organismo, por isso, o conhecimento da solubilidade e permeabilidade de um fármaco é muito importante para o desenvolvimento de novas formulações (ANSEL et al.; 2000; AULTON, 2005).

Apesar dos fármacos de classe II apresentarem baixa solubilidade, eles apresentam alta permeabilidade, e com isso consegue-se estabelecer uma boa correlação *in vivo/in vitro*. Por esse motivo, fármacos de administração por via oral de classe II vêm sendo amplamente estudados a fim de serem obtidas novas formulações que melhorem a solubilidade objetivando uma melhor biodisponibilidade (AMIDON et al., 1995).

Com isso, várias técnicas para essa melhora vêm sendo estudadas, inclusive um recurso interessante e já bastante discutido em literatura, a obtenção de dispersões sólidas do fármaco em carreadores hidrossolúveis.

Dispersões sólidas são obtidas através da mistura de substâncias ativas em carreadores compatíveis com a finalidade do estudo, sendo, nesse caso, carreadores hidrossolúveis. Essa técnica auxilia na redução do tamanho de partícula do fármaco, na melhoria da molhabilidade e com isso na melhora da solubilidade, da taxa de dissolução e biodisponibilidade (WEUTS et al., 2005; SILVA, 2008; CHEMTOB et al., 1987).

Existem várias maneiras de se obter uma dispersão sólida, sendo as mais comuns o método de fusão/solidificação ou então o método de solubilização em solvente seguida de evaporação. Para esse estudo escolheu-se uma nova técnica, relatada em alguns estudos em literatura, que é a técnica de obtenção de dispersões sólidas por *spray congealing* (LEUNER; DRESSMAN, 2000; SERAJUDDIN, 1999; SILVA, 2008; SANTOS, A., 2008).

O *spray congealing* é um equipamento de produção de micropartículas e seu funcionamento é semelhante ao *spray dryer*. No spray dryer utiliza-se uma solução do fármaco/carreador em um solvente específico e essa solução é atomizada em altas temperaturas, evaporando-se o solvente das pequenas gotículas e formando micropartículas. Para a formação de dispersões sólidas por *spray congealing* realiza-se a fusão do carreador escolhido, com o fármaco de estudo, homogeneíza-se esse líquido e ele é então atomizado pelo *spray* a baixas temperaturas. As pequenas gotículas fundidas formadas pela atomização, quando entram em contato com o ar frio da câmara de resfriamento, rapidamente são solidificadas transformando-se em uma dispersão sólida microparticulada, e são coletadas através de um sistema de ciclone (SETHIA; SQUILLANTE, 2003).

Essa técnica apresenta-se como um processo extremamente rápido, econômico do ponto de vista energético, e o mais importante, por não utilizar nenhum tipo de solvente (nem

orgânico, nem aquoso) é considerado um processo “limpo”, seguro e ambientalmente correto (PASSERINI et al., 2006).

Com isso, esse estudo teve o objetivo de avaliar a melhoria de solubilidade do praziquantel nas dispersões sólidas microparticuladas obtidas com o polietilenoglicol de massa molecular 6000, como carreador. As micropartículas das dispersões sólidas foram obtidas por *spray congealing*. Para a obtenção dessas dispersões realizou-se um planejamento fatorial, do tipo Box-Behnken, com o intuito de avaliar a influência de algumas das variáveis do processo, estabelecendo-se as melhores condições de funcionamento do equipamento.

Depois de obtidas, as dispersões sólidas microparticuladas foram caracterizadas e os resultados obtidos foram analisados e discutidos.

No próximo capítulo, Revisão Bibliográfica, os itens discutidos neste serão abordados de maneira pouco mais aprofundada.

6. CONCLUSÕES

Como conclusões tivemos que as dispersões sólidas de ambas as formulações (PEG:PZQ e PEG:sorbitol:PZQ) apresentaram uma melhoria na solubilidade do fármaco. A formulação que continha como excipientes PEG e sorbitol apresentou uma melhoria de solubilidade superior à que continha apenas PEG 6000 como excipiente e foi significante com $p<0,05$. Além dessa significância, esse tipo de formulação possibilitou a dispersão de 40% de praziquantel para a produção das dispersões sólidas, o que não aconteceu com a formulação PEG:PZQ.

A amostra de PEG:sorbitol:PZQ, DS 40%, obtida pelo método de fusão, pois apresentou uma melhoria de solubilidade significante em relação às outras amostras de menor porcentagem de PZQ, com $p<0,05$.

