



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102019001016-9 A2



(22) Data do Depósito: 17/01/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 04/08/2020

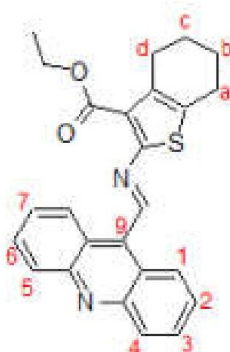
(54) **Título:** OBTENÇÃO E FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS 6-ESTAC-01/BIS-MPA VISANDO O INCREMENTO DE SOLUBILIDADE, LIBERAÇÃO CONTROLADA E APLICAÇÃO COMO LEISHMANICIDA, ANTIMALÁRICO E ANTICHAGÁSICO

(51) **Int. Cl.:** A61K 47/56; A61K 47/55; A61K 47/34; A61K 31/473; A61P 33/02; (...).

(71) **Depositante(es):** UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO.

(72) **Inventor(es):** MARIA DO CARMO ALVES DE LIMA; SEVERINO ALVES JÚNIOR; RICARDO OLIVEIRA DA SILVA; RICARDO OLÍMPIO DE MOURA; NATANAEL DA SILVA BEZERRA JÚNIOR; IANE BEZERRA VASCONCELOS ALVES; ANDREZA RIBEIRO TAVARES; PAULA ROBERTA DA SILVA; ROSANA MARIA DA CONCEIÇÃO SILVA; LUIZ CARLOS ALVES; FÁBIO ANDRÉ BRAYNER DOS SANTOS.

(57) **Resumo:** A presente invenção se refere a molécula ativa como sistema de interação de derivado acridínico o etil-2((acridinil-9-il-metileno)-amino)-4,5,6,7-tetraidrobenzo[b]tiofeno-3-carboxilato (6-ESTAC-01) e o polímero monodisperso sintético dendrímero (bis-MPA) como uma alternativa para incremento de solubilidade em meio aquoso. O sistema de interação obtido sugeri uma melhorar na solubilidade do 6-ESTAC-01. O índice de seletividade (IS) foi determinado como a razão entre os valores de CC50 e IC50 obtidos para cada composto, 6-ESTAC-01, dendrímero bis-MPA e do sistema de interação 6- ESTAC-01/bis-MPA. Os resultados obtidos em macrófagos foram de 40,58mg/mL do 6-ESTAC-01 e 93,66mg/mL do sistema de interação 6-ESTAC-01/bis-MPA, sugerindo uma diminuição da citotoxicidade e proteção do 6-ESTAC-01. Já na resposta de inibição das formas promastigotas de Leishmania infantum apresenta um IC50 2,55±0,7.



OBTENÇÃO E FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS 6-ESTAC-01/*bis*-MPA VISANDO O INCREMENTO DE SOLUBILIDADE, LIBERAÇÃO CONTROLADA E APLICAÇÃO COMO LEISHMANICIDA, ANTIMALÁRICO E ANTICHAGÁSICO

01. A presente invenção se refere a molécula ativa como sistema de interação de derivado acridínico o etil-2((acridinil-9-il-metileno)-amino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiofeno-3-carboxilato (6-ESTAC-01) e o polímero monodisperso sintético dendrímero (*bis*-MPA) como uma alternativa para incremento de solubilidade em meio aquoso.

02. Em especificamente, o sistema de interação 6-ESTAC-01/*bis*-MPA da presente invenção refere-se a sistemas de interação úteis a serem utilizados na saúde humana e/ou animal com fins de tratamento, profilaxia, paliativa, ou também como diagnóstico de leishmania, doença de Chagas e malária.

03. A interação entre fármacos e dendrímeros permite o aprisionamento de substâncias ativas dentro do dendrímero e complexão eletrostática e covalente de fármacos na superfície do mesmo. A aplicação dendrímero-fármaco possibilita o aumento da solubilidade e biodisponibilidade do fármaco e em alguns casos na utilização dos complexos como veículos para liberação controlada de fármacos.

