



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCÊNCIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INOVAÇÃO TERAPÊUTICA

CAMILA GOMES DE MELO

**DESENVOLVIMENTO DE SISTEMAS CD:ABZ, FORMULAÇÃO DE *PELLETS*,
APLICAÇÃO EM COMPRIMIDOS ASSOCIAÇÃO DOSE FIXA FILARÍCIDA COM
IVERMECTINA E DOXICICLINA E SEUS RESPECTIVOS CONTROLES DE
QUALIDADE**

Recife

2019

CAMILA GOMES DE MELO

**DESENVOLVIMENTO DE SISTEMAS CD:ABZ, FORMULAÇÃO DE *PELLETS*,
APLICAÇÃO EM COMPRIMIDOS ASSOCIAÇÃO DOSE FIXA FILARICIDA COM
IVERMECTINA E DOXICICLINA E SEUS RESPECTIVOS CONTROLES DE
QUALIDADE**

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Inovação
Terapêutica da Universidade Federal de
Pernambuco, como requisito para obtenção do
grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Pedro José Rolim Neto

Recife

2019

Catálogo na fonte:
Bibliotecária Claudina Queiroz, CRB4/1752

Melo, Camila Gomes de

Desenvolvimento de sistemas CD:ABZ, formulação de *Pellets*, aplicação em comprimidos associação dose fixa filaricida com ivermectina e doxiciclina e seus respectivos controles de qualidade / Camila Gomes de Melo - 2019.

95 folhas: il., fig., tab.

Orientador: Pedro José Rolim Neto

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Biociências. Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica. Recife, 2019.

Inclui referências.

1. Filariose Linfática 2. Albendazol 3. Ivermectina
I. Rolim Neto, Pedro José (orient.) II. Título

615.19

CDD (22.ed.)

UFPE/CB-2019-327

CAMILA GOMES DE MELO

**DESENVOLVIMENTO DE SISTEMAS CD:ABZ, FORMULAÇÃO DE *PELLETS*,
APLICAÇÃO EM COMPRIMIDOS ASSOCIAÇÃO DOSE FIXA FILARICIDA COM
IVERMECTINA E DOXICICLINA E SEUS RESPECTIVOS CONTROLES DE
QUALIDADE**

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Inovação
Terapêutica da Universidade Federal de
Pernambuco, como requisito para obtenção do
grau de Mestre.

Aprovado em: 02/08/2019.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Pedro Jose Rolim-Neto
Membro Interno e Orientador /UFPE/PPGIT

Dr. Paulo César Dantas da Silva
Membro Externo/UEPB/DCFAR

Prof. Dr. Marcelo Montenegro Rabello
Membro Externo/UNIVASF

À mainha, que na minha infância sentava no chão de casa comigo todas as tardes para me ensinar a estudar, dedico este trabalho.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que me fortalece desde sempre, diante das mais variadas adversidades da vida. O cuidado dEle é incomparável.

A minha mãe, meu exemplo de mulher guerreira, forte, e de amor. Mais uma vez, este degrau não seria possível sem você ao meu lado, assim como as vezes em que você me obrigava a pintar os desenhos lá no jardim I, me incentivando a cumprir com meus deveres. Obrigada por todo apoio e incentivo, és incrível (mesmo puxando minhas orelhas). Te amo além da vida!

Ao meu pai, que mesmo sem entender nada do que eu faço, sempre ficou feliz quando eu “passei na prova” (seleções de mestrado e doutorado) e curioso sobre “os remédios que eu faço na faculdade”. Obrigada por cada “Bença painho. Deus te abençoe!”.

Apesar de parecer estranho, ao meu “AUmigo” Eddie, por ser a fonte de carinho mais destrambelhada que há. Obrigada por estar disponível nas minhas madrugadas de insônia, sempre disposto a brincar e me fazer esquecer as dificuldades e falta de disposição.

Ao meu segundo pai, amigo e querido orientador Prof. Dr. Pedro José Rolim Neto (ou Pedrinho, carinhosamente). A quem eu devo totalmente minha vida de pesquisadora, parte do meu crescimento pessoal e profissional. Quisera todos os pós-graduandos ter a honra de ter este exemplo de ser humano como orientador. O seu carinho, cuidado e responsabilidade para comigo, serão sempre guardados neste coração que o senhor diz que me falta às vezes (brincadeira!). Obrigada ainda pela oportunidade de agora construir o meu doutorado ao seu lado!

A minha amiga Taysa, por ser meu ombro amigo frente às dificuldades científicas e pessoais. Obrigada por ter esse coração imenso e generoso. Eu não mereço a sua amizade, mas prometo honrá-la com todo meu amor!

Ao meu co-orientador não-oficial, pesquisador incrível, amigo e produtor de memes, Paulo (Paulinho, para mim). Sinto muito tua falta nessa rotina! Obrigada por me escolher para desenvolver este trabalho junto a ti. A tua confiança e horas diversas de descontração fizeram de mim uma pessoa mais leve! “Quêmmilly” te admira sem limites!

Ao meu primeiro aluno de Iniciação Científica (affe, que orgulho!), Lucas. Te admiro desde que nos encontramos na disciplina de Tecnologia Farmacêutica e depois dali, pedi ao professor para que você fosse do meu projeto. Tua inteligência vai te levar muito longe, menino! Obrigada por todo trabalho braçal e intelectual, conte comigo sempre!

Aos meus companheiros de laboratório, pesquisa e amigos queridos: Danda (pelo apoio multidisciplinar a cada vez que eu batia na porta do NCQMC), Laysa (pela divisão de sofrimentos nessa nossa jornada juntas), Adriana (pelas idas ao shopping comer hambúrguer para desestressar), Marcos (minha POC nojenta amigo pessoal, científico e a peste toda), Myla (minha baiana amiga conselheira), Emerson (irmão que eu aperriei demais nas AT e estressei com a compressora nessa etapa final), Victor (meu tradutor oficial e trocador de dicas de doguinhos), Aline (meu sibito sofredor, tu és brilhante e um dia esse sistema do escuro sai!), Alessandra (pelos cosméticos na promoção, dicas pets e afins), Marcelo (pela contribuição valiosa nesse trabalho e pelas inúmeras vezes que te aperriei no WhatsApp), Décio (meu amigo/irmão desde o começo da graduação, que me levanta sempre que quero recuar, que puxa minhas orelhas e que é amado pela minha mãe!) e, não menos importante, aos demais amigos que me acompanham nessa trajetória! O carinho de vocês é importante demais para mim!

Gostaria ainda de explicitar o meu agradecimento, da maior forma possível, aos que estiveram comigo durante o socorro ofertado no meu acidente de trabalho. Aquele foi um momento de muita dor e desespero. Talvez o maior da minha vida até então. Mas anjos foram colocados naquele momento e a estes, minha gratidão jamais será suficiente para vocês: Jenifer (laboratório da professora Elba), Dani (secretaria do DCFar), Seguranças e Recepcionista, Professores Lula, Danilo, Beate, Karina, meus amigos de laboratório Arisa, Stéfanni, Aline, Emerson, Cybelly e Larissa (meu SAMU particular) e a todos que não consigo lembrar a presença. Graças a todos vocês eu não sofri consequências graves e hoje posso finalizar este trabalho vitoriosamente!

À Fabíola Freitas, pelo trabalho construído em parceria na etapa de modelagem molecular.

À família LTM como um todo que, desde 2015, me acolhe no espaço que também é minha casa. A conclusão deste mestrado também é de vocês!

Por fim, agradeço à CAPES e à FACEPE pelo financiamento ofertado para que a execução deste projeto pudesse ser realizada. Ao Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica, principalmente ao secretário Paulo Germano, pela competência e responsabilidade ímpares!

RESUMO

A utilização de Doxiciclina (DOX) associado ao Albendazol (ABZ) e à Ivermectina (IVM) são hoje opções promissoras para tratar a filariose linfática em todos os estágios da doença. O ABZ apresenta baixa biodisponibilidade oral e, neste sentido, uma das propostas deste trabalho foi promover seu incremento de solubilidade a partir da utilização de ciclodextrinas (CD). Estudos de modelagem molecular foram empregados para definir a ciclodextrina ideal e a proporção mais estável de CD:ABZ, do ponto de vista energético. Experimentalmente, foram obtidos sistemas nas proporções de 1:1 e 2:1, a partir de suspensões e malaxagem do carreador e do IFA, sendo utilizadas ainda as metodologias de secagem liofilização e *spray drier*. Seis lotes de *pellets* contendo sistemas de CD e ABZ foram produzidos utilizando a metodologia de extrusão-esferonização e o de melhor *performance* e quantidade foi então inserido na formulação da ADF junto à IVM e à DOX. Os sistemas CD:ABZ foram caracterizados a partir de análises térmicas, espectroscopia de absorção no infravermelho com transformada de Fourier, difratometria de raios-X, doseamento e perfil de dissolução *in vitro*. Os *pellets*, por granulometria em tamizador, doseamento e perfil de dissolução *in vitro*. Já os comprimidos, passaram pelos testes de peso médio, friabilidade, dureza, tempo de desintegração e doseamento por Cromatografia Líquida de Ultra Eficiência. Os estudos *in silico* elegeram a HP β -CD na proporção de 1:1 com o ABZ como sendo a mais adequada para formação de complexo de inclusão estáveis e em segundo lugar, a β -CD. As caracterizações físico-químicas sugeriram que alterações químicas e cristalinas ocorreram na estrutura do ABZ em quase todos os sistemas. Do ponto de vista da dissolução, os sistemas malaxados, foram o que mostraram melhor *performance*, sendo a proporção 1:1 selecionada (de HP β -CD e β -CD) para obtenção dos *pellets*. Dentre os lotes de *pellets*, o de número 6 apresentou a distribuição granulométrica ideal para ser aplicada em comprimidos e apresentaram ainda um perfil de liberação do fármaco superior à forma comercial do ABZ. Os comprimidos obtidos passaram pelos controles de qualidade básicos que revelaram a necessidade de reformulação, uma vez que se mostraram friáveis. A metodologia de doseamento revelou tempos de retenção e picos incoerentes para os fármacos analisados, o que implicou em uma quantificação imprecisa. Tal dado indica que far-se-á necessária a revalidação da metodologia analítica.

Palavras-chave: Filariose Linfática. Albendazol. Ivermectina. Doxiciclina. *Pellets* de Medicamento. Comprimidos.

ABSTRACT

The use of Albendazole (ABZ) associated with doxycycline (DOX) and Ivermectin (IVM) is promising options today for treating lymphatic filariasis at all stages of the disease. ABZ has low oral bioavailability and, in this sense, one of the proposals of this work was to promote its solubility increase through the use of cyclodextrins (CD). Molecular modeling studies were employed to define the optimal cyclodextrin and the most stable CD:ABZ ratio from an energy point of view. Experimentally, 1:1 and 2:1 systems were obtained from carrier and IFA by suspensions and kneading method. Lyophilization and spray drying methodologies were also used. Six batches of pellets containing CD and ABZ systems were produced using the extrusion-spheronization methodology and the best performance and quantity was then inserted into the formulation of fixed dose combination with IVM and DOX. The CD:ABZ systems were characterized by thermal analysis, Fourier transform infrared absorption spectroscopy, X-ray diffraction, assay and dissolution profile in vitro. The pellets, by sieve size, dosing and dissolution profile in vitro. Already the tablets passed the tests of average weight, friability, hardness, disintegration time and dosing by Ultra-efficiency Liquid Chromatography. In silico studies chose HP β -CD in a 1:1 ratio with ABZ as the most suitable for stable inclusion complex formation and secondly, β -CD. The physicochemical characterizations suggested that chemical and crystalline changes occurred in the ABZ structure in almost all systems. From the point of view of dissolution, the kneaded systems showed the best performance, being the selected 1:1 ratio (of HP β -CD and β -CD) to obtain the pellets. Among the lots of pellets, the number 6 presented the ideal particle size distribution to be applied in tablets and also presented a drug release profile superior to the commercial form of ABZ. The tablets obtained passed the basic quality controls which revealed the need for reformulation as they were friable. The dosing methodology revealed incoherent retention times and peaks for the analyzed drugs, which implied an inaccurate quantification. This data indicates that the revalidation of the analytical methodology will be necessary.

Keywords: Lymphatic Filariasis. Albendazole. Ivermectin. Doxycycline. Medicine Pellets. Tablets.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Distribuição das Doenças Negligenciadas no mundo.....	21
Figura 2 -	Ciclo biológico da <i>Wuchereria bancrofti</i>	24
Figura 3 -	Estrutura Química do Albendazol.....	27
Figura 4 -	Estrutura Química da Ivermectina.....	28
Figura 5 -	Estrutura Química (A) e Formato Toroidal (B) da Molécula de α -ciclodextrina.....	31
Figura 6 -	Estrutura Química da β -CD (A) e da HP- β -CD (B).....	33
Figura 7 -	Esquema de um <i>docking</i> molecular.....	34
Figura 8 -	Tipos de formação de <i>pellets</i>	36
Figura 9 -	Mecanismos de formação dos <i>pellets</i>	37
Figura 10 -	Geometrias para o complexos de inclusão β -CD:ABZ, de estequiometria 1:1. (A) visão superior e (B) visão lateral.....	52
Figura 11 -	Geometrias para as orientações I (A) e II (B) do complexo de inclusão HP- β -CD:ABZ, de estequiometria 1:1.....	53
Figura 12 -	Geometrias para as orientações I (A) e II (B) do complexo de inclusão M- β -CD:ABZ, de estequiometria 1:1.....	54
Figura 13 -	Geometrias otimizadas para os complexos de inclusão HP- β -CD:ABZ, de estequiometrias (A) 1:1 e (B) 2:1	55
Figura 14 -	Curvas TG e DSC do ABZ (A), da HP β -CD (B) e da β -CD (C) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (TG: 100 mL.min ⁻¹ ; DSC: 50mL.min ⁻¹), com razão de aquecimento de 20°C.min ⁻¹	57
Figura 15 -	Curvas TG e DSC da mistura física ABZ:H-P β -CD, obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (TG: 100 mL.min ⁻¹ ; DSC: 50mL.min ⁻¹), com razão de aquecimento de 20°C.min ⁻¹	59
Figura 16 -	Curvas TG e DSC dos sistemas malaxados 1:1 (A) e 2:1 (B), obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (TG: 100 mL.min ⁻¹ ; DSC: 50mL.min ⁻¹), com razão de aquecimento de 20°C.min ⁻¹	60
Figura 17 -	Curvas TG e DSC dos sistemas liofilizados 1:1 (A) e 2:1 (B), obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (TG: 100 mL.min ⁻¹ ; DSC: 50mL.min ⁻¹), com razão de aquecimento de 20°C.min ⁻¹	61
Figura 18 -	Curvas TG e DSC dos sistemas nebulizados 1:1 (A) e 2:1 (B), obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (TG: 100 mL.min ⁻¹ ; DSC: 50mL.min ⁻¹), com razão de aquecimento de 20°C.min ⁻¹	61

Figura 19 -	Curvas TG e DSC da β -CD e do sistema malaxado ABZ: β -CD (MX 1_1), obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (TG: 100 mL.min ⁻¹ ; DSC: 50mL.min ⁻¹), com razão de aquecimento de 20°C.min ⁻¹	62
Figura 20 -	Espectro de absorção na região do infravermelho médio do ABZ, da HP β -CD e da β -CD.....	63
Figura 21 -	Espectro de absorção na região do infravermelho médio dos sistemas e mistura física, ABZ e HP β -CD.....	65
Figura 22 -	Espectro comparativo de absorção na região do infravermelho médio do ABZ, β -CD e sistema malaxado ABZ: β -CD (MX 1_1)	66
Figura 23 -	Difratogramas de raios-X do ABZ (A), HP- β -CD (B) e β -CD (C).....	67
Figura 24 -	Difratogramas de raios-X de MF 1:1 (A), MX 1:1 (B) e MX 2:1 (C)...	68
Figura 25 -	Difratogramas de raios-X de LIO 1:1 (A), LIO 2:1 (B), SD 1:1 (C) e SD 2:1 (D).....	69
Figura 26 -	Difratograma de raios-X do malaxado ABZ: β -CD.....	70
Figura 27 -	Histograma de distribuição dos <i>pellets</i> nos tamises com malhas padronizadas.....	72
Figura 28 -	Perfil de dissolução <i>in vitro</i> do ABZ e sistemas contendo ABZ:HP- β -CD e ABZ: β -CD.....	74
Figura 29 -	Perfil de dissolução <i>in vitro</i> do <i>pellets</i> e medicamento comercial de ABZ.....	75
Figura 30 -	Perfil de dissolução <i>in vitro</i> do Albendazol comercial.....	76
Figura 31 -	Região externa dos comprimidos ADF de <i>pellets</i> de ABZ e dos insumos farmacêuticos ativos IVM e DOX... ..	77
Figura 32 -	Região interna dos comprimidos ADF de <i>pellets</i> de ABZ e dos insumos farmacêuticos ativos IVM e DOX.....	78
Figura 33 -	Cromatograma obtido para a separação de DOX, ABZ e IVM.....	81
Figura 34 -	Cromatograma obtido do doseamento de DOX, ABZ e IVM a partir dos comprimidos ADF.....	82

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Regimes Terapêuticos Preconizados pela OMS.....	26
Quadro 2 -	Características básicas de α , β e γ - ciclodextrinas.....	32
Quadro 3 -	Reagentes e Insumos Utilizados na Pesquisa.....	39
Quadro 4 -	Composição dos Lotes de <i>Pellets</i> Propostos.....	44
Quadro 5 -	Composição do lote de comprimidos ADF obtido.....	48
Quadro 6 -	Condições cromatográficas utilizadas na metodologia de quantificação de IFAs das amostras.....	51
Quadro 7 -	Resultado do Doseamento Espectrofotométrico dos Sistemas ABZ:HP β -CD e ABZ: β -CD.....	71
Quadro 8 -	Resultado do Doseamento Espectrofotométrico dos Lotes de <i>Pellets</i> Obtidos.....	71
Quadro 9 -	Resultado do Doseamento por CLUE dos Comprimidos Associação Dose Fixa.....	82

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Determinação do Peso Médio dos Comprimidos Associação Dose Fixa.....	79
Tabela 2 -	Determinação da Dureza dos Comprimidos Associação Dose Fixa.....	80

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

DEC	Dietilcarbamazina
ABZ	Albendazol
IVM	Ivermectina
ADF	Associação Dose Fixa
CD	Ciclodextrina
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
CMC	Celulose Microcristalina
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
TG	Termogravimetria
FT-IR	Infravermelho com Transformada de Fourier
DRX	Difratometria de Raios-X
DoP	Doenças de Pobreza
OMS	Organização Mundial da Saúde
FL	Filariose Linfática
DTN	Doenças Tropicais Negligenciadas
SRNF	Serviço de Referência Nacional em Filariose
MDA	Administração de Droga em Massa
SCB	Sistema de Classificação Biofarmacêutica
TGI	Trato Gastrointestinal
CMC	Celulose Microcristalina
LAC	Lactose
PVP	Polivinilpirrolidona
RPM	Rotações por Minuto
ATR	Reflectância Total Atenuada
HP	Hidroxipropil
UV	Ultravioleta
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
HCl	Ácido Clorídrico
HP- β -CD	Hidroxipropil- β -ciclodextrina

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
mg.kg ⁻¹	Miligramma por quilograma
mg	Miligramma
®	Marca Registrada
g	Gramma
θ	Teta
°C	Graus Celsius
°C.min ⁻¹	Graus Celsius por minuto
µg.mL ⁻¹	Microgramma por mililitro
mmHg	Milímetros de Mercúrio
mL.min ⁻¹	Mililitro por minuto
OH	Hidroxila

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	18
1.1	OBJETIVOS.....	19
1.1.1	Objetivo Geral.....	19
1.1.2	Objetivos Específicos.....	20
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	21
2.1	DOENÇAS NEGLIGENCIADAS.....	21
2.2	FILARIOSE LINFÁTICA.....	22
2.2.1	Dados Epidemiológicos.....	24
2.2.2	Alternativas Terapêuticas e Barreiras Atuais.....	25
2.2.3	Albendazol.....	27
2.2.4	Ivermectina.....	27
2.2.5	Doxiciclina.....	29
2.3	DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO DE MEDICAMENTOS...	30
2.3.1	Incremento de Solubilidade de Fármacos.....	30
2.3.2	Ciclodextrinas.....	31
2.3.3	Estudos <i>in silico</i>	33
2.3.4	<i>Pellets</i>	34
2.3.5	Comprimidos Associação Dose Fixa.....	37
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	39
3.1	MATERIAL.....	39
3.2	MÉTODOS.....	40
3.2.1	Estudos de modelagem molecular.....	40
3.2.2	Obtenção dos sistemas contendo ABZ e CD.....	41
3.2.2.1	Processos de secagem.....	42
3.2.3	Obtenção de <i>pellets</i> contendo o sistema de melhor desempenho da taxa de liberação do ABZ.....	43
3.2.4	Caracterização físico-química dos insumos farmacêuticos, sistemas e <i>pellets</i>	45

3.2.4.1	<i>Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC)</i>	45
3.2.4.2	<i>Termogravimetria (TG)</i>	45
3.2.4.3	<i>Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)</i>	45
3.2.4.4	<i>Difratometria de Raios-X (DRX)</i>	46
3.2.5	Doseamento da concentração de Albendazol nos sistemas e <i>pellets</i> obtidos	46
3.2.6	Determinação granulométrica dos <i>pellets</i> por tamisação	47
3.2.7	Perfil de dissolução <i>in vitro</i>	47
3.2.8	Obtenção de comprimidos associação dose fixa dos <i>pellets</i> de Albendazol e dos IFAs Ivermectina e Doxíciclina	48
3.2.9	Controles de qualidade dos comprimidos associação dose fixa dos <i>pellets</i> de Albendazol e dos IFAs Ivermectina e Doxíciclina	49
3.2.9.1	<i>Peso Médio</i>	49
3.2.9.2	<i>Friabilidade</i>	49
3.2.9.3	<i>Dureza</i>	49
3.2.9.4	<i>Tempo de Desintegração</i>	50
3.2.9.5	<i>Doseamento por Cromatografia Líquida de Ultra Eficiência (CLUE)</i>	50
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	52
4.1	ESTUDOS DE MODELAGEM MOLECULAR.....	52
4.1.2	<i>Docking</i> molecular	52
4.1.2.1	<i>Complexos com β-ciclodextrina</i>	52
4.1.2.2	<i>Complexos com HP-β-ciclodextrina</i>	53
4.1.2.3	<i>Complexos com M-β-ciclodextrina</i>	53
4.1.3	Cálculos semi-empíricos	54
4.2	CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DOS INSUMOS FARMACÊUTICOS, SISTEMAS E <i>PELLETS</i>	56
4.2.1	Caracterização Termoanalítica dos Insumos Farmacêuticos (ABZ, HP-β-CD e β-CD)	56
4.2.2	Caracterização Espectroscópica na Região do Infravermelho Médio com Transformada de Fourier (FTIR)	62
4.2.3	Difratometria de Raios-X (DRX)	66

4.2.4	Doseamento da concentração de Albendazol nos sistemas e <i>pellets</i> obtidos.....	70
4.2.5	Determinação granulométrica dos <i>pellets</i> por tamisação.....	72
4.2.6	Perfil de dissolução <i>in vitro</i>	73
4.3	COMPRIMIDOS ASSOCIAÇÃO DOSE FIXA DE <i>PELLETS</i> DE ALBENDAZOL E OS INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS IVERMECTINA E DOXICICLINA E SEUS RESPECTIVOS CONTROLES DE QUALIDADE.....	77
4.3.1	<i>Peso médio</i>	79
4.3.2	<i>Friabilidade</i>	79
4.3.3	<i>Dureza</i>	80
4.3.4	<i>Tempo de desintegração</i>	81
4.3.5	<i>Doseamento por Cromatografia Líquida de Ultra Eficiência (CLUE)</i>	81
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	84
6	PERSPECTIVAS FUTURAS.....	85
	REFERÊNCIAS.....	86

1 INTRODUÇÃO

A filariose linfática é uma parasitose causada pelo nematelminto *Wuchereria bancrofti*, tendo como vetores os mosquitos dos gêneros *Aedes* (em ilhas do Pacífico), *Anopheles* (áreas rurais da África) e *Culex* (Ásia e Américas), sendo considerada uma doença incapacitante, que acomete mais de 100 milhões de pessoas no mundo (BRADY, 2014). A OMS estima ainda que 947 milhões de pessoas distribuídas em 54 países residem em regiões de risco de contrair a enfermidade (WHO, 2017). No caso do Brasil, estima-se que 3 milhões de pessoas vivem em áreas de risco e que 49 mil estão infectadas, sendo chamada a atenção para o estado de Pernambuco, que detém a maior área de transmissibilidade da doença no país (ALENCAR et al., 2016).

O tratamento desta patologia atualmente segue protocolos da Organização Mundial da Saúde, que preconiza a utilização da Dietilcarbamazina (DEC) como medicamento de primeira escolha. Contudo, esta terapia medicamentosa apresenta limitações quanto ao público infantil, gestante e que apresentem comorbidades como a oncocercose (LOURENS; FERRELL, 2019). Outras opções incluem a administração de Albendazol (ABZ) junto com Ivermectina (IVM), mas ainda assim, limitações são descritas, sendo uma delas a eficácia terapêutica no estado crônico da doença. Diante disso, estudos clínicos diversos vêm sendo realizados há alguns anos, buscando aperfeiçoar uma terapia que contemple todas as fases da doença. A utilização do antibiótico Doxíciclina associado ao ABZ e à IVM são hoje opções promissoras para combater tanto as formas jovens (microfilárias), quanto adultas (macrofilárias) do parasita (ALBERS et al., 2012; MAND et al., 2012). Todavia, ainda não existem hoje na indústria farmacêutica formulações que contenham os três insumos ativos em uma mesma preparação.

O ABZ é um fármaco que apresenta baixa biodisponibilidade oral (ONYEKA; IFEOMA, 2017), uma vez que somente uma pequena quantidade do que é administrado consegue ser absorvida, devido a sua baixa solubilidade aquosa. Em meio a este impasse farmacocinético, para que a eficácia farmacológica seja otimizada, a tecnologia farmacêutica lança mão de diversas estratégias que modifiquem propriedades físico-químicas da estrutura do Albendazol, viabilizando, então, a sua solubilização eficaz nos fluidos biológicos.

A literatura traz consigo relatos diversos de alternativas tecnológicas que podem ser úteis para incremento da solubilidade deste fármaco, sendo a utilização de ciclodextrinas uma alternativa que apresenta resultados bastante satisfatórios quando analisados os perfis de

dissolução do fármaco isolado e em contato com as CD em meios aquosos. As ciclodextrinas modificadas quimicamente apresentam, ainda, melhores propriedades solubilizantes, como é o caso da Hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β -CD), que em relação à CD natural que a origina (β -ciclodextrina) tem uma solubilidade de mais de 60% em meios aquosos (WEI et al., 2017).

A modelagem molecular é hoje uma das ferramentas mais importantes quando se trata de elaboração de complexos de inclusão com fármacos e ciclodextrinas. Nesta abordagem, seu papel é de elucidar as interações intermoleculares que tornam um complexo estável, bem como calcular a energia de interação que propicia a formação dos mesmos (XAVIER-JÚNIOR et al., 2019b).