O teste de dissolução mostrou que as dispersões sólidas de PZQ liberaram 7,35 vezes mais fármaco que o praziquantel e 3,18 vezes mais que a mistura física de MF 40%, provando que as dispersões sólidas realmente são uma boa escolha pra melhoria da taxa de dissolução de fármacos pouco solúveis.

Na segunda etapa deste trabalho verificou-se que as amostras contendo sorbitol adquiriram adesividade impossibilitando a aplicação da técnica de *spray congealing* para formulações desse tipo. Com isso escolheu-se formulações de PEG:PZQ nas proporções de 10, 15 e 20% de PZQ que foram atomizadas com sucesso resultando em 15 experimentos propostos pelo planejamento fatorial Box-Behnken.

Os testes de DSC, TG, infravermelho e difração de raios-X mostraram que provavelmente não houve interações entre fármaco-polímero, além de mostrar que a obtenção de dispersões sólidas com essa composição de fármaco/carreador é termicamente segura.

As micropartículas obtidas apresentaram fluxo de excelente a tolerável.

A análise da distribuição do tamanho de partícula mostrou particulados de tamanho razoável para a melhoria da solubilidade e para boas propriedades de fluxo e a análise morfológica por MEV mostrou partículas irregulares e de superfície rugosa com cristais do fármaco na superfície, porém esses cristais apresentaram tamanhos reduzidos e estavam dispersos em um carreador hidrossolúvel, por isso houve uma melhoria na solubilidade do PZQ

A micropartícula SC 10 que contém 10% de PZQ apresentou um aumento na solubilidade do fármaco de cerca de 80% em relação ao PZQ e o teste de dissolução mostrou

um aumento da taxa de dissolução de 3,72 vezes comparado à liberação do praziquantel, 2,69 vezes comparando-se à mistura física e 2,50 vezes mais que a dispersão sólida.

A análise de variância dos dados obtidos mostrou que as alterações experimentais dos fatores estudados (vazão de atomização, vazão de dispersão e porcentagem de praziquantel na amostra) só interferiu nos resultados da solubilidade e do tamanho de partícula. Para a solubilidade tivemos que quanto menor a quantidade de praziquantel na amostra, melhor é a sua solubilidade e para o tamanho de partícula tivemos que menores vazões de dispersão levaram à formação de menores partículas.

Através dos resultados obtidos podemos concluir que a técnica de *spray congealing* foi muito eficiente para as formulações contendo PEG:PZQ, além de ser um método altamente seguro e ambientalmente correto por não usar solventes orgânicos nem aquosos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBERTINI, B.; MEZZENA, M.; PASSERINI, N.; RODRIGUEZ, L.; SCALIA, S. Evaluation of Spray Congealing as Technique for the Preparation of Highly Loaded Solid Lipid Microparticles Containing the Sunscreen Agent, Avobenzone. **Journal of Pharmaceutical Sciences** v. 98; p. 2759 – 2769; 2009.

ALBERTINI, B.; PASSERINI, N.; PATTARINO, F.; RODRIGUEZ, L. New spray congealing atomizer for the microencapsulation of highly concentrated and liquid substances. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics** v. 69; p. 348-357; 2008.

AMIDON, G. L.; LENNERNÄS, H.; SHAH, V. P.; CRISON, J. R. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. **Pharmaceutical Research** v. 12; p. 413-420; 1995.

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.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JR., L. V. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberações de fármacos**. 6 ed. São Paulo. Editora premier, 2000, 508 p.

ARIAS, M. F.; MOYANO, J. R.; GINÉS, J. M. Study by DSC and HSM of the oxazepam–PEG 6000 and oxazepam–D-mannitol systems: Application to the preparation of solid dispersions. **Thermochimica Acta** v. 321; p. 33–41; 1998.

AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2 ed. Porto Alegre: Atmed, 2005. 677p.

BARROS, N. B.; SCARMINIO, I. S.; BRUNS, R. E. **Planejamento e otimização de experimentos**. 2 ed. Campinas. Editora da UNICAMP. 2003.

BECKET, G.; SCHEP, L. J.; TAN, M. Y. Improvement of the in vitro dissolution of praziquantel by complexation with a-, b- and g-cyclodextrins. **International Journal of Pharmaceutics** v. 179; p. 65–71; 1999.

BORINI, G. B.; **Revestimento de partículas por solidificação de material fundido em leitos de jorro e fluidizado: estudos de processo, caracterização das partículas e preparo de comprimidos.** 2007. 131f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas), Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2007.

BOX, G. E. P.; BEHNKEN, D. W. Some new Three-Level Designs for the study of quantitative variables. **Technometrics** v.2; p. 445-475; 1960.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Esquistossomose Mansônica**. 3ª ed. Belo Horizonte: Funasa, 51 - 52p. 1999.