04. Dendrímeros são macromoléculas sintéticas com formas bem definidas, e possuem três componentes principais: núcleo central, unidades de repetição e o escudo denso com grupos funcionais terminais. Essas macromoléculas distintas retratam propriedades físico-químicas únicas que são diferentes dos polímeros lineares e ramificados tradicionais. Isto é devido ao aumento do crescimento controlado, ao contrário da polimerização direta (Tomalia *et al.*, 1990; Frechet, Tomalia, 2002; Svenson, Tomalia, 2005; Tomalia, 2005; Šebestík, Niederhafner e Ježek, 2011; Šebestík, Reiniš e Ježek, 2012).

05. O tamanho total, forma, peso molecular, densidade, polaridade, flexibilidade e solubilidade dos dendrímeros são bem controlados e dependem da escolha dos componentes estruturais, núcleo central, unidades de ramificação e os grupos funcionais terminais utilizados.

06. As aplicações dos dendrímeros são muito diversas. Eles podem ser usados em física, química orgânica, aplicações biomédicas, catálise e como agentes solubilizantes, na indústria farmacêutica.

07. Os dendrímeros podem melhorar a solubilidade em água, biodisponibilidade e biocompatibilidade para produtos farmacêuticos. Ao longo dos anos, os dendrímeros foram desenvolvidos com base na sua estrutura multivalente e propriedades supramoleculares como nanocarreadores atraentes para aplicações em ciências farmacêuticas e biomédicas (Sharma *et al.*, 2011; Milhem *et al.*, 2000; Kolhe *et al.*, 2003; Chauhan *et al.*, 2004; Soliman *et al.*, 2011).

08. A obtenção do derivado 6-ESTAC-01 através da hibridização equimolar do núcleo acridínico e do grupamento tiofênico onde $\text{R} = \text{COOCH}_2\text{CH}_3$ na presença de um ácido fraco e solventes tais como metanol, etanol, tetrahydrofurano ou dimetilformamida, em uma temperatura ambiente ou superior ao ponto de fusão dos reagentes. Purificados através de cristalizações sucessivas em metanol, etanol, tolueno, dioxano ou tetrahydrofurano (Figura 1).

09. O núcleo acridínico foi obtido a partir de difenilamina (CAS 122-39-4), ácido de Lewis como catalisador e ácido acético glacial (CAS 64-19-7), aquecidos a uma temperatura superior ao ponto de fusão dos reagentes. Na segunda etapa foi realizada a reação de oxidação de 9-metil-acridina com *N,N*-dimetil-4-nitrosoanilina (CAS 138-89-6) na presença de metanol ou etanol. E finalmente, o derivado acridínico intermediário foi preparado em meio ácido a partir do aldeído acridínico.

10. O núcleo tiofênico foi obtido através da clássica reação de Gewald (Gewald, 1965), que se trata de uma rota convergente, que uti-

liza condições brandas, reagentes de baixo custo, e resulta no composto final com bom rendimento. O núcleo tiofênico obtido e condensado ao anel acridínico foi o etil-2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]-tiofeno-3-carboxilato, sintetizado através da reação de Gewald modificada. O derivado obtido foi purificado através de cristalizações em metanol, etanol, diformamida, dioxano e/ou tetrahidrofurano.

11. Na preparação do sistema de interação foram utilizados o polímero monodisperso sintético dendrímero *bis*-MPA (*hyperbranched bis-MPA pc generation 4*), adquirido direto da Sigma-Aldrich/Brasil e o derivado etil-2((acridinil-9-il-metileno)-amino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]-tiofeno-3-carboxilato (6-ESTAC-01), obedecendo a uma proporção de 1:1; 2:1 e/ou 3:1 partes da acridina etil-2((acridinil-9-il-metileno)-amino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-3-carboxilato (6-ESTAC-01) para do polímero dendrímero (*bis*-MPA), em massa/massa, utilizando como solventes clorofórmio, etanol absoluto, metanol, acetona e/ou acetato de etila da Sigma-Aldrich/Brasil.

12. Os recipientes âmbar contendo as misturas sólidas e o respectivo foram mantidos sobre agitação levemente aquecidos a uma temperatura variando entre 25 a 30°C e/ou temperatura ambiente, durante 12; 24; 48; 72; 92 horas.