Formas farmacêuticas orais apresentam vantagens diversas que permeiam desde a estabilidade do insumo farmacêutico ativo à uniformidade e garantia da dose posológica. Sistemas granulados são uma opção bastante eficiente em relação ao emprego de pós para veiculação de fármacos, uma vez que previnem a segregação dos constituintes de uma mistura, melhora as características de compactação, menor teor higroscópico, etc. Além dos grânulos clássicos conhecidos na farmacotecnica, os *pellets* são apresentações farmacêuticas que compreendem além das propriedades destes primeiros, outras como melhor fluxo e menor propensão à friabilidade, maior uniformidade no tamanho das partículas e facilidade para recobrimento, uma vez que detém alta reprodutibilidade e área superficial constante (THOMMES; KLEINEBUDDE, 2017).

Diante da necessidade de atender às disparidades de inovação terapêutica no cenário das doenças negligenciadas, o presente trabalho tem o objetivo de otimizar as características de solubilidade do Albendazol, obtendo *pellets* a partir de sistemas contendo ABZ, HP β -CD e β -CD, e desenvolver um novo medicamento do tipo associação dose fixa com os IFAs Ivermectina e Doxiciclina, aplicando ferramentas de experimentos *in silico*, *in vitro* e de delineamento de formulações sólidas.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 OBJETIVO GERAL

Obter comprimidos associação dose fixa de Albendazol, Ivermectina e Doxiciclina a partir de *pellets* contendo sistemas com ABZ e ciclodextrinas.

1.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar estudos de modelagem molecular para determinar a ciclodextrina ideal, bem como a melhor proporção entre carreador:fármaco para obtenção dos sistemas;
- Caracterizar propriedades físicas e físico-químicas do ABZ e das ciclodextrinas selecionadas, empregando calorimetria exploratória diferencial (DSC), termogravimetria (TG), espectroscopia de infravermelho (FT-IR), difração de raios X (DRX);
- Obter sistemas contendo CD:ABZ através de suspensões, malaxagem e mistura física;
- Empregar as técnicas de liofilização e *spray drier* para secagem dos sistemas obtidos por suspensão;
- Avaliar as características físico-químicas dos sistemas obtidos utilizando calorimetria exploratória diferencial (DSC), termogravimetria (TG), espectroscopia de infravermelho (FT-IR), difração de raios X (DRX);
- Quantificar o teor de fármaco dentro de cada sistema;
- Realizar perfil de dissolução *in vitro* dos sistemas;
- Obter *pellets* a partir do sistema de melhor desempenho;
- Realizar os controles físico-químicos dos *pellets* obtidos, selecionando o melhor lote;
- Obter comprimidos associação dose fixa dos *pellets* de ABZ com Ivermectina e Doxiciclina a partir de uma formulação pré-existente;
- Realizar os controles de qualidade básicos dos comprimidos a partir de metodologias da Farmacopeia Brasileira (5ª ed.);
- Quantificar o teor dos IFAs na formulação por Cromatografia Líquida de Ultra Eficiência (CLUE).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 DOENÇAS NEGLIGENCIADAS

De acordo com o Programa Especial para Pesquisa e Treinamento em Doenças Tropicais, as chamadas “doenças de pobreza” (DoP) são categorizadas em dois tipos: as três grandes DoP (malária, HIV/AIDS e tuberculose) e as doenças tropicais negligenciadas. Estes dois grandes grupos de doenças diferem entre si pelo grau de investimentos dedicados às suas erradicações, onde o primeiro conjunto recebeu/recebe uma atenção considerável da comunidade científica, enquanto que as tropicais negligenciadas, por afetarem populações de pouca visibilidade e voz política, acabam discriminadas (ISLAN *et al.*, 2017).

Para que uma patologia seja considerada uma DoP, três fatores são levados em consideração: ela precisa afetar pessoas de países com baixa renda (figura 1); há uma necessidade de desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas porque as existentes são insuficientes; e a alocação de bens e serviços não são suficientes (WHO, 2010).

Figura 1 - Distribuição das Doenças Negligenciadas no mundo



Fonte: MUNIZ, 2018

Entre as décadas de 70 e 90, somente 10 medicamentos foram registrados ao redor do mundo destinados ao tratamento das doenças negligenciadas, dentre eles estavam o Benznidazol, o Praziquantel, a Ivermectina e o Albendazol. Todos estes mesmos fármacos hoje ainda estão em uso, mesmo com quase 50 anos de desenvolvimento, ilustrando que o

arsenal terapêutico para as classes de doenças para as quais se destinam, não parece evoluir, mesmo diante dos avanços da química fina, fitoterapia e etc (ISLAN et al., 2017).

Este grupo de doenças detém menos de 10% dos investimentos voltados para pesquisa e desenvolvimento dentro da indústria farmacêutica mundial (ANDRADE; ROCHA; ROCHA, 2015). Esta instituição (manufatura farmacêutica) destina sua atenção principalmente a patologias como diabetes e hipertensão, sendo que estas, coincidentemente, atingem em torno de apenas 10% da população global, contrastando com números na ordem dos milhões, que revelam os acometidos por doenças relacionadas às precárias condições de vida (PAIVA, 2011). Dados mais recentes revelam que entre 2012 e 2018, 256 novos fármacos foram lançados no mercado, mas somente 8 (o que represente 3,1%) eram destinados às DoP, particularmente à malária e tuberculose, confirmando o mínimo ou inexistente investimento para as doenças tropicais negligenciadas (FAPESP, 2019).

Diante de cenários como este, a OMS estabeleceu que até 2030 devam ser extintas as epidemias de doenças negligenciadas, todavia, em meio à realidade sob a qual as pesquisas desta área estão inseridas, muito deverá ser feito para alcance deste objetivo.

2.2 FILARIOSE LINFÁTICA

Considerada mundialmente como um problema de saúde pública, a filariose é uma infecção parasitária que pode gerar lesões linfáticas e sequelas irreversíveis. Sua predominância está em áreas de baixo nível social e aproximadamente 15 a 20% dos indivíduos assintomáticos acometidos podem evoluir o estágio da doença. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que 120 milhões de pessoas estão infectadas e dentre elas, 40 milhões manifestam a doença de forma sintomática (ICHIMORI et al., 2014; LOURENS; FERRELL, 2019). Apontada como uma das mais antigas e debilitantes Doenças Tropicais Negligenciadas (DTN), a filariose linfática pode ser ocasionada através de 3 espécies de parasitas filariais (*Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* e *B. timori*), dentre elas, apenas a *W. bancrofti* é encontrada no Brasil, sendo responsável por 90% dos casos no mundo e sua transmissão ocorre através do mosquito *Culex quinquefasciatus*. Esta doença gera a segunda principal causa de incapacidade crônica, acarretando em aproximadamente 15 milhões de pessoas apresentando linfedema (elefantíase) e 25 milhões de homens com edema urogenital, ao redor do mundo (WHO, 2016).

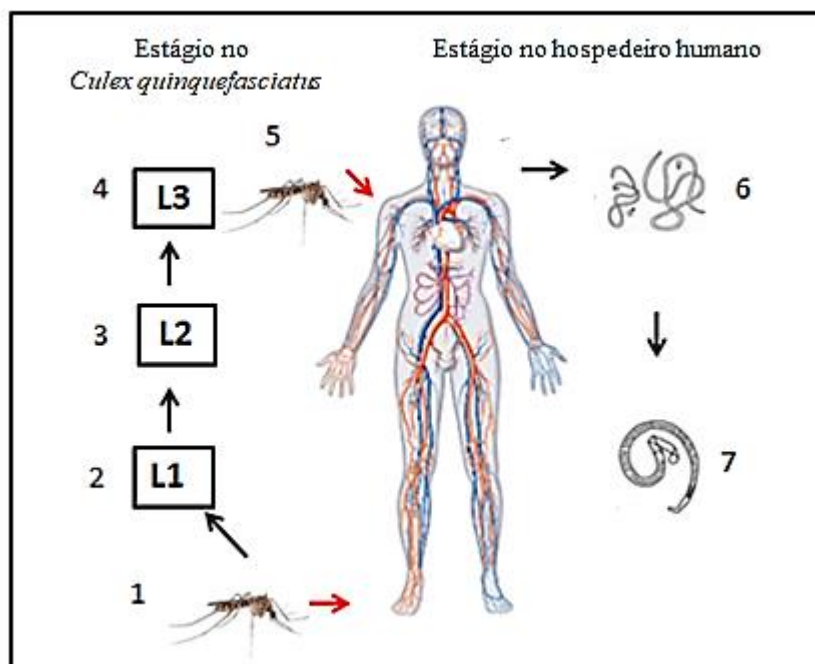
Nas regiões em que essa doença é caracterizada como endêmica, a prevalência de infecção é contínua. Uma das principais causas é devido ao rápido crescimento das áreas urbanas, favorecendo a multiplicação dos focos dos mosquitos transmissores (SILVÉRIO; URBINATTI, 2011).

Esta doença acomete as populações submetidas às precárias condições de vida na sociedade: precariedade de saneamento básico e tratamento de água (SILUMBWE et al., 2017). Um estudo realizado em 2018, em Conakry, capital da República da Guiné, por exemplo, mostrou o impacto socioeconômico que a elefantíase ocasiona. Foi constatado que pelo menos 73% dos pacientes estavam desempregados e que 21% foram forçados a procurar outro emprego, devido a problemas relacionados à incapacidade de se mover (KOUASSI et al., 2018).

Uma revisão sistemática realizada por Silumbwe e colaboradores (2017), documentou aspectos que facilitam e dificultam a implementação de administração de droga em massa para a filariose linfática. Os principais fatores que facilitam são: conscientização por meio de programas inovadores de educação de saúde, criação de programas de gestão de morbidade, motivação de distribuidores comunitários de drogas, por meio de incentivo e treinamento. Alguns dos fatores dificultadores são: atrasos no fornecimento de medicamentos, estratégias inadequadas de distribuição de medicamentos, números limitados de distribuidores de medicamentos.

O ciclo de transmissão da doença se inicia quando ao picar pessoas infectadas, o mosquito *Culex quinquefasciatus* (fêmea) ingere as microfilárias. Essas microfilárias passam por processos de transformação, transformando-se em larvas Salsichoides ou L1. Aproximadamente de 6 a 10 dias ocorre a segunda transformação, originando a larva L2 e de 10 a 15 dias após, sofre a terceira transformação, a qual se torna em larva infectante L3. Quando o inseto realiza um novo repasto sanguíneo, as larvas infectantes L3, acometem o novo hospedeiro, devido à picada do mosquito. Após penetrarem a pele do hospedeiro, migram para os vasos linfáticos e, entre 7 a 9 meses após, transformam-se em vermes adultos, com as fêmeas produzindo as primeiras microfilárias que migram para o sangue periférico do hospedeiro humano (BRASIL, 2009).

Figura 2 - Ciclo biológico da *Wuchereria bancrofti*



Fonte: autoria própria

2.2.1 Dados Epidemiológicos

No Brasil, a filariose linfática era encontrada em maior prevalência nos estados de Alagoas e Pará, mas na atualidade, a Região Metropolitana do Recife-PE é o principal foco da doença no território brasileiro (SOUSA, 2014).

Uma pesquisa realizada por Souza (2014) fez uso de um estudo transversal descritivo, observacional, tendo uma população constituída por 1.109 pacientes atendidos no ambulatório do Serviço de Referência Nacional em Filariose (SRNF), do Centro de Pesquisa do Aggeu Magalhães, em Recife-PE. Como resultados, foi observado que, destes, 972 (87,6%) chegaram até o serviço por encaminhamento médico. Do total de indivíduos examinados, 947 (85,4%) eram oriundos da Região Metropolitana do Recife. A análise estratificada deste grupo permitiu identificar o município de Jaboatão dos Guararapes como a área de maior frequência de indivíduos infectados (43,9%), seguido por Recife (37,8%) e Olinda (11,6%). Neste grupo, 55% (610/1.109) dos pacientes atendidos foram diagnosticados positivos segundo pelo menos um dos métodos diagnósticos empregados para avaliação. Apenas 15,2% (168/1.109) deles relataram ter recebido tratamento prévio para filariose. Em relação ao gênero, 37,2% (412/1.109) eram do feminino e 62,8% (697/1.109) do masculino. A idade para ambos os gêneros variou de 1 a 83 anos, apresentando uma média de $32 \pm 10,25$ anos.

Quanto ao questionamento referente ao uso de pelo menos uma medida profilática, apenas 31,8% (353/1.109) desses indivíduos tinham essa informação registrada e dos 353 indivíduos que responderam sim para profilaxia, obteve-se um percentual de 69,4% (245) de casos positivos. As medidas profiláticas mais referidas foram ventilador (13,4%), mosquiteiro (7,8%), inseticida (6,0%) e lençol (4,6%).

Em 2012, estimou-se que 120 milhões de pessoas em 73 países estariam infectadas, e 1,4 bilhões viviam em áreas endêmicas. Dentre os 73 países, 56 começaram a implementar a administração de droga em massa (MDA) visando interromper a transmissão. Dentre os 56 países, 13 passaram a para a fase de vigilância pós-MDA. Entre os anos de 2000 a 2012, foram entregues medicamentos a uma população alvo, de 984 milhões de pessoas (WHO, 2013).

2.2.2 Alternativas Terapêuticas e Barreiras Atuais

O tratamento dos indivíduos portadores de filariose linfática se dá em consonância com os aspectos clínicos de cada paciente, uma vez que estes podem apresentar infecção assintomática ou a forma crônica da doença – com ou sem infecção ativa. Para este último grupo (sem infecção ativa) não há, infelizmente, até o presente momento uma conduta terapêutica específica antifilarial. Nos casos em que há detecção do parasita, por sua vez, a droga de escolha hoje dentro da prática clínica é a Dietilcarbamazina (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

A dietilcarbamazina (DEC) é um fármaco filaricida descoberto na década de 40, mas que atualmente apresenta um modo de ação considerado controverso. O que se tem convicção é de que a DEC atua sobre as formas jovens do parasita (microfilárias), gerando efeitos que culminam na apoptose celular destes indivíduos (PEIXOTO; SILVA, 2014). Ainda que apresente boa ação farmacológica frente as microfilárias características da doença, este fármaco tem a limitação de não atuar sobre os vermes adultos (macrofilárias) que se alojam nos vasos linfáticos do hospedeiro nas fases crônicas da doença (RANG et al., 2012). Além disso, o uso desse fármaco não é recomendado para alguns grupos de pacientes: indivíduos que possuam a oncocercose como comorbidade (devido aos efeitos colaterais provocados (inflamações geradas pela morte dos vermes oculares e/ou subcutâneos), gestantes e crianças com idade inferior a dois anos (LOURENS; FERRELL, 2019).

Para os casos de restrições como estas, a terapia indicada costuma ser uma administração simultânea de Albendazol (400 mg) e Ivermectina (150 µg/kg), em dose única, onde o primeiro apresenta atividade relevante sobre as formas adultas do parasita e a segunda, atua de sobre as formas jovens ou microfilárias (BRUNTON, 2012). A seguir, o quadro 1 ilustra ainda as possíveis combinações medicamentosas disponíveis hoje, mediante protocolos da Organização Mundial da Saúde, para tratamento da filariose linfática.

Quadro 1 - Regimes Terapêuticos Preconizados pela OMS

Fármacos	Frequência de administração	População elegível ao uso	Contraindicações
Dietilcarbamazina e Albendazol	Anualmente	População sob risco de transmissão da filariose	Co-infecção com oncocercose e loíase; gestantes, crianças < 2 anos.
Ivermectina e Albendazol	Anualmente	População sob risco de transmissão da filariose e presença de oncocercose	Co-infecção com loíase; gestantes e crianças com peso < 15 kg
Albendazol	Anualmente ou duas vezes ao ano	População sob risco de transmissão da filariose e presença de loíase	Gestantes até o primeiro trimestre de gravidez; crianças < 2 anos; histórico de neurocisticercose

Fonte: Adaptado de LOURENS; FERRELL, 2019

Há mais de uma década, estudos clínicos realizados em alguns lugares do mundo vêm trazendo uma nova tendência terapêutica que supre importantes contraindicações como as que foram supracitadas na tabela, como a existência de co-infecção no hospedeiro humano. Tal condição não é um fator limitante quando se propõe o uso simultâneo do Albendazol e da Ivermectina (já conhecidos nos protocolos tradicionais) com a Doxíciclina, uma substância antibiótica que apresenta ação macrofilaricida por atuar frente a um micro-organismo (*Wolbachia simbiotes*) que vive em simbiose com a *Wuchereria bancrofti*, no hospedeiro

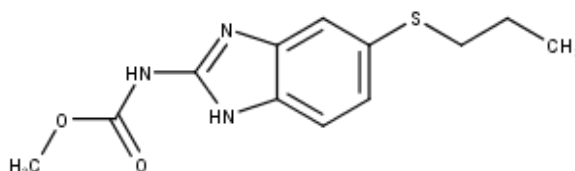
(ALBERS et al., 2012; MAND et al., 2012; TAYLOR et al., 2005; TURNER, J. D. et al., 2006; TURNER, JOSEPH D. et al., 2010).

2.2.3 Albendazol

O Albendazol (ABZ) é considerado um medicamento anti-helmíntico de amplo espectro tanto na medicina humana e veterinária, em detrimento do seu baixo custo e boa tolerância farmacológica (CALVO et al., 2016) Sua ação farmacológica se dá pela inibição do processo de polimerização da tubulina dos parasitas. Tal efeito desencadeia prejuízos na captação de glicose, posterior diminuição das reservas de glicogênio e consequente redução de ATP, que culmina então na morte do parasita (ABIDI et al., 2018).

Quimicamente, o ABZ é denominado metil[5-(propiltiol)-H-benzimidazol-2il]carbamato (JOUDIEH et al., 2009) e em detrimento de sua estrutura química (Figura 3), dotada de grupamentos hidrofóbicos, sua solubilidade aquosa é muito baixa. Tal solubilidade é pH dependente, variando entre, 376 mg.mL^{-1} (em pH = 1,2) e $0,016 \text{ mg.mL}^{-1}$ (em pH = 6,0). Em se tratando de sua lipossolubilidade, o coeficiente de partição octanol/água do ABZ (LogP) é considerado alto ($\text{LogP} > 1,72$) de acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica, tendo um valor de 3,83 (FÜLÖP et al., 2018).

Figura 3 – Estrutura Química do Albendazol



Fonte: dados da pesquisa

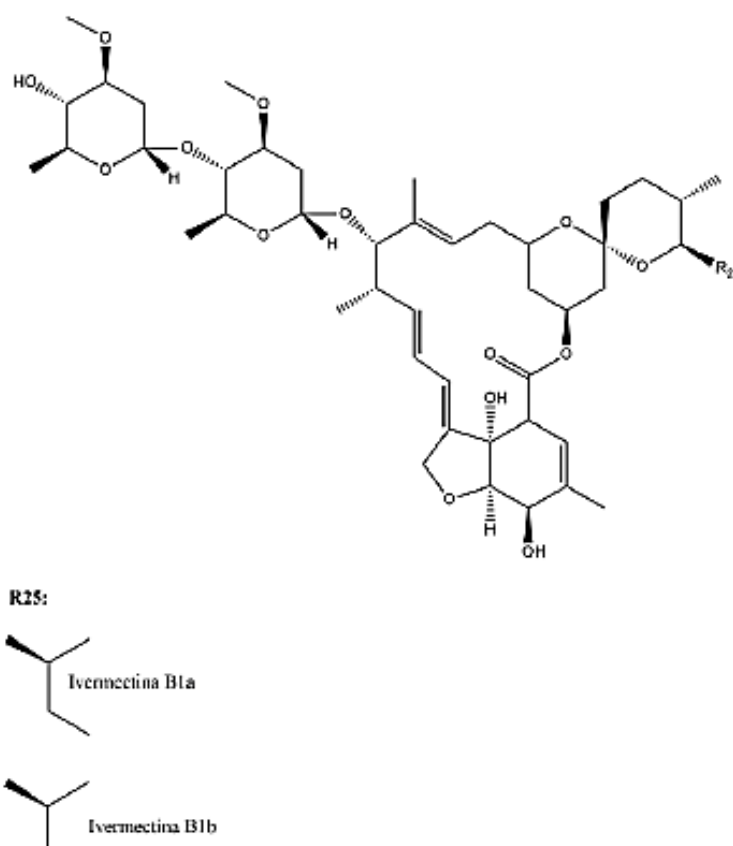
Ainda do ponto de vista biofarmacêutico, este fármaco está compreendido na classe II do sistema de classificação que agrupa substâncias de interesse farmacológico de acordo com a solubilidade e permeabilidade das mesmas no organismo humano (apresentando neste caso, baixa solubilidade e alta permeabilidade), antecipando o impacto direto que estas propriedades têm sobre a biodisponibilidade oral (ONYEKA; IFEOMA, 2017; PRIOTTI et al., 2017). Após a administração oral, o ABZ sofre rápida oxidação pelas enzimas microsossomais hepáticas e transforma-se no metabólito sulfóxido de Albendazol, responsável tanto por efeitos farmacológicos frente a parasitas, quanto tóxicos (RATHOD et al., 2016).

Outro fator importante acerca da biodisponibilidade do Albendazol é que a incompleta e variável distribuição no organismo pode ainda desencadear resistência frente aos parasitas, além de implicar em ineficácia clínica (PACHECO et al., 2018). Devido ao extenso metabolismo que sofre, as concentrações plasmáticas de ABZ são muito baixas. Estima-se, ainda, que menos de 5% do que é administrado de Albendazol, seja absorvido pelo trato gastrointestinal (STEPNIAK et al., 2017), fazendo com que estudos de melhoramento de suas propriedades físico-químico sejam incentivados.

2.2.4 Ivermectina

Derivado semissintético da classe das avermectinas (compostos oriundos da *Streptomyces avermitilis*), a Ivermectina (IVM) constitui uma macromolécula formada pela mistura sólida de duas isoformas (90% de 22,23-di-hidroavermectina – B1a e 10% de 22,23-di-hidroavermectina – B1b, aproximadamente), como pode ser visto na figura 4 (LI; ZHOU; ZHANG, 2015).

Figura 4 – Estrutura Química da Ivermectina



Fonte: SILVA, 2019

Sob condições ambientes, a IVM apresenta-se como um pó branco e cristalino e, dentre as características físico-químicas de relevância para a molécula, podemos citar sua baixíssima solubilidade em água, solubilidade em metanol, temperatura de fusão entre 155°C e 157°C, coeficiente de partição octanol-água (LogP) de 5,83 e pKa de 12,47 e comportamento de ácido fraco (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2007; BRITISH PHARMACOPEIA, 2009).

Terapeuticamente, a IVM é utilizada para tratar infecções helmínticas diversas, sendo administrada oralmente em seres humanos. Sua meia-vida de eliminação plasmática é de aproximadamente 6 horas e a excreção se dá pelas vias intestinais, em sua maioria. O efeito farmacológico exercido pela IVM se dá pela paralisia nos parasitas alvos, mediada pelo GABA (ácido gama-aminobutírico), desencadeando a morte dos indivíduos. Há um bom tempo este fármaco é recomendado por protocolos da Organização Mundial da Saúde, para tratamento em massa da filariose linfática, em associação com o ABZ, exercendo ação frente aos vermes adultos, basicamente (quadro 1 – seção 2.2.2) (KATZUNG, 2010).

2.2.5 Doxiciclina

A Doxiciclina (DOX) é um antibiótico da classe das tetraciclina e tem a seguinte fórmula química: $C_{46}H_{58}Cl_2N_4O_{18}$. O hclato de Doxiciclina é a forma mais amplamente utilizada na terapêutica, em detrimento de sua maior disponibilidade. Apresenta-se sob a forma de um pó amarelo e cristalino, com ponto de fusão em 201°C, baixa solubilidade em água ($0,2 \text{ mg.mL}^{-1}$), solúvel em metanol, com comportamento de ácido fraco e 3 valores distintos de pKa (3.02, 7.97 e 9.15) (LEGENDRE et al., 2012; UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2007; BRITISH PHARMACOPEIA, 2009).

O mecanismo de ação da DOX como substância antibiótica se dá pela inibição da síntese de proteínas bacterianas via porção 30S dos ribossomos. Sua meia-vida de eliminação plasmática está compreendida entre 12 e 24 horas, sendo a eliminação pelas vias renais e intestinais (KATZUNG, 2010).

No caso da filariose linfática, o uso da DOX é empregado visando sua ação sobre uma bactéria que vive em simbiose com o parasita em sua forma adulta, a *Wolbachia endosymbionts*, que contribui para a transformação das larvas, fertilidade do verme feminino adulto e sobrevivência da forma adulta de *Wuchereria bancrofti* no organismo. Desta forma,

há impedimento da procriação dos vermes, morte das larvas e também das formas adultas (KRAMER et al., 2018).

2.3 DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO DE MEDICAMENTOS

Para que um fármaco possa ser administrado em um organismo humano, faz-se necessária a sua veiculação em um veículo capaz de protegê-lo contra reações de degradação, fornecer mecanismos necessários a sua solubilização e liberação adequadas, bem como proteger o paciente de possíveis efeitos indesejáveis. Desta maneira, a Tecnologia Farmacêutica atua na efetivação destas necessidades.

2.3.1 Incremento de solubilidade de fármacos

A biodisponibilidade diminuta de insumos farmacêuticos ativos é um dos maiores desafios na área de desenvolvimento de medicamentos a serem administrados por via oral. As limitações que impactam a biodisponibilidade podem ocorrer desde a liberação do fármaco até a sua absorção no trato gastrointestinal (JANSKÁ *et al.*, 2019).

A solubilidade aquosa de muitos fármacos acarreta em desafios técnicos quando se pretende desenvolver formas farmacêuticas a serem administradas pela via supracitada (SUN; LEE, 2015). Para que sejam absorvidas concentrações desejáveis de um fármaco no organismo, faz-se necessário que as moléculas ativas apresentem solubilidade em meio aquoso, uma vez que esta é uma característica dos fluidos biológicos que compõem o trato gastrointestinal. De acordo com o SCB, mais de 40% dos fármacos estão enquadrados na classe II deste sistema e classe IV, apresentando baixa solubilidade/alta permeabilidade e baixa solubilidade/baixa permeabilidade, respectivamente (TAO; CHOW; ZHENG, 2019).

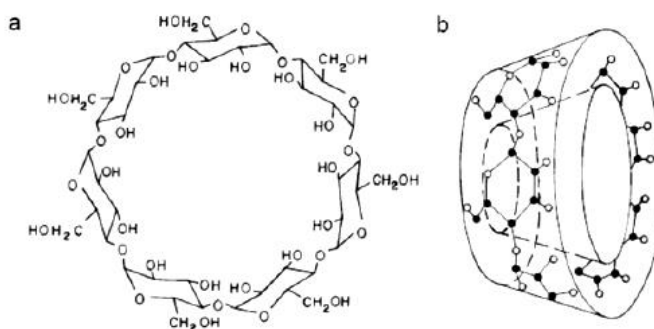
A tecnologia farmacêutica vem desde muito tempo fornecendo abordagens para a melhoria dessa característica. Vários métodos podem ser aplicados para aumentar a solubilidade de um fármaco, sendo os compostos de classe II os que apresentam maiores relatos de tais estratégias. Algumas destas têm o objetivo de melhorar a solubilidade no TGI, enquanto outras são focadas em manter o insumo ativo num estado de supersaturação, para que ele possa estar disponível em quantidades superiores em relação a sua solubilidade de equilíbrio, durante determinado intervalo de tempo (FORNELLS et al., 2018). Dentre estas propostas tecnológicas para se incrementar a solubilidade aquosa destes compostos, algumas alternativas bem descritas pelos tecnologistas são, por exemplo, a formação de complexos de

inclusão com ciclodextrinas, conjugação com dendrímeros, formação de sais e obtenção de dispersões sólidas (TAO; CHOW; ZHENG, 2019).

