



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

**MARIA LAVINYA ARRUDA DA ROCHA**

**DESENVOLVIMENTO E OTIMIZAÇÃO DE FORMAS  
FARMACÊUTICAS SEMISSÓLIDAS PARA O TRATAMENTO DE  
LEISHMANIOSE CUTÂNEA**

**RECIFE  
2024**

**MARIA LAVINYA ARRUDA DA ROCHA**

**DESENVOLVIMENTO E OTIMIZAÇÃO DE FORMAS  
FARMACÊUTICAS SEMISSÓLIDAS PARA O TRATAMENTO DE  
LEISHMANIOSE CUTÂNEA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Inovação Terapêutica. Área de concentração: Fármacos, medicamentos e insumos essenciais para a saúde.

Orientador: Pedro José Rolim Neto

Coorientador: Myla Lôbo de Souza

.Catalogação de Publicação na Fonte. UFPE - Biblioteca Central

Rocha, Maria Lavinya Arruda da.

Desenvolvimento e otimização de formas farmacêuticas semissólidas para o tratamento de Leishmaniose Cutânea / Maria Lavinya Arruda da Rocha. - Recife, 2024.

85f.: il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Programa de Pós-Graduação Inovação Terapêutica, 2024.

Orientação: Pedro José Rolim Neto.

Coorientação: Myla Lôbo de Souza.

1. Doenças tropicais negligenciadas; 2. Tecnologia farmacêutica; 3. Antimoniato de meglumina; 4. Nitrato de gálio.  
I. Neto, Pedro José Rolim. II. Souza, Myla Lôbo de. III. Título.

UFPE-Biblioteca Central

MARIA LAVINYA ARRUDA DA ROCHA

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

Aprovada em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Pedro José Rolim Neto  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Larissa Pereira Alves  
Centro Acadêmico de Vitória (CAV/UFPE)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof. Dr. Ellison Neves de Lima  
Centro Universitário Tabosa de Almeida  
ASCES / UNITA

*À Santa Cruz de Cristo, que me ensinou mais do que todos os livros que li e lerei.*

## AGRADECIMENTOS

Dedico este título ao homem que me deu a capacidade de escrever e sonhar, um Galileu, que sofreu por uma dívida que não era sua para limpar meu nome. Sem Ele, não haveria eu.

À Maria, mãe amorosa e intercessora, cuja presença constante me deu força e esperança nos momentos mais difíceis. Sua devoção e exemplo de fé foram inspiração e conforto em minha jornada.

Aos meus pais, Maria do Carmo e José Luís, cuja amorosa presença e apoio incondicional foram fundamentais para que eu chegasse até aqui. Sem vocês, nada disso seria possível. Amo vocês profundamente!

Ao meu orientador, Dr. Pedro Rolim, expresso minha profunda admiração pela sua sabedoria, inteligência e paciência, que têm sido essenciais ao longo de toda a minha trajetória acadêmica, desde o início da minha iniciação científica até a conclusão do mestrado. É um privilégio ser sua aluna e contar com seu apoio constante. Suas brincadeiras e seu espírito leve tornaram o ambiente de trabalho mais agradável, demonstrando que é possível equilibrar seriedade e descontração.

À minha coorientadora, Dra. Myla Lôbo, uma das pessoas mais inteligentes com quem tive a oportunidade de conviver, devo um agradecimento especial. Sua inteligência e rigor foram essenciais para a concretização deste projeto. Sua ajuda não apenas elevou, mas transformou este trabalho, permitindo-me alcançar resultados significativos.

À Dra. Larissa Pereira (Dra. Lari), é um privilégio enorme não apenas admirar sua trajetória e conquistas acadêmicas, mas também ter a honra de chamá-la de amiga. Sua inteligência e dedicação sempre me inspiraram, e seu apoio e incentivo ao longo desta jornada foram imprescindíveis. Ter você na minha vida é uma verdadeira graça divina. Sua presença como integrante da banca torna este momento ainda mais especial. Obrigada, amiga!

À Bruna Holanda, minha amiga e parceira de laboratório, agradeço profundamente por toda a ajuda, pelo apoio constante e por me ouvir desabafar nos momentos difíceis. Sua amizade tornou os desafios mais. É uma verdadeira graça de Deus ter você na minha vida. Dividir as conquistas com você torna cada vitória ainda mais significativa.

À Demis e Emerson, duas das pessoas mais inteligentes e dedicadas que conheço. Vocês foram um presente que o mestrado me ofereceu. É um privilégio tê-los como amigos e admiro profundamente a inteligência e dedicação de ambos. Agradeço por todo o apoio que sempre me ofereceram.

Agradeço imensamente a Victor, que, mesmo à distância, sempre esteve disposto a ajudar. Ele foi fundamental para que o projeto do mestrado fosse escrito, aprovado e para que eu pudesse alcançar este título de mestra. Sua prestatividade e apoio foram indispensáveis ao longo desta jornada.

Aos demais integrantes do LTM, em especial Samilly, Laysa e Aline, agradeço pelas discussões construtivas, pelas brincadeiras e pelo apoio que ajudaram a tornar essa jornada mais leve. E um agradecimento especial a Lourenço pela sua constante disponibilidade.

A Emmanuel, que me conheceu na reta final do mestrado, um período marcado por estresse e ausências, e mesmo assim, teve a paciência e compreensão que eu precisava. Sua presença trouxe a paz que eu buscava e a agitação que era essencial para enfrentar os desafios. Ter você na minha vida é uma verdadeira bênção, e sou grata por Deus ter me abençoado com seu apoio incondicional, sua alegria e seu incentivo constante.

Ao Dr. Ellison Neves, é um prazer tê-lo como membro da minha banca. Sua presença e contribuição enriqueceram este momento tão especial para mim.

Aos pesquisadores parceiros: Prof. Elvis, Alesx e demais colaboradores do CRCN.

Agradeço à FACEPE e à UFPE pelo apoio e pelas oportunidades proporcionadas durante minha trajetória acadêmica.

Agradeço a Paulo, secretário do PPGIT, por sempre estar disposto a ouvir e resolver os problemas com muita prestatividade e paciência. Sua disposição e eficiência em lidar com as questões foram de grande ajuda.

Por fim, agradeço a todos que passaram pela minha vida e que não foram mencionados especificamente. Muitas histórias e experiências contribuíram para que eu chegasse até aqui, e sou grata a cada um de vocês. Muito obrigada por fazerem parte dessa jornada!

*“É justo que muito custe o que muito vale”*  
Santa Teresa D’ávila

## RESUMO

A leishmaniose cutânea, uma doença tropical negligenciada, afeta severamente regiões tropicais e subtropicais, especialmente populações de baixa renda. No Brasil, representa um desafio significativo à saúde pública, exigindo novas abordagens terapêuticas devido às limitações dos tratamentos atuais. Este estudo buscou desenvolver e otimizar formas farmacêuticas semissólidas, como hidrogéis e emulgéis para o tratamento tópico da leishmaniose cutânea, utilizando antimoniato de meglumina (AM) e nitrato de gálio (GaN) como princípios ativos. O desenvolvimento das formas farmacêuticas incluiu a seleção de excipientes e análises de compatibilidade por Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR), visando assegurar a estabilidade e eficácia das formulações. Foram conduzidas análises reológicas para avaliar viscosidade, além de avaliações de pH e espalhabilidade para garantir a adequação ao uso tópico. Estudos de estabilidade seguiram a RDC 318/2019 da ANVISA, avaliando a viabilidade das formulações ao longo do tempo sob diferentes condições de armazenamento. Posteriormente, foram realizados os ensaios de doseamento por espectroscopia de absorção atômica por chama para determinar as concentrações dos princípios ativos nas formulações. Os doseamentos dos fármacos revelaram concentrações adequadas: O hidrogel com GaN e AM apresentaram uma concentração média de  $5,867 \pm 0,132$  mg/g para GaN e  $12,329 \pm 1,018$  mg/g para AM. Enquanto os emulgéis mostraram uma concentração média de  $4,212 \pm 0,021$  mg/g para GaN e  $3,973 \pm 0,783$  mg/g para AM. A estabilidade das formulações foi testada, mantendo o pH dentro do intervalo seguro para aplicação na pele, embora as formulações contendo fármacos mostraram variações de pH ligeiramente maiores. Os testes de resistência à centrifugação confirmaram a estabilidade física, sem separação de fases observada, essencial para a integridade do produto. As propriedades reológicas indicaram que a viscosidade dos hidrogéis e emulgéis variou ao longo do tempo, sendo influenciada pela presença dos fármacos. As formulações contendo fármacos apresentaram menor resistência ao cisalhamento, o que facilita a aplicação e pode aumentar a adesão ao tratamento pelos pacientes. Os resultados mostraram que as formulações desenvolvidas demonstraram características promissoras para uso tópico, indicando boa estabilidade. Conclui-se que as formas farmacêuticas semissólidas desenvolvidas mostraram potencial para o tratamento tópico da leishmaniose cutânea, apesar de variações nas concentrações dos princípios ativos entre os diferentes tipos de formulação. A otimização contínua pode melhorar sua eficácia e estabilidade, tornando-as uma alternativa promissora para melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados por esta patologia.

**Palavras-chave:** Doenças tropicais negligenciadas; Tecnologia farmacêutica; Antimoniato de meglumina; Nitrato de gálio.

## ABSTRACT

Cutaneous leishmaniasis, a neglected tropical disease, severely affects tropical and subtropical regions, particularly low-income populations. In Brazil, it represents a significant public health challenge, necessitating new therapeutic approaches due to the limitations of current treatments. This study aimed to develop and optimize semi-solid pharmaceutical forms, such as hidrogels and emulgels, for the topical treatment of cutaneous leishmaniasis, utilizing meglumine antimoniate and gallium nitrate as active ingredients. The development of these pharmaceutical forms included the selection of excipients and compatibility analyses using Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) to ensure the stability and efficacy of the formulations. Rheological analyses were conducted to assess viscosity, along with pH and spreadability evaluations to ensure suitability for topical use. Stability studies followed ANVISA's RDC 318/2019, assessing the viability of the formulations over time under different storage conditions. Subsequently, dosage assays were performed using flame atomic absorption spectroscopy to determine the concentrations of the active ingredients in the formulations. The drug dosages revealed adequate concentrations: the hidrogel with GaN and AM showed a mean concentration of  $5.867 \pm 0.132$  mg/g for GaN and  $12.329 \pm 1.018$  mg/g for AM. Meanwhile, the emulgels showed a mean concentration of  $4.212 \pm 0.021$  mg/g for GaN and  $3.973 \pm 0.783$  mg/g for AM. The stability of the formulations was tested, maintaining the pH within the safe range for skin application, although the formulations containing drugs showed slightly greater pH variations. Centrifugation resistance tests confirmed physical stability, with no phase separation observed, which is essential for product integrity. The rheological properties indicated that the viscosity of the hidrogels and emulgels varied over time, influenced by the presence of the drugs. The formulations containing drugs showed lower shear resistance, facilitating application and potentially increasing patient adherence to the treatment. The results showed that the developed formulations demonstrated promising characteristics for topical use, indicating good stability. It is concluded that the developed semi-solid pharmaceutical forms showed potential for the topical treatment of cutaneous leishmaniasis, despite variations in active ingredient concentrations among different types of formulations. Continuous optimization could improve their efficacy and stability, making them a promising alternative to improve the quality of life for patients affected by this condition.

**Keywords:** Neglected tropical diseases; Pharmaceutical technology; Meglumine antimoniate; gallium nitrate

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Flebotomíneo gênero <i>Lutzomyia</i> (conhecido popularmente como mosquito palha, cangalhinha ou birigui) .....	19
Figura 2 - Ciclo de vida da <i>Leishmania</i> spp .....	20
Figura 3 - Classificação das apresentações clínicas da leishmaniose cutânea.....	21
Figura 4 - Camadas da pele.....	27
Figura 5 - Curva analítica utilizada para quantificação do teor de antimônio por absorção atômica por chama .....	41
Figura 6 - Ajuste da chama do equipamento de espectroscopia de absorção atômica por chama .....	41
Figura 7 - Curva analítica utilizada para quantificação do teor de gálio por absorção atômica por chama.....	42
Figura 8 - Espectro de infravermelho das substâncias isoladas.....	44
Figura 9 - Espectro de infravermelho das misturas ternárias e totais .....	47
Figura 10 - Formulação de emulgel utilizando álcool polivinílico (PVA) a 0,25% e Miglyol® 812 a 2% .....	51
Figura 11 - Imagens das formulações de hidrogéis avaliadas .....	53
Figura 12 - Imagens das formulações de emulgéis avaliadas .....	54
Figura 13 - Espalhabilidade dos hidrogéis em função do peso adicionado .....	58
Figura 14 - Espalhabilidade dos emulgéis em função do peso adicionado.....	58
Figura 15 - Viscosidade dos hidrogéis ao longo do tempo.....	60
Figura 16 - Viscosidade dos emulgéis ao longo do tempo .....	61
Figura 17 - Amostras dos hidrogéis após teste de resistência à centrifugação .....	63
Figura 18 - Amostras de emulgel com e sem fármacos após o teste de resistência à centrifuga .....	63
Figura 19 - Variação do pH dos hidrogéis ao longo do tempo .....	66
Figura 20 - Variação do pH dos emulgéis ao longo do tempo .....	66
Figura 21 – Análise do ensaio de ruptura por tração.....	70