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.

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 drug. **International Journal of Pharmaceutics** v. 222; n. 1; p. 139-151; 2001.

CAVALLARI, C.; RODRIGUEZ, L.; ALBERTINI, B.; PASSERINI, N.; ROSETTI, F.; FINI, A. Thermal and Fractal Analysis of Diclofenac/Gelucire 50/13 Microparticles Obtained by Ultrasound-Assisted Atomization. **Journal of Pharmaceutical Sciences** v. 94; n. 5; p. 1224-1234; 2005**.**

CAVALLARI, C.; LUPPI, B.; PIETRA, A. B. di.; RODRIGUEZ, L.; FINI, A. Enhanced Release of Indomethacin from PVP/Stearic Acid Microcapsules Prepared Coupling Co-freeze-drying and Ultrasound Assisted Spray-congealing Process. **Pharmaceutical Research** v. 24; n. 3; p. 521-529; 2007.

CHAUHAN, B.; SHIMPI, S.; PARADKAR, A. Preparation and evaluation of glibenclamide-polyclycosed glycerides solid dispersions with silicon dioxide by spraydrying technique. **European Journal of Pharmaceutical Sciences** v. 26; p. 219-230; 2005.

CHEMTOB, C.; CHAUMELL, J. C.; BRADLEY, F.; MALLY, F. Dispersions solides: role du protocole de fabraction sur leurs caractéristiques physico-chimiques ET étude du vieillissement. **Pharmaceutica Acta Helvetiae** v. 62; p. 121-128; 1987.

CHIEFFI P. P.; WALDMAN E. A. Aspectos particulares do comportamento epidemiológico da esquistossomose mansônica no Estado de São Paulo, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública** v. 4; n. 3; p. 257-275; 1988.

CHIOU, W. L.; RIEGELMANS, S. Pharmaceutical applications of solid dispersion systems. **Journal of Pharmaceutical Sciences** v. 60; p. 1281 – 1302; 1971.

CHIOU, W. L.; NIAZI, S. Differential thermal analysis and X-Ray diffraction studies of giseofulvin – succinic acid solid dispersions. **Journal of Pharmaceutical Sciences** v. 62; p. 498-501; 1973.

CHOPRA, S.; MOTWANI, S.,K.; IQBAL, Z.; TALEGAONKAR, S.; AHMAD, F., J.; KHAR, R., K. Optimisation of polyherbal gels for vaginal drug delivery by Box-Benhken statistical design. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics** v. 67; p. 120-131; 2007.

DAMIAN, F.; BLATON. N.; NAESENS, L.; BALZARINI, J.; KINGET, R.; AUGUSTIJNS, P.; MOOTER, G. Physicochemical characterization of solid dispersions of the antiviral agent UC-781 with polyethylene glycol 6000 an gelucire 44/14. **European Journal of Pharmaceutical Sciences** v. 10; n. 4; p. 311-322; 2000.

DOSHI, D. H.; RAVIS, W. R.; BETAGERI, G. V. Carbamazepine and polyethylene glycol solid dispersions: Preparation, *in vitro* dissolution, and characterization. **Drug Development and Industrial Pharmacy** v. 23; p. 1167-1176; 1997.

EL-ARINI, S. K.; LEUENBERGER, H.; Dissolution properties of praziquantel–PVP systems. **Pharmaceutica Acta Helvetiae** v. 73; p. 89–94; 1998.

EURACHEM. **Guia para qualidade em química analítica**. UNESCO/ANVISA. Edição 2002.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4 ed. São Paulo: Atheneu, 1996. Parte II, p. 61 e 62.

FERRARI, M.L.A.; COELHO, P.M.Z.; ANTUNES, C.M.F.; TAVARES, C.A.P. & CUNHA, A.S. 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.

FERREIRA, S. L. C.; BRUNS, R. E.; FERREIRA, H. S.; MATOS, G. D.; DAVID, J. M.; BRANDÃO, G. C.; SILVA, E. G. P.; PORTUGAL, L. A.; REIS, P. S.; SOUZA, A. S.; SANTOS, W. N. L. Box-Behnken design: Na alternative for the optimization of analytical methods. **Analytica Chimica Acta**. v. 597, p. 179-186, 2007.

FUNASA, Fundação Nacional de Saúde, http://www.campinas.sp.gov.br/saude/doencas/esquistossomose/esquist_funasa_3.htm acesso em 14/02/09.

GONZÁLEZ-ESQUIVEL, D.; RIVERA, J.; CASTRO, N.; YEPEZ-MULIA, L.; HELGI J. C. In vitro characterization of some biopharmaceutical properties of praziquantel. **International Journal of Pharmaceutics** v. 295; n. 1-2; p. 93–99; 2005.