13. A espectroscopia de ressonância magnética de hidrogênio foi utilizada como ferramenta auxiliar na caracterização do derivado acridínico (6-ESTAC-01), do dendrímero (*bis*-MPA) e do sistema molécula/dendrímero (6-ESTAC-01/*bis*-MPA), através dos deslocamentos químicos. É observado no espectro do derivado 6-ESTAC-01 um simpleto em δ 9,68 ppm, que foi atribuído ao hidrogênio do grupo HC=N.

14. Os sinais atribuídos aos núcleos de hidrogênio correspondentes ao grupo etila da molécula apresentam-se em δ 4,32ppm, quarteto (J 7,2Hz) atribuído ao metileno, e em δ 1,26ppm, tripleto (J 7,2Hz) atribuído à metila. Os hidrogênios do anel aromático do núcleo acridínico exi-

bem sinais em δ 8,93ppm (H_1 e H_8), δ 8,22ppm (H_4 e H_5), δ 7,89ppm (H_2 e H_7) e δ 7,72ppm (H_3 e H_6). Para a cadeia cíclica conjugada ao anel tiofeno, os sinais apresentam-se como dois multipletos centrados em δ 2,71ppm e 1,78ppm, atribuídos aos núcleos H_a/H_d e H_b/H_c , respectivamente.

15. Os espectros de RMN- 1H dos sistemas de interação 6-ESTAC-01/*bis*-MPA apresentam uma redução na razão entre as áreas de integração dos sinais atribuídos ao 6-ESTAC-01 em relação aos atribuídos ao dendrímero *bis*-MPA.

16. A espectroscopia na região do infravermelho do dendrímero *bis*-MPA, na região de 3676cm^{-1} podemos observar uma banda de baixa intensidade característica da deformação axial da ligação O-H de grupamento hidroxila. Em 2967cm^{-1} observa-se uma banda de deformação axial da ligação C-H do grupo metileno.

17. Na região de 1736cm^{-1} encontramos uma banda de deformação axial da ligação C=O, característica de carbonila. Na região 1475cm^{-1} podemos observar uma banda referente à deformação angular assimétrica do grupamento CH_3 . Já em 1046cm^{-1} , a banda refere-se à deformação axial da ligação C-O, característica de álcoois primários.

18. O espectro de IV obtido a partir do sistema de interação 6-ESTAC-01/*bis*-MPA, onde pode-se identificar um deslocamento na banda larga, característica da ligação OH na região de 3676cm^{-1} para a região de 3284cm^{-1} para 3395cm^{-1} . Alargamento da banda na região, relacionada à deformação axial de C(=O)-O em 1242cm^{-1} . Verifica-se também o alargamento das bandas na faixa de $1500\text{-}1000\text{cm}^{-1}$, em que essa região corresponde aos grupos metileno e metila do 6-ESTAC-01.

19. A avaliação da solubilidade foi realizada usando a espectroscopia UV-visível com o objetivo de averiguar o aumento da solubilidade em água do 6-ESTAC-01 na presença do dendrímero *bis*-MPA, através da absorbância.

20. Durante a análise foram monitorados os comprimentos de onda máximo do 6-ESTAC-01, e observamos os comprimentos de onda máximos referentes aos cromóforos do 6-ESTAC-01, bem como os valores correspondentes da absorbância. Observa-se os valores dos comprimentos de onda máximos em $\lambda_{\max}$ 255nm com absorbância em 0,44, e em λ 354nm com absorbância em 0,07. Com relação ao sistema de interação 6-ESTAC-01/*bis*-MPA observamos que no espectro do sistema de interação podemos visualizar uma diminuição da absorbância para os três comprimentos de onda (λ) indicados e o aparecimento de uma absorção em λ 227nm com absorbância em 4,09. A característica do dendrímero *bis*-MPA. Sugerindo que o sistema de interação obtido conduz a uma melhora na solubilidade do 6-ESTAC-01 (Figura 2).

21. Na microscopia eletrônica de varredura foi avaliado a topografia do 6-ESTAC-01, dendrímero *bis*-MPA e do sistema de interação 6-ESTAC-01/*bis*-MPA. A superfície do Dendrímero *bis*-MPA.