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Insumos utilizados do desenvolvimento do hidrogel à base de Antimoniato de Meglumina e Nitrato de gálio com suas respectivas finalidades e concentrações usuais.....	36
Tabela 2 - Insumos utilizados do desenvolvimento do emulgel à base de Antimoniato de Meglumina e Nitrato de gálio com suas respectivas finalidades e concentrações usuais.....	37
Tabela 3 - Avaliação das características organolépticas de formulações de hidrogéis.....	54
Tabela 4 - Avaliação das características organolépticas de formulações de emulgéis .....	55
Tabela 5 - Concentração de AM e GaN em formulações de hidrogel e emulgel .....	55
Tabela 6 - Avaliação do perfil de textura das formulações .....	69

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADF	Associação Dose Fixa
AM	Antimoniato de Meglumina
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATP	Adenosina Trifosfato
BCS	<i>Biopharmaceutics Classification System</i>
CDC	<i>Disease Control and Prevention</i>
cP	Centipoise
CRNC	Centro Regional de Ciências Nucleares
D	Diâmetro
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DTNs	Doenças Tropicais Negligenciadas
EI	Espalhabilidade
EUA	Estados Unidos da América
FAAS	Espectrometria de Absorção Atômica com Chama
FB	Farmacopéia Brasileira
FTIR	Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier
Ga	Gálio
GaM	Maltolato de Gálio
GaN	Nitrato de Gálio
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
IM	Intramuscular
IV	Intravenosa
LC	Leishmaniose Cutânea

LCD	Leishmaniose Cutânea Difusa
LCDs	Leishmaniose Cutânea Disseminada
LCL	Leishmaniose Cutânea Localizada
LCR	Leishmaniose Cutânea Recidivante
LMC	Leishmaniose Mucocutânea
LT	Leishmaniose Tegumentar
LV	Leishmaniose Visceral
NTD	<i>Neglected Tropical Diseases</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
Prop	Propilenoglicol
PVA	Álcool Polivinílico
RDC	Resolução da diretoria colegiada
SUS	Sistema Único de Saúde
Sb <sup>+5</sup>	Antimoniais Pentavalentes
Sb <sup>+3</sup>	Antimoniais Trivalent

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	14
<b>2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	16
<b>2.1 Doenças tropicais negligenciadas e sua importância global em termos de saúde pública</b> .....	16
<b>2.2 Leishmaniose: uma visão geral</b> .....	17
2.2.1 Caracterização da leishmaniose: descrição da doença.....	18
2.2.2 Leishmaniose cutânea .....	20
2.2.3 Atuais tratamentos da leishmaniose cutânea no brasil.....	21
2.2.4 Compostos antimoniais pentavalentes .....	22
2.2.5 Compostos de Gálio .....	23
2.2.5.1 Nitrato de gálio .....	24
<b>2.3 Terapia tópica como alternativa terapêutica</b> .....	25
<b>2.4 Maior órgão do corpo humano: pele</b> .....	26
<b>2.5 Desenvolvimento de formas farmacêuticas semissólidas</b> .....	28
2.5.1 Hidrogéis.....	29
2.5.2 Emulgéis .....	30
<b>2.6 Associação dose fixa de medicamentos</b> .....	31
<b>2.7 Controles de qualidade aplicáveis às formas farmacêuticas semissólidas</b> .....	32
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	34
<b>3.1. Geral</b> .....	34
<b>3.2. Específicos</b> .....	34
<b>4. MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	35
<b>4.1 Material</b> .....	35
<b>4.2 Estudo quali-quantitativo</b> .....	35
4.2.1 Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR).....	35
<b>4.3 Obtenção das formas farmacêuticas</b> .....	36
4.3.1 Obtenção do hidrogel.....	36
4.3.2 Obtenção do Emulgel.....	37
<b>4.4 Controles de qualidade físico-químicos aplicáveis às formas farmacêuticas semissólidas</b> .....	37

4.4.1	Determinação do pH .....	37
4.4.2	Características organolépticas .....	38
4.4.3	Estudo de estabilidade preliminar .....	38
4.4.3.1	Determinação da resistência à centrifugação .....	38
4.4.3.2	Ciclos gelo-degelo .....	38
4.4.4	Determinação da espalhabilidade.....	39
4.4.5	Análise da viscosidade .....	39
<b>4.5</b>	<b>Doseamento dos IFAS por espectrofotometria de absorção atômica em chama .....</b>	<b>40</b>
4.5.1	Antimoniato de meglumina (Sb).....	40
4.5.2	Nitrato de gálio .....	41
<b>4.6</b>	<b>Análise estatística .....</b>	<b>42</b>
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>43</b>
<b>5.1</b>	<b>Ensaio de pré-formulação das formas farmacêuticas.....</b>	<b>43</b>
5.1.2	Estudo de compatibilidade dos excipientes e dos fármacos para obtenção das formas farmacêuticas .....	43
<b>5.2</b>	<b>Obtenção das formas farmacêuticas semissólidas.....</b>	<b>48</b>
5.2.1	Obtenção do hidrogel contendo Antimoniato de Meglumina e Nitrato de Gálio .....	49
5.2.1.1	Estudo das concentrações de Natrosol® no desenvolvimento da formulação.....	50
5.2.2	Obtenção do emulgel a base de Antimoniato de Meglumina e Nitrato de Gálio .....	51
<b>5.3</b>	<b>Caracterização das formas farmacêuticas .....</b>	<b>52</b>
5.3.1	Análise das características organolépticas .....	53
5.3.2	Doseamento das formas farmacêuticas .....	55
5.3.3	Espalhabilidade .....	56
5.3.4	Viscosidade .....	59
<b>5.4</b>	<b>Estabilidade preliminar.....</b>	<b>62</b>
5.4.1	Teste de resistência à centrifugação .....	62
5.4.2	Ciclos gelo-degelo .....	64
<b>5.5</b>	<b>Estabilidade de armazenamento.....</b>	<b>64</b>
5.5.1	Análise do pH .....	65
<b>6.</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>68</b>
<b>7.</b>	<b>PERSPECTIVAS FUTURAS .....</b>	<b>69</b>
<b>8.</b>	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>70</b>
	<b>ANEXOS.....</b>	<b>78</b>

## 1. INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2022), existem 20 doenças reconhecidas como negligenciadas, entre elas: esquistossomose, oncocercose, filariose linfática, tracoma, boubá, verminoses, dracunculose, tripanossomíase africana, hanseníase, cisticercose, equinococose, doença de Chagas, úlcera de Buruli, dengue, chikungunya, raiva, micetoma, sarna, picada de cobra e leishmaniose. Pelo menos seis dessas doenças são endêmicas no Brasil, incluindo a leishmaniose (Bodimeade; Marks; Mabey, 2019).

A Leishmaniose é causada por protozoários do gênero *Leishmania* spp., pertencentes à Família *Trypanosomatidae* e à ordem *Kinetoplastida*. O gênero *Leishmania* pode ser dividido em dois subgêneros, *Leishmania* e *Viannia*. Cerca de 53 espécies da *Leishmania* já foram descritas, onde, atualmente, 18 espécies são consideradas patogênicas para humanos. A leishmaniose é infecciosa, porém não contagiosa, sendo transmitida aos animais como cães, roedores, marsupiais ou seres humanos por insetos das espécies *Flebotomina* e *Lutzomyia*. No Brasil, a transmissão ocorre através das picadas dos insetos flebotomíneos fêmeas (*Lutzomyia longipalpis* ou *Lutzomyia cruzi*) infectados (Brasil, 2017; Akhoundi et al., 2016; OMS, 2022).

No ser humano, a leishmaniose se apresenta em diferentes manifestações clínicas, sendo classificada em leishmaniose cutânea (mais comum), leishmaniose mucocutânea e leishmaniose visceral (considerada mais virulenta). A sua forma cutânea é caracterizada por úlceras na face e extremidades, que, mesmo após a cicatrização, podem resultar em desfigurações e levar ao estigma social. A úlcera pode se curar espontaneamente, embora o tempo necessário para isso varie conforme a espécie envolvida. Em muitos casos, é necessário o uso de medicamentos para promover a cura. (Mokni, 2019).

No Brasil, os medicamentos atualmente disponíveis para o tratamento da leishmaniose incluem o antimoniato de meglumina, a anfotericina B (desoxicolato sódico e lipossomal) e a pentamidina. Esses medicamentos não são indicados para todos os casos, têm uso exclusivamente parenteral e apresentam uma série de efeitos adversos graves e frequentes, como cardiotoxicidade, nefrotoxicidade e hepatotoxicidade (2017; Paho, 2019; World Health Organization, 2010). Além disso, esses tratamentos são prolongados, de alto custo e caracterizados por pouca inovação, visto que estão em uso há pelo menos 40 anos. O único medicamento de uso oral disponível atualmente para o tratamento da leishmaniose é a miltefosina, aprovada pela FDA (Food and Drug Administration) em 2014, representando um

avanço terapêutico significativo. No entanto, também apresenta limitações, incluindo a necessidade de monitoramento de efeitos colaterais gastrointestinais, hepatotoxicidade e teratogenicidade, surgimento de resistência e alto custo, o que inviabiliza seu uso na maioria dos países afetados. Ademais, a miltefosina não está registrada em alguns países endêmicos (Ghorbani; Farhoudi, 2018; Sunyoto; Potet; Boelaert, 2018).

No Brasil, a miltefosina começou a ser utilizada em 2021, mas apenas em casos especiais avaliados por médicos dos centros de referência e exclusivamente para leishmaniose cutânea. Assim, devido à dificuldade no desenvolvimento de vacinas, no controle do mosquito vetor e à toxicidade dos medicamentos que dificultam a adesão ao tratamento, a OMS classifica a leishmaniose como uma das doenças tropicais negligenciadas para as quais o desenvolvimento de novos tratamentos é prioritário (Burza; Croft; Boelaert, 2018).

Entre os desafios relacionados às terapias da leishmaniose, a administração injetável dos medicamentos é particularmente problemática, sendo dolorosa, exigindo hospitalização do paciente, acompanhamento médico e exames laboratoriais devido aos efeitos tóxicos severos, necessitando do deslocamento dos pacientes aos centros de saúde e tendo uma longa duração do tratamento. Essas condições não são compatíveis com a realidade de pobreza enfrentada pelos pacientes acometidos pela doença (Ponte-Sucre et al., 2017; World Health Organization, 2010). Neste sentido, é perceptível que ainda há limitações no esquema terapêutico, devido à baixa eficácia dos medicamentos, alta toxicidade, tratamento longo e doloroso, alto custo financeiro e resistência parasitária. Sendo assim, justifica-se a busca por novos princípios ativos e novas formas farmacêuticas utilizando princípios ativos já existentes que possam atuar de forma eficaz no tratamento da doença (Bastos et al., 2016).

Dentro desse contexto, o presente trabalho teve como objetivo, a partir de estudos de pré-formulação e desenvolvimento, a obtenção de formas farmacêuticas semissólidas à base antimoniato de meglumina e nitrato de gálio como potencial tratamento para leishmaniose cutânea. A escolha de formas semissólidas se deve à sua capacidade de proporcionar uma aplicação direta e localizada, aumentando a concentração do fármaco no local da infecção e, potencialmente, melhorando a eficácia do tratamento.

## 2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 Doenças tropicais negligenciadas e sua importância global em termos de saúde pública

Desde a antiguidade até os dias atuais, a humanidade tem enfrentado uma variedade de doenças cuja prevalência nos trópicos levou à designação de “doenças tropicais negligenciadas” (DTNs) ou Neglected Tropical Diseases (NTD). Este termo foi estabelecido no século XIX e se refere a condições patológicas que afetam predominantemente, embora não exclusivamente, países em desenvolvimento, onde as condições habitacionais, sanitárias e alimentares são frequentemente precárias, e o acesso aos serviços de saúde é limitado (Andrade, 2015).

Além disso, o conceito de DTN abrange doenças que não recebem prioridade governamental, não despertam interesse econômico da indústria farmacêutica e não são alvo de investimentos substanciais e contínuos em pesquisa e desenvolvimento para prevenção ou cura. Esta lacuna institucional resulta em uma falta de desenvolvimento de agentes terapêuticos eficazes para essas condições (Feres et al., 2016; Molyneux et al., 2017).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, as DTNs compreendem um conjunto de enfermidades tropicais endêmicas provocadas por agentes infecciosos ou parasitas. Essas doenças têm uma incidência significativa em países caracterizados por altos índices de pobreza, especialmente em regiões da África, Ásia e América Latina. A persistência dessas enfermidades reflete um ciclo de desigualdade, que é impulsionado por um contexto socioambiental complexo, influenciado por lacunas na ciência, no mercado e na saúde pública. (Vasconcelos, et al., 2018; Homma; Freire; Possas, 2020).

Atualmente, em 25 países da América Latina e Caribe, estima-se que aproximadamente 46 milhões de crianças vivam em áreas suscetíveis a infecções, reinfecções e coinfeções por helmintos transmitidos pelo solo, além de outros microrganismos. Essa situação não apenas evidencia a fragilidade do sistema de saúde, mas também a falta de infraestrutura adequada de saneamento básico (OPAS, 2022). Assim, em 2006, o Brasil reconheceu que as doenças negligenciadas não apenas prevalecem em contextos de pobreza, mas também desempenham um papel crucial na perpetuação da desigualdade social. Indivíduos afetados por essas enfermidades enfrentam não só o fardo da doença em si, mas também uma redução significativa na qualidade de vida e na produtividade, o que agrava ainda mais sua situação de pobreza.