2.3.2 Ciclodextrinas

As ciclodextrinas são moléculas oriundas da degradação enzimática do amido através da ciclomaltodextrina glucanotransferase (SIKDER et al., 2019). Elas compõem a família dos oligossacarídeos cíclicos, contendo uma superfície externa hidrofílica e uma cavidade central com propriedades lipofílicas (MORIWAKI et al., 2008; SINGH et al., 2017), como visto na Figura 5. Tais características fazem com que estes materiais sejam utilizados como carreadores para fármacos com problemas de solubilidade nos fluidos biológicos, constituindo os chamados complexos de inclusão (HEYDARI; MOHAMMADZADE KAKHKI, 2017; SINGH et al., 2017).

Figura 5 - Estrutura Química (A) e Formato Toroidal (B) da Molécula de α -Ciclodextrina



Fonte: CHALLA et al., 2005

A formação de um complexo de inclusão entre ciclodextrina e uma molécula hospedeira (*host:guest*) se dá através de interações eletrostáticas e ligações químicas não covalentes, como as ligações de hidrogênio e forças de Van der Waals. As propriedades físico-químicas do complexo diferem das moléculas analisadas isoladamente, onde é comum diagnosticar-se que há uma maior estabilidade energética quando a molécula de interesse (fármacos, no caso da tecnologia farmacêutica) está encapsulada em sua hospedeira (ciclodextrina) (SHELLEY; BABU, 2018).

Existem 3 tipos de ciclodextrinas naturais, de modo que a diferença entre elas se dá no número de unidades glicosídicas unidas através de ligações do tipo α -1,4 (α -CDS: 6 unidades,

β -CDS: 7 unidades e γ -CDS: 8 unidades) e na solubilidade intrínseca de cada molécula (JOUDIEH et al., 2008), como mostra o quadro 2.

Quadro 2 - Características básicas de α , β e γ - ciclodextrinas

Tipo de CD	Diâmetro da Caverna (Å)	Massa Molar (g.mol ⁻¹)	Solubilidade (g.100 mL ⁻¹)
α -CD	4,7 – 5,3	972	14,5
β -CD	6 – 6,5	1135	1,85
γ -CD	7,5 – 8,3	1297	23,2

Fonte: Adaptado de CHALLA et al., 2005

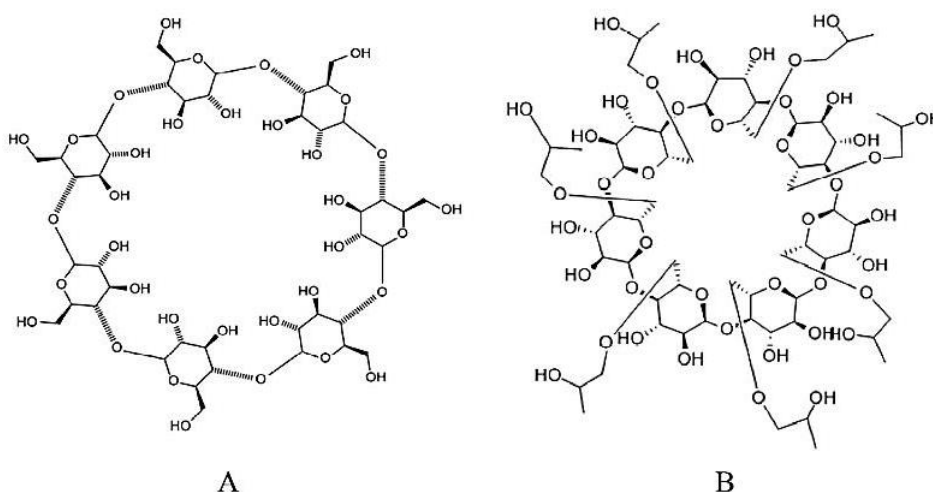
Particularmente, a β -ciclodextrina é a mais utilizada dentro da rotina farmacêutica em detrimento de seu baixo custo. Todavia, a sua baixa solubilidade aquosa ($\leq 2\%$) e sua toxicidade acabam limitando sua eficiência enquanto agente solubilizante e segurança do ponto de vista clínico (WEI et al., 2017).

Diante das limitações que as ciclodextrinas naturais costumam apresentar, diversas modificações químicas em suas estruturas são descritas na literatura. Cada grupamento hidroxila (OH) da estrutura apresenta uma reatividade química distinta, onde a substituição destas pode produzir um importante aumento na solubilidade em detrimento da diminuição do estado cristalino da molécula de CD. Além disso, tais substituições podem ainda ser úteis no que diz respeito à diminuição de danos renais, como os relatados para as ciclodextrinas naturais (GARCÍA et al., 2014; GUEDES et al., 2011; MORIWAKI et al., 2008). Estas modificações ocorrem basicamente nos grupos OH primários e/ou secundários (GUEDES et al., 2011), pela ligação de diferentes grupos funcionais.

A HP- β -CD é um exemplo de que a adição de grupamentos químicos confere uma maior flexibilidade aos grupamentos OH da parte externa das CD, prolongam o espaço hidrofóbico da caverna, aumenta a formação de ligações de hidrogênio entre o fármaco complexado e a CD, refletindo também no aumento da estabilidade do complexo de inclusão formado (GUEDES et al., 2011; MORIWAKI et al., 2008). Uma vez tomada pelos grupamentos que formam a HP β -CD (figura 6), a β -CD passa então a assumir propriedades muito superiores, como aumento da solubilidade aquosa ($> 60\%$) e diminuição da toxicidade associada, ganhando mais espaço nas aplicações farmacêuticas (WEI et al., 2017). A solubilidade dos fármacos complexados com ciclodextrinas depende, portanto, do tipo de CD empregada. Quanto maior for o grau de substituição de grupamentos químicos nestas

estruturas glicosiladas, maior é a solubilidade concedida (GARCÍA et al., 2014; MORIWAKI et al., 2008).

Figura 6 - Estrutura Química da β -CD (A) e da HP β -CD (B)



Fonte: LOH; TAN; PEH, 2016

As ciclodextrinas modificadas possuem um grau de segurança considerável para serem administradas por via oral, uma vez que não sofrem processos de absorção no organismo humano e tão logo são eliminadas pelas fezes. O percentual mínimo que é absorvido destes materiais são metabolizados por vias renais e, portanto, eliminados na urina. Após 6-12 horas, é possível de se quantificar toda a dose de ciclodextrina que tenha sido administrada por vias parenterais, por exemplo, mostrando que a mesma não exerce ações farmacodinâmicas (SHELLEY; BABU, 2018).

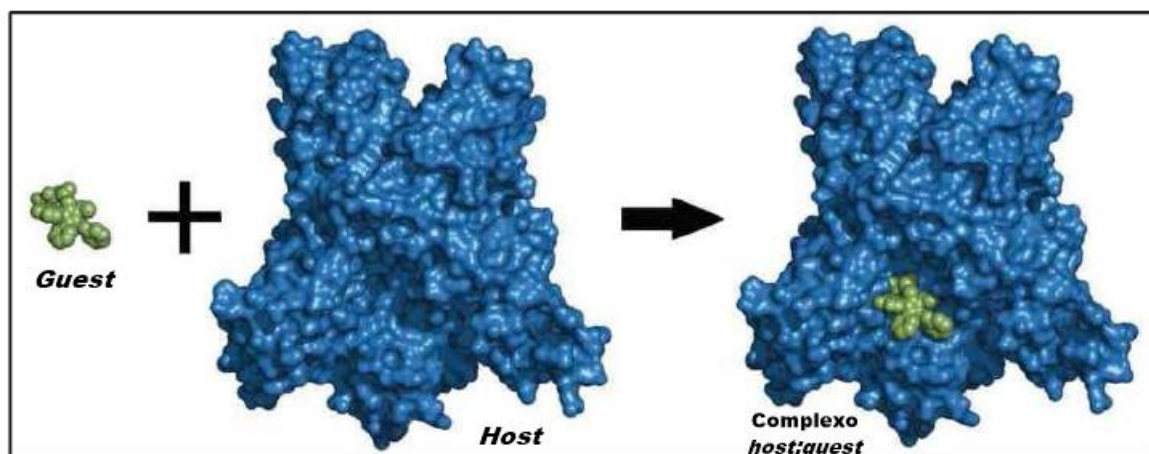
2.3.3 Estudos *in silico*

Estudos realizados através do uso de *softwares/hardwares*, utilizando modelos teóricos que descrevem interações físicas recebem a terminologia *in silico* (RABELLO, 2016).

Tais metodologias podem ser úteis no desenvolvimento de formulações farmacêuticas, pelas suas características preditivas e explicativas quanto às interações químicas possíveis entre fármacos e estruturas carreadoras. A literatura descreve abordagens diversas que são empregadas pelos tecnólogos na busca de elucidar o (s) mecanismo (s) de interação entre fármacos e ciclodextrinas em complexos de inclusão (RABELLO, 2016; XAVIER-JÚNIOR et al., 2019; XAVIER-JUNIOR et al., 2017).

Estudos de *docking* molecular (categoria de metodologia utilizada para análise de interações químicas) vêm tomando grandes espaços nas últimas décadas. Contudo, para tal abordagem ser executada, faz-se necessário que se tenha a estrutura tridimensional do receptor (no caso das ciclodextrinas, um *host*) (figura 7). Normalmente as estruturas mencionadas são determinadas por cristalografia e disponibilizadas em bancos de dados como o PDB.

Figura 7 – Esquema de um *docking* molecular



Fonte: adaptado de RABELLO, 2016

O desempenho positivo de um programa de *docking* está associado a dois fatores: o algoritmo de procura conformacional e a função de pontuação – ou *score*, que é uma pontuação atribuída ao ordenamento das soluções de *docking*. O *score* pode vir, muitas vezes, a representar a energia de interação de uma solução (ou *pose*) de *docking* para o complexo *host:guest* (receptor:ligante) (RABELLO, 2016).

2.3.4 Pellets

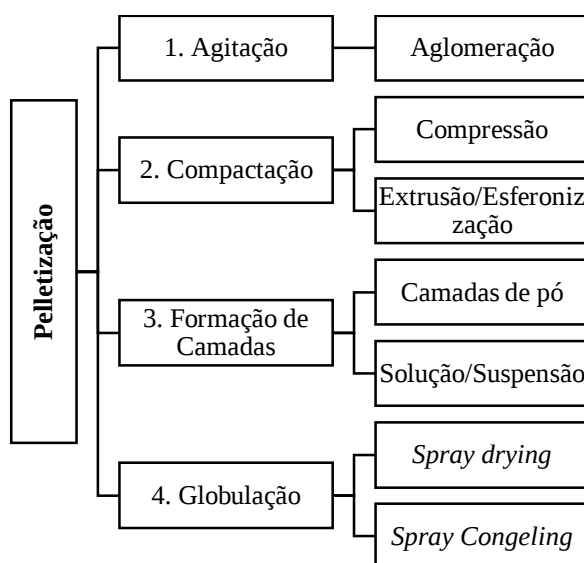
Os sistemas de distribuição multiparticulados apresentam muitas vantagens, como por exemplo, maximização da absorção do fármaco. Dentre os sistemas de formas farmacêuticas multiparticuladas, os representantes principais do grupo são os grânulos, as micropartículas e os *pellets*. Considerado uma aglomeração esférica, os *pellets* podem ser formados através de diversas técnicas. Na indústria farmacêutica a técnica mais utilizada é a que emprega extrusão e esferonização. Na realização desta técnica, a utilização de celulose microcristalina é considerada como padrão ouro devido às suas características reológicas e de ligação, visto que

pode absorver uma grande quantidade de água, em detrimento de sua área superficial e alta porosidade, adequadas à realização da técnica (ZOUBARI, ALI, DASHEVKIY, 2019; PARIKH, PARIKH, 2017).

De forma mais detalhada, o processo de formação dos *pellets* é realizado através de um mecanismo de aglomeração que transforma os pós finos (fármaco e excipiente) em unidades esféricas ou semi-esféricas, variando seus tamanhos em aproximadamente 0,5 – 1,5 mm. Esse sistema de liberação de medicamentos proporciona diversas vantagens, terapêuticas e tecnológicas, dentre elas, menor irritação do trato gastrointestinal, redução de risco de efeitos colaterais e melhoria das propriedades de fluxo. Estes sistemas multiparticulados podem ser utilizados com finalidades que vão desde o preenchimento de cápsulas de gelatina dura ao emprego como intermediário no processo de compressão de comprimidos. Além disso, uma vez submetidos a processos tecnológicos de revestimento (com filmes poliméricos, por exemplo), estes podem passar a fornecer efeito de liberação controlada, sendo então mais uma alternativa para esquemas terapêuticos que necessitem de uma maior permanência de fármaco no organismo (MULEY, NANDGUDE, PODDAR, 2016).

De acordo com o equipamento e o tipo de processo selecionado, a formação dos *pellets* pode ocorrer de várias formas: por agitação, compactação, formação de camadas e globulação figura 8. Dentre elas, a compactação é a mais relatada e utilizada, por envolver a técnica de extrusão-esferonização (MULEY, NANDGUDE, PODDAR, 2016).

Figura 8 – Tipos de formação de *pellets*



Fonte: MULEY; NANDGUDE; PODDAR, 2016

A metodologia por agitação (1) faz com que partículas finamente divididas sejam convertidas em partículas esféricas, através da adição de um agente molhante (que pode ser adicionado antes ou durante a etapa de agitação), com movimento de rotação contínuo. Na metodologia por compactação (2), as partículas de fármaco e excipientes são misturadas e submetidas a um processo de granulação por via úmida, formando uma massa compacta – posteriormente, extrudados de alta densidade são obtidos e então submetidos a processos de deformações elástica e plástica, formando os pellets, por intermédio de um esferonizador. Por sua vez, a pelletização por formação de camadas (3), envolve a deposição sucessiva do fármaco a partir de soluções ou suspensões sobre núcleos pré-formados, constituídos normalmente de material inerte (excipientes) – camadas de pó podem também ser adicionadas até que o tamanho desejado para as esferas sejam obtidos, onde a massa úmida está diposta sob um recipiente rotativo munido de um disco. Por fim, as metodologias compreendidas na globulação (4) são pautadas em processos de secagem onde são empregados calor ou resfriamento. Gotículas oriundas de suspensões ou soluções de fármaco associado a excipientes são submetidas à evaporação e partículas esféricas são então formadas.

Como mencionado anteriormente, a técnica que emprega extrusão/esferonização é a mais difundida no preparo de pellets. Quatro etapas são estão envolvidas no preparo das esferas, onde tudo se inicia pelo preparo da massa úmida (1), há a modelagem desta massa para a obtenção de cilindros (2), ocorre o rompimento desse extrudado com arredondamento e posterior obtenção de esferas (3) e a secagem dos pellets (4). Um resumo das etapas de deformação da massa úmida que origina os *pellets* pode ser visto na figura 9. As vantagens de se utilizar extrusão-esferonização para obtenção de *pellets* incluem: capacidade de incorporar níveis mais altos de componentes sem que sejam formadas partículas excessivamente maiores, mais de um insumo farmacêutico ativo pode ser combinado na mesma unidade, baixa higroscopicidade das esferas, distribuição mais homogênea do tamanho das partículas e superfície mais uniforme.

Figura 9 - Mecanismos de formação dos *pellets*



Fonte: adaptado de MULEY; NANDGUDE; PODDAR, 2016

Apesar da celulose microcristalina (CMC) ser o excipiente mais comumente utilizado na formação de *pellets*, em um estudo realizado por Nejati e colaboradores (2018) foi identificado que as formulações que continham pectina e quitosana (agentes poliméricos) promoveram liberação mais rápida para os fármacos observados quando comparado com formulações que apresentavam apenas a CMC. Visto que alguns polissacarídeos atualmente são utilizados para auxiliar outros polímeros na preparação de *pellets*, no estudo de Ibrahim e Al-Anazi (2013) foi mostrado justamente que a adição de lactose, por exemplo, propiciou melhores condições de liberação imediata para o Albendazol, confirmando o que é sugerido pela literatura.

2.3.5 Comprimidos Associação Dose Fixa

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em seu “Guia par Registro de Novas Associações em Dose Fixa”, define as associações dose fixas (ADF) medicamentosas como uma combinação de dois ou mais insumos farmacêuticos ativos em uma razão fixa de doses em uma mesma forma farmacêutica (BRASIL, 2010).

O desenvolvimento de uma formulação ADF deve estar pautado na premissa terapêutica de que existe um grupo/população definida que será favorecida pela terapia combinada. Para tanto, faz-se necessário o compilamento de dados epidemiológicos, bem como os fatores envolvendo as questões farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos fármacos.

Os dados de eficácia terapêutica bem como segurança e toxicidade de uma ADF devem ser obtidos de estudos clínicos envolvendo medicamentos que contenham os IFAs de forma isolada e administrados de forma simultânea. Uma vez reunidos estes dados, a ADF é então desenvolvida e posteriormente deve ser submetida a um novo estudo clínico para avaliar os parâmetros farmacológicos dos fármacos unidos em uma mesma forma farmacêutica e administrado em seres humanos (BRASIL, 2010).

Tratando-se das vantagens de uma associação dose fixa, podemos citar:

- Efeito aditivo ou sinérgico dos IFAs associados;
- Maior eficácia dos princípios ativos associados, sem aumento dos riscos em comparação com as monodrogas;
- Mesma eficácia terapêutica com redução dos eventos adversos quando comparados às monodrogas;
- Simplificação do regime terapêutico com a consequente melhora da adesão ao tratamento por parte do paciente.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 MATERIAL

O insumo farmacêutico ativo Albendazol (ABZ) foi adquirido da Formil Química LTDA (Barueri, SP, Brasil), lote 16.06.1.006.06982, apresentando teor de 99% declarado pelo fabricante. A Ivermectina foi obtida da Valdequímica Produtos Químicos (São Paulo, SP, Brasil), lote 1578, apresentando teor de 98% declarado pelo fabricante. O Hiclato de Doxíciclina foi obtido da Galena Química e Farmacêutica (São Paulo, SP, Brasil), lote 89845, apresentando teor de 98% declarado pelo fabricante. A hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP- β -CD), com grau de substituição de 0,65, bem como a β -CD foram gentilmente doadas pela Ashland® (Covington, Kentucky, EUA), lote A1901A0010. Na quadro 3 estão listados os demais reagentes e insumos utilizados na pesquisa, com suas respectivas fórmulas químicas, procedências e grau de pureza.

Quadro 3 - Reagentes e Insumos Utilizados na Pesquisa

Reagente	Fórmula Molecular	Procedência	Pureza
Ácido Fórmico	HCOOH	Vetec®	85%
Metanol	CH ₃ OH	Química Moderna®	99,8%
Etanol	CH ₃ CH ₂ OH	Santa Cruz®	70%
Ácido Clorídrico	HCl	Química Moderna®	37%
Cloreto de Potássio	KCl	Química Moderna®	99 – 100,5%
Celulose Microcristalina	-	Agilent Technologies®	100,5%
Lactose	-	Agilent Technologies®	-
PVP K-30	-	Synth®	-
Amido Glicolato de Sódio	-	Solutab®	-
Croscarmelose sódica	-	Solutab®	-

Fonte: dados da pesquisa.

3.2 MÉTODOS

3.2.1 Estudos de modelagem molecular

O desenvolvimento dos sistemas contendo ciclodextrinas e Albendazol (ABZ) foi iniciado a partir de estudos *in silico*. Tais ensaios foram norteadores para identificar a (s) ciclodextrina (s) capaz de formar um complexo de inclusão estável termodinamicamente.

Neste sentido, a capacidade da β -ciclodextrina (β -CD) e de seus derivados, hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP- β -CD) e metil- β -ciclodextrina (M β -CD), em formar complexos de inclusão termodinamicamente estáveis com o ABZ foram avaliadas utilizando técnicas de modelagem molecular.

Na etapa inicial do estudo *in silico*, as três ciclodextrinas citadas acima foram avaliadas na formação de complexos de inclusão com estequiometria 1:1 (*host:guest*). Para a elaboração dos modelos teóricos da HP- β -CD e da M- β -CD foram considerados aspectos relevantes da síntese dos derivados da β -CD, como a regiosseletividade (que normalmente ocorre com as hidroxilas primárias em detrimento de sua acessibilidade, seguida das hidroxilas secundárias) e a geração de estruturas homólogas com diferentes índices de substituição molar (MS) (TREIB *et al.*, 1999; WENZ, 1994).

Foi construído um modelo para cada derivado, formado por 1000 estruturas, divididas em 40 isômeros de posição (configurações) com 25 diferentes conformações para cada isômero. As 40 configurações foram geradas a partir da estrutura tridimensional da β -CD (SAENGER *et al.*, 1998), considerando os aspectos da síntese mencionados. O modelo da β -CD é constituído por apenas uma estrutura, uma vez que não apresenta substituições em suas hidroxilas.

Para a HP- β -CD com 0,65 de índice de MS, pareceu razoável considerar que a sua estrutura (7 unidades de glicose) possui, em média, 5 unidades de HP. Então, das 40 configurações propostas, houve a seguinte divisão: 20 configurações com 5 unidades de hidroxipropil (HP), 10 com 4 unidades de HP e 10 com 6 unidades de HP. Cada configuração desta foi representada por 25 conformações. Já para a M- β -CD, com índice de MS igual a 0,6, foram construídas 20 configurações com 4 unidades do substituinte metil, 10 com 3 unidades e outras 10 com 5 unidades do substituinte.

A energia de *docking* foi calculada para cada complexo de inclusão *host:guest* utilizando o programa Autodock Vina (TROTT; OLSON, 2010), considerando toda a

estrutura do *host* como sítio ativo. Um total de 1000 cálculos de *docking* molecular foram realizados para avaliar cada modelo de derivado de ciclodextrina. Toda a metodologia descrita anteriormente foi realizada de forma automatizada utilizando a plataforma CycloMolder (MONTENEGRO RABELLO *et al.*, 2019).

Após a definição da ciclodextrina a ser utilizada para desenvolver os sistemas, a modelagem molecular foi utilizada para avaliar o equilíbrio termodinâmico nas proporções estequiométricas 1:1 e 2:1 (*host:guest*).

A melhor solução de *docking* entre os 1000 cálculos, para o derivado escolhido, foi utilizada como ponto de partida para calcular a energia de interação utilizando o método semiempírico de química quântica PM6 (STEWART, 2007).

As energias de interação intermolecular para os complexos de inclusão *host:guest* com uma unidade do *host* ($\Delta E_{\text{bimolecular}}$) e com duas unidades do *hosts* ($\Delta E_{\text{trimolecular}}$), foram obtidas aplicando a abordagem de supermolécula. Para o cálculo do $\Delta E_{\text{bimolecular}}$ a energia dos monômeros (E_{ABZ} e E_{CD}) foram subtraídas da energia do complexo $E_{\text{CD:ABZ}}$. Para o cálculo do $\Delta E_{\text{trimolecular}}$ a energia do dímero do *host* ($E_{\text{CD:CD}}$) e do monômero do *guest* (E_{ABZ}) foram subtraídas da energia do complexo ($E_{\text{CD:ABZ:CD}}$), ou seja:

$$\Delta E_{\text{bimolecular}} = E_{\text{CD:ABZ}} - E_{\text{CD}} - E_{\text{ABZ}} \quad (1)$$

$$\Delta E_{\text{trimolecular}} = E_{\text{CD:ABZ:CD}} - E_{\text{CD:CD}} - E_{\text{ABZ}} \quad (2)$$

3.2.2 Obtenção dos sistemas contendo ABZ e CD

Para avaliação das possíveis interações entre fármaco e carreador, três tipos de sistemas foram propostos, sendo eles divergentes em suas formas de preparo e secagem (quando aplicável). Foram aplicadas ainda duas proporções molares distintas, sendo elas de 1:1 e 2:1 (relação HP- β -CD/ β -CD e ABZ, respectivamente).

Para a obtenção de complexos de inclusão contendo ABZ e HP- β -CD, optou-se pela adaptação das metodologias descritas por García *et al.*, 2014 e Pacheco *et al.*, 2018. Inicialmente foram obtidas suspensões em que o ABZ foi previamente dissolvido em ácido fórmico (volume de aproximadamente 3 mL) e depois adicionado a uma solução aquosa de HP- β -CD (volume de aproximadamente 1 litro). O sistema foi mantido sob agitação durante 24 horas e depois conduzido aos processos de secagem.

Optou-se também pelo preparo de sistemas malaxados, onde um valor de massa adequado de HP β -CD ou β -CD foi posto em um almofariz e acrescido de um volume de 8 mL de uma solução aquosa de metanol a 50%, para que houvesse a formação de uma pasta. Em seguida, o ABZ foi adicionado e mais 2 mL desta mesma solução foi inserida para que houvesse a homogeneização completa dos materiais, sob agitação com pistilo, durante 10 minutos (CHATTAH et al., 2017). O sistema obtido foi seco em estufa de circulação de ar (Ethik Technology[®]), a 60°C, durante aproximadamente 4 horas. A estes materiais obtidos, foram dados os nomes de MX 1:1 e MX 2:1.

Para fins de análise da simples presença da HP β -CD em contato com o Albendazol, foi obtida ainda uma mistura física dos constituintes, por homogeneização simples em almofariz e pistilo. O sistema obtido foi chamado de MF 1:1.

3.2.2.1 Processos de secagem

A liofilização é uma técnica que emprega a sublimação e a dessorção da água como mecanismos de secagem, de modo a oferecer menor probabilidade de degradação térmica às substâncias submetidas ao processo (TERRONI et al., 2013). Desta forma, apesar do ABZ possuir boa estabilidade térmica, optou-se pelo uso da técnica a fim de comparar os complexos secos por este processo, com outro que emprega calor, avaliando as características físico-químicas dos produtos finais.

Para a produção dos complexos liofilizados, foi empregado um equipamento da marca Liotop[®], modelo L101, onde as amostras passaram por uma etapa de congelamento prévia em freezer e depois foram acondicionadas em bandejas de aço inoxidável, sob as condições operacionais de -55°C de temperatura, pressão de 35 mmHg e 120 horas de secagem. A estes materiais obtidos, foram dados os nomes de LIO 1:1 e LIO 2:1.

A outra metodologia de secagem utilizada foi através da técnica de *spray drying* ou aspersão, que emprega a transferência de calor de uma corrente de ar quente para a amostra sob o estado líquido, constituindo partículas sólidas uniformes (OLIVEIRA; PETROVICK, 2010).

Assim sendo, para obtenção dos complexos nebulizados, o material foi seco em um Mini Spray Dryer da marca Buchi[®], modelo B290, sob os seguintes parâmetros: agitação magnética das suspensões enquanto até o momento de entrada no equipamento, temperatura

de entrada de 185°C, temperatura de saída de 80°C, fluxo da bomba de 10 mL.min⁻¹ e aspiração de 100%. A estes materiais obtidos, foram dados os nomes de SD 1:1 e SD 2:1.

3.2.3 Obtenção de *pellets* contendo o sistema de melhor desempenho da taxa de liberação do ABZ

Para a produção dos *pellets* de ABZ, foram empregados os processos de extrusão e esferonização. Adaptações metodológicas foram feitas a partir dos trabalhos de IBRAHIM; AL-ANAZI (2013) e Santos (2019).