22. As imagens mostram que o polímero possui uma superfície irregular e rugosa característica de um material amorfo. Já as imagens do 6-ESTAC-01 observamos que a superfície se apresenta de forma cristalina e sugere uma morfologia de um sólido organizado, em formato de agulhas, corroborando com os picos obtidos no seu difratograma, característico de um material cristalino. Para os sistemas de interação 6-ESTAC-01/*bis*-MPA, foram obtidas imagens para uma mistura física - mistura dos dois componentes, em iguais proporções e sem adição de nenhum solvente - e para o sistema de interação (Figura 3).

23. O composto preparado e descrito nesta invenção pode ser administrado por qualquer via de administração, incluindo: via oral, intravenosa, intra-arterial, intracraniano, intratorácica, intraperitoneal, parenteral, ocular, retal, cutânea, subcutânea, intradérmica, dérmica, inalatória ou intramuscular.

24. Os testes de atividade antimalárica frente à cepa W2 de *P. falciparum* foram realizados em cultura contínua de eritrócitos humanos (do grupo sanguíneo O+), utilizando o meio RPMI 1640 (Sigma-Aldrich/Brasil) suplementado com 10% de plasma humano. Parasitos cultivados a 1-2% e parasitemia de 2,5% do hematócrito foram distribuídos em placas de 96 poços de cultura e incubou-se com os compostos, previamente diluído com 4% de DMSO (Sigma-Aldrich/Brasil) e meio de cultura. Após 24h de incubação, a [³H]-hipoxantina foi adicionada, a placa foi incubada novamente e os parasitos foram colhidos utilizando um coletor de células para quantificação da incorporação de [³H]-hipoxantina num contador de radiação-β.

25. A inibição do crescimento do parasito foi avaliada por comparação com a absorção da [³H]-hipoxantina contra parasitos tratados e não tratados após 24 horas de incubação. Cada composto foi testado inicialmente a uma concentração de 10μM, em triplicata, e os valores de IC₅₀ foram calculados de concentração em triplicata usando diferentes concentrações. A mefloquina (Mfq) foi utilizada como fármaco padrão.

26. A atividade hemolítica do derivado acridínico foi testada em eritrócitos humanos frescos (tipo O+). As células foram lavadas três vezes em PBS e 100μL desta suspensão (1% hematócrito) foram distribuídas em cada poço de uma placa de 96 poços. Posteriormente, 100μL de cada composto, previamente dissolvido em PBS, foi adicionado em triplicata à placa e esta foi incubada durante 1h. Saponina a 1% v/v (Sigma-Aldrich/Brasil) foi utilizada como controle positivo. Após a incubação, as amostras foram centrifugadas (1500rpm por 10min) e 100μL do sobrenadante foi transferido para outra placa. A hemoglobina liberada foi quantificada através da medição da absorbância a 540nm em espectrofotômetro. A porcentagem de hemólise foi calculada como abaixo:

$$\% \text{ hemólise} = \frac{\text{absorbância da amostra} - \text{absorbância do branco}}{\text{absorbância do controle com saponina}}$$

27. A toxicidade celular foi realizada em células HepG2 que foram mantidas em vermelho-fenol livre em meio RPMI-1640 contendo 10% de soro fetal bovino (Cultilab) e $50\mu\text{g mL}^{-1}$ de gentamicina. As células foram semeadas em placas de 96 poços (104 células/poço em 100 μL de meio). Após 24 horas, os compostos, previamente diluídos em meio RPMI-1640 foram adicionados, em cinco concentrações em triplicata, e a placa foi incubada durante 72 horas a 37°C e 5% de CO_2 . Após este período, 20% de azul de Alamar foram adicionados a cada poço e a placa foi incubada durante 24 horas. A absorbância a 570 e 600nm foi medida. Controles com células tratadas e não tratadas foram executados em triplicata na mesma placa.