Essa interligação entre saúde precária e desigualdade socioeconômica contribui para o desinteresse das grandes indústrias farmacêuticas, uma vez que a falta de potencial lucrativo torna essas doenças menos atrativas para investimentos em pesquisa e desenvolvimento de medicamentos. (Rocha et al., 2023; Brasil, 2024)

Atualmente, o espectro das doenças negligenciadas abarca um conjunto diversificado de 20 enfermidades, entre as quais destacam-se as geo-helmintíases (tricuríase, estrogiloidíase, ascaridíase), a dengue, a filariose linfática, a hanseníase, a doença de Chagas, a esquistossomose e as leishmanioses. Estas afecções emergem como uma problemática de extrema relevância no contexto nacional brasileiro, dada sua expressiva ocorrência no território. Em escala global, estima-se que impactem pelo menos um bilhão de indivíduos, figurando como um dos principais desafios no âmbito da saúde pública devido aos prejuízos consideráveis em termos de morbidade, mortalidade, incapacidade e estigma social associado a essas patologias. (Ferreira; Andricopulo, 2019). No ano de 2000, a Organização das Nações Unidas (ONU) reforçou o compromisso global na luta contra as DTNs, estabelecendo como meta a erradicação destas até o ano de 2030. No entanto, apesar dessa iniciativa, as questões relacionadas às DTNs continuam a carecer de pesquisas e investimentos significativos em todo o mundo.

No contexto brasileiro, o Sistema Único de Saúde (SUS) desempenha um papel crucial no enfrentamento das DTNs. O SUS, instituído pela Constituição Federal de 1988, é um dos maiores sistemas públicos de saúde do mundo, que visa garantir acesso integral, universal e igualitário à saúde para toda a população brasileira. Dentro dessa estrutura, são desenvolvidas políticas e programas específicos para o controle e tratamento das DTNs, visando reduzir sua incidência e mitigar os impactos negativos sobre a saúde pública e o bem-estar da população. No entanto, apesar dos esforços do SUS, os desafios persistem, e a necessidade de investimento em pesquisa, prevenção e tratamento das DTNs continua sendo uma prioridade na agenda de saúde pública do Brasil. (Brasil, 2023)

## 2.2 Leishmaniose: uma visão geral

Entre as principais DTNs destaca-se a leishmaniose, uma enfermidade parasitária para a qual ainda não existe um controle eficaz, nem a possibilidade de erradicação por meio da distribuição em massa de medicamentos seguros e eficazes, como é o caso de algumas outras DTNs. A OMS identifica as leishmanioses como prevalentes em 98 países ao redor do mundo, com uma incidência particularmente alta em regiões de baixa renda. Estima-se que quase um milhão de novos casos ocorram anualmente nessas áreas afetadas pela doença (Burza; Croft; Boelaert, 2018).

A leishmaniose tem se destacado como uma preocupação significativa em saúde pública, exacerbada pela ausência de medidas eficazes de controle. Esta patologia é causada por protozoários do gênero *Leishmania*, parasitas intracelulares caracterizados pela presença de cinetoplastos, organelas que contêm DNA mitocondrial essencial para a função e a replicação do parasita. (Akbari; Oryan; Hatam, 2017). Conforme a OMS relata, a leishmaniose é

provocada por mais de 15 espécies de parasitas do gênero *Leishmania*. As manifestações clínicas dessa enfermidade se dividem em leishmaniose visceral, cutânea e mucocutânea. Estima-se que a incidência anual de novos casos dessa doença tropical negligenciada varie de 700.000 a 1 milhão, com uma taxa de mortalidade anual estimada entre 26.000 e 65.000 casos (OMS, 2022).

Entre as regiões mais afetadas pelas leishmanioses destacam-se o sudoeste asiático, norte e leste da África, e as Américas, onde residem populações predominantemente pobres, enfrentando condições como alta incidência de desnutrição, moradia precária, sistema imunológico enfraquecido e escassez de recursos financeiros (DNDi, 2018). De acordo com estatísticas fornecidas pelo observatório global em saúde da OMS no período entre 2018 e 2020, o Brasil figurou entre os três primeiros países com maior número de casos tanto de leishmaniose cutânea quanto visceral (*Leishmaniasis*, 2022), evidenciando a carência de intervenções e medidas eficazes de prevenção e controle da doença no país.

### 2.2.1 Caracterização da leishmaniose: descrição da doença

As leishmanioses são zoonoses, com hospedeiros principais sendo animais selvagens na floresta e animais domésticos, como cães, em ambientes urbanos, enquanto o ser humano atua como hospedeiro acidental. Nas Américas, a origem da doença em humanos está associada à colonização e desmatamento de áreas florestais na região amazônica. Nesse contexto, os flebotomíneos, vetores responsáveis, tiveram que se adaptar a ambientes periurbanos (Brasil. Ministério da Saúde, 2017).

A transmissão da leishmaniose ocorre através das picadas de flebotomíneos fêmeas dos gêneros *Phlebotomus* e *Lutzomyia* (Figura 1), em ciclos de transmissão que podem ser antroponóticos, quando o parasita é transmitido entre humanos, ou zoonóticos, quando a transmissão ocorre entre animais e humanos. Mais de 90 espécies de flebotomíneos são competentes para transmitir o agente etiológico da leishmaniose (Akbari; Oryan; Hatam, 2017). A disseminação dessa doença está fortemente associada a fatores ambientais, como a construção de barragens, o desmatamento e a urbanização, que alteram os habitats naturais e favorecem a proliferação dos vetores.

Figura 1 - Flebotomíneo gênero *Lutzomyia* (conhecido popularmente como mosquito palha, cangalhinha ou birigui)



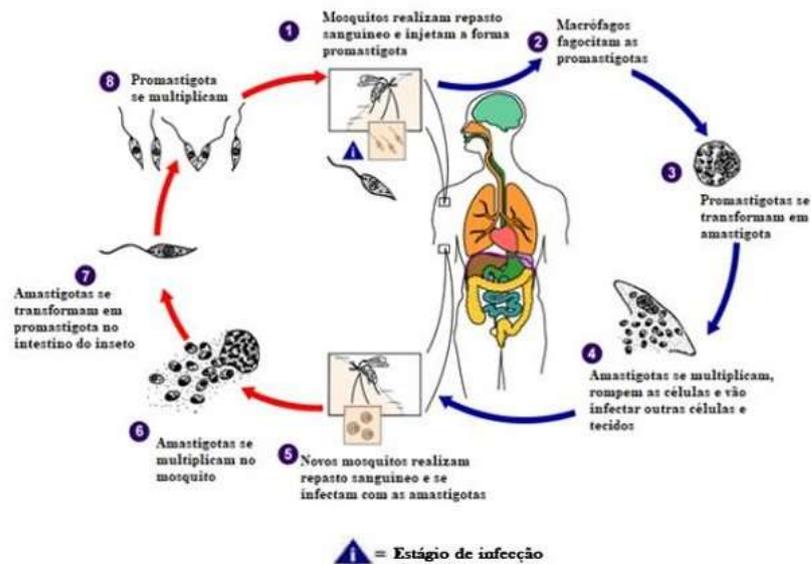
Fonte: Ministério da saúde (2020)

As leishmanioses são causadas por protozoários do gênero *Leishmania spp.*, com aproximadamente 20 espécies patogênicas para humanos. Esses parasitas possuem formas promastigotas, flageladas e móveis no inseto vetor, e formas flageladas, amastigotas, nos tecidos dos hospedeiros vertebrados. Essa complexidade morfológica e adaptação a diferentes ambientes contribuem para sua versatilidade e sucesso adaptativo (Burza; Croft; Boelaert, 2018).

O ciclo de vida dessa doença é heteroxênico, o que significa que envolve mais de um hospedeiro para completar seu ciclo de reprodução. No caso das leishmanioses, os hospedeiros intermediários são os invertebrados, como os flebotomíneos, enquanto os hospedeiros definitivos são os vertebrados, como os seres humanos e outros animais infectados. Esse ciclo complexo inicia-se quando um hospedeiro vertebrado é infectado por promastigotas metacíclicas através da picada do inseto vetor. Após a infecção, essas formas se diferenciam em amastigotas no interior dos macrófagos, multiplicando-se e propagando a infecção. Vetores adicionais adquirem a infecção ao se alimentarem do sangue contaminado (Akhoundi et al., 2016). Dentro do inseto vetor, o sangue contaminado com amastigotas é transportado para o intestino, onde se diferenciam novamente em promastigotas metacíclicas. O ciclo continua quando essas formas parasitárias são inoculadas novamente no hospedeiro

vertebrado durante a picada do vetor, reiniciando o processo infeccioso (Bates, 2018). A compreensão da biologia desses parasitas é crucial para o desenvolvimento de estratégias eficazes de prevenção e tratamento. A seguir, é possível visualizar o ciclo na Figura 2.

Figura 2 - Ciclo de vida da *Leishmania* spp.



Fonte: Adaptado de The Centers for Disease Control and Prevention, Global Health, Division of Parasitic Diseases and Malaria (CDC) (2017).

A fisiopatologia da leishmaniose é determinada pela interação complexa entre o parasito e o hospedeiro, influenciada por fatores como tropismo, virulência, resistência e espécie parasitária, bem como pela resposta imune do hospedeiro (DNDI, 2018; Freitas-Junior et al., 2012). Essa doença se manifesta predominantemente em três formas distintas: leishmaniose cutânea (LC), leishmaniose mucocutânea (LMC) e leishmaniose visceral (LV).

### 2.2.2 Leishmaniose cutânea

A LC, a forma mais prevalente da doença, é caracterizada por lesões cutâneas, geralmente úlceras ou nódulos, localizados em áreas expostas do corpo, como rosto, braços e pernas. Embora raramente fatal, pode resultar em cicatrizes permanentes, afetando significativamente a qualidade de vida e gerando estigmatização social. A cicatrização espontânea das úlceras é possível, porém, dependendo da espécie do parasito, pode ser necessária intervenção terapêutica adicional (Mokni, 2019).

A LC pode ser subdividida em diferentes formas clínicas: a leishmaniose cutânea localizada (LCL), a leishmaniose cutânea difusa (LCD), a leishmaniose cutânea recidivante (LCR) e a leishmaniose cutânea disseminada (LCDs). A LCL (Figura 3A) é a forma mais comum e apresenta lesões limitadas a uma área específica, as lesões geralmente começam como pápulas ou nódulos que evoluem para úlceras com bordas elevadas e fundo granuloso (ALVAR et al., 2018). A LCD (Figura 3B) é rara e caracteriza-se por lesões múltiplas que se espalham pelo corpo sem tendência à cura espontânea, as lesões apresentam aspecto nodular e infiltrativo, semelhante à hanseníase. A LCR (Figura 3C) é marcada por lesões que reaparecem após um período de cicatrização aparente, pode ocorrer meses ou anos após o tratamento inicial e as lesões geralmente são menores e menos exuberantes do que na infecção inicial (Goto & lauletta lindoso, 2012). A LCDs (Figura 3D) também apresenta múltiplas lesões, mas com distribuição ampla e pode ocorrer após uma infecção inicial inadequadamente tratada, as lesões geralmente são menores e mais numerosas do que na LCD.

Figura 3 - Classificação das apresentações clínicas da leishmaniose cutânea



Fonte: Brasil (2017)

### 2.2.3 Atuais tratamentos da leishmaniose cutânea no Brasil

A LC no Brasil é predominantemente tratada com antimoniais pentavalentes ( $Sb^{+5}$ ), que constituem a terapia de primeira linha para todas as formas clínicas da doença no país. Esses medicamentos surgiram como alternativa aos antimoniais trivalentes ( $Sb^{+3}$ ), usados desde 1912 e associados a efeitos adversos significativos, como distúrbios gastrointestinais e problemas cardíacos (Vianna, 1912; Rath et al., 2003; Hendrickx et al., 2019)

Atualmente, os antimoniais pentavalentes são administrados por via intramuscular (IM) ou intravenosa (IV). Esses fármacos funcionam como pró-fármacos, sendo convertidos em antimônio trivalente, sua forma ativa. No entanto, apenas uma pequena fração do  $Sb^{+5}$  é reduzida a  $Sb^{+3}$ , e uma quantidade equivalente de  $Sb^{+3}$  é oxidada novamente para  $Sb^{+5}$  (Kip et al., 2018; Rath et al., 2003). Os principais antimoniais pentavalentes disponíveis no Brasil

incluem o antimoniato de meglumina (Glucantime®) e o estibogluconato de sódio (Pentostan®), com o Glucantime® sendo o medicamento de escolha (Santiago et al., 2021).

Além dos tratamentos sistêmicos, a leishmaniose cutânea também pode ser tratada com terapias tópicas. O antimoniato de meglumina, utilizado para tratamento sistêmico, pode também ser empregado de forma tópica em lesões específicas de LC, especialmente em lesões com características mais restritas e menos extensas (Mendonça et al., 2018). O tratamento tópico com antimoniato de meglumina é indicado principalmente para lesões de LC que não têm formas disseminadas ou complicações graves, facilitando a administração e potencialmente reduzindo a ocorrência de efeitos adversos (Vasconcelos et al., 2018).

Conforme as diretrizes da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do Sistema Único de Saúde (SUS), os medicamentos preconizados pelo Ministério da Saúde para tratamento da leishmaniose tegumentar (LT) incluem o antimoniato de meglumina, pentoxifilina, isetionato de pentamidina e anfotericina B (nas formas desoxicolato e lipossomal). No Brasil, o antimoniato de N-metil-glucamina (comercializado como Glucantime®) é o fármaco prioritário. Apesar de sua eficácia, o Glucantime® possui limitações relacionadas à sua toxicidade, que se manifesta por efeitos adversos como alterações eletrocardiográficas, prolongamento do intervalo QT, sintomas musculoesqueléticos, distúrbios gastrointestinais, cefaleia moderada e alterações em enzimas pancreáticas e hepáticas (Vasconcelos et al., 2018). Outras substâncias, como a anfotericina B (incluindo sua formulação lipossomal AmBisome®), miltefosina, paromomicina e pentamidina, também são utilizadas como alternativas no tratamento da LT (Mendonça et al., 2018).