O preparo da massa úmida a ser submetida ao processo de extrusão foi realizado utilizando os excipientes farmacêuticos celulose microcristalina (CMC) e lactose (LAC), em proporções distintas, conforme os melhores resultados obtidos por Ibrahim & Anazi (2013). Os fluidos de molhagem testados foram uma solução hidro alcoólica (70%) de polivinipirrolina do tipo K-30 (PVP-K30) a 5% e o emprego simultâneo de água e etanol 70%, com volumes distintos entre os lotes propostos, conforme o quadro 4. A quantidade de sistema HP-β-CD:ABZ foi a mesma para os lotes 1, 2 e 3, ao passo que os lotes 4 e 5 foram elaborados com quantidades iguais de sistema ABZ:β-CD desenvolvidos, de modo que houvesse um percentual de 10% de fármaco. Foi elaborado ainda um lote contendo somente ABZ, celulose e lactose em quantidade semelhante ao que deveria conter de ciclodextrinas, caso o malaxado estivesse presente, para fins comparativos. A massa de excipientes associada ao fármaco foi projetada para totalizar 150 g antes do processamento.

Quadro 4 - Composição dos Lotes de *Pellets* Propostos

Lote	Tipo de CD no sistema	CMC (%)*	LAC (%)*	Solução de PVP (mL)	Mistura de etanol/água (mL)
Lote 1	HP β -CD	70,08 (100**)	-	120	-
Lote 2	HP β -CD	27,05 (70**)	11,59 (30**)	60	-
Lote 3	HP β -CD	35,04 (50**)	35,04 (50**)	80	-
Lote 4	β -CD	54,8 (100**)	-	-	15/115
Lote 5	β -CD	27,05 (70**)	11,59 (30**)	-	15/110
Lote 6	-	27,05	62,95	285	40 (água)

Fonte: dados da pesquisa.

* percentual em relação à formulação ABZ+HP β -CD/ β -CD

** percentual em relação à massa de excipientes CMC e/ou LAC

A adição dos fluidos de molhagem foi sendo realizada gradativamente, até que fosse obtido o aspecto ideal do material propício a ser extrudado, sendo o processo dividido em 4 etapas de homogeneização:

- Inicialmente fez-se uma mistura manual dos pós de sistema e excipientes ainda secos, para uma melhor disposição do fármaco no meio;
- A mistura de pós foi então disposta em uma batedeira planetária (Arno[®]), onde uma parte do solvente foi acrescentada e efetuou-se uma homogeneização durante 1 minuto, na velocidade mínima do equipamento. Na sequência, as hélices foram paradas para que o excesso de material aderido às paredes fosse removido;
- Foi acrescentado o restante do volume da solução de PVP ou mistura de etanol/água e por mais 1 minuto, na mesma velocidade, o material foi homogeneizado. O processo de remoção de excessos foi repetido;
- Obtido o aspecto de molhagem ideal, a massa úmida passou por mais uma etapa de homogeneização, por mais um minuto, sendo que desta vez na velocidade 2, para uma maior coesão.

A massa formada foi então transferida para um granulador (Fabber-Primar, modelo 17901), acoplado de malha de tamanho adequado, para que cerca de 200 g do extrudado obtido fosse então levado ao esferonizador. Este se tratava de um equipamento da marca Zelus (Modelo ES-230), onde foram empregados, inicialmente (para os lotes 1, 2 e 3) os

parâmetros de 700 rpm e 1 minuto de permanência sob giros. Na etapa de otimização, onde foram desenvolvidos os lotes 4, 5 e 6, foram utilizados 500 rpm e 5 minutos para a completude da esferonização. Ao final, as esferas obtidas foram secas em estufa de circulação de ar, a 60°C, durante aproximadamente 3 horas.

3.2.4 Caracterização físico-química dos insumos farmacêuticos, sistemas e *pellets*

A seguir estão descritas as metodologias analíticas utilizadas para elucidação de algumas propriedades de relevância para o ABZ, a HP β -CD e a β -CD, dos sistemas e dos *pellets* obtidos.

3.2.4.1 Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC)

Os termogramas foram obtidos utilizando um equipamento da marca Shimadzu®, modelo DSC-50, sob uma razão de aquecimento de 10°C.min⁻¹, munido de atmosfera de nitrogênio (50 mL.min⁻¹), com intervalo de temperatura entre 25°C e 250°C. Para a realização dos ensaios foram utilizadas massas de 2,00±0,10mg, em porta amostra de alumínio, fechado. Antes dos ensaios foram obtidas curvas em branco para avaliar a linha de base do sistema. Para a calibração da célula do DSC foi empregado o índio metálico com pureza de 99,99%.

3.2.4.2 Termogravimetria (TG)

Para os ensaios de Termogravimetria foi utilizada uma termobalança, também da marca Shimadzu®, modelo TGA-60. As condições operacionais para obtenção das curvas TG foram: razão de aquecimento de 20° C.min⁻¹, atmosfera de nitrogênio (100 mL.min⁻¹) e um intervalo de temperatura entre 30°C e 600°C. Cada amostra teve uma massa aferida em torno de 5,00±0,1mg em suporte de amostras de platina. Antes dos ensaios foram obtidas curvas em branco para avaliar a linha de base do sistema. A calibração dos equipamentos foi realizada na razão de aquecimento de 20°C.min⁻¹, com o padrão de oxalato de cálcio.

3.2.4.3 Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

A análise espectroscópica foi realizada em espectrômetro de absorção na região do infravermelho médio (Perkinelmer®, modelo 400), com transformada de Fourier (FTIR). Pela técnica de reflexão total atenuada (ATR), as amostras foram caracterizadas no modo transmitância, com resolução espectral de 4 cm⁻¹ e média de 16 varreduras (*scans*) por

espectro. A região espectral avaliada foi de 4000 a 650 cm^{-1} . As amostras foram dispostas diretamente sobre o cristal da célula de ATR, com auxílio de uma espátula, tendo uma análise de “branco” efetuada entre cada ensaio, com a célula higienizada por acetona.

3.2.4.4 Difratometria de Raios-X (DRX)

As análises de DRX das amostras, na forma de pó, foram realizadas através de equipamento da marca Shimadzu®, modelo XRD-700, com radiação de $\text{CuK}\alpha$ (1,5418 Å), munido de ânodo de cobre. O preparo das amostras foi feito com suportes de vidro, de modo que uma fina camada do material pulverizado fosse disposto e analisado no intervalo de 5 a 50° (2 θ), sob uma velocidade de 0,01°/s. Tais ensaios foram realizados na Central Analítica do Centro de Tecnologias Estratégias do Nordeste (CETENE).

3.2.5 Doseamento da concentração de Albendazol nos sistemas e *pellets* obtidos

O conteúdo de ABZ em cada um dos sistemas obtidos foi determinado por uma metodologia adaptada de Abdellatif et al., 2018. Foram pesadas massas equivalentes a 10 mg de cada um dos sistemas, inseridos em balão volumétrico de 100 mL contendo metanol. Para cada amostra, uma triplicata foi reproduzida. As amostras foram filtradas em filtro de 0,45 μm . Uma curva de calibração do Albendazol foi construída adotando o IFA como padrão secundário, com triplicata das concentrações de 2 $\mu\text{g.mL}^{-1}$, 5 $\mu\text{g.mL}^{-1}$, 10 $\mu\text{g.mL}^{-1}$, 15 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ e 20 $\mu\text{g.mL}^{-1}$, também preparada com metanol. As concentrações das amostras e da curva analítica foram determinadas espectrofotometricamente, no comprimento de onda de 291 nm.

A metodologia para determinação da concentração de ABZ dentro dos *pellets* foi similar às condições experimentais utilizadas para os sistemas, partindo de uma massa de 50 mg das esferas, solubilizadas em metanol. Devido à presença dos demais excipientes da formulação, formou-se uma suspensão a partir do material, sendo necessária a filtração do conteúdo, também em filtro de 0,45 μm .

Para fins de análise da seletividade do método de doseamento proposto, foram realizadas leituras no comprimento de onda de 291 nm, para soluções contendo somente os excipientes utilizados nos sistemas e *pellets*, nas mesmas concentrações em que os materiais foram analisados, mas sem o Albendazol presente.

3.2.6 Determinação granulométrica dos *pellets* por tamisação

Os lotes 1, 2, 3 e 5 dos *pellets* foram submetidos à determinação do tamanho de partícula, de acordo com a metodologia proposta pela Farmacopeia Brasileira 5ª Ed. (2010). Os materiais foram submetidos a vibrações através de um agitador de peneiras (tamisador Bertel®), durante 15 minutos, utilizando-se as malhas de abertura nominal de 850 µm, 600 µm, 425 µm e 250 µm. O tamanho médio das partículas foi determinado através de histograma de distribuição do material, através de cada tamis.

3.2.7 Perfil de dissolução *in vitro*

Com o intuito de analisar a eficiência dos sistemas e misturas físicas em relação à solubilidade do Albendazol mimetizando condições fisiológicas, ensaios de dissolução sob condição *sink* foram realizados. Partindo-se do resultado do doseamento realizado, utilizou-se um cálculo de ajuste para que o equivalente a 50 mg de fármaco fosse empregado no teste, o meio dissolução escolhido foi o tampão HCl pH 1.2 (USP). Fez-se uso de um equipamento de dissolução da marca Varian®, modelo VK 7010, aparato 2 de dissolução (pás), rotação de 50 rpm, temperatura de $37 \pm 0,5$ °C, alíquotas de 3 mL para cada coleta de amostra nos tempos estabelecidos (5, 10, 15, 30, 60, 120 e 180 minutos) com reposição do meio de dissolução. As alíquotas passaram por um processo de filtração em membranas filtrantes de 0,45 µm e as absorbâncias correspondentes foram aferidas em espectrofotômetro UV/Vis (Shimadzu®, modelo Mini1240). Devido à alta absorvidade molar do Albendazol, não foi possível construir uma curva de calibração que atendesse à faixa de trabalho de +/- 20%, como preconizado pela RDC 166/2017. Sendo esta uma justificativa técnica, como cita a própria legislação, uma curva de calibração do fármaco foi utilizada no mesmo intervalo daquela empregada no doseamento (2 a $20 \mu\text{g.mL}^{-1}$), partindo de uma solução-mãe em metanol e tendo as soluções-filhas completadas com o meio de dissolução (tampão HCl pH 1.2).

Para a dissolução dos *pellets*, a mesma metodologia para determinação do perfil de liberação do Albendazol, foi empregada. Uma massa equivalente a 400 mg de ABZ foi pesada a partir de cada lote, a fim de realizar-se um estudo comparativo com a forma comercial do Albendazol disponível no mercado (comprimidos de 400 mg, com liberação imediata). Desta forma, procedeu-se com o estudo de dissolução em triplicata dos materiais supracitados, com posterior determinação da concentração de fármaco, diante de cada coleta realizada (5, 10, 15,

30, 60, 120 e 180 minutos), com posterior filtração dos conteúdos e utilização de curva analítica para quantificação.

3.2.8 Obtenção de comprimidos associação dose fixa dos *pellets* de Albendazol e dos IFAs Ivermectina e Doxiciclina

A composição de excipientes que norteou a elaboração dos comprimidos ADF partiu dos resultados de Silva (2019). A formulação base foi escolhida mediante os resultados dos controles de qualidade e perfil de dissolução *in vitro* de melhor desempenho para liberação dos três fármacos da ADF. Em detrimento do gasto dos lotes de malaxado contendo HP β -CD, nas etapas de otimização dos *pellets*, fez-se necessário a obtenção dos comprimidos ADF somente com as esferas de MX de β -CD:ABZ. O quadro 5 traz consigo a composição percentual dos insumos farmacêuticos utilizados, com adaptações, que foram utilizados em um procedimento de compressão direta.

Quadro 5 - Composição do lote de comprimidos ADF obtido

Excipiente	Função Tecnológica	Percentual (%)
Albendazol (<i>pelletizado</i>)	Insumo Farmacêutico Ativo	64,7
Ivermectina	Insumo Farmacêutico Ativo	0,14
Doxiciclina	Insumo Farmacêutico Ativo	4,7
Crospovidona	Desintegrante	3
Crospovidona	Desintegrante	3
Croscarmelose Sódica	Desintegrante	4
Amido Glicolato de Sódio	Desintegrante	7
Lactose	Diluyente	8,46
Hidroxipropilcelulose	Aglutinante	2
Laurilsulfato de Sódio	Surfactante	2
Dióxido de Silício Colo	Deslizante	2
Estearato de Magnésio	Lubrificante	2

Fonte: dados da pesquisa.

A dose dos fármacos contida em cada comprimido foi alterada, em detrimento da aplicação dos *pellets* – que devido ao teor de ABZ nele contidos, fez necessário o emprego de uma massa considerável das esferas – de modo que a totalidade das concentrações de IFAs se distribuíssem em 5 unidades, de 850 mg cada. Outra observação ainda cabe nesta seção: a concentração de ABZ foi diminuída em relação aos 400 mg propostos na formulação base. Partindo do princípio de que a meia vida de eliminação plasmática do ABZ é de cerca de 8,5 horas, decorrido este intervalo, a quantidade de fármaco que sofreu dissolução e absorção é reduzida pela metade. Um teste de dissolução realizado com até 24 horas de experimento revelou que somente 56% dos 400 mg declarados na formulação é dissolvido até 17 horas de ensaio (tempo necessário para total eliminação do ABZ no organismo). Neste sentido, não se faz necessário fornecer um aporte de IFA tão alto, se, terapeuticamente, uma quantidade inferior pode ainda assim ser efetiva.

3.2.9 Controles de qualidade dos comprimidos associação dose fixa dos *pellets* de Albendazol e dos IFAs Ivermectina e Doxiciclina

Os comprimidos obtidos passaram pelos testes Farmacopeicos de controle de qualidade descritos nas subseções a seguir:

3.2.9.1 *Peso Médio*

A determinação do peso médio dos comprimidos ADF foi realizada a partir da aferição individual de 20 unidades, em balança analítica. A Farmacopeia Brasileira determina que para comprimidos com peso superior a 250 mg, $\pm 5\%$ de variação é aceita.

3.2.9.2 *Friabilidade*

A fim de determinar-se a resistência mecânica dos comprimidos, um total de 10 unidades teve sua massa aferida e após a aplicação de 100 rotações em um friabilômetro, o valor é novamente medido e então determinada a perda de material. No caso de comprimidos de massa unitária superior a 650 mg, a perda deve ser igual ou inferior a 1,5%.

3.2.9.3 *Dureza*

A determinação da força necessária para ruptura dos comprimidos foi determinada em um durômetro acoplado de medidor digital. Um total de 10 comprimidos foram submetidos ao

teste. Não existem especificações para este ensaio, todavia, o mesmo pode estar diretamente relacionado com o tempo de desintegração das formas farmacêuticas, neste sentido, valores muito elevados tendem a gerar dificuldade para a liberação dos insumos.

3.2.9.4 Tempo de Desintegração

A fim de determinar o máximo intervalo de tempo em que as formas farmacêuticas fossem completamente desfeitas, 6 comprimidos foram colocados em um aparato de desintegração, sob as condições de 37°C e água como líquido de imersão. Para comprimidos de liberação imediata, o máximo tolerável para que haja a completa desintegração é um tempo de 30 minutos.

3.2.9.5 Doseamento por Cromatografia Líquida de Ultra Eficiência (CLUE)

Para determinação da concentração dos fármacos contidos nos comprimidos ADF, 3 unidades foram trituradas em um almofariz e foi pesada a massa equivalente a um comprimido (850 mg). O conteúdo foi inserido em balão de 100 mL com metanol grau HPLC e submetido a banho de ultrassom por 10 minutos.

Utilizou-se a metodologia analítica de quantificação validada previamente pelo grupo em trabalho anterior (SILVA, 2019). O equipamento empregado foi um cromatógrafo líquido de ultra eficiência Shimadzu (CLUE) equipado com duas bombas modelo LC-20AD, injetor automático SIL-20AC-AHT, forno para coluna CTO-20A, detector no UV/Vis com arranjo de diodos modelo SPD-M20A, controlador CBM-20A, integrador automático computadorizado com software LC Solution®. A fase estacionária foi composta por uma coluna analítica Agilent/Zorbax eclipse Extra Densely Bonded (XDB-C18) (*d.i.* 4,6mm X 250mm, 5,0 µm). A fase móvel utilizada foi composta por uma eluição em gradiente de uma mistura de água:metanol:TFA; (450:45:5; v/v) e acetonitrila, conforme descrito no quadro 6. As análises foram realizadas em temperatura controlada (40°C), utilizando um fluxo de 1,0mL.min⁻¹ e volume de injeção de 10µL. Para tratamento dos dados, foram utilizadas curvas de calibração para cada um dos três IFAS, nas seguintes concentrações: ABZ (100, 200, 300, 400, 500 e 600 µg.mL⁻¹), IVM (1.8, 3.0, 4.2, 6.0, 7.8 e 9.0 µg.mL⁻¹) e DOX (20, 40, 60, 80, 100 e 120 µg.mL⁻¹).

Quadro 6 – Condições cromatográficas utilizadas na metodologia de quantificação de IFAs das amostras

Tempo (minutos)	Acetonitrila (%)	Fase Aquosa
0	30	70
5	30	70
10	95	5
15	95	5
25	30	70
30	30	70

Fonte: SILVA, 2019

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para uma melhor visualização dos resultados obtidos até o momento, este tópico será organizado em seções.

4.1 ESTUDOS DE MODELAGEM MOLECULAR

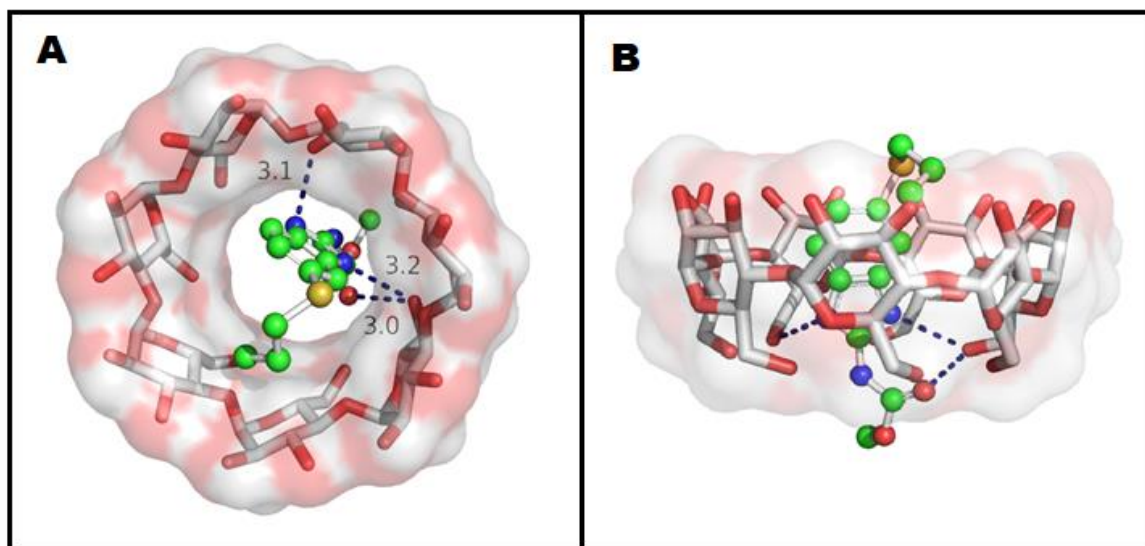
Os estudos *in silico* foram empregados com dois objetivos principais: a definição da ciclodextrina ideal para formação de complexo de inclusão com o ABZ e a energia do complexo mais estável a partir da CD definida. Desta forma, foram divididas em duas seções os resultados obtidos: *docking* molecular e cálculos semi-empíricos.

4.1.2 *Docking* molecular

4.1.2.1 Complexos com β -ciclodextrina

Por se tratar de uma ciclodextrina natural, como mencionado anteriormente, somente uma solução de *docking* foi gerada, uma vez que um único complexo era passível de ser formado. Foram encontrados 9 contatos hidrofóbicos e 3 ligações de hidrogênio. A energia de interação determinada foi de $-5,3 \text{ kcal.mol}^{-1}$. A estrutura formada do complexo pode ser vista na figura 10, a seguir.

Figura 10 - Geometrias para o complexos de inclusão β -CD:ABZ, de estequiometria 1:1. (A) visão superior e (B) visão lateral



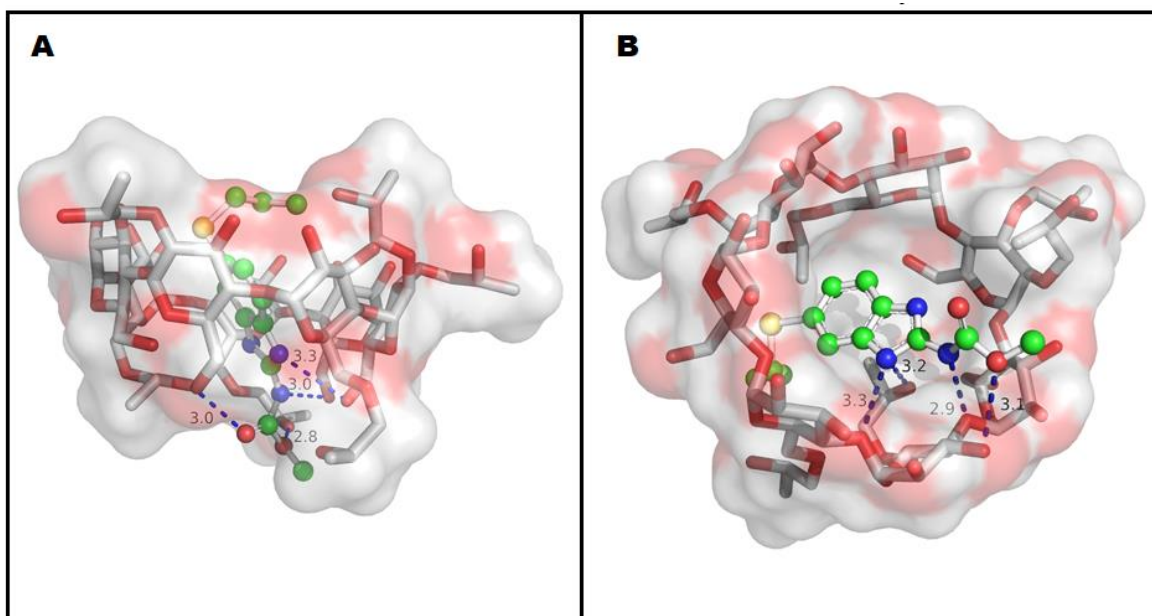
Fonte: dados da pesquisa

4.1.2.2 Complexos com HP- β -ciclodextrina

As soluções de *docking* para o complexo com a HP- β -CD revelaram duas orientações distintas em relação à posição do ABZ na cavidade da CD. A primeira orientação ocorreu com a porção propilsulfanil do fármaco voltado para a cavidade da CD (orientação I), ao passo que a segunda orientação se deu pelo posicionamento do grupamento carbamato de metil voltado para a borda mais larga da CD (orientação II).

As melhores soluções de *docking* para as orientações I e II foram de $-6,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (com 4 contatos hidrofóbicos e 4 ligações de hidrogênio) e $-6,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (com 17 contatos hidrofóbicos e 4 ligações de hidrogênio), respectivamente (figura 11).

Figura 11 - Geometrias para as orientações I (A) e II (B) do complexo de inclusão HP- β -CD:ABZ, de estequiometria 1:1.

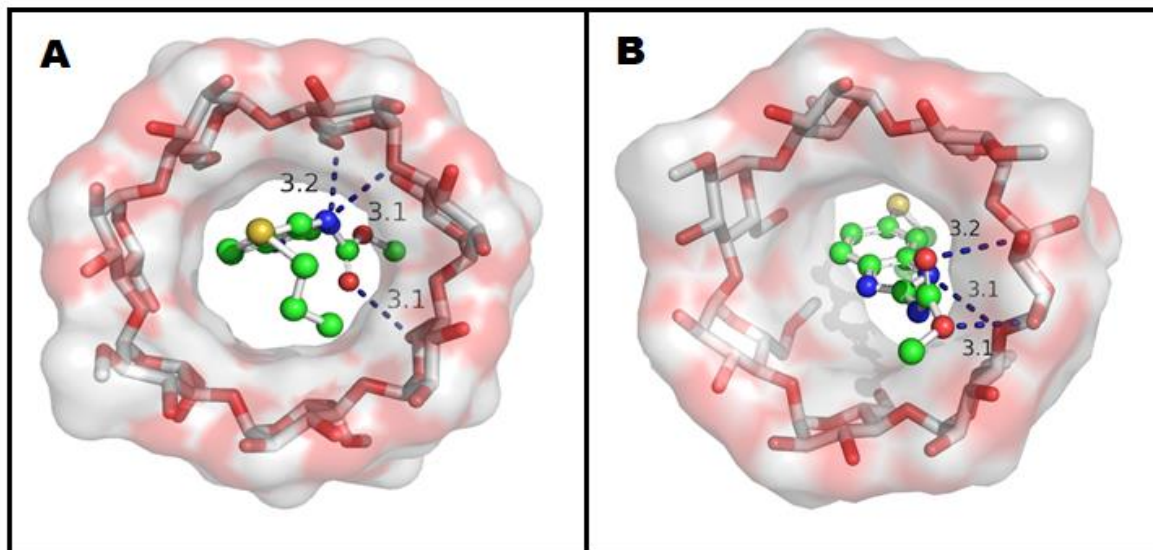


Fonte: dados da pesquisa

4.1.2.3 Complexos com M- β -ciclodextrina

As soluções de *docking* para o complexo com a M β -CD revelaram duas orientações distintas em relação à posição do ABZ na cavidade da CD, semelhante ao que foi observado para HP β -CD. As melhores soluções de *docking* das orientações I e II foram de $-5,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (com 9 contatos hidrofóbicos e 3 ligações de hidrogênio) e $-5,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (com 11 contatos hidrofóbicos e 3 ligações de hidrogênio), respectivamente (figura 12).

Figura 12 - Geometrias para as orientações I (A) e II (B) do complexo de inclusão M- β -CD:ABZ, de estequiometria 1:1.



Fonte: dados da pesquisa

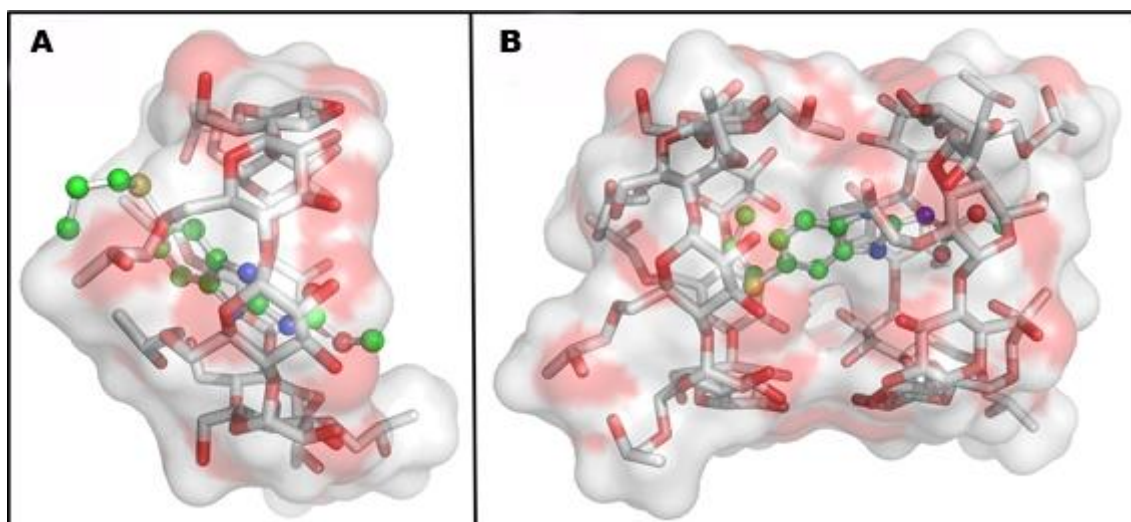
4.1.3 Cálculos semi-empíricos

A energia dos complexos orienta sobre a afinidade da molécula de Albendazol e as ciclodextrinas avaliadas. Desta forma, quanto menor for a energia obtida e maior o número de interações químicas, maior é a probabilidade de serem formados, experimentalmente, complexos estáveis do ponto de vista energético.