GUO, C.; STINE , K., J.; KAUFFMAN, J., F.; DUOB, W., H. Assessment of the influence factors on in vitro testing of nasal sprays using Box-Benhken experimental desing. **European Journal of pharmaceutical sciences** v. 35; p. 417-426; 2008.

IONASHIRO, M.; GIOLITO, L. Nomenclatura, padrões e apresentação dos resultados em análise térmica. **Cerâmica**, São Paulo, v.26; n.121; p.17-24; 1980.

JESUS, de M. B.; PINTA, L. M . A. ; FERNANDES, L. F. ; TAKAHATA, Y. ; LINO, A. C. S. ; JAIME, C. ; DE PAULA, E. Theoretical and experimental study of a praziquantel and _-cyclodextrin inclusion complex using molecular mechanic calculations and 1H-nuclear magnetic resonance. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis** v. 41; p. 1428–1432; 2006.

KOROLKOVAS, A. **Dicionário Terapêutico Guanabara**, Ed. Guanabara Koogan, Edição 1997/1998, p.10.18.

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

LIANG, Y.-S.; DAI, J.-R.; ZHU, Y.-C.; COLES, G. C.; DOENHOFF, M. J. 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, R. M.; FERREIRA, M. A. D.; PONTE, T. M. J.; MARQUES, M. P.; TAKAYANAGUI, O. M.; GARCIA, H. H.; COELHO, E. B.; BONATO, P. S.; LANCHOTE, V. L. Enantioselective analysis of praziquantel and trans-4-hydroxypraziquantel in human plasma by chiral LC-MS/MS: Application to pharmacokinetics. **Journal of Chromathography B** v. 877; p. 3083-3088; 2009.

LIMA, A. M. F.; ANDREANI, L.; SOLDI, V.; BORSALLI, R. Influência da adição de plastificante e do processo de reticulação na morfologia, absorção de água e propriedades mecânicas de filmes de alginato de sódio. **Química Nova** v. 30; n. 4; p. 832-837; 2007.

LIU, Y.; WANG, J.; CHING, C. B. Structural characterization and enantionseparation of the chiral compound praziquantel. **Journal of Pharmaceutical Sciences** v. 93; n. 12; p. 3039-3046; 2004.

MACHADO, P. A.; O modelo. **In:** ***Anais da VI Conferência Nacional de Saúde***. Brasília. Ministério da Saúde. p. 267-84; 1977.

MACKAPLOW, M. B.; ZARRAGA, I. E.; MORRIS, J. F. Rotary spray congealing of a suspension: Effect of disk speed and dispersed particle properties. **Journal of Microencapsulation**; v. 23; n. 7; p. 793-809; 2006.

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.

MASCHKE, A.; BECKER, C.; EYRICH, D.; KIERMAIER, J.; BLUNK, T.; GÖPFERICH, A. Development of a spray congealing process for the preparation of insulin-loaded lipid microparticles and characterization thereof. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics** v. 65; p. 175-187; 2007.

MELKEBEKE, B. V.; VERMEULEN, B.; VERVAET, C.; REMON, J. P. Melt granulation using a twin-screw extruder: a case study. **International Journal of Pharmaceutics** v.326; p. 89-93; 2006.

MOOTER, G. V. den; AUGUSTIJNS, P.; BLATON N.; KINGET R. Physico-chemical characterization of solid dispersions of temazepam with polyethylene glycol 6000 and PVP K30. **International Journal of Pharmaceutics** v. 164; p. 67–80; 1998.

MOTHE, C. G.; AZEVEDO, A. D. **Análise térmica de materiais.** São Paulo: iEditora, 2002. P. 17-249.

MOURÃO, S. C.; COSTA, P. I. ; SALGADO, H. R. N. ; GREMIAO, M. P. 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.

NEVES, D. P.; **Parasitologia Humana**, Ed. Ateneu, 6ª ed, 1986, p.173.

NOVAES, M. R. G.; SOUSA, J. P.; ARAÚJO, H. C. Síntese do anti-helmíntico praziquantel, a partir da glicina. **Química Nova** v.22; n.1; p. 5-10; 1999.

OLIVEIRA, S. M.; ALBUQUERQUE, M. C.P.A.; PITTA, M. G.R.; MALAGUEÑO E.; SANTANA, J. V. ; LIMA, M. do C. A.; PITTA, I. R. & GALDINO, S. L. A Resposta do *Schistosoma mansoni* Mantido *In Vitro* frente a Derivados Imidazolidinônicos. **Acta Farmacéutica Bonaerense** v. 23; n. 3; p. 343-348; 2004.