#### **2.2.4 Compostos antimoniais pentavalentes**

Os compostos antimoniais pentavalentes, caracterizados pela presença de antimônio  $Sb^{+5}$  complexado em uma molécula, despertam interesse em diversas áreas da saúde. Entretanto, informações precisas sobre sua estrutura e composição são limitadas, devido à escassez de estudos voltados para sua caracterização físico-química (Roberts; McMurray; Rainey, 1998). Esses compostos são sugeridos como uma complexa mistura de meglumina e antimônio numa proporção de 2:1, conferindo-lhes uma solubilidade aquosa de aproximadamente 300 mg/mL. No entanto, sua permeabilidade é consideravelmente baixa, enquadrando-os na classe III do Biopharmaceutics Classification System (BCS) (Ferreira et al., 2014). É relevante observar que, como impurezas do processo de complexação, resíduos

de  $\text{Sb}^{+3}$  podem estar presentes, contribuindo para efeitos colaterais indesejados. Por isso, há um limite aceitável de  $\text{Sb}^{+3}$  nas formulações, sendo apenas o  $\text{Sb}^{+5}$  considerado o insumo farmacêutico ativo (IFA) desses medicamentos (Brasil, 2019). Geralmente, o teor de  $\text{Sb}^{+5}$  na matéria-prima varia entre 30% e 35%.

A OMS padronizou o esquema terapêutico desses medicamentos com base na quantidade de  $\text{Sb}^{+5}$  por peso corporal ( $\text{mg Sb}^{+5}/\text{kg}/\text{dia}$ ) (World Health Organization, 2010). No Brasil, o antimoniato de meglumina é a formulação disponível, fornecido em frasco-ampola com uma solução de 5 mL, contendo 1,5 g de antimoniato de meglumina, equivalente a 405 mg de  $\text{Sb}^{+5}$  (PAHO, 2019). Apesar de sua eficácia, o antimoniato de meglumina pode causar efeitos colaterais significativos, incluindo dor abdominal, vômito, diarreia, náusea, cefaleia, fadiga, febre, tosse, erupções cutâneas, pancreatite, pneumonia, insuficiência hepática, nefrotoxicidade e cardiotoxicidade. Esses efeitos adversos podem afetar a adesão ao tratamento e contribuir para o desenvolvimento de resistência ao fármaco (Hendrickx et al., 2019).

Embora amplamente utilizado há mais de setenta anos, o mecanismo de ação do antimoniato de meglumina ainda não foi completamente elucidado. Sugere-se que envolva a inibição da atividade glicolítica e oxidativa dos ácidos graxos nas formas amastigotas do parasita, resultando na diminuição do ATP intracelular e fragmentação do DNA (Fabrino, 2021). Outra hipótese sugere a inibição de enzimas como a tripanotiona redutase ou glutathione redutase do parasita, interferindo na expressão gênica (Frézard et al., 2013). Além disso, postula-se que o  $\text{Sb}^{+5}$  presente na molécula do antimoniato de meglumina atua como um pró-fármaco, sendo convertido no organismo em  $\text{Sb}^{+3}$ , o qual, em contato com os fluidos biológicos, forma  $\text{Sb}(\text{OH})_3$  e atravessa mais facilmente as membranas celulares em comparação com o  $\text{Sb}^{+5}$  (Frézard; Demicheli; Ribeiro, 2009). Embora isso esteja associado a uma maior eficácia do  $\text{Sb}^{+3}$ , também contribui para sua toxicidade.

### 2.2.5 Compostos de Gálio

O gálio (Ga), pertencente ao grupo IIIA na tabela periódica com número atômico 31, é classificado como um elemento semi-metálico. Geralmente obtido como subproduto da extração de minérios de alumínio e zinco, o gálio possui uma coloração que varia entre branco-cinza e apresenta um baixo ponto de fusão de 29,7 °C, resultando em sua forma líquida à temperatura ambiente ou em contato com a pele. No entanto, o óxido de gálio,

principal fonte de gálio (III), quando em soluções aquosas, tende a formar complexos insolúveis com bases como hidróxido, diminuindo o pH e dificultando sua absorção. Em condições de aumento de pH, o  $\text{Ga}(\text{OH})_3$ , uma forma amorfa e altamente insolúvel, precipita-se e pode se converter em sua forma cristalina  $\text{GaO}(\text{OH})$ . Em solução aquosa, o gálio é predominantemente trivalente ( $\text{Ga}^{3+}$ ). Em pH 7,4 e 25 °C, a solubilidade geral do gálio em equilíbrio com o  $\text{GaO}(\text{OH})$  cristalino é de aproximadamente 1 mM. Para superar esses desafios de solubilidade, alguns estudos propuseram a utilização do gálio na forma de sais, como o citrato e nitrato de gálio, e em formas complexadas, como o maltolato de gálio (GaM) (Bernstein, 1998; Lessa et al., 2012; Tiekink; Gielen, 2005).

O gálio tem se destacado como um agente terapêutico promissor em diversas aplicações biológicas, demonstrando atividade contra diversos tipos de câncer, infecções e processos inflamatórios (Sales et al., 2021; Timóteo et al., 2020). Embora não faça parte da fisiologia humana, sua capacidade de compartilhar propriedades químicas com o ferro pode resultar em interferência em alguns processos fisiológicos. Estudos pré-clínicos, tanto *in vivo* quanto *in vitro*, e estudos clínicos têm explorado o potencial terapêutico e a capacidade diagnóstica do gálio e seus compostos (Chitambar, 2010; Lessa; Parrilha; Beraldo, 2012).

Pesquisas conduzidas por Bernstein (1998) abordaram diversas aplicações do gálio, desde seu uso na indústria eletrônica como material semicondutor até sua eficácia no tratamento de condições como reabsorção óssea acelerada, doenças autoimunes, rejeição de transplantes, além de vários tipos de câncer e doenças infecciosas. Esses estudos fornecem uma base sólida para explorar o potencial clínico do gálio em uma variedade de contextos médicos, inclusive atividade antimicrobiana e antiparasitária (Lessa; Parrilha; Beraldo, 2012; Sales et al., 2021)

O químico suíço Nãhidrogeli explorou as propriedades antimicrobianas dos metais, introduzindo o conceito de "efeito oligodinâmico", que descreve um efeito tóxico específico observado em concentrações extremamente baixas. Essa capacidade dos metais de exercer efeitos anti-infecciosos tem atraído considerável interesse para suas possíveis aplicações clínicas (Minandri et al., 2014).

#### **2.2.5.1 Nitrato de gálio**

O gálio tem se destacado como um agente terapêutico multifuncional, apresentando atividades antimicrobianas, anti-inflamatórias e antiparasitárias (Sales et al., 2021; Timóteo et

al., 2020). Apesar de não ser um elemento essencial para o organismo humano, o íon gálio trivalente ( $\text{Ga}^{3+}$ ) compartilha semelhanças com o íon férrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ) em termos de carga elétrica, configuração eletrônica e tamanho, permitindo que o  $\text{Ga}^{3+}$  imite o comportamento do  $\text{Fe}^{3+}$ . Essa similaridade resulta em competição pelos principais transportadores de ferro, transferrina e lactoferrina, prejudicando o metabolismo de microrganismos dependentes de ferro (Lessa, 2012; Timóteo et al., 2020; Sales et al., 2021).

A interferência do gálio no metabolismo do ferro é particularmente relevante para processos inflamatórios e infecciosos. No tratamento de infecções, o gálio se acumula em locais inflamatórios, o que é vantajoso para formulações tópicas direcionadas a infecções cutâneas (Edwards; Hayes, 1969; Lavender et al., 1971; Littenberg et al., 1973; Mimandri et al., 2014; Sales, 2020). A atividade anti-inflamatória do  $\text{Ga}^{3+}$  foi observada em estudos que demonstraram redução da área de trauma e inflamação em feridas infectadas tratadas com formulações contendo gálio, assim como as feridas parecem fechar mais rápido com essas formulações. (Bibi et al., 2014; House et al., 2001). Além disso, o gálio regula citocinas e reduz o estresse oxidativo, inibindo a inflamação por meio da diminuição de citocinas pró- inflamatórias (Sales et al., 2021). No contexto antimicrobiano, o gálio atua sequestrando ferro dentro das bactérias, impedindo a redução do gálio e bloqueando processos biológicos essenciais (Rzhepishevskaya et al., 2011; Firmino et al., 2019; Porcaro et al., 2017; Chitambar, 2017; Sales, 2021). Estudos demonstraram que compostos de gálio têm atividade contra diversas cepas bacterianas, incluindo *Staphylococcus aureus* e *Acinetobacter baumannii*, com sensibilidade observada em condições que simulam fluidos biológicos.

Em termos de segurança e farmacologia, o nitrato de gálio ( $\text{GaN}$ ) é aprovado pelo FDA para tratamento de hipercalemia maligna e deve ser administrado por infusão intravenosa contínua por até cinco dias (100-200  $\text{mg/m}^2$  diariamente). A excreção do gálio ocorre predominantemente pelos rins, e seu uso é contraindicado em pacientes com insuficiência renal grave devido à nefrotoxicidade (Warrell; Bockman, 1989). O nitrato de gálio possui uma alta solubilidade e baixa permeabilidade, pertencente à classe III do sistema de classificação biofarmacêutica. Portanto, para aplicações dermatológicas, como o tratamento de infecções cutâneas, é necessário desenvolver formulações semissólidas que melhorem a penetração do gálio na pele, possibilitando seu uso em tratamentos antiparasitários e anti-inflamatórios.

### **2.3 Terapia tópica como alternativa terapêutica**

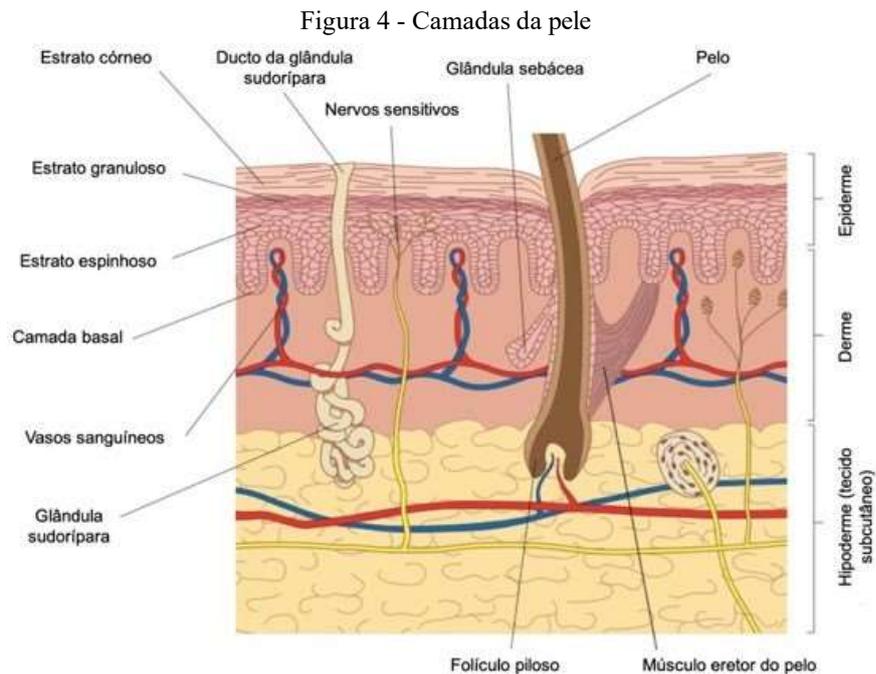
O tratamento tópico se destaca como uma abordagem terapêutica vantajosa em relação às formulações sistêmicas por várias razões. Este método não invasivo reduz os efeitos colaterais, é de fácil aplicação e pode ser administrado pelo próprio paciente, o que oferece maior autonomia e conforto, contrastando com os tratamentos injetáveis que têm uma duração de 20 a 30 dias e requerem visitas periódicas a centros de saúde, o que pode ser menos conveniente e impactar a adesão ao tratamento. Além disso, o tratamento tópico representa um sistema eficiente de entrega de fármacos, contribuindo para a redução dos custos associados ao tratamento (Carneiro et al., 2012; Garnier; Croft, 2002).

No contexto das lesões cutâneas localizadas da LC, o tratamento tópico se configura como uma alternativa atrativa, pois evita a exposição do paciente às possíveis complicações decorrentes do tratamento sistêmico. Além disso, pode ser utilizado em conjunto com a terapia sistêmica, potencializando sua eficácia e reduzindo tanto os períodos de tratamento quanto sua toxicidade (Azim et al., 2021; Carneiro et al., 2012; Celes et al., 2016).

Atualmente, estudos estão em curso investigando formulações tópicas para o tratamento da LC, com destaque para a paramomicina, anfotericina B, imiquimode e miltefosina. Embora os resultados obtidos sejam promissores, estudos envolvendo a paramomicina ainda apresentam uma considerável variação, atribuída principalmente à sua limitada permeação na pele íntegra, uma característica influenciada pelo veículo utilizado na aplicação tópica do fármaco (Carneiro et al., 2012).

#### **2.4 Maior órgão do corpo humano: pele**

A pele (Figura 4), um órgão multifuncional, desempenha uma variedade de papéis vitais devido à sua complexa anatomia e às propriedades químicas e biológicas de seus diversos constituintes. Dotada de capacidade regenerativa e reparadora, assim como de um grau de impermeabilidade, a pele desempenha funções essenciais na manutenção da homeostase, na sensação e na defesa contra agressões físicas, químicas e biológicas (Ferreira, 2017). A integridade da função de barreira da pele é fortemente influenciada pelo pH (Guimarães, 2018). Fatores como localização anatômica, idade e uso de produtos tópicos podem resultar em variações no pH cutâneo que deve ser mantido dentro de uma faixa levemente ácida, geralmente entre 4,5 e 5,5 (Leonardi; Gaspar; Campos, 2002; Silva; Torres, 2019).