Como pôde ser visto, os complexos formados entre HP β -CD:ABZ apresentaram as características acima descritas. Neste sentido, os mesmos foram selecionados para realização de estudos mais seletivos para avaliações energéticas, tanto de complexos na proporção molar de 1:1, quanto de 2:1 (HP β -CD:ABZ).

A energia de interação ($\Delta E_{\text{bimolecular}}$), determinada pela equação 1 para o complexo de inclusão entre uma molécula do *guest* ABZ e uma molécula do *host* HP β -CD, foi de $-71,77 \text{ kJ.mol}^{-1}$. A geometria para o complexo de inclusão 1:1 pode ser vista na figura 13 A. A energia de interação ($\Delta E_{\text{trimolecular}}$) determinada pela equação 2, para o complexo de inclusão entre uma molécula do *guest* ABZ e duas moléculas do *host* HP β -CD, foi de $-72,84 \text{ kJ.mol}^{-1}$, figura 13 B.

Figura 13 - Geometrias otimizadas para os complexos de inclusão HP- β -CD:ABZ, de estequiometrias (A) 1:1 e (B) 2:1



Fonte: dados da pesquisa

Os estudos de modelagem molecular indicam que os complexos formados nas duas estequiometrias são estáveis. Portanto, a maior proporção do *host* em relação ao *guest* não é capaz de formar um complexo significativamente mais estável. Desta forma, acredita-se que a proporção mais eficiente para alcançar o incremento de solubilidade seja utilizando a estequiometria 1:1. Tais resultados mostraram-se em consonância com o que foi demonstrado pelos testes de dissolução *in vitro*, como poderá ser visto em seção posterior.

Apesar das características energéticas inferiores da β -CD frente à HP β -CD, o seu uso também foi alocado para a produção de sistemas malaxados, uma vez que estes, tecnologicamente apresentam uma boa liberação do fármaco conforme ensaios prévios do grupo.

4.2 CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DOS INSUMOS FARMACÊUTICOS, SISTEMAS E *PELLETS*

4.2.1 Caracterização Termoanalítica dos Insumos Farmacêuticos (ABZ, HP β -CD e β -CD)

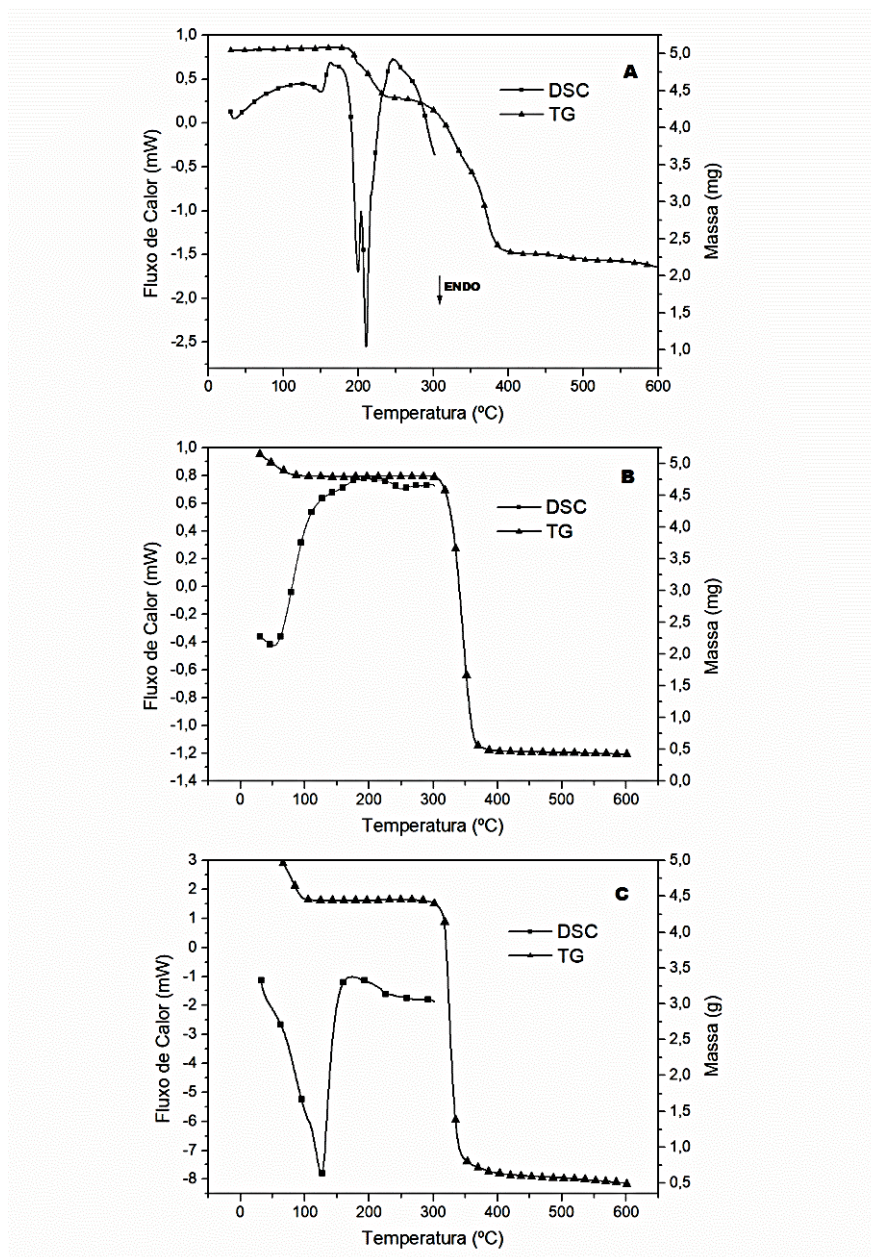
As propriedades termoanalíticas das substâncias dependem de pelo menos 4 fatores: composição do material, estrutura cristalina, razão de aquecimento e atmosfera envolvida na análise (MORIWAKI et al., 2008).

As curvas TG e DSC do Albendazol, da Hidroxipropil- β -ciclodextrina e da β -ciclodextrina estão representadas na figura 14.

A curva referente à termogravimetria do ABZ indica que o fármaco é termicamente estável até a temperatura de 187°C. O evento de decomposição térmica é caracterizado por cinco etapas consecutivas. O primeiro evento ocorreu entre 188°C e 191,18°C ($\Delta m\%=0,64\%$; $DTG_{pico}=189^\circ\text{C}$), sendo esta faixa de temperatura correspondente à fusão do material. O segundo evento ocorreu entre 208,14°C e 231,73°C ($\Delta m\%=9,35\%$; $DTG_{pico}=216,12^\circ\text{C}$). A terceira etapa se deu entre 304,46°C e 337,71°C ($\Delta m\%=18,86\%$; $DTG_{pico}=319,11^\circ\text{C}$). O quarto evento ocorreu entre 363,57°C e 382,02°C ($\Delta m\%=22,32\%$; $DTG_{pico}=369,32^\circ\text{C}$). A partir de 430°C iniciou-se a última etapa de decomposição, que ocorreu de forma lenta e com perda gradual da massa de ABZ.

A curva DSC também presente na figura 14 ilustra quatro eventos térmicos referentes às transições de fase do ABZ. O primeiro (referente à mudança dos estados polimórficos do ABZ) ocorreu entre 139°C e 161°C ($T_{pico}=150,74^\circ\text{C}$; $\Delta H= -3,33\text{J.g}^{-1}$), onde o fármaco transforma-se da forma I (metaestável) para a forma II (PRANZO et al., 2010). Os dois eventos subsequentes ocorreram de forma consecutiva, entre 189°C e 203°C ($T_{pico}=200^\circ\text{C}$; $\Delta H= -3,19\text{J.g}^{-1}$) e entre 206°C e 216°C ($T_{pico}=210^\circ\text{C}$; $\Delta H= -8,20\text{J.g}^{-1}$), que dizem respeito à fusão e logo em seguida, à termodecomposição do ABZ (HENGSAWAS SURASARANG et al., 2017; JIMÉNEZ DE LOS SANTOS et al., 2017; MAQBOOL et al., 2018).

Figura 14 - Curvas TG e DSC do ABZ (A), da HP β -CD (B) e da β -CD (C) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (TG: 100 mL.min⁻¹; DSC: 50mL.min⁻¹), com razão de aquecimento de 20°C.min⁻¹



Fonte: dados da pesquisa.

A curva referente à termogravimetria da HP β -CD (figura 14 B) indica que o carreador apresenta dois eventos térmicos, sendo o primeiro mais discreto entre 38°C e 68°C ($\Delta m\%=6\%$; $DTG_{pico}=49^\circ\text{C}$), referente à saída de moléculas de água comumente encontradas neste tipo de estrutura. O segundo evento, mais proeminente, ocorreu entre 327°C e 360°C ($\Delta m\%=83\%$; $DTG_{pico}=344^\circ\text{C}$), e corresponde à decomposição do material (JAFAR et al., 2018). A curva DSC se mostrou de acordo com os eventos evidenciados pela termogravimetria, elucidando

duas bandas de caráter endotérmico (JADHAV; PORE, 2017), a primeira entre 30°C e 134 °C ($T_{Pico}=94^{\circ}\text{C}$; $\Delta H= -583\text{J.g}^{-1}$), e a segunda, mais discreta, entre 236°C e 254°C ($T_{Pico}=227^{\circ}\text{C}$; $\Delta H= -0,69\text{J.g}^{-1}$).

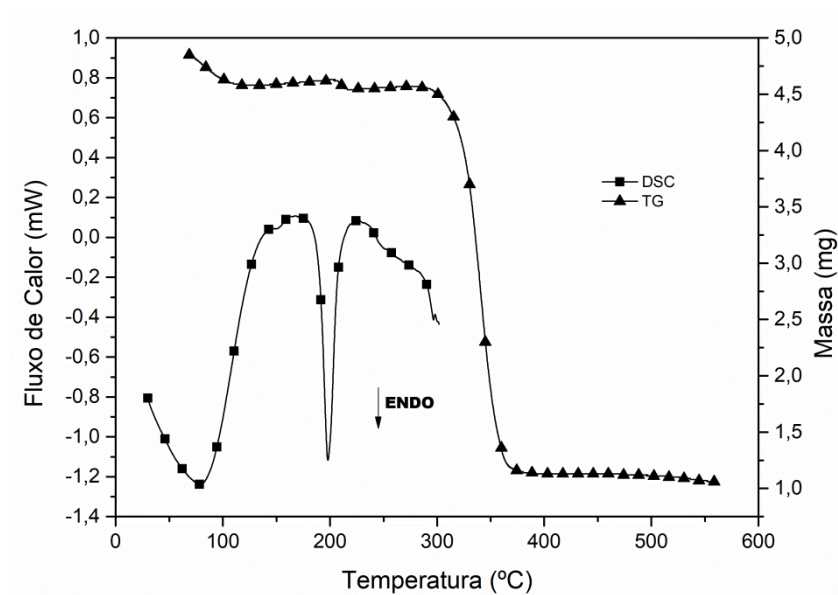
Em relação à termogravimetria da β -CD (figura 14 C), são observados dois eventos térmicos, assim como visto para seu derivado. Todavia, os eventos ocorrem em temperaturas rapidamente superiores, estando o primeiro entre 63°C e 95°C ($\Delta m\%=15\%$; $DTG_{pico}= 75^{\circ}\text{C}$) e o segundo entre 322°C e 323°C ($\Delta m\%=73\%$; $DTG_{pico}=326^{\circ}\text{C}$). A ocorrência destes também está atrelada à perda de moléculas de água e à decomposição térmica do material, respectivamente (MENEZES et al., 2014). A curva DSC revelou a existência de dois eventos térmicos bem característicos do material, ambos de natureza endotérmica, ocorrendo entre 100°C e 131°C ($T_{Pico}=126^{\circ}\text{C}$; $\Delta H= -34,83\text{J.g}^{-1}$) – correspondente a desidratação da estrutura, e entre 218°C e 228°C ($T_{Pico}=225^{\circ}\text{C}$; $\Delta H= -0,59\text{J.g}^{-1}$) – referente à termodecomposição (GUO et al., 2011; MENEZES et al., 2014).

A figura 15 traz consigo o comportamento térmico do sistema obtido por mistura física. Do ponto de vista da termogravimetria, a curva correspondente revelou somente três eventos térmicos, sendo dois deles muito similares aos que ocorrem com a ciclodextrina isolada. Nesta situação, em simples contato com a ciclodextrina, pôde-se observar que houve estabilidade térmica do mesmo até a temperatura de 192°C. O primeiro evento térmico para o material foi correspondente à desidratação da HP β -CD ($\Delta m\%=5,19\%$; $DTG_{pico}=49^{\circ}\text{C}$). O segundo está em concordância com o evento associado à fusão do fármaco (visto no DSC), sendo que este ocorreu em uma temperatura maior, justamente após o momento em que se encerra a estabilidade citada, sugerindo que a HP β -CD confere proteção térmica ao ABZ ($\Delta m\%=1,6\%$; $DTG_{pico}=195^{\circ}\text{C}$). O terceiro evento ($DTG_{pico}=345^{\circ}\text{C}$; $\Delta m\%=70\%$), como citado anteriormente, apesar de muito parecido com o que ocorre com o carreador isolado, deve também estar associado aos 3º e 4º eventos de decomposição do Albendazol, que parecem ter sido sobrepostos.

A curva DSC revelou três eventos de natureza endotérmica para a mistura física entre HP β -CD e ABZ. Em consonância com o TG do mesmo material, foi possível notar estes eventos estão associados. A primeira se deu entre 24°C e 108°C ($T_{Pico}=59^{\circ}\text{C}$; $\Delta H= -49\text{J.g}^{-1}$), abrangendo os eventos relacionados à HP β -CD e suas moléculas de água. A segunda etapa de variação energética na análise está associada com o momento em que o ABZ se funde, sendo que neste caso, em contato com a ciclodextrina, o mesmo teve um deslocamento da

temperatura do evento (assim como evidenciado na curva TG), para uma temperatura em que corresponderia à sua degradação térmica, como ocorre quando o mesmo é analisado de forma isolada. Um último evento também pôde ser observado em torno de 300°C, sendo referente, provavelmente à decomposição da HP β -CD, assim como visto na curva TG correspondente a este insumo isolado.

Figura 15 - Curvas TG e DSC da mistura física ABZ:H-P β -CD, obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (TG: 100 mL.min⁻¹; DSC: 50mL.min⁻¹), com razão de aquecimento de 20°C.min⁻¹

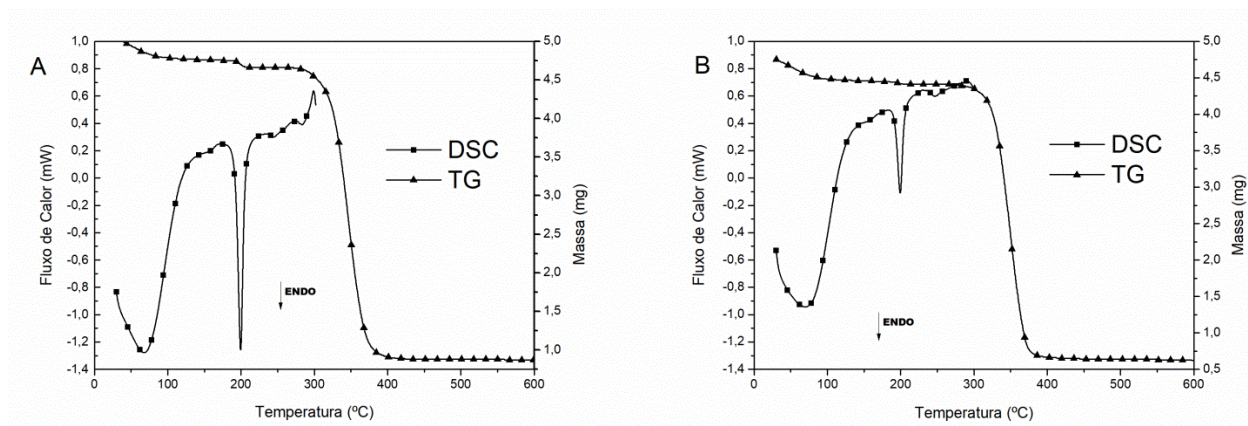


Fonte: dados da pesquisa

Na figura 16 estão dispostas as curvas TG e DSC dos sistemas obtidos por malaxagem. É possível notar que também existem três eventos endotérmicos assim como observados para a mistura física, entre 30°C e 106°C, 192°C e 205°C, e 278°C e 298°C, que dizem respeito às mesmas transições de fase já descritas. O diferencial entre os dois sistemas está na intensidade energética do segundo evento, onde a diminuição da intensidade reflete que a mobilização de calor para fundir os cristais de ABZ foi menor, sugerindo então, que diferentes conformações cristalinas poderiam estar presentes em tais sistemas. Todavia, o fato de haver uma maior quantidade de HP β -CD em MX 2:1, a diluição do fármaco dentro do carreador também pode ser uma explicação para que o pico deste esteja diminuto. Tal dúvida pode ser sanada através da análise da difratometria de raios-X. Para as curvas TG é possível notar que um evento de degradação térmica foi suprimido quando comparado o perfil de MX

1:1 e MX 2:1, mostrando que a maior proporção molecular de ciclodextrina pode vir a conferir estabilidade térmica ao ABZ.

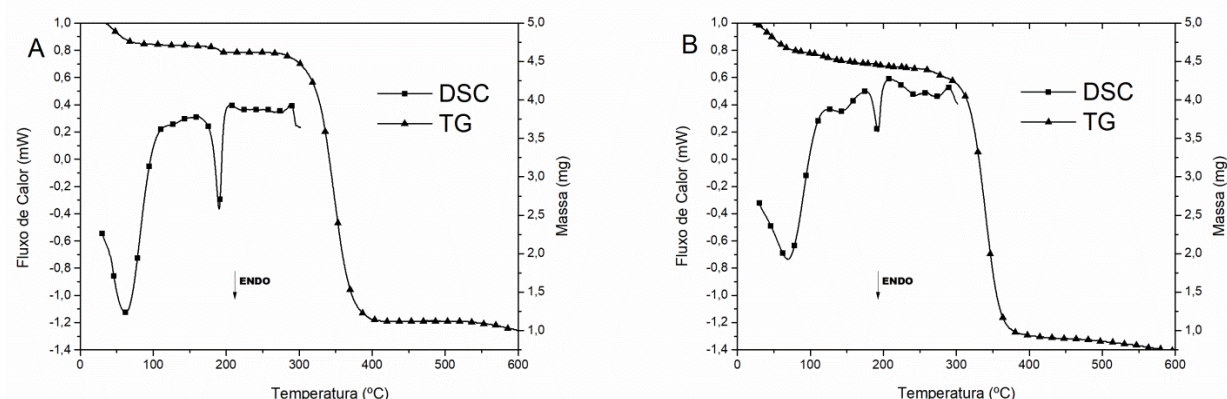
Figura 16 - Curvas TG e DSC dos sistemas malaxados 1:1 (A) e 2:1 (B), obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (TG: 100 mL.min⁻¹; DSC: 50mL.min⁻¹), com razão de aquecimento de 20°C.min⁻¹



Fonte: dados da pesquisa

Com relação aos sistemas liofilizados, a figura 17 traz consigo as curvas DSC e TG correspondentes. Os eventos térmicos se mostraram similares aos sistemas malaxados, no que diz respeito ao intervalo de temperatura onde ocorram. Todavia, é notória a diminuta quantidade de energia envolvida no evento de fusão do ABZ. Percebe-se aqui que o processo de obtenção de tais sistemas deve ter exercido mecanismos de complexação entre ABZ e HPβ-CD, de maneira tal que a cristalinidade do fármaco foi alterada significativamente. Entre os dois sistemas as distinções são ainda maiores, uma vez que a maior proporção de moléculas de ciclodextrinas parece exercer ainda mais influência nas transições de fase do Albendazol, desde a diminuição de energia (curva DSC) ao retardamento de eventos de degradação (curva TG).

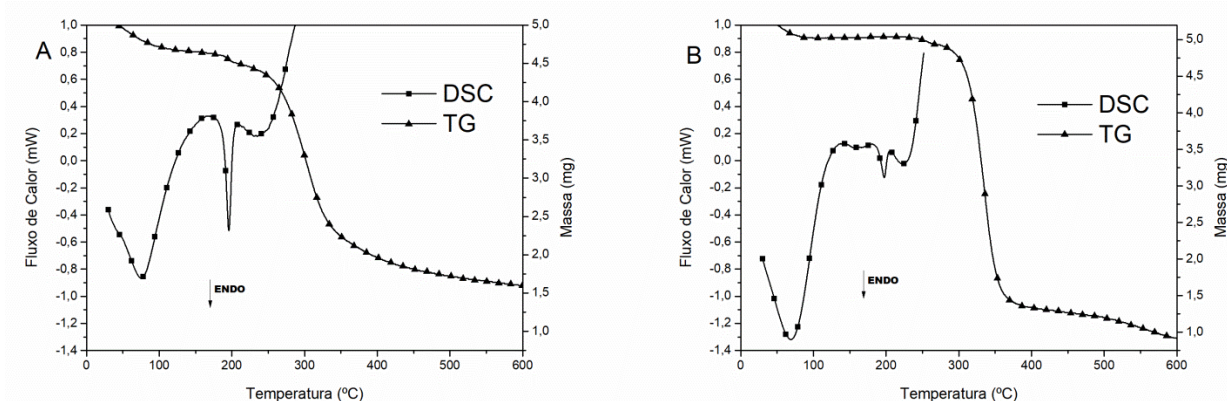
Figura 17 - Curvas TG e DSC dos sistemas liofilizados 1:1 (A) e 2:1 (B), obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (TG: 100 mL.min⁻¹; DSC: 50mL.min⁻¹), com razão de aquecimento de 20°C.min⁻¹



Fonte: dados da pesquisa

Com relação ao comportamento térmico dos sistemas nebulizados (secagem por *spray-dryer*), ambos apresentaram o evento de dessorção de água característico da CD (antes de 100°C). SD 1:1 mostrou um pico de fusão bastante semelhante ao seu correspondente liofilizado, apresentando, portanto, menor taxa energética. Para SD 2:1 os eventos do ABZ praticamente estão sobrepostos aos da HPβ-CD. O pico do fármaco chega a quase constituir uma banda entre 200°C e 250°C com o evento característico da ciclodextrina, que ocorre entre 230°C e 250°C. Assim como visto nos sistemas anteriormente descritos, a HPβ-CD tem a característica de conferir ao ABZ uma espécie de proteção térmica, onde nas curvas de termogravimetria é possível enxergar o retardo ou mesmo a supressão dos eventos de degradação do fármaco (figura 18).

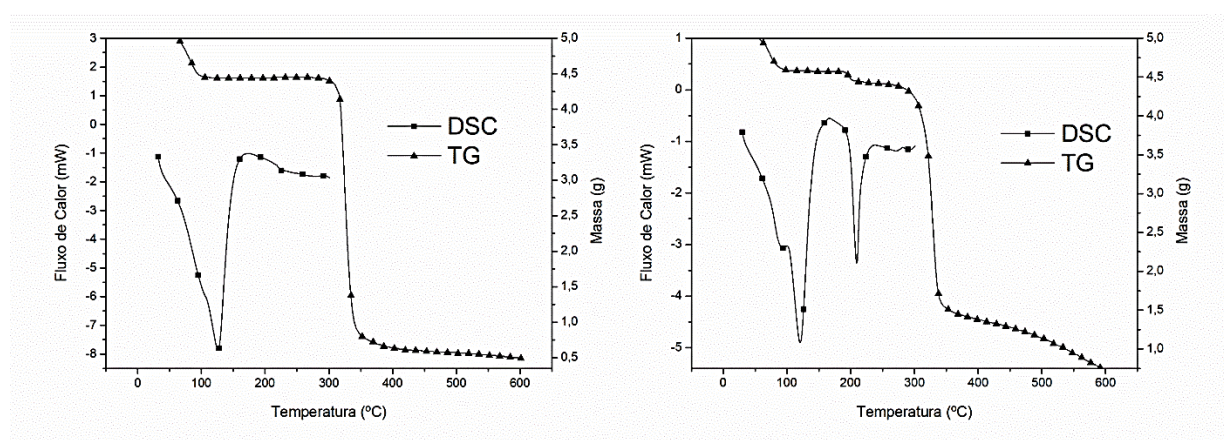
Figura 18 - Curvas TG e DSC dos sistemas nebulizados 1:1 (A) e 2:1 (B), obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (TG: 100 mL.min⁻¹; DSC: 50mL.min⁻¹), com razão de aquecimento de 20°C.min⁻¹



Fonte: dados da pesquisa

Para o sistema malaxado (figura 19) obtido a partir de ABZ:β-CD (1:1) a análise termogravimétrica mostra a presença de 3 eventos, sendo dois deles característicos da ciclodextrina (o primeiro e o último) e o segundo, característico do albendazol, faixa de temperatura onde ocorre justamente a fusão do fármaco. Os demais eventos do ABZ parecem ter sido suprimidos pela presença do carreador, o que implica em um ganho positivo de proteção térmica para o IFA. Em concordância com estes dados, a curva DSC revela a presença também de 3 eventos em regiões de temperatura similares às vistas na TG.