PAIVA, A. P. Metodologia de superfície de resposta e análise de componentes principais em otimização de processos de manufatura com múltiplas respostas correlacionadas. 2006. 257f. Tese (Doutorado em Engrnharia Mecânica), Instituto de Engenharia Mecânica , Universidade Federal de Itajubá, Itajubá, 2006.

PARASITOLIGA, disponível em http://www.parasitoliga.com/index1.htm acesso em 01/10/2007.

PARASITOLOGIA HUMANA; disponível em: http://images.google.com.br/ acesso em 11/02/09.

PASSERINI, N.; ALBERTINI, B.; PERISSUTTI, B.; RODRIGUEZ, L. 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.

PASSERINI, N.; PERISSUTI, B.; ALBERTINI, B.; VOINOVICH, D.; MONEGHINI, M.; RODRIGUEZ, L. Controlled release of verapamil hydrochloride from waxy microparticles prepared by spray congealing. **Journal of Controlled Release** v. 88; p. 263-275; 2003.

PASSERINI, P.; PERISSUTTI, B.; MONEGHINI, M.; VOINOVICH, D.; ALBERTINI, B.; CAVALLARI, C.; RODRIGUEZ, L. Characterization of carmazepine-gelucire 50/13 microparticles prepared by a spray-congealing process using ultrasounds. **Journal of Pharmaceutical Sciences** v. 91; p. 699-707; 2002.

RIBANI, M. Validação em métodos cromatográficos e eletroforéticos. **Química Nova** v. 27; n. 5; p. 771-780; 2004.

RODRIGUES, M. I.; IEMMA, A. F. **Planejamentos de experimentos e otimização de processos**; Campinas, SP. Casa do Espírito Amigo Fé e Amor, 2 ed. 2009.

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.

SANTOS, M. R. **Desenvolvimento e validação de metodologias analíticas para a determinação do itraconazol matéria-prima e cápsulas**. 2008. 107f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Federal de Santa Maria, RS, 2008.

SEKIGUCHI, S.; OBI, N.; Studies on absorption of eutectic mixture. I. A comparison of behavior of eutectic mixture of sulfathiazole and that ordinary sulfathiazole in man. **Chemical Pharmaceutical Bulletin v**. 9; p. 866-872; 1961.

SERAJUDDIN, A. T. M. Solid Dispersion of poorly water-soluble: early promises, subsequent problems, and recents breakthroughs. **Journal of Pharmaceutical Sciences** v. 88; n. 10; p. 1058-1066; 1999.

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

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.

SILVA, P. **Farmacologia**, Ed. Guanabara Koogan 1994, 4ª ed; p.1226, 1227.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X. **Identificação espectométrica de compostos orgânicos**. LTC-Livros Técnicos e Científicos Editora S.A.;6 ed. Rio de Janeiro; 2000; p. 67-135.

SIX, K.; DAEMS, T.; HOON, J.; HECKEN, A.V.; DEPRE, M.; BOUCHE, M. P.; PRINSEN, P.; VERRECK, G.; PEETERS, J.; BRESTWER, M. E.; MOOTER, G. V.; 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.

SUCEN; NEVES, V. L. F. C. **Esquistossomose Mansônica**, 1999

UNIFESP, Universidade Federal de São Paulo – **Departamento de Enfermagem, Departamento de Medicina, Ambulatório de Esquistossomose disponível** em: http://www.unifesp.br/dmed/gastro/pee/album_seriado3.pdf acesso em 11/02/09.

TORRE, P.; TORRADO, S.; TORRADO, S. Preparation, dissolution and characterization of praziquantel solid dispersions. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin** v. 47; n. 11; p. 1629-1633; 1999.

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

WEUTS, I.; KEMPEN, D.; VERRECK, G.; PEETERS, J.; BREWSTER, M.; BLATON, N.; MOOTER, G. V. 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.

XIAO, S. H.; CATTO, B. A.; WEBSTER, L. T. Effect of praziquantel on different developmental stages of *Schistosoma mansoni* in vitro and in vivo. **The Journal of infectious Diseases** v. 151; p. 1130–1137; 1985.

YAJIMA, T.; NOGATA, A.; DEMACHI, M.; UMEKI, N.; ITAI, S. Particle design for taste-masking using spray-congealing technique. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin** v. 44; p. 1870191; 1996.

YU, L. X.; CARLIN, A. S.; AMIDON, G. L.; HUSSAIN, A. S. Feasibility studies of utilizing disk intrinsic dissolution rate to classify drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 270; p. 221-7; 2004.