Fonte: Adaptado de Voehidrogeli et al., 2012

Com uma estrutura específica e heterogênea a pele humana é composta por três camadas principais: a epiderme, a derme e a hipoderme (Tortora; Grabowski, 2005). A epiderme é composta por várias células, incluindo queratinócitos, melanócitos, células de Langerhans e células de Merkel, sendo os queratinócitos responsáveis por mais de 80% das células epidérmicas. Essas células estão organizadas em uma camada estratificada e avascular, com uma taxa de renovação celular constante.

A camada mais externa da epiderme é conhecida como estrato córneo, composta por 10 a 15 camadas de corneócitos envolvidos por lipídeos extracelulares. Devido à sua alta organização estrutural e hidrofobicidade, o estrato córneo não apenas atua como um reservatório para formulações aplicadas topicamente, mas também é a principal barreira à penetração de substâncias na pele (Foldvari, 2000; Leonardi et al., 2004). O grau de hidratação do estrato córneo desempenha um papel crucial na determinação da taxa de absorção percutânea de fármacos. No entanto, vários fatores, como condições ambientais (clima seco, flutuações de temperatura, exposição ao vento), condições patológicas e o uso de formulações tópicas fora dos padrões aceitáveis, podem afetar o conteúdo de água e a função de barreira da pele (Melo; Campos, 2016).

A derme, localizada abaixo do tecido epitelial, é composta por um tecido conjuntivo denso contendo células como fibroblastos, granulócitos e macrófagos. Os fibroblastos são responsáveis pela síntese das macromoléculas que constituem a matriz extracelular, incluindo elastina, glicosaminoglicanos, glicoproteínas estruturais e colágeno, este último representando 75% da derme. Além disso, a derme abriga as raízes dos pelos, glândulas, terminações nervosas e vasos sanguíneos e linfáticos (Foldvari, 2000).

A hipoderme é o tecido que conecta a derme aos órgãos profundos. Composta por tecido conjuntivo adiposo, a hipoderme atua como um isolante térmico e um amortecedor mecânico. Nutrida por arteríolas e vênulas, sua organização varia de acordo com a localização anatômica e a nutrição do indivíduo. Além disso, a hipoderme é capaz de sintetizar e armazenar substâncias energéticas prontamente disponíveis, desempenhando funções termogênicas e energéticas através da lipólise (Guyton; Hall, 2017).

No contexto da administração de medicamentos na pele, as vias tópicas e transdérmica apresentam características distintas que influenciam a eficácia e o alcance terapêutico dos tratamentos. A administração tópica é destinada ao tratamento localizado, com o medicamento sendo aplicado diretamente sobre a pele ou mucosas. Neste caso, o efeito é predominantemente local, atuando na área de aplicação e limitando-se à superfície cutânea ou mucosa (Santos, 2018; Oliveira, 2020). Embora a aplicação tópica seja projetada para tratar condições específicas na área de aplicação, pode haver uma absorção sistêmica do medicamento, que é influenciada pela permeabilidade da pele e pela formulação do fármaco (Silva, 2019; Costa, 2021; Ferreira, 2017; Almeida, 2019).

Em contraste, a administração transdérmica é focada na absorção sistêmica do medicamento através da pele, permitindo que o fármaco alcance a corrente sanguínea e produza efeitos em todo o organismo. Esse método possibilita uma liberação controlada e prolongada do medicamento, com o objetivo de manter níveis plasmáticos constantes e garantir uma eficácia terapêutica sustentada (Santos, 2018; Oliveira, 2020; Silva, 2019; Costa, 2021; Ferreira, 2017; Almeida, 2019). A administração transdérmica é, portanto, uma abordagem eficaz para tratamentos que necessitam de uma dosagem contínua e estável ao longo do tempo.

## **2.5 Desenvolvimento de formas farmacêuticas semissólidas**

Existem diversas vias de administração de fármacos, abrangendo a entérica (oral, sublingual e retal), parenteral direta (intravenosa, intramuscular, subcutânea e inalação), parenteral indireta (cutânea, respiratória, conjuntival, geniturinária e intracanal) e tópica (pele e membranas mucosas) (Mignani et al., 2013). Os produtos dermatológicos tópicos oferecem vantagens significativas, como facilidade de administração e uma variedade de formas farmacêuticas, incluindo pomadas, hidrogéis, cremes, loções, soluções, suspensões, espumas e xampus (Chang, 2012). Entre essas formas, pomadas, emulsões e hidrogéis são notáveis por sua capacidade de aderir à superfície da pele por um período prolongado devido ao seu comportamento reológico e composição lipídica (Lachman et al., 2001).

Comparadas às formulações sistêmicas, as formulações tópicas têm uma ação mais direta e localizada. Enquanto as formulações sistêmicas são absorvidas de maneira mais ampla, potencialmente alcançando uma biodisponibilidade superior, as formulações tópicas atuam diretamente na pele, oferecendo uma liberação localizada do fármaco para tratar alterações dermatológicas específicas (Shah et al., 1991).

A eficácia dessas formulações depende da liberação controlada do fármaco na formulação e da penetração/difusão pelas camadas da pele. A eficácia dos produtos semissólidos, como hidrogéis e emulgeis, é influenciada por fatores biológicos, como a integridade da pele, além das propriedades físico-químicas do fármaco e da formulação. Hidrogéis e emulgeis formam uma barreira oclusiva e protetora sobre a pele, facilitando a penetração dos insumos ativos e prevenindo a entrada de irritantes químicos e a perda de umidade (Mayba & Gooderham, 2017).

### 2.5.1 Hidrogéis

Os hidrogéis são definidos como "uma forma farmacêutica semissólida de um ou mais princípios ativos, que contém um agente gelificante para proporcionar firmeza a uma solução ou dispersão coloidal" (Brasil, 2019a). Esse estado semissólido é alcançado pelo aumento da viscosidade após a formação de uma rede tridimensional intrínseca, gerando atrito interno (Allen Jr.; Popovich; Ansel, 2013). Nos hidrogéis hidrofílicos, a estrutura tridimensional entrelaçada cria espaços onde água e o princípio ativo coexistem. No entanto, a configuração tortuosa desses interstícios influencia a taxa de liberação do princípio ativo (Aulton; Taylor, 2016). Além disso, as vantagens na utilização dessas matrizes incluem a facilidade do preparo, a utilização de produtos naturais, a biodegradabilidade, a biocompatibilidade, a estabilidade prolongada e a facilidade para a modificação bioquímica das estruturas formadas.

#### **Características dos géis:**

- **Base aquosa:** Géis são compostos principalmente de água e um agente gelificante, como o carbômero, que forma uma estrutura em rede. Eles têm uma consistência leve e não oleosa.
- **Secagem rápida:** Géis secam rapidamente após a aplicação, o que é vantajoso para lesões exsudativas.
- **Transparência e conforto:** Géis são geralmente claros e oferecem uma sensação fresca e não pegajosa ao toque.

#### **Vantagens dos géis:**

- **Penetração rápida:** Devido à sua base aquosa, possuem boa penetração.
- **Sensação fresca:** Ideal para lesões que não são muito secas ou escamosas.
- **Não oleoso:** Adequado para áreas com pelos ou para pacientes que preferem uma fórmula não oleosa.

#### **Desvantagens dos géis:**

- **Menos oclusivo:** Pode não ser tão eficaz em formar uma barreira que ajude a manter o medicamento em contato com a pele por mais tempo.
- **Pode secar demais:** Em alguns casos, pode causar ressecamento ou irritação, especialmente em lesões secas.

Portanto, no desenvolvimento de uma forma farmacêutica semissólida em hidrogel, é essencial analisar o comportamento da formulação com diferentes polímeros em várias concentrações. Concentrações elevadas de polímero podem reduzir a formação de espaços na rede polimérica, retendo o princípio ativo e afetando a permeação cutânea e a atividade terapêutica (Aulton; Taylor, 2016).

A permeação cutânea e a atividade terapêutica podem ser influenciadas pelas características dos princípios ativos, como o coeficiente de partição óleo/água e sua penetração na pele através de diferentes estruturas cutâneas (Silva, 2018; Oliveira, 2020). O princípio ativo veiculado em uma forma farmacêutica semissólida deve penetrar no estrato córneo, devido à sua natureza lipofílica, e dispersar-se nas regiões hidrofílicas da pele, justificando o desenvolvimento de fitoterápicos tópicos com ação local (Leite, 2009; Silva, 2018; Oliveira, 2020).

Para insumos farmacêuticos ativos (IFAs) com baixa permeabilidade, são utilizados excipientes chamados promotores de permeação para melhorar a absorção através da pele. Esses promotores agem modificando temporariamente a barreira cutânea, aumentando assim a permeabilidade dos compostos. É essencial que o efeito dos promotores seja reversível e que os

excipientes escolhidos desempenhem funções específicas na formulação, assegurando a segurança, adequação para administração, estabilidade e aceitação do produto (Leite, 2009; Aulton & Taylor, 2016).

### 2.5.2 Emulgéis

Nos últimos anos, tem-se observado um crescente interesse na pesquisa de novas formulações farmacêuticas para administração tópica, com destaque para os emulgéis. Estes sistemas, compostos por redes poliméricas tridimensionais derivadas de polímeros naturais e/ou sintéticos, têm despertado atenção devido às suas potenciais aplicações terapêuticas e à sua capacidade de oferecer uma administração segura e eficaz de fármacos (Slaughter et al., 2009; Vermonden; Censi; Hennink, 2012).

#### **Características dos emulgéis:**

- **Composição híbrida:** Emulgéis combinam características de cremes (base oleosa) e géis (base aquosa). Contêm uma fase aquosa e uma fase oleosa, misturadas com um agente emulsificante.
- **Liberação controlada:** Oferecem liberação controlada do medicamento e melhor capacidade de retenção do fármaco na pele.

#### **Vantagens dos emulgéis:**

- **Oclusivo e hidratante:** A fase oleosa ajuda a manter o medicamento em contato com a pele por mais tempo e oferece uma sensação hidratante, benéfica para lesões secas ou escamosas.
- **Boa penetração e adesão:** Combina a penetração de um gel com a adesão e a oclusão de uma pomada.
- **Versatilidade:** Pode ser usado em várias áreas do corpo e é bem aceito por muitos pacientes devido à sua textura leve.

#### **Desvantagens dos emulgéis:**

- **Pode ser oleoso:** Dependendo da formulação, pode ser mais oleoso, o que pode não ser ideal para áreas com pelos ou para pacientes que preferem uma formulação não oleosa.
- **Sensação mais pesada:** Pode não ser tão leve quanto um gel puro, o que pode ser um problema para algumas pessoas.

Essas características fazem dos emulgéis uma opção particularmente vantajosa para a administração tópica de medicamentos, pois permitem uma liberação controlada e prolongada dos princípios ativos na pele. Esses sistemas têm sido amplamente explorados em contextos como medicina regenerativa e engenharia tecidual, onde são utilizados como veículos eficazes para a liberação de fármacos, atendendo a diversas necessidades terapêuticas (Tatavarti & Hoag, 2006;

Bhattarai, Gunn & Zhang, 2010).

## **2.6 Associação dose fixa de medicamentos**

Os fármacos utilizados em terapias combinadas podem ser formulados em associações de dose fixa (ADFs), que são formas farmacêuticas que incorporam todos os princípios ativos necessários para o tratamento. Estas combinações não apenas incrementam a segurança e eficácia do tratamento, mas também reduzem significativamente o custo financeiro para o paciente, promovendo uma maior adesão ao tratamento (Burnier et al., 2009; Hussein et al., 2010). No contexto do mercado farmacêutico brasileiro, existem diversas associações em dose fixa que simplificam os esquemas posológicos, diminuindo a quantidade de comprimidos a serem administrados e, assim, incentivando a adesão ao tratamento (SBC, 2016). A adesão ao tratamento é um fator crucial para o sucesso terapêutico e para a redução da morbi- mortalidade.

Pesquisas indicam que a adesão ao tratamento é crucial para o sucesso terapêutico e para a redução da morbi-mortalidade. Um estudo no Brasil revelou que 46% dos idosos com hipertensão arterial interromperam o tratamento por conta própria, enquanto nos Estados Unidos, 50% dos pacientes hipertensos abandonam o tratamento antes de completar um ano (Benson, Vance-Bryan, Raddatz, 2000; Teixeira, Lefèvre, 2001). A não adesão ao tratamento pode ser atribuída a diversos fatores, incluindo a quantidade de medicamentos, a frequência das doses e os horários de administração (Lyra Júnior et al., 2006).

Neste contexto, a ADF em formas farmacêuticas semissólidas, como hidrogéis e emulgéis, apresenta uma alternativa promissora. Essas formas semissólidas são adequadas para a ADF, pois permitem a combinação eficiente de múltiplos princípios ativos em uma única formulação, simplificando o regime terapêutico. A simplificação do regime, reduzindo o número de doses diárias e a frequência de administração, pode melhorar a adesão ao tratamento, o que é essencial para alcançar os resultados terapêuticos desejados e minimizar as complicações associadas à não adesão, além disso, pode reduzir casos de resistência em doenças infecciosas como a LC (Santos, 2015)

## **2.7 Controles de qualidade aplicáveis às formas farmacêuticas semissólidas**

Dentre os controles de qualidade aplicáveis às formas farmacêuticas semissólidas, podem-se destacar: aspectos visuais e sensoriais, medidas de pH e avaliação do comportamento reológico (Brasil, 2019a). Formulações com características organolépticas inadequadas, como aparência visual comprometida, cor desfavorável e aroma desagradável, tendem a ter sua aceitação comprometida pelos usuários. Essas características muitas vezes indicam falta de

estabilidade física e inconsistência no perfil de liberação do fármaco, o que pode impactar negativamente a eficácia do produto (Aulton; Taylor, 2016).