Figura 19 - Curvas TG e DSC da β-CD e do sistema malaxado ABZ:β-CD (MX 1_1), obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (TG: 100 mL.min⁻¹; DSC: 50mL.min⁻¹), com razão de aquecimento de 20°C.min⁻¹

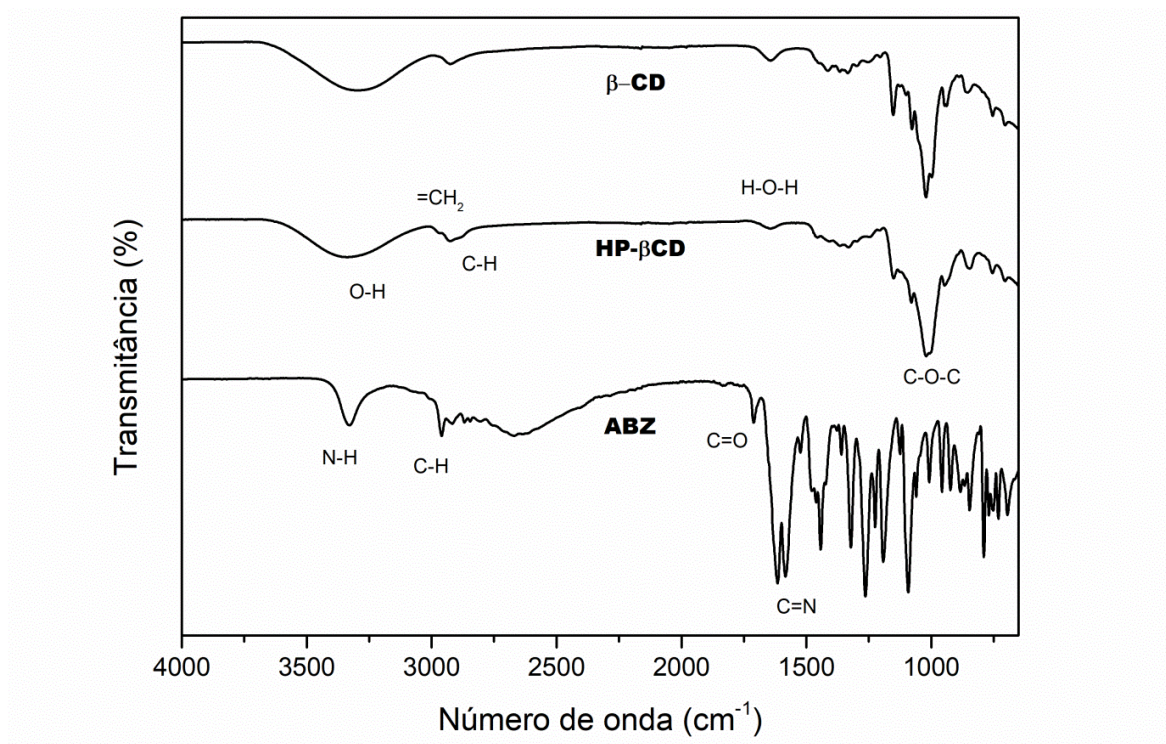


Fonte: dados da pesquisa

4.2.2 Caracterização Espectroscópica na Região do Infravermelho Médio com Transformada de Fourier (FTIR)

O espectro de FTIR para o Albendazol evidenciou os estiramentos e deformações característico da molécula, estando estes evidenciados na figura 20:

Figura 20 – Espectro de absorção na região do infravermelho médio do ABZ, da HP β -CD e da β -CD



Fonte: dados da pesquisa

A banda evidenciada na região de 3330 cm^{-1} corresponde ao estiramento vibracional das amins secundárias (N-H) presentes na estrutura do fármaco. Entre 2970 e 2912 cm^{-1} , foi possível notar a presença da banda correspondente ao estiramento axial da ligação C-H (em 2964 cm^{-1}) dos alcanos. Em 1710 cm^{-1} , a carbonila (C=O) da amida apresenta um estiramento característico deste grupamento químico. Foi observada, ainda, na faixa de 1630 a 1570 cm^{-1} , uma banda dupla referente ao estiramento C=C do anel aromático e C=N, presente no anel imidazólico da estrutura. Já na região de “franja” do espectro, em torno de 1087 cm^{-1} , é possível associar tal pico à ligação C-O-O também presente na amida caudal, além da vibração referente à ligação C-S, por volta de 694 cm^{-1} .

Em se tratando da HP β -CD, o espectro presente também na figura 20, mostrou uma banda característica entre 3600 a 3000 cm^{-1} , referente às ligações O-H da ciclodextrina. Em 2970 cm^{-1} pôde-se observar um estiramento assimétrico referente à $=\text{CH}_2$ e na mesma região, em 2924 cm^{-1} , há uma banda referente às ligações C-H da molécula. Na parte final do espectro, duas bandas foram evidenciadas, uma em 1648 cm^{-1} referente à deformação das moléculas de água e outra em 1013 cm^{-1} referente à ligações C-O-C. Os comportamentos

observados para o ABZ no presente trabalho mostrou-se em consonância com o que é descrito na literatura da área, sendo, portanto, dados consistentes para o estabelecimento da devida identidade do fármaco (CHATTAH et al., 2015; KORADIA; PARIKH; KORADIA, 2018; RAKMAI et al., 2018).

Para a β -CD observou-se bandas nas mesmas regiões que as encontradas para a HP β -CD, diferindo apenas na região de 2970 cm^{-1} , que é justamente onde ocorre o estiramento relacionado às ligações de CH_2 , fortemente presentes nas estruturas propílicas que constituem os substituintes de seu derivado.

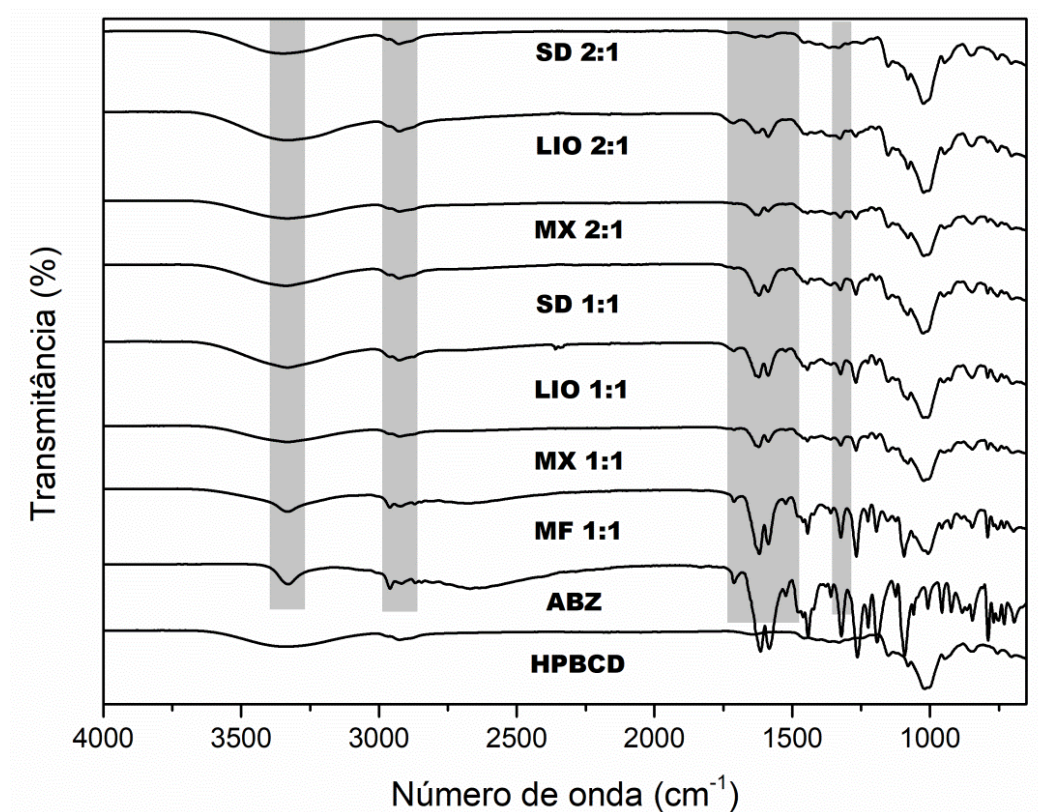
Quando foram analisadas as curvas referentes aos espectros dos sistemas (ABZ associado à HP β -CD, nas diferentes proporções e métodos de obtenção) foi possível notar (figura 21) algumas diferenças em relação aos “espectros de referência” (ABZ e HP β -CD isolados).

A ligação N-H das aminas secundárias presentes no fármaco, teve sua intensidade diminuída a partir do momento em que este esteve na presença da ciclodextrina (mistura física). Ainda sobre este grupamento, nos demais sistemas onde a obtenção se deu por adição de solvente e agitação (malaxados, liófilos e nebulizados), a banda correspondente diminuiu ainda mais a sua intensidade, chegando a estados em que as bandas das ligações O-H da HP β -CD pareceu sobrepor tal evento. Neste caso, é válido ressaltar que algumas das interações químicas realizadas entre ciclodextrinas e moléculas que porventura venham a se encapsular em suas estruturas, são justamente as ligações de hidrogênio entre o carreador (HP β -CD) e a molécula orgânica. Deste modo, esta região é crítica na análise da formação ou não de complexos de inclusão (XAVIER-JUNIOR et al., 2017).

Além de ter sofrido modificações na transmitância da luz (diminuição de intensidade), a banda referente às ligações C-H do ABZ, que esteve presente em todos os sistemas, também sofreu um deslocamento para um número de onda mais baixo, o que pode ser sugestivo de interações hidrofóbicas entre sua estrutura e a região interna da HP β -CD, que nessa área é dotada de grupamentos químicos de caráter apolar (XAVIER-JÚNIOR *et al.*, 2019a). Em relação à carbonila, com absorção na região de 1710 cm^{-1} , notou-se uma diminuição da intensidade da banda correspondente, sendo sugestivo, ainda, da possível interação com a ciclodextrina, de modo que o átomo de oxigênio tenha assumido interações intermoleculares com as regiões polares da HP β -CD, justificando o desaparecimento desta ligação. Um comportamento similar foi observado para a ligação C=N, onde nos sistemas MX 1:1, MX 2:1

e SD 2:1, a mesma tem sua intensidade de banda bastante diminuída, podendo estar associada a este tipo de interação. Quando analisados os sistemas onde as proporções de HP β -CD são maiores, a supressão parece ser aumentada, sugerindo melhor complexação com o fármaco, todavia, essa observação só pode ser confirmada com metodologias de ressonância magnética nuclear, uma vez que o fato de haver uma maior massa de ciclodextrina, pode fazer com que o comportamento da mesma prevaleça no FTIR (ZHANG et al., 2018; ZHAO et al., 2016).

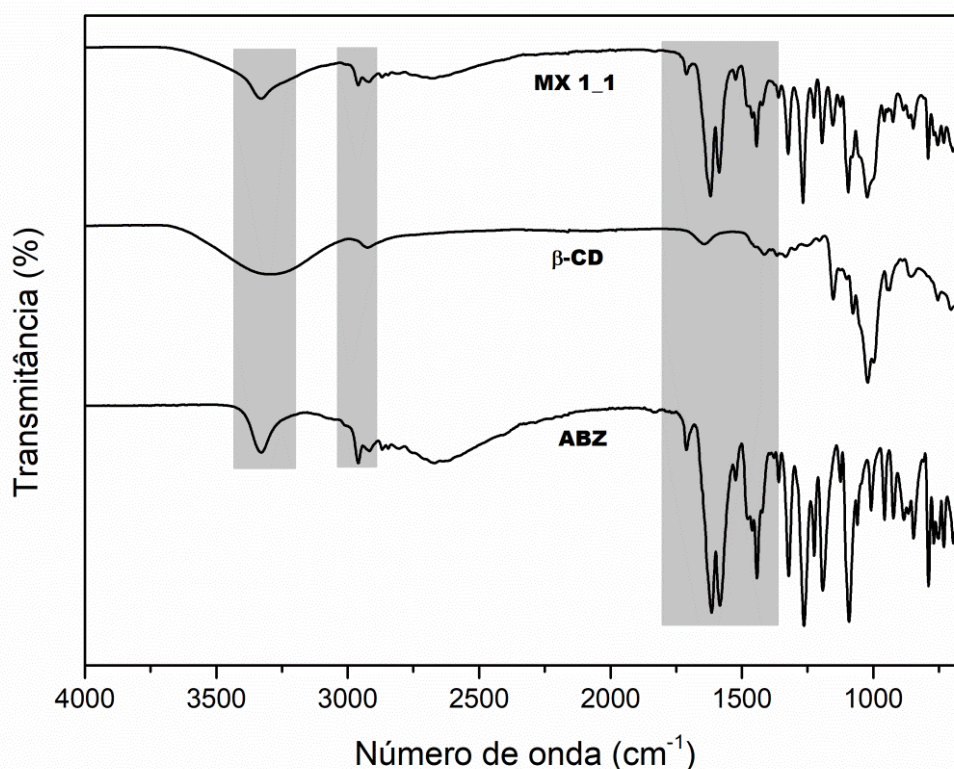
Figura 21– Espectro de absorção na região do infravermelho médio dos sistemas e mistura física, ABZ e HP β -CD



Fonte: dados da pesquisa

No caso do sistema malaxado obtido com ABZ: β -CD (figura 22), as bandas mostram um comportamento bastante similar à mistura física obtida com HP β -CD. Há uma espécie de sobreposição das bandas do carreador e do fármaco, havendo uma leve diminuição da intensidade deste último. Somente pela espectroscopia de infravermelho não seria possível sugerir que interações químicas ocorreram entre os compostos, uma vez que a diluição do ABZ diante da presença da HP β -CD pode gerar este mesmo comportamento.

Figura 22 – Espectro comparativo de absorção na região do infravermelho médio do ABZ, β -CD e sistema malaxado ABZ: β -CD (MX 1_1)

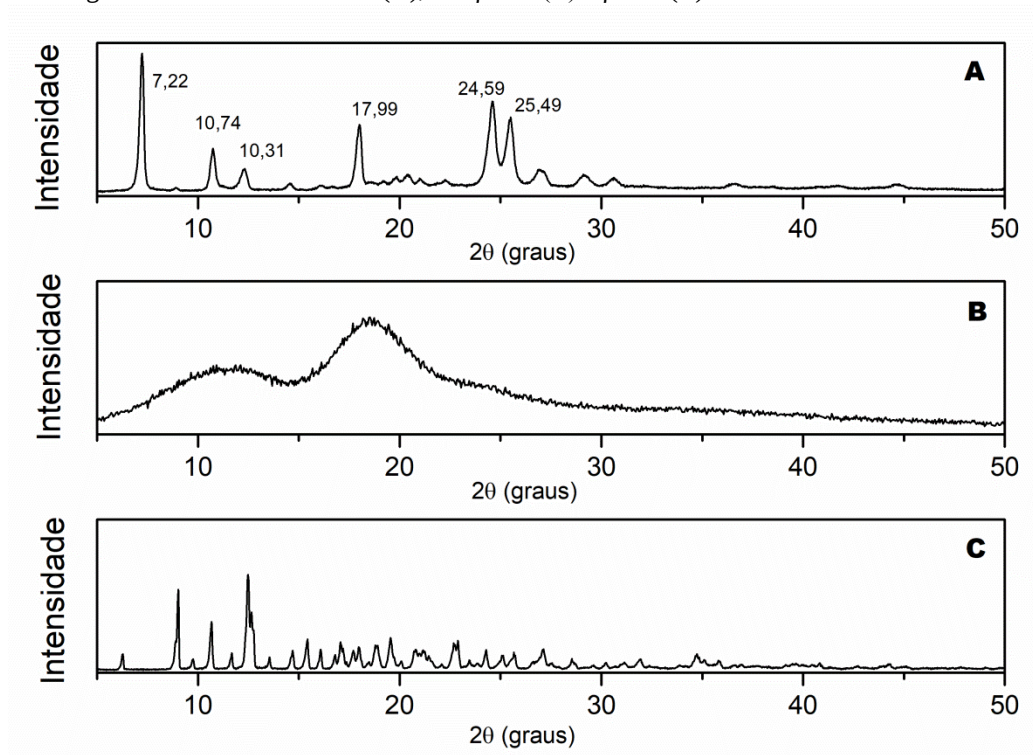


Fonte: dados da pesquisa

4.2.3 Difractometria de Raios-X (DRX)

Os difratogramas expostos na figura 23 mostram as características do Albendazol (A), da HP β -CD (B) e da β -CD (C) mediante exposição a Raios-X. A presença de um número razoável de picos com aspecto mais delgado sinaliza que os planos cristalinos do fármaco se repetem/são numerosos e, por esta razão, dispersam a radiação (BUNACIU; UDRIȘTIOIU; ABOUL-ENEIN, 2015). O fármaco, assim como diversas outras moléculas orgânicas bioativas apresenta-se como um cristal (VANDANA et al., 2017) e, como era de se esperar, o mesmo apresentou pelo menos 6 picos característicos da substância, em 7,22°, 10,74°, 10,31°, 17,99°, 24,59° e 25,49°. Tais resultados contribuem diretamente nas propriedades de solubilização da molécula em meio aquoso, uma vez que cristais têm estruturas muito organizadas e do ponto de vista termodinâmico, é mais difícil desfazer tal organização quando comparado a um material amorfo, onde a energia para solubilização requerida é inferior.

Figura 23 – Difratogramas de raios-X do ABZ (A), HP- β -CD (B) e β -CD (C)



Fonte: dados da pesquisa

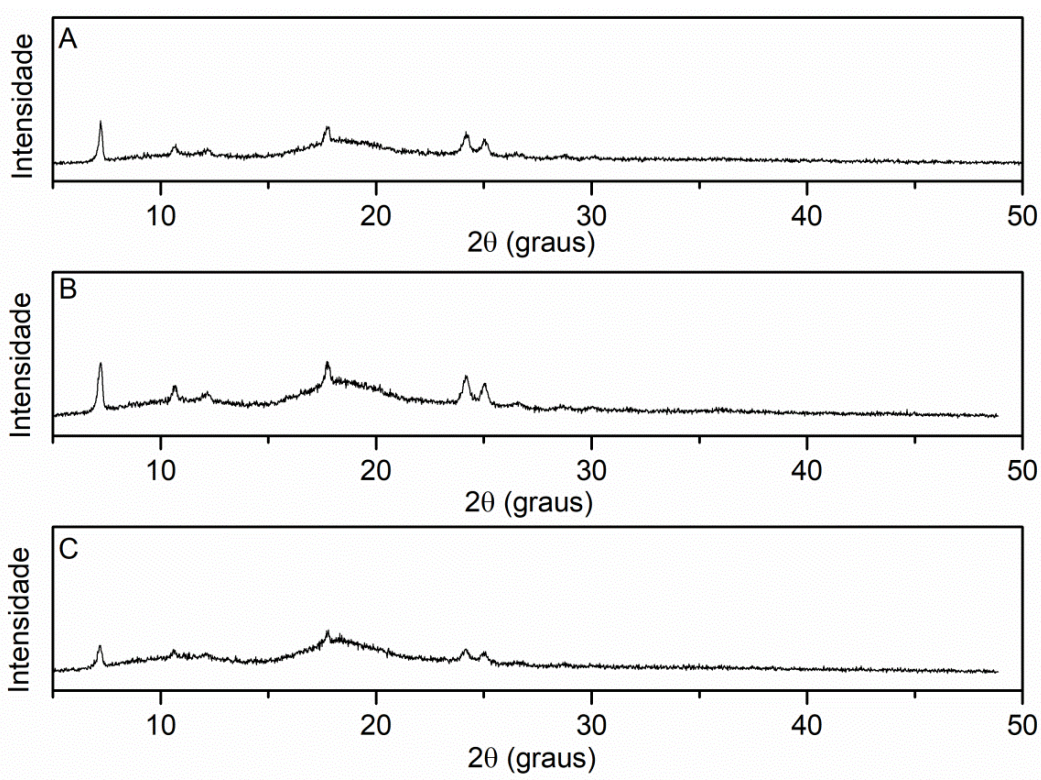
A HP β -CD, por sua vez, apresenta um comportamento bastante distinto do ABZ. O arranjo molecular desta ciclodextrina parece ser mais frouxo e desorganizado, pois os halos de difração correspondentes estão representados majoritariamente por duas bandas largas.

Analisando o difratograma da β -CD, nota-se que a presença maciça de picos agudos e numerosos revela a natureza cristalina do material (ABARCA et al., 2016), que notoriamente difere de seu derivado modificado, impactando principalmente na diferença de solubilidade entre eles.

Os difratogramas de MF 1:1 (A), MX 1:1 (B) e MX 2:1 estão representados na figura 24 e mostraram, entre si, similaridades em relação aos picos e bandas presentes. Como pôde ser visto, em todos os três sistemas houve uma supressão dos picos referentes à cristalinidade inata ao Albendazol, sendo sugestivo de uma desorganização molecular da estrutura desse, a partir de interações com a HP β -CD. Todavia, tais interações podem ter ocorrido de forma mais acentuada em MX 2:1, onde foi possível constatar que a intensidade dos picos diminuiu ainda mais, tendo alguns deles, desaparecido do difratograma. Tal resultado é de grande relevância, quando, mais uma vez, retoma-se a propriedade de solubilização deste insumo farmacêutico ativo em meios aquosos tais quais os fluidos biológicos dos seres humanos.

Ainda assim, é válido ressaltar que a metodologia de obtenção não se mostrou a ideal para obtenção de complexos de inclusão, principalmente no caso dos malaxados, onde o fato de haver a presença de solvente no ato da produção, não foi suficiente para amorfizar totalmente o ABZ. O metanol (um dos componentes do fluido de molhagem) é descrito na literatura como um dos solventes passíveis de modificar a estrutura cristalina do ABZ, transformando-o em seu isômero tautomérico, que apesar de apresentar comportamento cristalino similar, pode ter propriedades físico-químicas distintas (CHATTAH et al., 2015).

Figura 24 - Difratogramas de raios-X de MF 1:1 (A), MX 1:1 (B) e MX 2:1 (C)



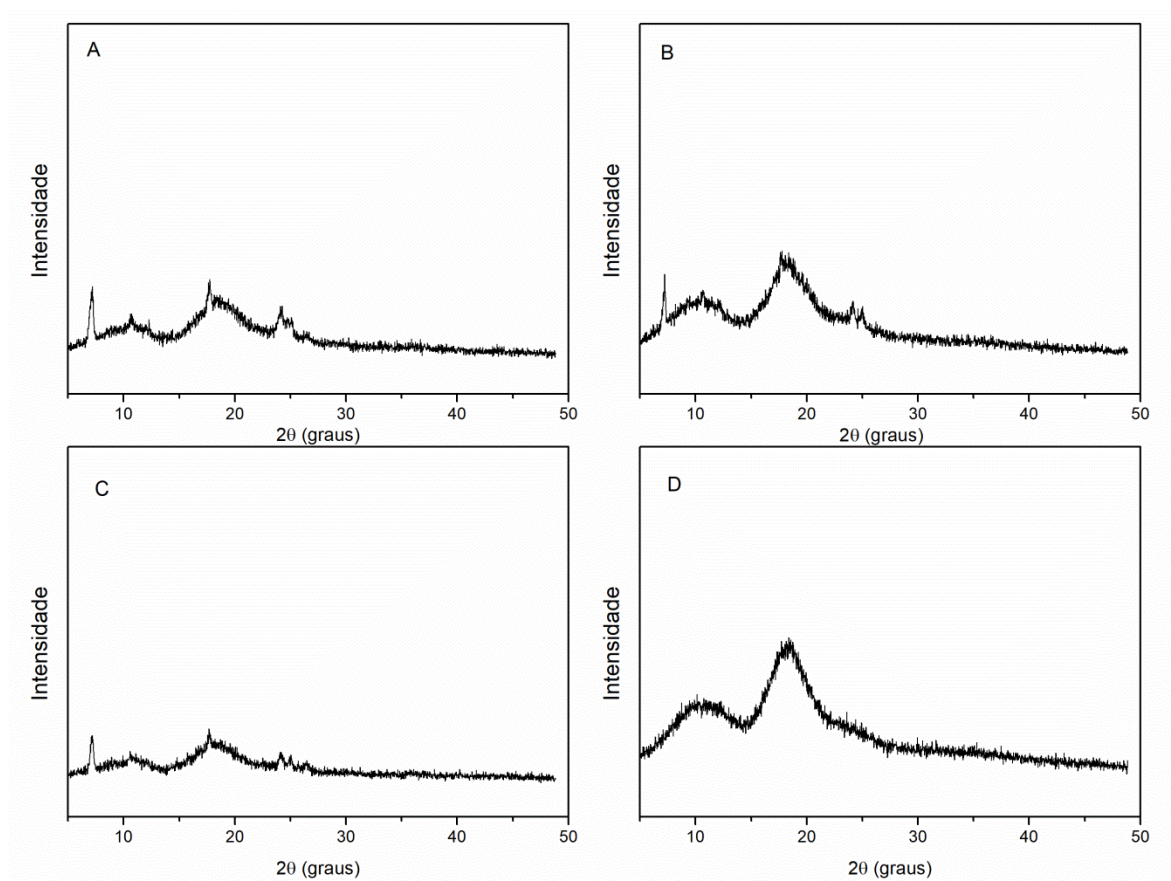
Fonte: dados da pesquisa

Quando se observa o comportamento dos sistemas obtidos por suspensão e posterior secagem em liofilizador e *spray-dryer*, nota-se um comportamento similar aos anteriormente expostos. Os sistemas apresentaram diminuição dos picos referentes ao comportamento de cristal do Albendazol e as bandas referentes ao carreador pareceram estar mais proeminentes.

A partir do momento em que se analisam os sistemas entre si, os liófilos e nebulizados (figura 25) apresentam algumas peculiaridades e daí é necessário retomar as etapas dos procedimentos de secagem pelos quais os mesmos foram submetidos. No caso dos liófilos, as

suspensões contendo ABZ e HP β -CD eram dispostas em bandejas para que fossem congeladas e, dessa forma, até que o processo de congelamento fosse completado, as ciclodextrinas suspensas podem ter naturalmente sedimentado no fundo dos recipientes, em detrimento de sua maior densidade em relação ao fármaco. Isto era visivelmente observado no momento da raspagem dos liófilos ao final da secagem, onde um material de aspecto viscoso ficava depositado, ainda que o processo de secagem fosse estendido por um tempo maior. Assim sendo, o Albendazol que não esteve em contato com estas ciclodextrinas, não pôde realizar interações com as mesmas, mantendo-se sob a forma de cristais e, portanto, o aparecimento, ainda, de seus picos na análise.

Figura 25 - Difratomogramas de raios-X de LIO 1:1 (A), LIO 2:1 (B), SD 1:1 (C) e SD 2:1 (D)



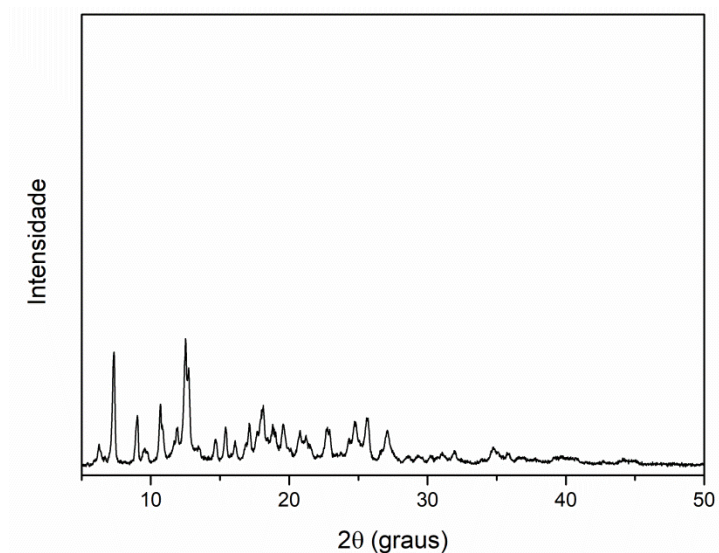
Fonte: dados da pesquisa

No caso dos nebulizados foi possível constatar uma diminuição mais acentuada dos planos cristalinos do ABZ (SD 1:1) e até mesmo desaparecimento destes (SD 2:1). Mais uma vez, a metodologia de obtenção deve ser retomada para esta discussão. Durante todo o

processo de secagem, as suspensões que originariam os sistemas eram mantidas sob agitação antes de entrar no sistema de aspersão do equipamento, para que as partículas não sofressem retenções seletivas no percurso das tubulações. Tal etapa promovia, então, uma uniformização do conteúdo, garantindo que fármaco e carreador mantivessem contato durante todo o processo e desta forma, pudessem constituir possivelmente, os complexos de inclusão.