28. A atividade hemolítica dos derivados tiofênicos-acridínicos foi realizada em eritrócitos humanos frescos (tipo O+). As células foram lavadas três vezes em solução salina tamponada com fosfato e 100 μL desta suspensão (1% hematócrito) foram distribuídas em cada cavidade de uma placa de 96 poços. Depois, com 100 μL de derivado acridínico, previamente dissolvido em tampão fosfato salino, foi adicionado em triplicata à placa e incubou-se durante 1h. A saponina (CAS 8047-15-2) foi utilizada como fármaco hemolítico a 1% v/v. Após a incubação, as amostras foram centrifugadas (1500rpm por 10min). E 100 μL de cada sobrenadante foram transferidos para outra placa de microtítulo. A hemoglobina liberada foi monitorada por medição da absorbância a 540nm num espectrofotômetro. A percentagem de hemólise foi calculada como previamente descrito.

29. Na Tabela 1 os resultados obtidos da atividade antimalárica do derivado 6-ESTAC-01.

Tabela 1 - Atividade Anti-*P. falciparum* e citotoxicidade em células do hospedeiro

Compostos	IC ₅₀ ±D.P. (μM)		Índice de seletividade (IS)
	Cepa W2 de <i>P. falciparum</i>	Células HepG2	
6-ESTAC-01	4,7±1,0	>50	10
<i>m</i> -AMSA (amsacrina)	0,8±0,1	5,2±0,6	7
Mefloquina	0,04±0,01	11,81±0,28	295
Primaquina	1,7±0,1	82,9±0,2	49

30. Atividade hemolítica do derivado 6-ESTAC-01 testada em eritrócitos humanos (tipo O+) não-infectados após 1h de incubação na concentração de 50μM foi de 4,4±0,1% de hemólise.

31. Formas promastigotas de *Leishmania infantum* (Cepa LTB 0016) foram mantidas em meio Schneider (Sigma-Aldrich/Brasil) suplementado com 10% de soro fetal bovino e 1% de estreptomicina em temperatura de 26°C. Sendo realizado repique dos parasitos a cada três dias. Na avaliação da citotoxicidade do 6-ESTAC-01, dendrímero *bis*-MPA e do sistema de interação 6-ESTAC-01/*bis*-MPA, as células macrofágicas (J774) foram cultivadas em garrafa de culturas, contendo meio RPMI (Sigma-Aldrich) suplementado com 10% de soro fetal bovino (Cultilab), conservado na estufa a 37°C. Sendo o meio de cultura trocado duas vezes por semana.

32. O teste de MTT (brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-di-eniltetrazólio, Sigma-Aldrich/Brasil) é baseado na redução dos sais amarelos de tetrazólio por redutases mitocondriais de células metabolicamente ativas, os quais formam cristais azuis, intracelularmente, que são solubilizados e posteriormente analisados por espectrofotometria UV/vi-

sível. Dessa forma, quanto menor for a viabilidade celular, menor será a redução do MTT e menor o sinal espectrofotométrico.

33. As células macrofágicas foram semeadas em placas de 96 poços na concentração de 6×10^5 células/poço e incubadas numa atmosfera de 5% de CO₂ a 37°C. Após 24 horas, o meio de cultura foi removido e as células foram incubadas na presença de várias concentrações dos compostos (15; 7,5; 3,75; 1,88; e 0,94µg/mL) por 48h.

34. Após este período, o meio foi novamente retirado e adicionado a mesma quantidade de meio RPMI sem vermelho de fenol mais 10µL de MTT, a uma concentração de 5mg/mL diluído em PBS, as células foram incubadas por mais 3 horas nas mesmas condições de cultivo. Após incubação, o MTT foi retirado cuidadosamente e adicionado 100µL de DMSO por poço para a solubilização dos cristais derivados da redução do MTT, seguido de agitação da placa durante 15 minutos. A leitura da absorbância dos cristais de formação solubilizados foi realizada utilizando o leitor de ELISA Benchmark Plus (Bio-Rad) com comprimento de onda de 490nm, por 15 segundos. A porcentagem de células viáveis em relação às células controle foi estimada. A concentração capaz de causar a perda de viabilidade em 50% (CC₅₀) das células foi determinada por análise de regressão logarítmica dos dados obtidos pelo software SPSS 8.0 para Windows.