Em relação à determinação do pH, especialmente para formulações de uso tópico, é crucial considerar três aspectos: tempo de permanência sobre a pele, estabilidade dos constituintes da formulação e tolerância biológica para produtos tópicos (Guimarães, 2018; Silva; Torres, 2019). Para uma forma farmacêutica semissólida destinada a permanecer por longos períodos sobre a pele, o pH deve situar-se entre 4,0 e 7,0, assegurando tanto a estabilidade dos compostos como a da formulação em geral (Silva; Torres, 2019). Além disso, uma variação aceitável no pH da formulação situa-se entre 5,5 e 8,0 (Silva et al., 2009a; Guimarães, 2018). Uma pele saudável e intacta apresenta um pH ligeiramente ácido, essencial para manter sua proteção bactericida e fungicida (Leonardi; Gaspar; Campos, 2002). No entanto, em tecidos danificados, como feridas, o pH pode variar, permanecendo ainda ligeiramente ácido (5,8-6,6) devido à influência de secreções (Campos; More; Arruda, 2007). Portanto, é crucial avaliar a tolerância dérmica para produtos tópicos, e a verificação do pH torna-se um fator essencial em todas as etapas do desenvolvimento de uma nova forma farmacêutica.

Outro aspecto crucial na escolha de formulações semissólidas é o estudo do comportamento reológico, uma técnica amplamente utilizada para informar o comportamento do produto em relação a estabilidade, embalagem, armazenamento e até mesmo o sensorial para o consumidor. (Aulton; Taylor, 2016). A reologia, termo cunhado por Bingham e oficialmente adotado em 1929, pode ser avaliada por testes de consistência, como espalhabilidade, medidas de viscosidade e textura. (Aulton; Taylor, 2016). A espalhabilidade de uma formulação tópica é essencial para sua adesão à pele, remoção da embalagem e liberação dos princípios ativos (Costa, 2010). Modificações nos excipientes podem alterar a espalhabilidade, tornando uma formulação mais eficaz terapeuticamente (Assunção, 2017). Além disso, está relacionada à manutenção da função de barreira da pele, evitando a evaporação de fluidos e a contaminação microbiológica (Assunção, 2017).

A viscosidade, juntamente com a espalhabilidade, fornece informações cruciais para o estudo reológico das formulações semissólidas, auxiliando no desenvolvimento e avaliação do comportamento dessas formas farmacêuticas (Aulton; Taylor, 2016). A viscosidade é definida como a resistência de um fluido ao fluxo ou movimento e permite classificar os fluidos em newtonianos e não newtonianos, esta última sendo a classificação mais comum para fluidos farmacêuticos (Allen Jr.; Popovich; Ansel, 2013; Aulton; Taylor, 2016). Para os fluidos newtonianos, a viscosidade permanece constante independentemente da velocidade de cisalhamento ou da força aplicada (Lahoud; Campos, 2010). Em contraste, os fluidos não

newtonianos apresentam variações na viscosidade conforme a mudança na velocidade de cisalhamento. Esses fluidos podem ser classificados tanto pelas características de deformação quanto pelo comportamento dependente do tempo (Allen Jr.; Popovich; Ansel, 2013; Aulton; Taylor, 2016).

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Geral**

Desenvolver formas farmacêuticas semissólidas contendo nitrato de gálio e antimoniato de meglumina de aplicação tópica como alternativa para o tratamento da Leishmanioses cutânea.

#### **3.2. Específicos**

- Realizar estudos de compatibilidade entre IFAS e excipientes;
- Desenvolver hidrogel contendo nitrato de gálio e antimoniato de meglumina;
- Desenvolver emulgel contendo nitrato de gálio e antimoniato de meglumina;
- Realizar o doseamento das formulações;
- Executar os controles de qualidade aplicáveis às formulações;
- Realizar o estudo de estabilidade preliminar para avaliação dos lotes de bancada das formas farmacêuticas.

## 4. MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 Material

Os materiais empregados no desenvolvimento das formas farmacêuticas e nos estudos de compatibilidade foram obtidos a partir de fornecedores devidamente qualificados, assegurando a qualidade e a consistência dos produtos. A seleção prévia dos excipientes foi realizada para garantir a adequação das características desejadas nas formulações de hidrogel e emulgel para a administração dos fármacos. Na formulação do hidrogel, foram utilizados os seguintes componentes: Hidroxietilcelulose (Natrosol®), Metilparabeno (Nipagin®), Propilenoglicol e Dimetilsulfóxido (DMSO). Os fármacos incluídos foram o Antimoniato de Meglumina, adquirido da Acros Organics, e o Nitrato de Gálio Nonahidratado ( $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ ), fornecido pela Sigma-Aldrich, EUA.

Para a preparação do emulgel, a formulação base do hidrogel foi complementada com Miglyol® 812, um óleo de triglicerídeos de cadeia média fornecido pela OIO Chemical, e álcool cetosteárico, que atua como emulsificante. Além disso, foram utilizados solventes apropriados para a condução de testes de doseamento e outros ensaios analíticos necessários para a otimização das formulações.

### 4.2 Estudo quali-quantitativo

Foi realizado um ensaio de compatibilidade entre o fármaco e os excipientes com o objetivo de analisar possíveis incompatibilidades com os componentes que seriam utilizados para o desenvolvimento das formulações deste estudo. Análises dos componentes isolados, misturas ternárias e mistura total foram realizadas por Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR).

#### 4.2.1 Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

A análise espectroscópica foi realizada em espectrômetro de absorção no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR), modelo 400, marca Perkin Elmer® FTIR- MIR. As amostras foram caracterizadas empregando-se a técnica de reflexão total atenuada (ATR), no modo transmitância, com resolução espectral de  $8 \text{ cm}^{-1}$  e média de 45 varreduras (scans) por espectro. A região espectral avaliada foi de  $4000$  a  $550 \text{ cm}^{-1}$ .

Os espectros obtidos foram comparados aos disponibilizados na literatura. Os espectros de cada amostra foram obtidos após colocação das amostras, sem preparo prévio, com auxílio de uma espátula sobre o cristal da célula de ATR. A limpeza da célula foi

realizada por processo químico com o uso de acetona entre leituras de modo a evitar erros na realização dos ensaios.

### 4.3 Obtenção das formas farmacêuticas

#### 4.3.1 Obtenção do hidrogel

O procedimento para a preparação do hidrogel foi conduzido conforme as seguintes etapas: inicialmente, foram adicionados o propilenoglicol e o metilparabeno à água ultrapura, que havia sido previamente aquecida a 70°C. Em seguida, o agente gelificante hidroxietilcelulose foi incorporado gradualmente à solução sob agitação contínua, garantindo a completa dispersão e a formação homogênea do hidrogel. Para avaliar o impacto da concentração do gelificante na formulação, foram utilizadas diferentes concentrações de hidroxietilcelulose, especificamente 1%, 2,2%, e 3%, permitindo a análise comparativa das propriedades finais do hidrogel. Após a formação do hidrogel, foram incorporadas as soluções dos fármacos nitrato de gálio e antimoniato de meglumina, bem como o dimetilsulfóxido (DMSO), para assegurar a uniformidade na distribuição dos princípios ativos. As concentrações utilizadas para as formulações foram baseadas no Formulário Médico-Farmacêutico 6ª edição (Batistuzzo, 2021).

As formulações obtidas foram acondicionadas em recipientes plásticos, devidamente lacrados, e armazenadas em condições protegidas da luz e da umidade. Posteriormente, foram realizadas avaliações das características organolépticas e da estabilidade física de cada lote de hidrogel (100 g).

Os insumos utilizados no desenvolvimento do hidrogel à base de antimoniato de meglumina e nitrato de gálio, com suas respectivas finalidades e concentrações usuais, estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 - Insumos utilizados do desenvolvimento do hidrogel à base de Antimoniato de Meglumina e Nitrato de gálio com suas respectivas finalidades e concentrações usuais

Forma farmacêutica	Componentes	Função	Quantidade
<b>Hidrogel</b>	Hidroxietilcelulose	Gelificante	2,2 %
	Propilenoglicol	Umectante	10 %
	Metilparabeno	Conservante	0,25 %
	Dimetilsulfóxido	Promotor de permeação	10 %
	Nitrato de gálio (Solução a 5,0 mg/mL)	Fármaco	3,5 %
	Antimoniato de meglumina (Solução a 12,0 mg/mL)	Fármaco	4 %
	Água ultrapura	Veículo	q.s.p 100 g

Fonte: Dados da pesquisa

#### 4.3.2 Obtenção do Emulgel

Para a obtenção do emulgel, o procedimento inicial foi semelhante ao descrito para o hidrogel (Seção 4.3.1). Inicialmente, testaram-se as combinações dos emulsificantes álcool polivinílico (PVA) na concentração de 0,25% e álcool cetoestearílico a 5% com o Miglyol® 812 a 2% como fase oleosa. Após a preparação do hidrogel, os emulsificantes foram aquecidos até atingirem o ponto de fusão. Em seguida, o Miglyol® 812 foi adicionado aos emulsificantes fundidos. Esta mistura foi então vertida lentamente sobre o hidrogel, ainda aquecido. A mistura foi submetida a agitação contínua de 300 rpm até o resfriamento, assegurando a incorporação uniforme dos insumos e a formação do emulgel. O produto final foi acondicionado conforme os mesmos critérios de proteção e armazenamento utilizados para o hidrogel.

Os insumos utilizados no desenvolvimento do emulgel à base de antimoniato de meglumina e nitrato de gálio, com suas respectivas finalidades e concentrações usuais, estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 - Insumos utilizados do desenvolvimento do emulgel à base de Antimoniato de Meglumina e Nitrato de gálio com suas respectivas finalidades e concentrações usuais

<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Componentes</b>	<b>Função</b>	<b>Quantidade</b>
<b>Emulgel</b>	Hidroxietilcelulose	Gelificante	2,2 %
	Propilenoglicol	Umectante	10 %
	Metilparabeno	Conservante	0,2 %
	Dimetilsulfóxido	Promotor de permeação	10 %
	Nitrato de gálio	Fármaco	3,5 %
	Antimoniato de meglumina	Fármaco	4 %
	PVA / Álcool cetoestearílico	Emulsificante	0,25 / 5%
	Miglyol® 812	Veículo oleoso	4 %
	Água ultrapura	Veículo	q.s.p 100 g

Fonte: Dados da pesquisa

#### 4.4 Controles de qualidade físico-químicos aplicáveis às formas farmacêuticas semissólidas

##### 4.4.1 Determinação do pH

A determinação do pH foi efetuada com o uso de aproximadamente 5 g das amostras de hidrogel e emulgel, empregando um pH-mêtro Micronal®-B474 devidamente calibrado. A

medida foi realizada em triplicata para garantir a precisão e reprodutibilidade dos resultados. Os valores de pH foram então expressos como a média das três determinações para cada amostra, conforme as diretrizes estabelecidas na 6ª edição da Farmacopéia Brasileira (FB). As análises foram conduzidas nos dias 0, 7, 15, 30 e 45, abrangendo todas as variações das formulações: hidrogel e emulgel, com e sem fármacos. (Brasil, 2019a).

#### 4.4.2 Características organolépticas

Os testes organolépticos foram realizados observando visualmente o aspecto e a cor das amostras, bem como o odor do produto por método olfativo. Esses testes são cruciais para avaliar a qualidade sensorial dos produtos, permitindo identificar possíveis alterações que podem influenciar a aceitabilidade e a segurança do consumo. A avaliação organoléptica é uma ferramenta essencial no controle de qualidade, garantindo que os produtos atendam aos padrões esperados de aparência, cor e aroma (Aulton; taylor, 2016).

#### 4.4.3 Estudo de estabilidade preliminar

Os testes de estabilidade foram realizados sob condições que permitam fornecer informações sobre a estabilidade em menos tempo possível. Para isso, amostras foram submetidas a condições que acelerem mudanças passíveis de ocorrer durante o prazo de validade. O estudo de estabilidade das formulações foi realizado conforme o guia de estabilidade de produtos cosméticos. (ANVISA, 2004)

##### 4.4.3.1 Determinação da resistência à centrifugação

A avaliação da resistência da formulação à centrifugação foi realizada como parte dos testes preliminares de estabilidade, sendo um procedimento essencial a ser implementado no início das análises de estabilidade a longo prazo e acelerada. Para tal, cerca de 1g de amostra da formulação foi submetida a uma centrifugação a 3000 rpm durante 30 minutos. A análise foi feita na centrífuga Daiki®, modelo DTC 16000. Este teste visa identificar possíveis separações de fase ou instabilidades físicas que possam comprometer a qualidade do produto ao longo do tempo.

##### 4.4.3.2 Ciclos gelo-degelo

Três amostras de aproximadamente 2g da formulação foram submetidas ao teste de gelo-degelo, expondo-as a variações extremas de temperatura ao longo de 6 dias. O procedimento consistiu em 6 ciclos alternados com as seguintes condições: 24 horas à temperatura ambiente; 24 horas a  $-5 \pm 2^\circ\text{C}$ ; 24 horas a  $40 \pm 2^\circ\text{C}$ ; 24 horas a  $4 \pm 2^\circ\text{C}$ ; 24 horas a  $45 \pm 2^\circ\text{C}$ ; e 24 horas a  $-5 \pm 2^\circ\text{C}$ . Após esse período, foram analisadas as características organolépticas das formulações (ANVISA, 2004)

#### 4.4.4 Determinação da espalhabilidade

A avaliação da espalhabilidade foi determinada conforme descrito por Martins (2015) com adaptações. Foi pesado 2g de cada amostra em triplicata em vidro de relógio. Posteriormente, foram colocadas em uma placa de vidro dispostas sobre um papel milimetrado. Inicialmente o diâmetro de cada amostra foi moldado no valor de 2,5 cm.