Finalmente, na figura 26 é possível notar que a dispersão dos raios-X mostrou-se bastante difusa, de acordo com o número considerável de picos no difratograma. É possível sugerir, ainda, que tais picos podem ser uma sobreposição do comportamento tanto do ABZ, quanto da β -CD, de modo que a taxa de amorfização do fármaco parece mínima ou mesmo nula.

Figura 26- Difratograma de raios-X do malaxado ABZ: β -CD



Fonte: dados da pesquisa

4.2.4 Doseamento da concentração de Albendazol nos sistemas e pellets obtidos

A seleção dos sistemas para doseamento e posterior teste de *performance* (dissolução *in vitro*) se deu através de algumas escolhas do grupo. A primeira, baseada na questão do rendimento, onde sistemas obtidos por mistura física e malaxagem apresentaram a melhor taxa, sendo estas de aproximadamente 100%, entre o que foi inserido no preparo e o que se obteve ao final dos respectivos processos de obtenção. A segunda foi pautada nos resultados provenientes do DR-X, onde os sistemas LIO 2:1 e SD 2:1 mostraram um comportamento de diminuição da cristalinidade do fármaco, sugerindo que nestas condições, a liberação do

mesmo em meio aquoso poderia ser superior à proporção de somente uma molécula de HP β -CD para uma molécula de ABZ (caso de LIO 1:1 e SD 1:1).

O quadro 7 ilustra o percentual de fármaco presente em cada sistema doseado, bem como a real proporção molar calculada após o presente teste.

Quadro 7 - Resultado do Doseamento Espectrofotométrico dos Sistemas ABZ:HP β -CD e ABZ: β -CD

Sistema	Concentração (%)	Proporção Molar
MX 1:1	16,71	1:1
MX 2:1	8,52	2:1
LIO 2:1	12,86	4:3
SD 2:1	9,88	2:1
MX 1:1 (β -CD)	20,7	1:1

Fonte: dados da pesquisa

Como mencionado na discussão do DRX, a obtenção dos sistemas liofilizados tem uma dificuldade associada. Certa quantidade de HP β -CD parece ficar aderida às bandejas onde o material foi seco, ficando indisponível para interagir com o ABZ. Desta forma, a proporção molar final acabou sendo alterada, uma vez que não foi possível fazer com que houvesse o dobro de moléculas de ciclodextrinas em relação às moléculas de fármaco. Tal resultado foi de suma importância, pois refletiu na sessão posterior, no teste de *performance*.

A concentração de fármaco determinada para os *pellets* contendo Albendazol está no quadro 8.

Quadro 8 - Resultado do Doseamento Espectrofotométrico dos Lotes de *Pellets* Obtidos

Número do Lote	Concentração (%)
Lote 1	8
Lote 2	5,58
Lote 3	6,63
Lote 4	7,34
Lote 5	8,15
Lote 6	8,54

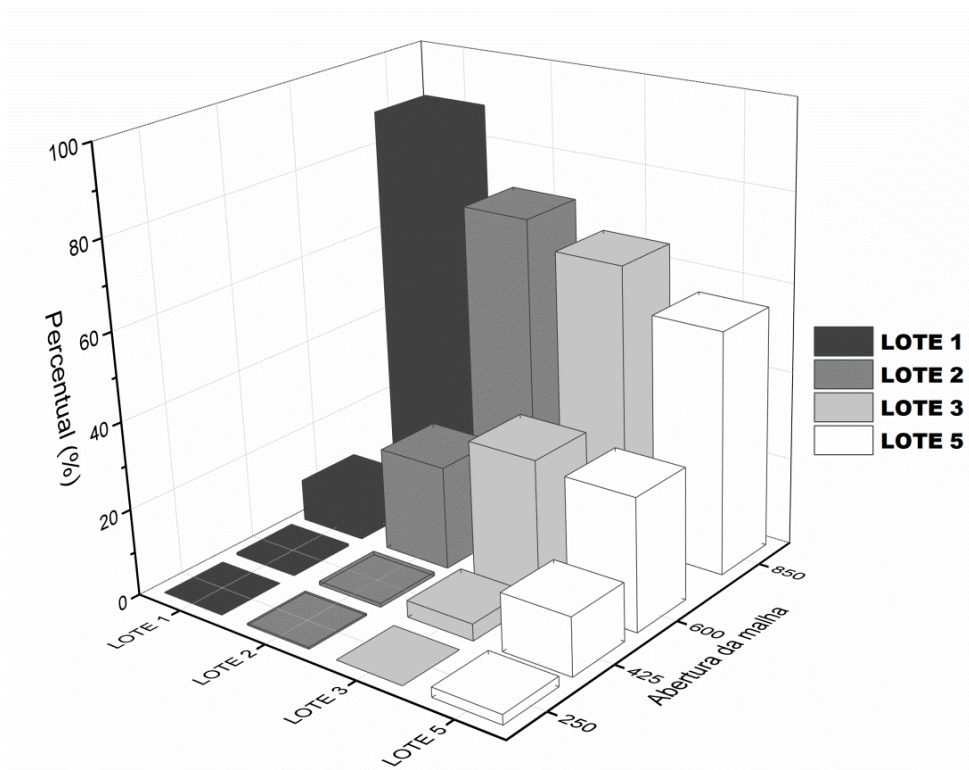
Fonte: dados da pesquisa

Diante do observado, pôde constatar que todos os lotes apresentaram valores inferiores ao esperado para a concentração de fármaco proposta. Poderia aqui ser questionada a presença dos excipientes enquanto interferentes na absorvidade molar do ABZ. Todavia, a seletividade do método realizada para os placebos dos 6 lotes, demonstrou que o conjunto de excipientes não tem absorção de luz significativa no comprimento de onda do fármaco. Desta forma, é sugestivo que a homogeneização do material (no ato da obtenção das massas a serem extrudadas) não tenha sido eficiente, a ponto de gerar regiões mais concentradas de ABZ, refletindo em *pellets* com teores diferentes do fármaco.

4.2.5 Determinação granulométrica dos pellets por tamisação

De acordo com Aulton (2016), formas farmacêuticas esféricas utilizadas como intermediárias de produtos finais, devem compreender uma faixa de tamanho entre 200 e 500 μm . O comportamento da distribuição granulométrica dos *pellets* obtidos pode ser visto na figura 27, a seguir.

Figura 27 - Histograma de distribuição dos *pellets* nos tamises com malhas padronizadas



Fonte: dados da pesquisa

Como pode ser observado, o tamanho médio das esferas obtidas está compreendido entre 850 e 600 μm , o que seria incompatível para veiculação destas em comprimidos, como é previsto na continuidade do presente estudo. Todavia, o lote 5 mostrou uma boa distribuição de partículas entre 600 e 425 μm , o que viabilizou o seu uso nos comprimidos ADF desenvolvidos posteriormente.

4.2.6 Perfil de dissolução *in vitro*

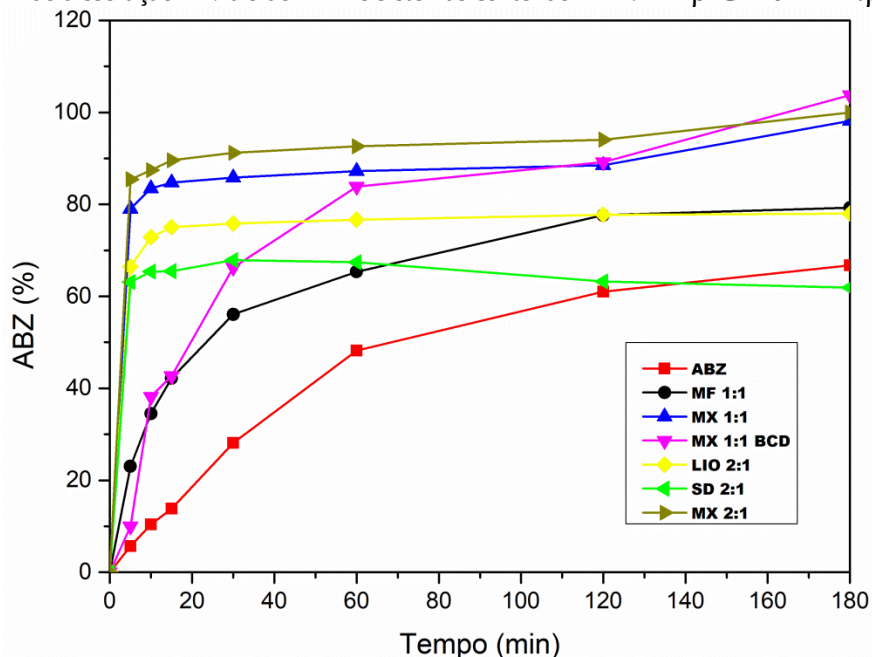
O gráfico presente na figura 28 mostra o perfil de dissolução sob condição *sink* do Albendazol isolado e a partir dos sistemas selecionados para o ensaio. Amplamente discutida na literatura, a classificação biofarmacêutica do ABZ é do tipo II (baixa solubilidade e alta permeabilidade). Tal característica leva esse IFA a ser absorvido de forma mínima quando se trata de biodisponibilidade oral (menos de 5%), uma grande desvantagem para o desenvolvimento de formas farmacêuticas que se destinem a esta via (GHANBARZADEH *et al.*, 2016).

Em meio ácido, simulando o fluido gástrico, a dissolução do ABZ isolado teve um início lento, atingindo um teor de aproximadamente 67% do total de massa inserida no meio, somente após 3 horas de experimento. Notoriamente, os sistemas onde o ABZ esteve associado à HP- β -CD, demonstraram uma liberação mais acentuada e imediata (excetuando-se a mistura física). Os resultados mais relevantes vieram dos sistemas malaxados que, mesmo sem o indício experimental da técnica de DRX sobre complexação, mostraram-se altamente eficientes, sendo os únicos a atingirem 100% da concentração de Albendazol solubilizada no meio de dissolução. Além disso, entre MX 1:1 e MX 2:1 não existiram diferenças estatísticas acerca da liberação do fármaco. O comportamento similar das curvas mostrou um valor de $p > 0.05$, a partir de uma análise de variância, que permitiu a conclusão de que a quantidade, do ponto de vista experimental *in vitro*, de moléculas de HP- β -CD não parece influenciar no alcance do $C_{\text{máx}}$ desejado. Em estudo realizado por Anjana (2018), sistemas também obtidos por malaxagem, mas na proporção molar de 1:1,5 (ABZ: HP- β -CD) demonstraram um perfil de dissolução onde até 90 minutos de ensaio, pelo menos 90% de fármaco havia sido liberado. Tal dado respalda o que foi observado no presente trabalho, onde pode-se mostrar que o aumento da proporção de moléculas de HP- β -CD parece não ser decisivo no aumento da taxa de dissolução do ABZ. Para o sistema malaxado obtido a partir de ABZ e β -CD, é possível notar pelo gráfico abaixo que pouco mais de 80% do fármaco

(além do comportamento crescente da curva de dissolução) o tornou um candidato à formulação ADF, uma vez que a liberação do ABZ mostrou-se promissora diante dos demais sistemas propostos e o próprio IFA sozinho.

Diante disso, tanto o sistema malaxado na proporção equimolar de 1:1 de HP- β -CD quanto o de β -CD, foram selecionados para a obtenção dos *pellets* contendo ABZ.

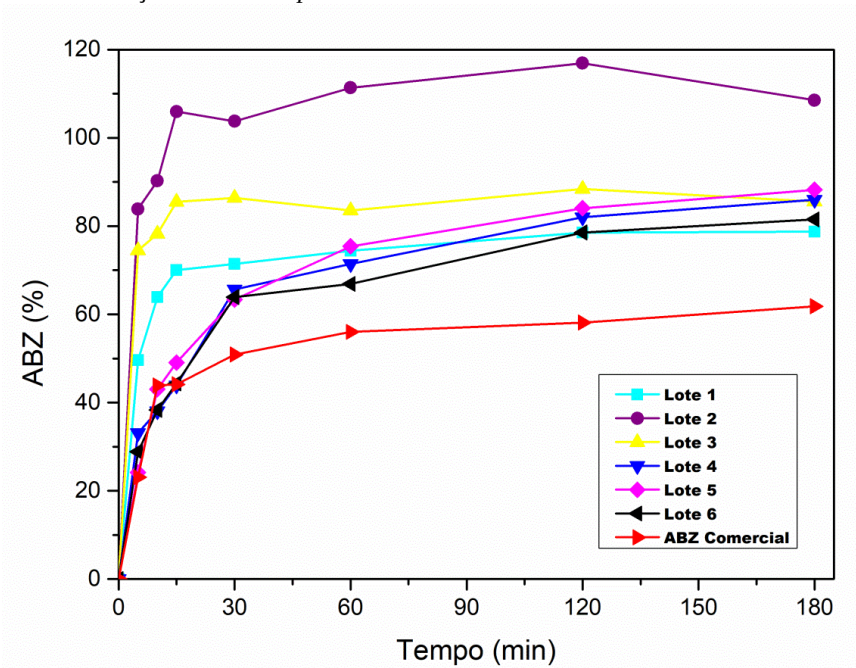
Figura 28- Perfil de dissolução in vitro do ABZ e sistemas contendo ABZ:HP- β -CD e ABZ: β -CD



Fonte: dados da pesquisa

O perfil de liberação do ABZ a partir dos *pellets*, por sua vez, demonstrou um comportamento bastante destacável quando comparado com o medicamento comercial que atualmente é utilizado na prática clínica (figura 29).

Figura 29 - Perfil de dissolução *in vitro* do *pellets* e medicamento comercial de ABZ



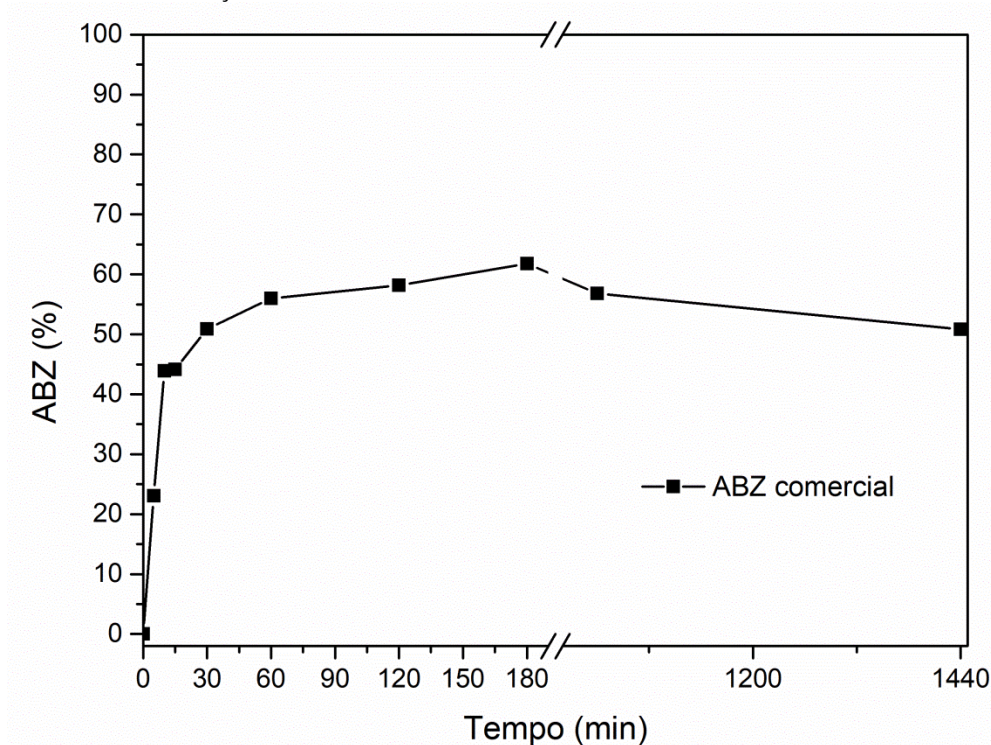
Fonte: dados da pesquisa

Notoriamente, os 6 lotes de *pellets*, apresentaram uma liberação superior do teor de ABZ contido em suas matrizes. Os lotes 2 e 3 demonstram perfis superiores, que além da presença da HP- β -CD na formulação (mais solúvel que a β -CD), também continha lactose, que por se tratar de um excipiente hidrofílico (Farmacopeia Europeia, 2014), pode vir a viabilizar ainda mais a dissolução do fármaco. Em duas horas de ensaio, as esferas do lote 2 conseguem liberar 100% do conteúdo de ABZ solubilizado no meio, uma performance que é superior aos demais lotes, inclusive ao próprio medicamento comercial. Os lotes 1, 4, 5 e 6 demonstraram um perfil de liberação muito próximo, após decorridos 30 minutos do teste. Apesar de conter HP- β -CD, o lote 1 contém uma proporção relevante de celulose microcristalina, excipiente de caráter hidrofóbico, que pode vir a dificultar a liberação do ABZ de forma mais efetiva. Como era de se esperar, os lotes 4 e 5, que continham β -CD, apresentaram um perfil de liberação inferior aos lotes com seu derivado modificado (HP- β -CD). Por sua vez, o lote 6 ainda conseguiu uma *performance* superior ao ABZ comercial. Uma quantidade superior a 50% de lactose na formulação parece ter modulado a liberação do ABZ, certamente pelo caráter hidrofílico do excipiente.

Comprimidos de liberação imediata têm até 60 minutos para que toda a concentração de fármaco declarada seja liberada a partir da matriz em que está veiculado (USP, 2016). Como visto na figura 21, a concentração máxima de ABZ até o referido tempo é de

aproximadamente 60%, invalidando, portanto, o conceito de liberação imediata. Até 3 horas de ensaio, esta taxa não sofre variações consideráveis. Para fins de comparação com parâmetros farmacocinéticos, o prolongamento deste estudo foi realizado para que fosse avaliado em que intervalo de tempo se atinge o $C_{m\acute{a}x}$ (figura 30).

Figura 30 - Perfil de dissolução *in vitro* do Albendazol comercial



Fonte: dados da pesquisa

Levando em consideração que a meia-vida de eliminação plasmática do ABZ é de 8,5 horas em organismos humanos, o prolongamento do teste de dissolução buscou quantificar a concentração de fármaco máxima capaz de dissolver-se em 17 horas (tempo em que o fármaco estaria sendo totalmente eliminado *in vivo*).

A realização deste ensaio comparando os *pellets* objeto deste estudo e a formulação comercial teve o objetivo de compreender justamente qual é a dose máxima de ABZ capaz de ser liberada a partir de um comprimido comum e que ainda assim, deverá exercer efeito terapêutico, pois é sabido que os 400 mg vinculados nestes últimos não são absorvidos em sua totalidade porque o IFA não é capaz de solubilizar-se completamente nos fluidos biológicos até 17 horas de dissolução. Com tal resultado, objetivou-se diminuir a dose de ABZ na

formulação associação dose fixa contendo além do ABZ, a Ivermectina (IVM) e a Doxicilcina (DOX).

4.3 COMPRIMIDOS ASSOCIAÇÃO DOSE FIXA DE *PELLETS* DE ALBENDAZOL E OS INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS IVERMECTINA E DOXICICLINA E SEUS CONTROLES DE QUALIDADE

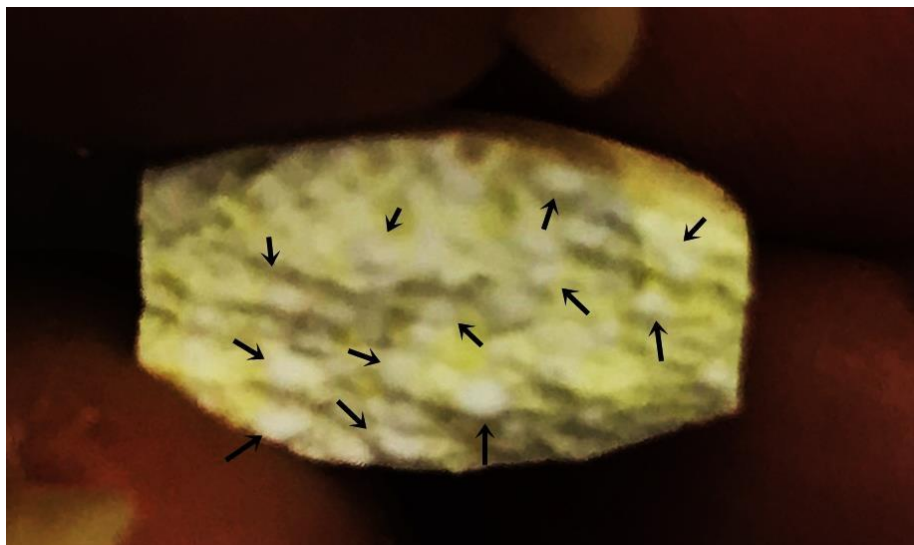
As figuras 31 e 32 mostram os comprimidos obtidos a partir da formulação proposta por Silva (2019) e adaptada neste trabalho. A presença da coloração amarela na forma farmacêutica é característica da Doxiciclina. As setas na figura 32 apontam os *pellets* o interior do comprimido.

Figura 31 – Região externa dos comprimidos ADF de pellets de ABZ e dos insumos farmacêuticos ativos IVM e DOX



Fonte: dados da pesquisa

Figura 32 - Região interna dos comprimidos ADF de pellets de ABZ e dos insumos farmacêuticos ativos IVM e DOX



Fonte: dados da pesquisa

4.3.1 Peso médio

Levando em consideração a variação passível de existência para comprimidos com peso superior a 250 mg, as amostras analisadas mostraram-se dentro dos parâmetros de $\pm 5\%$ (BRASIL, 2010) (807,5 mg a 892,5 mg). A tabela 1 revela os dados aferidos, mostrando que o processo (força empregada na compressora e punção utilizada – 12 mm) foram eficientes na garantia da uniformidade de peso das formas farmacêuticas.

Tabela 1 – Determinação do Peso Médio dos Comprimidos Associação Dose Fixa

Número de comprimidos	Peso (mg)
1	0,856
2	0,853
3	0,857
4	0,860
5	0,848
6	0,842
7	0,865
8	0,850
9	0,848
10	0,872
11	0,862
12	0,860
13	0,850
14	0,849
15	0,855
16	0,870
17	0,850
18	0,871
19	0,870
20	0,835
Média	0,856 mg
Desvio Padrão	±0,01

Fonte: dados da pesquisa

4.3.2 Friabilidade

O teste de friabilidade tem a função de prever o comportamento da forma farmacêutica sólida comprimida e não revestida mediante choques e/ou abrasões durante os processos de pós-fabricação. A integridade do material está fortemente relacionada com a composição aglutinante existente na formulação. Para o lote de comprimidos ADF proposto, o resultado do ensaio de friabilidade foi de 34,85%, estando, portanto, reprovado mediante

especificações ($\leq 1,5\%$) (BRASIL, 2010). Neste sentido, é sugerido que a formulação seja readequada para que seja garantida então a integridade dos comprimidos.

4.3.3 Dureza

O ensaio revelou um valor médio de 4,08 kgf (tabela 2) para uma amostragem de 10 comprimidos analisados. O resultado mostrou-se abaixo da formulação base desenvolvida por Silva (2019), que foi de 9,78 kgf, mas em consonância com a friabilidade constatada para os comprimidos do mesmo lote.

Tabela 2 – Determinação da Dureza dos Comprimidos Associação Dose Fixa

Número de comprimidos	Dureza (kgf)
1	2,8
2	3,7
3	2,6
4	3,7
5	4,4
6	6,4
7	4,4
8	2,9
9	6,1
10	3,8
Média	4,08 kgf
Desvio Padrão	$\pm 1,30$

Fonte: dados da pesquisa

Uma dureza com valores muito elevados tendem a propiciar maior tempo de desintegração, o que pode dificultar a liberação de fármacos, ao passo que valores muito baixos impactam diretamente a integridade dos comprimidos. Assim sendo, a reformulação da forma farmacêutica pode vir a modificar tal resultado encontrado no presente estudo.

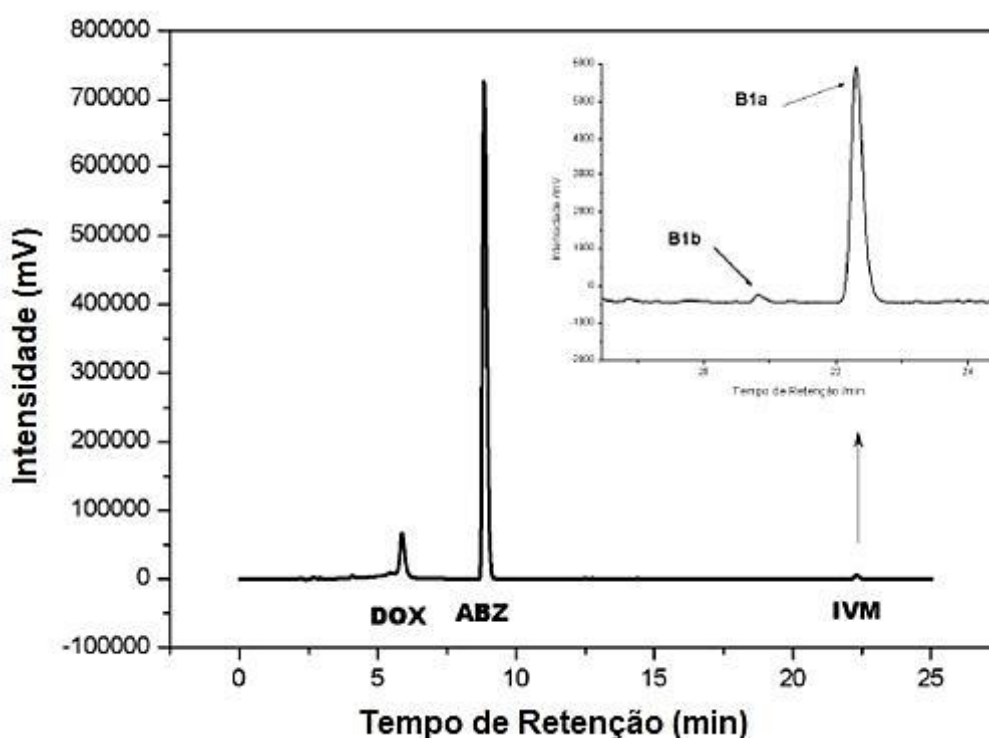
4.3.4 Tempo de Desintegração

O tempo necessário para que os 6 comprimidos submetidos ao teste fossem totalmente desintegrados foi de 1 minuto e 50 segundos. Este intervalo mostra-se bastante relevante para a liberação dos fármacos que, em um curto tempo, estão totalmente livres para serem dissolvidos e posteriormente absorvidos *in vivo*.

4.3.5 Doseamento por Cromatografia Líquida de Ultra Eficiência (CLUE)

O cromatograma presente na figura 33, obtido por Silva (2019), a partir do mesmo método utilizado no presente trabalho ilustra que os tempos de retenção para DOX, ABZ e IVM são, respectivamente de 6,5 minutos, 9 minutos e 22,5 minutos, aproximadamente.