35. O índice de seletividade (IS) foi determinado como a razão entre os valores de CC₅₀ e IC₅₀ obtidos para cada composto, 6-ESTAC-01, dendrímero *bis*-MPA e do sistema de interação 6-ESTAC-01/*bis*-MPA. Os resultados obtidos em macrófagos foram de 40,58mg/mL do 6-ESTAC-01 e 93,66mg/mL do sistema de interação 6-ESTAC-01/*bis*-MPA, sugerindo uma diminuição da citotoxicidade e proteção do 6-ESTAC-01. Já na resposta de inibição das formas promastigotas de *Leishmania infantum* apresenta um IC₅₀ de $2,55 \pm 0,7$.

36. Na avaliação da produção de óxido nítrico observou-se que tanto o composto 6-ESTAC-01 como o sistema de interação 6-ESTAC-01/*bis*-MPA produzem níveis elevados de óxido nítrico sintetase, aumentando a síntese de óxido nítrico e seus subprodutos (Figura 4).

37. Na Figura 1, a estrutura química do derivado acridínico 6-ESTAC-01, denominado etil-2((acridinil-9-il-metileno)-amino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiofeno-3-carboxilato.

38. Na Figura 2, espectro de absorção UV-visível do sistema de interação 6-ESTAC-01/*bis*-MPA.

39. Na Figura 3, as imagens obtidas por microscopia eletrônica de varredura: a) dendrímero *bis*-MPA; b) derivado acridínico 6-ESTAC-01; c) mistura física 6-ESTAC-01 e *bis*-MPA; d) sistema de interação 6-ESTAC-01/*bis*-MPA.

40. Na Figura 4, os gráficos referentes à produção de óxido nítrico do derivado acridínico 6-ESTAC-01 e do sistema de interação 6-ESTAC-01/*bis*-MPA.

→ Referências

41. Astruc, D.; Boisselier, E.; Ornelas, C. **Dendrimers designed for functions: from physical, photophysical, and supramolecular properties, to applications in sensing, catalysis, molecular electronics, photonics and nanomedicine.** *Chem. Rev.*, 110(4):1857-1959, 2010.

42. Chabre, Y.; Roy, R. **Recent trends in glycodendrimer syntheses and applications.** *Curr. Top. Med. Chem.*, 8(14):1237-1285, 2008.

43. Chabre, Y.; Roy, R. **Design and creativity in synthesis of multivalent neo-glycoconjugates.** *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 63:165-393, 2010.

44. Šebestík, J.; Niederhafner, P.; Ježek, J. **Peptide and glycopeptide dendrimers and analogous dendrimeric structures and their biomedical applications.** *Amino Acids*, 40(2):301-370, 2011.
45. Šebestík, J.; Reiniš, M.; Ježek, J. **Biomedical applications of peptide-, glyco- and glycopeptide dendrimers, and analogous dendrimeric structures.** *Springer, Wien*, 2012.
46. Svenson, S.; Chauhan, A. **Dendrimers for enhanced drug solubilization.** *Nanomedicine*, 3(5):679-702, 2008.
47. Svenson, S.; Tomalia, D. **Dendrimers in biomedical applications - reflections on the field.** *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 57(15):2106-2129, 2005.
48. Svenson, S. **Dendrimers as versatile platform in drug delivery applications.** *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 71(3):445-462, 2009.
49. Tomalia, D. **Birth of a new macromolecular architecture: dendrimers as quantized building blocks for nanoscale synthetic polymer chemistry.** *Prog. Polym. Sci.*, 30(3-4):294-324, 2005.
50. Tomalia, D. **In quest of a systematic framework for unifying and defining nanoscience.** *J. Nanoparticle Res.*, 11(6):1251-1310, 2009.
51. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2164-2172, junho/2007; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23(3):610-613, fevereiro/2013.