Após o intervalo de 3 minutos, foi realizada a medição do diâmetro em duas posições opostas, com o auxílio do papel milimetrado, régua e fonte luminosa. Após cada medição, uma nova placa de vidro, de peso conhecido, foi aplicada sobre as anteriores, em intervalos de um minuto, sempre registrando a superfície abrangida pela amostra. Esse processo foi repetido até o número máximo de 6 placas.

Com o auxílio do software Microsoft Excel®, os dados foram analisados e gráficos de espalhabilidade foram construídos. Os resultados foram expressos em termos de espalhabilidade ( $E_i$ ) da amostra em função do peso aplicado, à temperatura ambiente, de acordo com a seguinte equação:

$$E_i = d^2 \times \pi / 4$$

Onde:

$E_i$  = espalhabilidade da amostra para peso ( $\text{mm}^2$ );

$d$  = diâmetro médio (mm).

#### 4.4.5 Análise da viscosidade

A viscosidade dos hidrogéis e emulgéis foi avaliada utilizando um viscosímetro digital rotacional do fabricante Laborana® LAB-90-01-26, que mede o torque necessário para girar um fuso imerso na amostra. De acordo com o Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos da ANVISA (Brasil, 2004), o procedimento iniciou-se com a seleção do fuso adequado, que, para este estudo, foi o spindle 4. Para as formulações, o viscosímetro foi operado a 20,0 rpm. As análises foram conduzidas em triplicata para assegurar a precisão dos resultados. As medições foram realizadas nos dias 0, 7, 15, 30 e 45, abrangendo tanto o

hidrogel quanto o emulgel, com e sem fármacos. Antes da operação, o viscosímetro foi devidamente nivelado, e o fuso foi imerso na amostra até a marca da haste, evitando a formação de bolhas. As amostras foram mantidas a uma temperatura estável de 25°C durante todas as análises. Após a confirmação da ausência de bolhas, o viscosímetro foi operado e a viscosidade das amostras foi determinada em centipoise (cP).

Com o auxílio do software Microsoft Excel®, os dados foram analisados e gráficos de viscosidade foram construídos, permitindo a identificação do comportamento reológico das formulações obtidas (Goebel, 2012).

## **4.5 Doseamento dos IFAS por espectrofotometria de absorção atômica em chama**

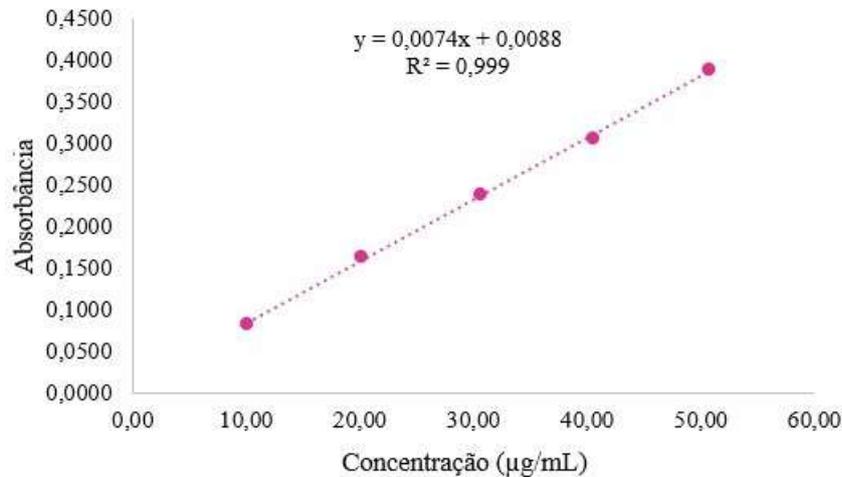
### **4.5.1 Antimoniato de meglumina (Sb)**

O doseamento de antimônio ocorreu por Espectrometria de Absorção Atômica com Chama (FAAS) conforme preconiza a monografia do Antimoniato de Meglumina na Farmacopeia (Brasil, 2019). Em suma, a metodologia foi empregada em equipamento espectrômetro Varian AA, com software SpectraAA- 220 (Varian®, Austrália), utilizando chama com ar acetileno, lâmpada de cátodo oco para elemento Sb e leitura no comprimento de onda de 217,6nm e resolução do monocromador de  $(0,20 \pm 0,10)$  nm.

Foi construída uma curva de analítica com padrão de antimônio (Sb<sub>2</sub>O<sub>3</sub> em HCl 2 mol/L, 1000 mg/L, lote BCCC3110, Merck) com cinco pontos, no intervalo de concentração de 10 a 50 µg/mL por diluição na solução de ácido clorídrico 6 M, como representado na Figura 5. A solução de HCl 6M também foi usada como zero para as análises. A partir da concentração de Sb determinada foi obtida a concentração de Sb no antimoniato de meglumina. A análise foi realizada na Central multiusuário do Centro Regional de Ciências Nucleares (CRCN) em Recife.

Os fatores de diluições totais obtidos para cada análise foram multiplicados pelas concentrações obtidas através do equipamento de FAAS.

Figura 5 - Curva analítica utilizada para quantificação do teor de antimônio por absorção atômica por chama



Fonte: autoria própria

#### 4.5.2 Nitrato de gálio

O doseamento do gálio (Ga) ocorreu de forma semelhante ao que foi descrito em 4.5.1, também foi doseado utilizando o Espectrofotômetro de Absorção Atômica em Chama Varian AA 220FS com lâmpada de cátodo oco específica para o elemento químico Ga (Serial/Lot No.: 17R0237). A metodologia empregada para leitura no espectrômetro de absorção atômica em chama utilizou chama de ar mais acetileno e leitura em 294 nm. O fluxo de gás foi monitorado e ajustado conforme a chama apresentasse característica azulada, limpa e reta, como pode ser observado na figura Figura 6.

Figura 6 - Ajuste da chama do equipamento de espectroscopia de absorção atômica por chama

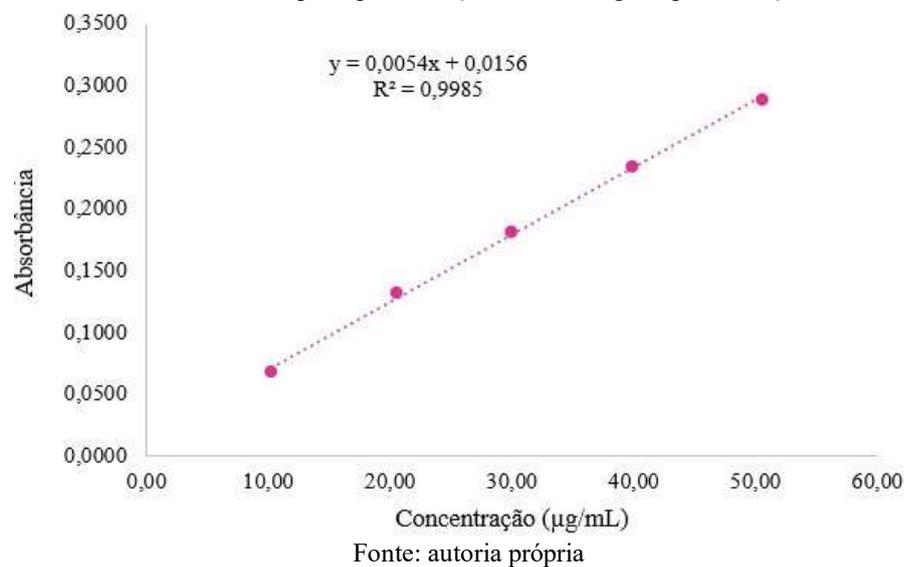


Fonte: autoria própria

Foi realizada uma curva de calibração com solução padrão de Gálio (concentração de Ga de 1000mg/L – Sigma-Aldrich, Serial/Lot No.: BCCC6372), específico para a técnica de espectrofotometria de absorção atômica em chama, com cinco pontos e intervalo de 10 a 50 µg/mL (Figura 7), conforme recomendado no manual do equipamento. Foi feita diluição das amostras a serem analisadas de modo que a concentração do elemento químico gálio se encontrasse dentro da curva de calibração.

Os fatores de diluições totais obtidos para cada análise foram multiplicados pelas concentrações obtidas através do equipamento de AAS.

Figura 7 - Curva analítica utilizada para quantificação do teor de gálio por absorção atômica por chama



#### 4.6 Análise estatística

Todos os experimentos citados foram realizados em triplicata para garantir significância estatística e os resultados foram expressos como média ± desvio padrão. A geração dos gráficos e informações contidas nas tabelas foram geradas pelo programa Origin® 8.5. As avaliações estatísticas foram realizadas por comparação entre vários grupos de estudo usando ANOVA one way com pós teste t-student no software Graphpad Prism® 5 (EUA). Valor de  $p < 0,05$  foi considerado significativo.

#### 4.7 Análise do perfil de textura

Para análise de textura das amostras de hidrogel e emulgel foi conduzida utilizando o texturômetro Shimadzu, modelo EZ-SX. As amostras, contendo 20 g de cada formulação, foram testadas com e sem os respectivos fármacos. Os testes de dureza e adesividade foram realizados de forma cíclica, com cinco repetições para cada amostra, garantindo a reprodutibilidade dos resultados. O ensaio foi realizado com um deslocamento de 10 mm e a uma velocidade de 100 mm/min. O probe utilizado para os testes possui um diâmetro de 10 mm e uma altura de 50 mm.. O ensaio de de ruptura

foi realizado por tração simples, a velocidade de 10 mm/min, com um deslocamento máximo de 30 mm. Para todas as análises, foram utilizadas 20 g de amostra. As avaliações foram conduzidas no Laboratório de Imunopatologia e Biologia Molecular.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Ensaio quali-quantitativo das formas farmacêuticas

Para o desenvolvimento das formas farmacêuticas propostas, foi realizada uma seleção preliminar dos excipientes adequados para a formulação de hidrogel e emulgel, com o objetivo de garantir que as características desejadas para a administração dos fármacos fossem alcançadas. Nesse contexto, foi conduzido um estudo inicial de planejamento qualitativo e quantitativo para a escolha dos excipientes e suas respectivas concentrações. A partir desses dados, foram realizados estudos de compatibilidade entre cada excipiente selecionado e os fármacos. Além disso, controles de qualidade específicos foram implementados para cada formulação, assegurando a integridade e a eficácia dos produtos farmacêuticos desenvolvidos.

#### 5.1.2 Estudo de compatibilidade dos excipientes e dos fármacos para obtenção das formas farmacêuticas

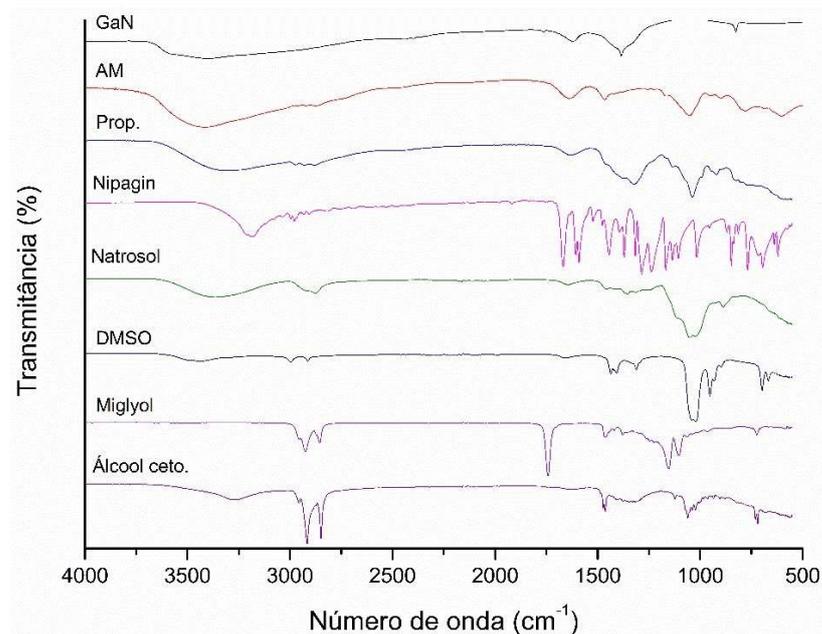
O estudo de pré-formulação é uma etapa essencial no desenvolvimento de novos medicamentos. Protocolos atuais recomendam a utilização de misturas em proporções (m/m) iguais entre o fármaco e os demais excipientes. Além disso, técnicas espectroscópicas permitem uma compreensão aprofundada e uma melhor visualização das interações, auxiliando na seleção dos excipientes adequados (Chadha; Bhandari, 2014).

A espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) é uma técnica eficaz na identificação de grupos funcionais presentes em moléculas, permitindo a determinação das interações químicas potenciais, bem como a detecção de reações indesejadas e processos de degradação (Kamnev et al., 2021). A aplicação da FTIR em misturas de componentes possibilita a avaliação dessas interações químicas, refletidas em mudanças na composição, evidenciadas por alterações significativas na forma e na posição das bandas espectrais (Chadha; Bhandari, 2014; Pani et al., 2012). A técnica é particularmente útil na identificação de compostos orgânicos, pois pode diferenciar diversos tipos de ligações químicas entre átomos através das deformações rotacionais e vibracionais. Contudo, a análise de amostras inorgânicas é mais desafiadora devido à predominância de ligações iônicas fracas, o que dificulta a visualização dos sinais correspondentes (Skoog et al., 2014).