Figura 33 - Cromatograma obtido para a separação de DOX, ABZ e IVM



Fonte: SILVA, 2019

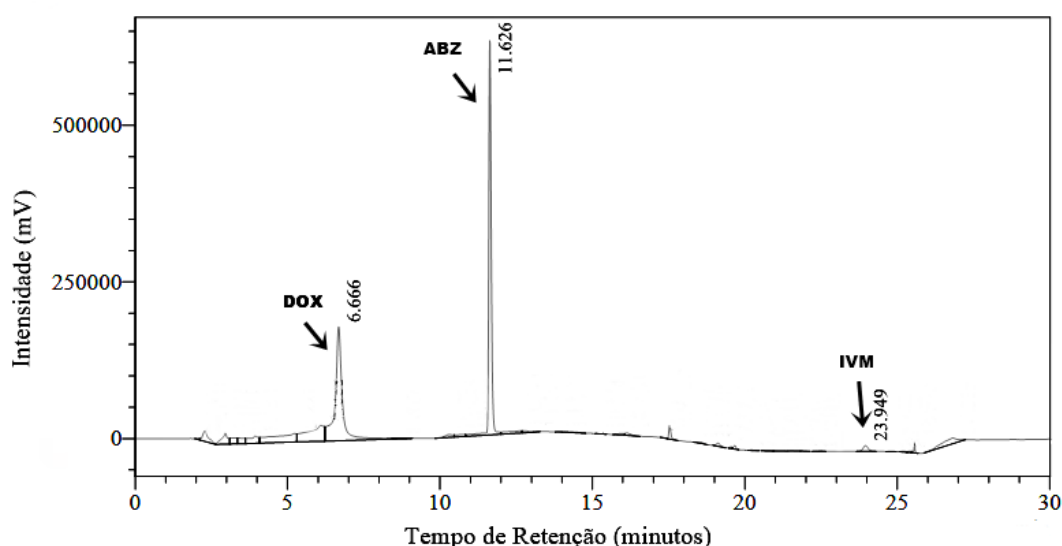
O resultado das quantificações realizadas por CLUE neste trabalho revelaram concentrações diferentes do que era esperado para cada comprimido ADF (quadro 9).

Quadro 9 - Resultado do Doseamento por CLUE dos Comprimidos Associação Dose Fixa

IFA	Concentração teórica ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	Concentração Calculada ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	Percentual (%)
Albendazol	224,12	470,83	210
Ivermectina	6	5,49	91,5
Doxicilina	200	144,49	72,24

Fonte: dados da pesquisa

Foi observado, de acordo com o cromatograma disposto na figura 34, que os tempos de retenção dos IFAs foram deslocados, de modo a apresentarem-se mais retardados. Levando em consideração que a composição da formulação proposta neste trabalho tem algumas adaptações, como a presença de β -CD e outros os excipientes presentes nos pellets, o método validado para a formulação tomada como referência de Silva (2019), parece não ser adequado para aplicação nesta formulação ADF. As concentrações de IVM e DOX são passíveis de estarem diminutas em detrimento de possíveis perdas ou mesmo amostragem ineficiente do material. Todavia, a concentração exacerbada de ABZ não é justificável uma vez que este não haveria como ter sido acrescentado.

Figura 34 - Cromatograma obtido do doseamento de DOX, ABZ e IVM a partir dos comprimidos ADF

Fonte: dados da pesquisa

Desta forma, tanto para quantificação do teor de fármacos presentes na ADF quanto para utilização em testes de dissolução futuros, cabe a revalidação da metodologia analítica, levando em consideração todos os possíveis fatores interferentes citados.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A filariose linfática é uma doença negligenciada que, assim como as demais do grupo, é carente de alternativas terapêuticas que supram as necessidades dos pacientes portadores. Os tratamentos existentes mediante protocolos ainda são ineficientes e a busca por terapias otimizadas vem tomando espaço no meio científico, ainda que de forma discreta. O Albendazol é um fármaco promissor a ser associado com a Ivermectina e a Doxiciclina no combate desta doença, mas o seu perfil de liberação no organismo precisa ser melhorado. Os estudos de modelagem molecular revelaram que a HP- β -CD é a ciclodextrina mais adequada para a formação de complexos estáveis com o ABZ, seguida da β -CD e da M- β -CD. Para os cálculos semi-empíricos aplicados ao *host:guest* de HP- β -CD ficou sugestivo de que proporção molar de CD em relação ao ABZ não altera significativamente a solubilização do fármaco, estando em 1:1 ou 2:1, sendo então escolhido o primeiro sistema, contribuindo para a diminuição de custos no desenvolvimento de sistemas que os contenham. Os sistemas obtidos experimentalmente mostraram que somente a presença da HP- β -CD junto ao ABZ já é capaz de modular sua liberação (mistura física). A análise dos sistemas obtidos permitiu mostrar que mesmo as técnicas de caracterização físico-química sugerindo que não houve a formação de complexos de inclusão, sistemas malaxados apresentam um desempenho excelente na solubilização do Albendazol, mostrando resultados altamente superiores quando analisa-se o fármaco sozinho, tanto para os materiais obtidos com β -CD, tanto com HP- β -CD. Os *pellets* obtidos a partir de MX 1_1 de HP- β -CD e β -CD revelaram, ainda, uma *performance* superior de liberação do ABZ quando comparado com a forma comercial do mesmo, conferindo destaque a esta nova proposta de veiculação do Albendazol em formas farmacêuticas esferonizadas. Os comprimidos associação dose fixa desenvolvidos com os *pellets* contendo β -CD:ABZ foram obtidos com algumas limitações, conforme revelado pelos testes de controle de qualidade, indicando que uma reformulação deve ser executada, além da revalidação do método analítico de quantificação. Em linhas gerais, este foi um trabalho que permeou as diversas áreas da tecnologia farmacêutica, unindo profusos conceitos desde à caracterização de insumos, à obtenção de formas farmacêuticas de grande relevância para aplicação nos protocolos de tratamento da filariose linfática.

6 PERSPECTIVAS FUTURAS

Para o aperfeiçoamento dos propósitos deste trabalho algumas etapas deverão ser executadas:

- Desenvolvimento de *pellets* com HP- β -CD, uma vez que sua liberação é ainda melhor do que foi observado para a β -CD e pode impactar diretamente nos comprimidos ADF;
- Reavaliar a composição dos excipientes da ADF, readequando-os e ajustando os parâmetros de compressão para a obtenção de comprimidos mais resistentes à abrasão;
- Revalidar a metodologia analítica de doseamento para os comprimidos ADF;
- Realizar teste de dissolução HP- β -CD para avaliação da liberação dos IFAs mediante a matriz comprimida.

REFERÊNCIAS

ABARCA, Romina L. *et al.* Characterization of beta-cyclodextrin inclusion complexes containing an essential oil component. **Food Chemistry**, v. 196, p. 968–975, 2016.

ABDELLATIF, Ahmed A.H. *et al.* A novel controlled release microsponges containing Albendazole against *Haemonchus contortus* in experimentally infected goats. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 43, n. February 2019, p. 469–476, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2017.10.022>>.

ABIDI, Hassan *et al.* Magnetic solid lipid nanoparticles co-loaded with albendazole as an anti-parasitic drug: Sonochemical preparation, characterization, and in vitro drug release. **Journal of Molecular Liquids**, v. 268, p. 11–18, out. 2018. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167732218304112>>. Acesso em: 29 maio 2019.

ALBERS, Anna *et al.* Retarded *Onchocerca volvulus* L1 to L3 larval development in the *Simulium damnosum* vector after anti-wolbachial treatment of the human host. **Parasites & Vectors**, v. 5, n. 1, p. 12, 11 jan. 2012. Disponível em: <<http://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-3305-5-12>>. Acesso em: 30 maio 2019.

ANDRADE, Bruno Leonardo Alves De; ROCHA, Dais Gonçalves; ROCHA, Dais Gonçalves. Há equidade na produção do conhecimento sobre as doenças negligenciadas no Brasil? **Tempus Actas de Saúde Coletiva**, v. 9, n. 3, p. 21, 28 dez. 2015. Disponível em: <<http://www.tempusactas.unb.br/index.php/tempus/article/view/1783>>. Acesso em: 30 maio 2019.

BRASIL. Guia de Vigilância Epidemiológica e Eliminação da Filariose Linfática. 2009, [S.l.: s.n.], 2009. p. 83. Disponível em: <www.saude.gov.br/bvs/SecretariadeVigilanciaemSaude/www.saude.gov.br/svs>. Acesso em: 30 maio 2019.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância, **Guia para Registro de Novas Associações em Dose Fixa**. 2010.

BUNACIU, Andrei A.; UDRIȘTIOIU, Elena gabriela; ABOUL-ENEIN, Hassan Y. X-Ray Diffraction: Instrumentation and Applications. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, v. 45, n. 4, p. 289–299, 2 out. 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25831472>>. Acesso em: 27 maio 2019.

CALVO, Natalia L. *et al.* Determination of the main solid-state form of albendazole in bulk drug, employing Raman spectroscopy coupled to multivariate analysis. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 129, p. 190–197, set. 2016. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0731708516303855>>. Acesso em: 29 maio 2019.

CHALLA, Rajeswari *et al.* Cyclodextrins in Drug Delivery: An Updated Review. **AAPS PharmSciTech**, v. 6, n. 2, p. 329–357, 2005.

CHATTAH, Ana K. *et al.* Toward novel antiparasitic formulations: Complexes of Albendazole desmotropes and β -cyclodextrin. **Carbohydrate Polymers**, v. 164, p. 379–385, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.01.098>>.

CHATTAH, Ana K *et al.* Investigating Albendazole Desmotropes by Solid-State NMR Spectroscopy. 2015. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/sharingguidelines>>. Acesso em: 5 abr. 2019.

FAPESP. *Apesar de avanços, doenças negligenciadas ainda demandam atenção* | AGÊNCIA FAPESP. Disponível em: <<http://agencia.fapesp.br/apesar-de-avancos-doencas-negligenciadas-ainda-demandam-atencao/29753/>>. Acesso em: 30 maio 2019.

FORNELLS, Elisenda *et al.* Effect of vinylpyrrolidone polymers on the solubility and supersaturation of drugs; a study using the Cheqsol method. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 117, p. 227–235, maio 2018. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928098718301027>>. Acesso em: 29 maio 2019.

FÜLÖP, Viktor *et al.* Study on the dissolution improvement of albendazole using reconstitutable dry nanosuspension formulation. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 123, p. 70–78, out. 2018. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928098718303257>>. Acesso em: 5 abr. 2019.

GARCÍA, Agustina *et al.* Characterization of albendazole-randomly methylated- β -cyclodextrin inclusion complex and in vivo evaluation of its antihelminthic activity in a murine model of trichinellosis. **PLoS ONE**, v. 9, n. 11, 2014.

GHANBARZADEH, Saeed *et al.* Dramatic improvement in dissolution rate of albendazole by a simple, one-step, industrially scalable technique. **Research in Pharmaceutical Sciences**,

v. 11, n. 6, p. 435–444, 2016.

GUEDES, Francimary L. *et al.* Solid Dispersions of Imidazolidinedione by PEG and PVP Polymers with Potential Antischistosomal Activities. *AAPS PharmSciTech*, v. 12, n. 1, p. 401–410, 2011.

GUO, Ping *et al.* Crystal structure determination of the β -cyclodextrin–p-aminobenzoic acid inclusion complex from powder X-ray diffraction data. *Carbohydrate Research*, v. 346, n. 7, p. 986–990, 15 maio 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21440247>>. Acesso em: 23 jul. 2019.

HENGSAWAS SURASARANG, Soraya *et al.* Hot melt extrusion versus spray drying: hot melt extrusion degrades albendazole. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 43, n. 5, p. 797–811, 2017.

HEYDARI, Somayeh; MOHAMMADZADE KAKHKI, Roya. Thermodynamic study of complex formation of β -cyclodextrin with ibuprofen by conductometric method and determination of ibuprofen in pharmaceutical drugs. *Arabian Journal of Chemistry*, v. 10, p. S1223–S1226, 2017.

IBRAHIM, Mohamed A.; AL-ANAZI, Fars K. Enhancement of the dissolution of albendazole from pellets using MTR technique. *Saudi Pharmaceutical Journal : SPJ*, v. 21, n. 2, p. 215, abr. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23960837>>. Acesso em: 24 maio 2019.

ICHIMORI, Kazuyo *et al.* Global Programme to Eliminate Lymphatic Filariasis: The Processes Underlying Programme Success. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 8, n. 12, p. e3328, dez. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25502758>>. Acesso em: 31 maio 2019.

ISLAN, German A. *et al.* Nanopharmaceuticals as a solution to neglected diseases: Is it possible? *Acta Tropica*, v. 170, p. 16–42, jun. 2017. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001706X16301917>>. Acesso em: 30 maio 2019.

JADHAV, Priyanka; PORE, Yogesh. Physicochemical, thermodynamic and analytical studies on binary and ternary inclusion complexes of bosentan with hydroxypropyl- β -cyclodextrin. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*, v. 55, n. 1, p. 147–154, jun. 2017. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1110093116300540>>. Acesso em: 27 maio 2019.

JAFAR, M *et al.* Solid State Analysis and In-Vitro Dissolution Behavior of Meloxicam-Hydroxy Propyl Beta Cyclodextrin-Ethanolamines Ternary Complexes. **Available online on www.ijpqa.com International Journal of Pharmaceutical Quality Assurance**, v. 9, n. 1, p. 80–86, 2018. Disponível em: <www.ijpqa.com>. Acesso em: 27 maio 2019.

JANSKÁ, Petra *et al.* Liquid Oil Marbles: Increasing the Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 108, n. 6, p. 2136–2142, jun. 2019. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022354919300760>>. Acesso em: 29 maio 2019.

JIMÉNEZ DE LOS SANTOS, Cesáreo J. *et al.* Enhancement of albendazole dissolution properties using solid dispersions with Gelucire 50/13 and PEG 15000. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 42, p. 261–272, dez. 2017. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1773224717300874>>. Acesso em: 27 maio 2019.

JOUDIEH, Samer *et al.* Cyclodextrin polymers as efficient solubilizers of albendazole: complexation and physico-chemical characterization. **Journal of nanoscience and nanotechnology**, v. 9, n. 1, p. 132–40, jan. 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19441287>>. Acesso em: 28 maio 2019.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia Basica e Clínica**. 10. ed. São Paulo: McGraw-Hill, 2010.

KORADIA, Krishna D.; PARIKH, Rajesh H.; KORADIA, Hiral D. Albendazole nanocrystals: Optimization, spectroscopic, thermal and anthelmintic studies. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 43, p. 369–378, fev. 2018. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1773224717300795>>. Acesso em: 5 abr. 2019.

KOUASSI, Bernard L. *et al.* Perceptions, knowledge, attitudes and practices for the prevention and control of lymphatic filariasis in Conakry, Republic of Guinea. **Acta Tropica**, v. 179, p. 109–116, mar. 2018. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29224979>>. Acesso em: 31 maio 2019.

KRAMER, L. *et al.* Wolbachia, doxycycline and macrocyclic lactones: New prospects in the treatment of canine heartworm disease. **Veterinary Parasitology**, v. 254, p. 95–97, abr. 2018. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304401718301055>>. Acesso em: 24 jul. 2019.

LEGENDRE, Alexandre O. *et al.* Solid state chemistry of the antibiotic doxycycline: structure of the neutral monohydrate and insights into its poor water solubility.

CrystEngComm, v. 14, n. 7, p. 2532–2540, 2012. Disponível em:

<<http://xlink.rsc.org/?DOI=C1CE06181J>>. Acesso em: 24 jul. 2019.

LI, Wen-Li; ZHOU, Cai-Rong; ZHANG, Li. Investigation on the decomposition kinetics of Ivermectin. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 121, n. 2, p. 797–806, 27 ago. 2015. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s10973-015-4579-z>>. Acesso em: 24 jul. 2019.

LOH, Gabriel Onn Kit; TAN, Yvonne Tze Fung; PEH, Kok-Khiang. Enhancement of norfloxacin solubility via inclusion complexation with β -cyclodextrin and its derivative hydroxypropyl- β -cyclodextrin. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 11, n. 4, p. 536–546, 1 ago. 2016. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1818087616300083>>. Acesso em: 30 maio 2019.

LOURENS, Gayle B.; FERRELL, Denise K. Lymphatic Filariasis. **Nursing Clinics of North America**, v. 54, n. 2, p. 181–192, jun. 2019. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0029646519300076>>. Acesso em: 30 maio 2019.

MAND, Sabine *et al.* Doxycycline Improves Filarial Lymphedema Independent of Active Filarial Infection: A Randomized Controlled Trial. **Clinical Infectious Diseases**, v. 55, n. 5, p. 621–630, 1 set. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22610930>>.

Acesso em: 30 maio 2019.

MAQBOOL, Faheem *et al.* Preparation of albendazole-loaded liposomes by supercritical carbon dioxide processing. **Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology**, v. 46, n. sup3, p. S1186–S1192, 12 nov. 2018. Disponível em:

<<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21691401.2018.1536059>>. Acesso em: 27 maio 2019.

MENEZES, P. P. *et al.* Inclusion complex of (–)-linalool and β -cyclodextrin. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 115, n. 3, p. 2429–2437, 1 mar. 2014. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s10973-013-3367-x>>. Acesso em: 23 jul. 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Guia de Vigilância Epidemiológica e Eliminação da Filariose Linfática. 2009, [S.l: s.n.], 2009. p. 83. Disponível em:

<www.saude.gov.br/bvsSecretariadeVigilanciaemSaudewww.saude.gov.br/svs>. Acesso em: 30 maio 2019.

MONTENEGRO RABELLO, Marcelo *et al.* CycloMolder software: building theoretical cyclodextrin derivatives models and evaluating their host:guest interactions. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**, v. 93, n. 3–4, p. 301–308, abr. 2019.

MORIWAKI, C. *et al.* Enhancement of solubility of albendazole by complexation with β -cyclodextrin. **Brazilian Journal of Chemical Engineering**, v. 25, n. 2, p. 255–267, 2008.

MUNIZ, Silas. *O que são Doenças Tropicais Negligenciadas?* Disponível em: <<https://emsinapse.wordpress.com/2018/06/03/o-que-sao-doencas-tropicais-negligenciadas/>>. Acesso em: 30 maio 2019.

OLIVEIRA, Olivia Werner; PETROVICK, Pedro Ros. Secagem por aspersão (spray drying) de extratos vegetais: bases e aplicações. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20, n. 4, p. 641–650, set. 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-695X2010000400026&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 21 jul. 2019.

ONYEKA, Ifeanyi Peter; IFEOMA, Ukwe Chioma. DEVELOPMENT AND EVALUATION OF ALBENDAZOLE MICROCAPSULE FOR COLONIC DRUG DELIVERY SYSTEM. **Universal Journal of Pharmaceutical Research**, v. 2, n. 2, p. 26–29, 15 maio 2017. Disponível em: <<http://ujpr.org/index.php/journal/article/view/46>>. Acesso em: 28 maio 2019.

PACHECO, P. A. *et al.* Inclusion complex and nanoclusters of cyclodextrin to increase the solubility and efficacy of albendazole. **Parasitology Research**, v. 117, n. 3, p. 705–712, 2018.

PEIXOTO, Christina Alves; SILVA, Bruna Santos. Anti-inflammatory effects of diethylcarbamazine: A review. **European Journal of Pharmacology**, v. 734, p. 35–41, jul. 2014. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014299914002611>>. Acesso em: 30 maio 2019.

PRANZO, Marco B. *et al.* Enantiotropically Related Albendazole Polymorphs. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 99, n. 9, p. 3731–3742, set. 2010. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022354915324722>>. Acesso em: 5 abr. 2019.

PRIOTTI, Josefina *et al.* Albendazole Microcrystal Formulations Based on Chitosan and Cellulose Derivatives: Physicochemical Characterization and In Vitro Parasitocidal Activity in *Trichinella spiralis* Adult Worms. **AAPS PharmSciTech**, v. 18, n. 4, p. 947–956, 23 maio 2017. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27882479>>. Acesso em: 28 maio 2019.

RABELLO, M. M. **Desenvolvimento e automação de metodologias in silico para o estudo de complexos de inclusão utilizados na inovação terapêutica**. 2016. 103 p. Tese (Doutorado em Inovação Terapêutica) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife – PE.

RAKMAI, Jaruporn *et al.* Antioxidant and antimicrobial properties of encapsulated guava leaf oil in hydroxypropyl-beta-cyclodextrin. **Industrial Crops and Products**, v. 111, p. 219–225, jan. 2018. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0926669017307124>>. Acesso em: 8 abr. 2019.

RATHOD, Dhiraj M. *et al.* Liquid chromatography--tandem mass spectrometry method for simultaneous determination of albendazole and albendazole sulfoxide in human plasma for bioequivalence studies. **Journal of Pharmaceutical Analysis**, v. 6, n. 4, p. 226–234, ago. 2016. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2095177916300065>>. Acesso em: 29 maio 2019.

SAENGER, Wolfram *et al.* Structures of the Common Cyclodextrins and Their Larger Analogues Beyond the Doughnut. **Chemical Reviews**, v. 98, n. 97, p. 1787, 1998.

SHELLEY, Haley; BABU, R. Jayachandra. Role of Cyclodextrins in Nanoparticle-Based Drug Delivery Systems. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 107, n. 7, p. 1741–1753, jul. 2018. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022354918301904>>. Acesso em: 30 maio 2019.

SIKDER, Md. Tajuddin *et al.* Remediation of water pollution with native cyclodextrins and modified cyclodextrins: A comparative overview and perspectives. **Chemical Engineering Journal**, v. 355, p. 920–941, jan. 2019. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1385894718316929>>. Acesso em: 30 maio 2019.

SILUMBWE, Adam *et al.* A systematic review of factors that shape implementation of mass drug administration for lymphatic filariasis in sub-Saharan Africa. p. 1–15, 2017.

SILVA, P. C. D. **Estudo de desenvolvimento de comprimidos de liberação imediata em associação dose fixa para o tratamento de filariose**. 2019. 238 p. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife – PE.

SILVÉRIO, Edna de Cássia; URBINATTI, Paulo Roberto. Presença de mosquitos (Diptera: Culicidae) em piscinões na zona leste de São Paulo. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. 4, p. 504–507, ago. 2011. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822011000400020&lng=pt&tlng=pt>. Acesso em: 31 maio 2019.

SINGH, Parbeen *et al.* Fabrication of β -cyclodextrin and sialic acid copolymer by single pot reaction to site specific drug delivery. *Arabian Journal of Chemistry*, 24 nov. 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878535217302265>>. Acesso em: 30 maio 2019.

STEPNIAK, A. *et al.* Study of the interaction of β -cyclodextrin with albendazole in aqueous solutions. *Journal of Molecular Liquids*, v. 248, p. 19–23, dez. 2017. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167732217318494>>. Acesso em: 29 maio 2019.

STEWART, James J P. Optimization of parameters for semiempirical methods V: modification of NDDO approximations and application to 70 elements. *Journal of molecular modeling*, v. 13, n. 12, p. 1173–213, dez. 2007.

SUN, Dajun D.; LEE, Ping I. Haste Makes Waste: The Interplay Between Dissolution and Precipitation of Supersaturating Formulations. *The AAPS Journal*, v. 17, n. 6, p. 1317–1326, 3 nov. 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26338234>>. Acesso em: 29 maio 2019.

TAO, Jinsong; CHOW, Shing Fung; ZHENG, Ying. Application of flash nanoprecipitation to fabricate poorly water-soluble drug nanoparticles. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, v. 9, n. 1, p. 4–18, jan. 2019. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211383518306130>>. Acesso em: 29 maio 2019.

TAYLOR, Mark J *et al.* Macrophilicidal activity after doxycycline treatment of *Wuchereria bancrofti*: a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, v. 365, n. 9477, p. 2116–2121, jun. 2005. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673605665919>>. Acesso em: 30 maio 2019.

TERRONI, Henrique Cesar *et al.* LIOFILIZAÇÃO. . [S.l: s.n.], 2013. Disponível em: <<http://www.unilago.edu.br/revista/edicaoanterior/Sumario/2013/downloads/2013/LIOFILIZACAO.pdf>>. Acesso em: 21 jul. 2019.

TREIB, J *et al.* An international view of hydroxyethyl starches. *Intensive care medicine*, v. 25, p. 258–68, 1999.

TROTT, Oleg; OLSON, Arthur J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of computational chemistry*, v. 31, n. 2, p. 455–61, jan. 2010.

TURNER, J. D. *et al.* A Randomized, Double-Blind Clinical Trial of a 3-Week Course of Doxycycline plus Albendazole and Ivermectin for the Treatment of *Wuchereria bancrofti* Infection. *Clinical Infectious Diseases*, v. 42, n. 8, p. 1081–1089, 15 abr. 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16575724>>. Acesso em: 30 maio 2019.

TURNER, Joseph D. *et al.* Macrofilaricidal Activity after Doxycycline Only Treatment of *Onchocerca volvulus* in an Area of *Loa loa* Co-Endemicity: A Randomized Controlled Trial. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 4, n. 4, p. e660, 13 abr. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20405054>>. Acesso em: 30 maio 2019.

UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION. **United States Pharmacopeia and National Formulary (USP 41-NF 36)**. [s.l.: s.n.]

VANDANA, KR *et al.* Advanced Pharmaceutical Bulletin Process, Physicochemical Characterization and In-Vitro Assessment of Albendazole Microcrystals. *Tabriz University of Medical Sciences*, v. 7, n. 3, p. 419–425, 2017. Disponível em: <<http://apb.tbzmed.ac.ir>>. Acesso em: 27 maio 2019.

WEI, Yongqin *et al.* Characterization of glabridin/hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex with robust solubility and enhanced bioactivity. *Carbohydrate Polymers*, v. 159, p. 152–160, mar. 2017. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0144861716313637>>. Acesso em: 30 maio 2019.

WENZ, Gerhard. Cyclodextrins as Building Blocks for Supramolecular Structures and Functional Units. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 33, p. 803–822, 1994.

WHO, 2010. TDR at a Glance , Geneva, Switzerland

WHO | Global programme to eliminate lymphatic filariasis: progress report, 2014. **WHO**, 2016. Disponível em: <https://www.who.int/lymphatic_filariasis/resources/who_wer9038/en/>. Acesso em: 31 maio 2019.

XAVIER-JÚNIOR, F. H. *et al.* Elucidation of the mechanism of complexation between oncocalyxone A and cyclodextrins by isothermal titration calorimetry and molecular modeling. ***Journal of Molecular Liquids***, v. 274, p. 165–172, 2019a. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2018.10.129>>.

XAVIER-JÚNIOR, F.H. *et al.* Elucidation of the mechanism of complexation between oncocalyxone A and cyclodextrins by isothermal titration calorimetry and molecular modeling. ***Journal of Molecular Liquids***, v. 274, p. 165–172, 15 jan. 2019b. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167732218348463>>. Acesso em: 24 jul. 2019.

XAVIER-JUNIOR, Francisco H. *et al.* Supramolecular interactions between β -lapachone with cyclodextrins studied using isothermal titration calorimetry and molecular modeling. ***Journal of Molecular Recognition***, v. 30, n. 11, p. 1–10, 2017.

ZHANG, Li *et al.* The hydroxypropyl- β -cyclodextrin complexation of toltrazuril for enhancing bioavailability. ***Drug Design, Development and Therapy***, v. Volume 12, p. 583–589, mar. 2018. Disponível em: <<https://www.dovepress.com/the-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin-complexation-of-toltrazuril-for-en-peer-reviewed-article-DDDT>>. Acesso em: 9 abr. 2019.

ZHAO, Yingying *et al.* Preparation, characterization, and pharmacokinetics study of capsaicin via hydroxypropyl-beta-cyclodextrin encapsulation. ***Pharmaceutical Biology***, v. 54, n. 1, p. 130–138, 2016.