REIVINDICAÇÕES

1. OBTENÇÃO E FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS 6-ESTAC-01/*bis*-MPA VISANDO O INCREMENTO DE SOLUBILIDADE, LIBERAÇÃO CONTROLADA E APLICAÇÃO COMO LEISHMANICIDA, ANTIMALÁRICO E ANTICHAGÁSICO caracterizada pela obtenção de interação de derivado acridínico o etil-2((acridinil-9-il-metileno)-amino)-4,5,6,7-tetraidrobenzo[*b*]tiofeno-3-carboxilato (6-ESTAC-01) e o polímero monodisperso sintético dendrímero (*bis*-MPA) como uma alternativa para incremento de solubilidade em meio aquoso; em especificamente, o sistema de interação 6-ESTAC-01/*bis*-MPA da presente invenção referem-se a sistemas de interação úteis a serem utilizados na saúde humana e/ou animal com fins de tratamento, profilaxia, paliativa, ou também como diagnóstico de leishmania, doença de Chagas e malária.

2. OBTENÇÃO E FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS 6-ESTAC-01/*bis*-MPA VISANDO O INCREMENTO DE SOLUBILIDADE, LIBERAÇÃO CONTROLADA E APLICAÇÃO COMO LEISHMANICIDA, ANTIMALÁRICO E ANTICHAGÁSICO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo sistema interação de derivado acridínico o etil-2((acridinil-9-il-metileno)-amino)-4,5,6,7-tetraidrobenzo[*b*]tiofeno-3-carboxilato (6-ESTAC-01) e o polímero monodisperso sintético dendrímero (*bis*-MPA), e do sistema de interação 6-ESTAC-01/*bis*-MPA serem utilizados individualmente ou em combinação com outros agentes uso profilaxia, paliativa, ou também como diagnóstico de leishmania, doença de Chagas e malária, testados em modelos experimentais *in vitro* e/ou *in vivo* na presença de diferentes concentrações do derivado acridínico o etil-2((acridinil-9-il-metileno)-amino)-4,5,6,7-tetraidrobenzo[*b*]tiofeno-3-carboxilato (6-ESTAC-01) e/ou sistema de interação 6-ESTAC-01/*bis*-MPA.

3. OBTENÇÃO E FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS 6-ESTAC-01/*bis*-MPA VISANDO O INCREMENTO DE SOLUBILIDADE, LIBERAÇÃO CONTROLADA E APLICAÇÃO COMO LEISHMANICIDA, ANTIMALÁRICO E ANTICHAGÁSICO, de acordo com a reivindicações 1 e 2, caracterizada pelo sistema interação de derivado acridínico o etil-2((acridinil-9-il-metileno)-amino)-4,5,6,7-tetraidrobenzo[*b*]tiofeno-3-carboxilato (6-ESTAC-01) e o polímero monodisperso sintético dendrímero (*bis*-MPA), e do sistema de interação 6-ESTAC-

01/*bis*-MPA serem utilizados individualmente ou em combinação com outros agentes uso profilaxia, paliativa, ou também como diagnóstico de leishmania, doença de Chagas e malária, para produção de preparações farmacêuticas e/ou veterinárias sob a forma de: pós, grânulos, comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas, soluções orais e/ou injetáveis, pomadas, cremes, elixires, xarope, emulsões, suspensões, loções, emplastos, géis, sistemas de liberação controlada como micro e nanocápsulas, micro e nanopartículas, complexos de inclusão, micro e nanoemulsões, lipossomas e hidrogéis, juntamente com um ou mais adjuvantes e/ou veículos.

FIGURAS

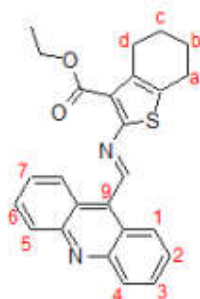


Figura 1

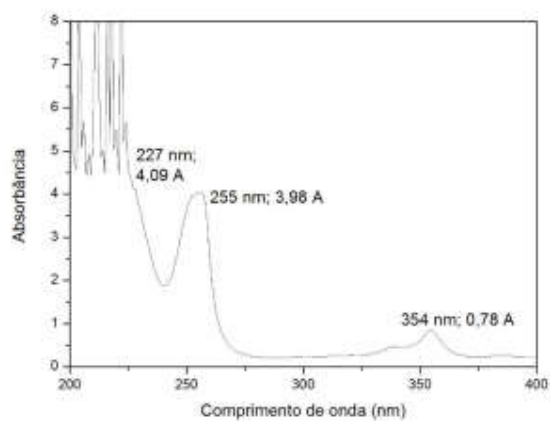


Figura 2

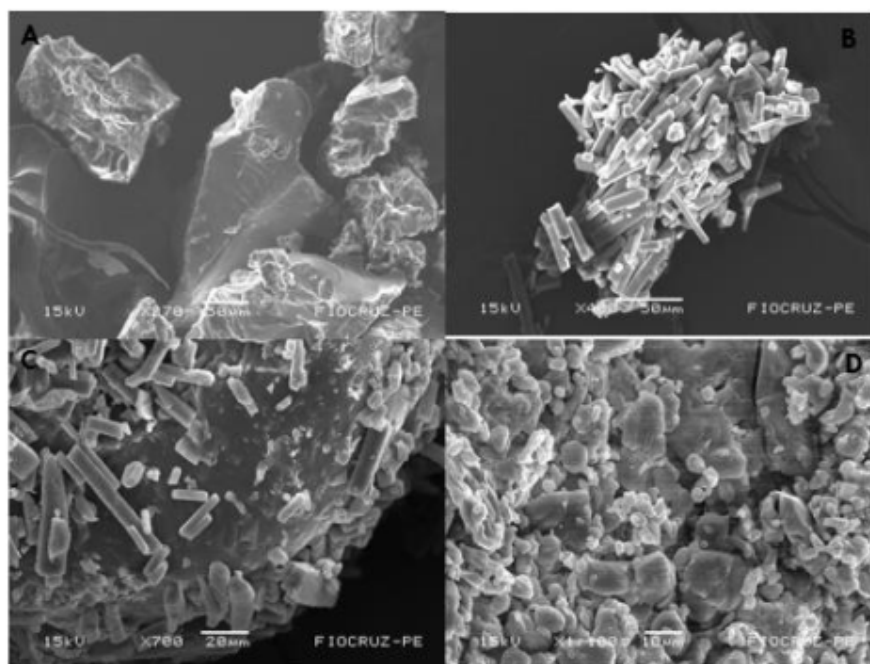


Figura 3

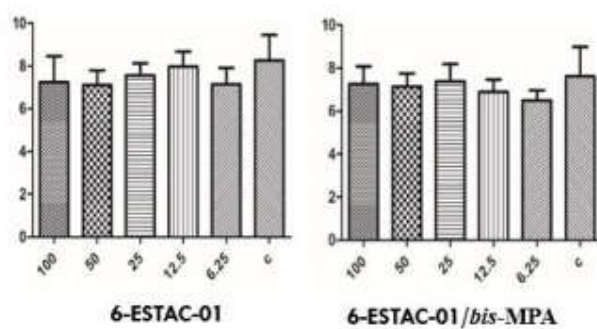


Figura 4

RESUMO**OBTENÇÃO E FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS 6-ESTAC-01/*bis*-MPA VISANDO O INCREMENTO DE SOLUBILIDADE, LIBERAÇÃO CONTROLADA E APLICAÇÃO COMO LEISHMANICIDA, ANTIMALÁRICO E ANTICHAGÁSICO**

A presente invenção se refere a molécula ativa como sistema de interação de derivado acridínico o etil-2((acridinil-9-il-metileno)-amino)-4,5,6,7-tetraidrobenzo[*b*]tiofeno-3-carboxilato (6-ESTAC-01) e o polímero monodisperso sintético dendrímero (*bis*-MPA) como uma alternativa para incremento de solubilidade em meio aquoso. O sistema de interação obtido sugeriu uma melhoria na solubilidade do 6-ESTAC-01. O índice de seletividade (IS) foi determinado como a razão entre os valores de CC₅₀ e IC₅₀ obtidos para cada composto, 6-ESTAC-01, dendrímero *bis*-MPA e do sistema de interação 6-ESTAC-01/*bis*-MPA. Os resultados obtidos em macrófagos foram de 40,58mg/mL do 6-ESTAC-01 e 93,66mg/mL do sistema de interação 6-ESTAC-01/*bis*-MPA, sugerindo uma diminuição da citotoxicidade e proteção do 6-ESTAC-01. Já na resposta de inibição das formas promastigotas de *Leishmania infantum* apresenta um IC₅₀ 2,55±0,7.