Nesse contexto, os espectros de infravermelho das amostras individuais e das misturas são ferramentas valiosas para a análise das interações observadas em estudos térmicos, além de auxiliarem na identificação de possíveis incompatibilidades.

A seguir, estão apresentados os espectros individuais de cada componente (Figura 8).

Figura 8 - Espectro de infravermelho das substâncias isoladas



Legenda: GaN = nitrato de gálio; AM = antimoniato de meglumina; Prop = propilenoglicol; DMSO = dimetilsulfóxido; Álcool ceto. = álcool cetoestearílico.

Fonte: autoria própria.

Os padrões de espectroscopia de infravermelho para o nitrato de gálio (GaN) exibem as bandas características esperadas. As bandas em torno de  $3450\text{ cm}^{-1}$  e  $1630\text{ cm}^{-1}$  estão associadas às vibrações de estiramento dos grupos hidroxila (Hou, 2010). A banda próxima de  $750\text{ cm}^{-1}$  é semelhante à relatada por Hou et al. (2010) e por Escribano et al. (2005), que estudaram o óxido de gálio, e corresponde às vibrações das ligações Ga-O-Ga. Já a banda em aproximadamente  $1300\text{ cm}^{-1}$  corresponde às vibrações dos grupos nitrato.

No espectro do antimoniato de meglumina (AM) é observa-se uma ampla banda em  $3410\text{ cm}^{-1}$ , associada às vibrações de estiramento dos grupamentos -OH e -NH de álcoois primários e aminas secundárias, que são abundantes na molécula de AM. Em  $2800\text{ cm}^{-1}$ , encontram-se as bandas correspondentes aos estiramentos -CH de alcanos. A banda em  $1640\text{ cm}^{-1}$  é atribuída ao dobramento no plano -NH de aminas secundárias, enquanto em  $1465\text{ cm}^{-1}$  aparece a deformação angular no plano dos grupos C-O. Além disso, em  $1060\text{ cm}^{-1}$ , observa-se o estiramento dos grupos C-N e C-O de álcoois primários e secundários sobrepostos. A ligação do átomo de antimônio é evidenciada pela banda em  $601\text{ cm}^{-1}$ , correspondente ao estiramento Sb-O. Estudos adicionais corroboram esses achados, identificando bandas

semelhantes no espectro do AM (Fabrino, 2021; Navaei et al., 2014; Silva, 2016; de Souza, 2022)

Os padrões de FTIR para o propilenoglicol exibem várias bandas características importantes. Uma ampla banda em torno de  $3390\text{ cm}^{-1}$  é associada às vibrações de estiramento dos grupos hidroxila (OH), indicando a presença de grupos alcoólicos. As bandas em  $2940\text{ cm}^{-1}$  e  $2870\text{ cm}^{-1}$  correspondem aos estiramentos C-H dos grupos metileno e metila, respectivamente. A banda em  $1460\text{ cm}^{-1}$  é atribuída à vibração de deformação dos grupos  $\text{CH}_2$ , enquanto a banda em  $1370\text{ cm}^{-1}$  está relacionada à deformação dos grupos  $\text{CH}_3$ . As bandas em  $1100\text{ cm}^{-1}$  e  $1050\text{ cm}^{-1}$  correspondem às vibrações de estiramento das ligações C-O-C e C-OH, respectivamente. Estes padrões são consistentes com a estrutura química do propilenoglicol, confirmando a presença de grupos funcionais característicos dos álcoois e dos éteres. Estes dados mostraram-se compatíveis com os resultados obtidos por Camelo (2010) e por Cruz (2015).

O espectro do nipagin (metilparabeno) revela várias bandas características que correspondem à sua estrutura química. A análise do FTIR mostra uma banda larga em torno de  $3400\text{ cm}^{-1}$ , que é atribuída às vibrações de estiramento dos grupos hidroxila (OH), típicos dos fenóis. As bandas localizadas entre  $3100$  e  $3000\text{ cm}^{-1}$  estão relacionadas aos estiramentos C-H dos anéis aromáticos, enquanto as bandas em  $2950$ - $2850\text{ cm}^{-1}$  correspondem aos estiramentos C-H dos grupos metila. A banda forte observada em aproximadamente  $1700\text{ cm}^{-1}$  está associada ao estiramento da ligação C=O dos grupos ésteres presentes no nipagin. Bandas adicionais em torno de  $1600\text{ cm}^{-1}$  e  $1500\text{ cm}^{-1}$  são indicativas das vibrações de estiramento C=C no anel aromático. As bandas em  $1450$ - $1400\text{ cm}^{-1}$  refletem as vibrações de deformação dos grupos  $\text{CH}_3$ , e as bandas em  $1250$ - $1150\text{ cm}^{-1}$  estão associadas ao estiramento das ligações C-O dos ésteres. Finalmente, as vibrações fora do plano C-H aromático são evidenciadas por bandas em torno de  $900$ - $700\text{ cm}^{-1}$ . Esses resultados confirmam a presença dos grupos funcionais típicos dos ésteres de ácido p-hidroxibenzóico, evidenciando a estrutura do nipagin. Tais resultados estão em consonância com os estudos de Batista (2015).

A análise do FTIR do Natrosol (hidroxietilcelulose) revela uma banda ampla em torno de  $3200\text{ cm}^{-1}$ , atribuída às vibrações de estiramento dos grupos hidroxila (OH), que são típicos de polímeros contendo grupos hidroxila. Bandas em torno de  $2900\text{ cm}^{-1}$  e  $2800\text{ cm}^{-1}$  são relacionadas aos estiramentos C-H dos grupos metileno e metila, respectivamente. A banda em aproximadamente  $1640\text{ cm}^{-1}$  está associada ao dobramento do grupo C-O-H, indicando a presença dos grupos alcóxidos e a interação entre os grupos funcionais da celulose e a água. As bandas em torno de  $1100\text{ cm}^{-1}$  e  $1020\text{ cm}^{-1}$  correspondem às vibrações

de estiramento dos grupos C-O-C e C-OH, respectivamente. A banda em cerca de  $800\text{ cm}^{-1}$  pode ser atribuída a vibrações de deformação dos grupos C-H no esqueleto da cadeia de celulose. Esses padrões confirmam a presença dos grupos funcionais característicos da hidroxietilcelulose. (Siddique et al., 2024).

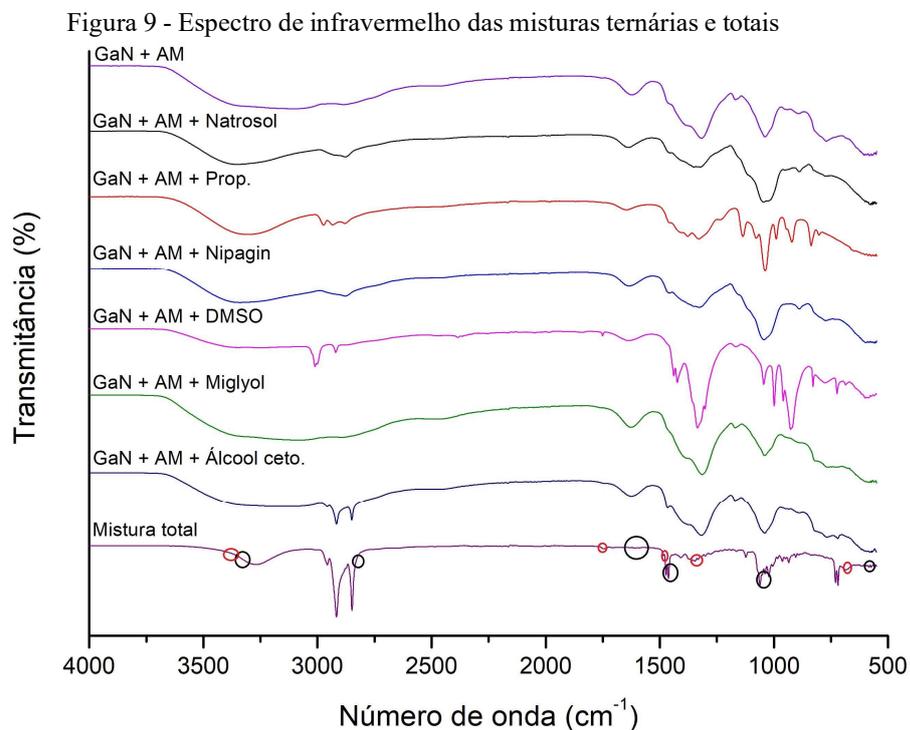
A análise FTIR do DMSO revela uma banda forte e ampla em torno de  $2900\text{ cm}^{-1}$ , que está associada aos estiramentos C-H dos grupos metila. Bandas em aproximadamente  $1450\text{ cm}^{-1}$  e  $1375\text{ cm}^{-1}$  são atribuídas às vibrações de deformação dos grupos  $\text{CH}_3$ . A banda proeminente em cerca de  $1050\text{ cm}^{-1}$  é relacionada ao estiramento da ligação C-S, que é uma característica distintiva do DMSO. Além disso, a banda em torno de  $900\text{ cm}^{-1}$  pode ser associada às vibrações de deformação dos grupos  $\text{CH}_3$ . O DMSO, sendo um solvente polar aprotico, exibe também uma banda em torno de  $2800\text{ cm}^{-1}$  devido ao estiramento do grupo C-H dos metilos. Esses padrões confirmam a presença dos grupos funcionais típicos do dimetilsulfóxido e sua estrutura química. (Mozhzhukhina; Méndez de leo; Calvo, 2013).

Os padrões de espectroscopia de infravermelho para o Miglyol exibem bandas características esperadas. As bandas em torno de  $2920\text{ cm}^{-1}$  e  $2850\text{ cm}^{-1}$  estão associadas às vibrações de estiramento C-H dos grupos metileno e metila, típicos dos ácidos graxos presentes no Miglyol. A banda próxima de  $1740\text{ cm}^{-1}$  corresponde ao estiramento da ligação C=O dos ésteres. Além disso, as bandas em torno de  $1465\text{ cm}^{-1}$  e  $1375\text{ cm}^{-1}$  são atribuídas às vibrações de dobramento dos grupos metileno e metila, respectivamente. A banda em aproximadamente  $1170\text{ cm}^{-1}$  é relacionada ao estiramento C-O-C dos ésteres. Esses resultados são consistentes com estudos anteriores de compostos lipídicos (de Souza, 2022; Sales, 2023). O FTIR do álcool cetosteárilico, um composto utilizado frequentemente em cosméticos e produtos farmacêuticos como emoliente e espessante, apresenta várias bandas características que são indicativas de sua estrutura química. Primeiramente, o espectro exibe uma banda ampla em torno de  $3300\text{-}3500\text{ cm}^{-1}$ , atribuída às vibrações de estiramento dos grupos hidroxila (OH) do álcool. Esta banda é uma característica comum de compostos que contêm grupos hidroxila livres. Além disso, as bandas em aproximadamente  $2950\text{ cm}^{-1}$  e  $2850\text{ cm}^{-1}$  são relacionadas aos estiramentos C-H dos grupos metileno ( $\text{CH}_2$ ) presentes na cadeia longa do álcool, enquanto as bandas em cerca de  $1460\text{ cm}^{-1}$  e  $1375\text{ cm}^{-1}$  são atribuídas às vibrações de deformação dos grupos  $\text{CH}_2$  e  $\text{CH}_3$ , respectivamente. A banda em torno de  $1100\text{ cm}^{-1}$  pode ser associada ao estiramento da ligação C-O, refletindo a presença do grupo alcoólico. Finalmente, as bandas em aproximadamente  $720\text{ cm}^{-1}$  e  $690\text{ cm}^{-1}$  correspondem às vibrações de deformação fora do plano dos grupos  $\text{CH}_2$  da cadeia alifática. Essas bandas

confirmam a estrutura do álcool cetosteárico, evidenciando a presença dos grupos funcionais típicos de álcoois com cadeias alifáticas longas.

Posteriormente, os espectros das misturas foram analisados para detectar possíveis interações entre os componentes, identificando deslocamentos nas bandas, novas bandas ou alterações na intensidade das bandas existentes, que poderiam indicar incompatibilidade.

A seguir, na Figura 9 estão apresentados os espectros de misturas ternárias e misturas totais dos fármacos e excipientes. Em preto estão apontadas as bandas referentes ao AM e em vermelho os referentes ao GaN.



Legenda: GaN + AM = nitrato de gálio e antimoniato de meglumina; GaN + AM + Natrosol = nitrato de gálio, antimoniato de meglumina e hidroxietilcelulose; GaN + AM + prop. = nitrato de gálio, antimoniato de meglumina e propilenoglicol; GaN + AM + Nipagin = nitrato de gálio e antimoniato de meglumina e metilparabeno; GaN + AM + DMSO = nitrato de gálio, antimoniato de meglumina e dimetilsulfóxido; GaN + AM + Miglyol = nitrato de gálio, antimoniato de meglumina e miglyol; GaN + AM + álcool ceto. = nitrato de gálio, antimoniato de meglumina e álcool cetosteárico; Mistura total = mistura física total.

Fonte: autoria própria.

Para a combinação GaN + AM, as bandas combinadas de GaN e AM não apresentaram deslocamentos significativos, indicando uma compatibilidade básica entre os dois componentes. Ao adicionar Natrosol à mistura de GaN e AM, observou-se uma sobreposição das bandas O-H, sugerindo a presença de possíveis interações de hidrogênio. Quando o Propilenoglicol foi incluído na combinação de GaN e AM, as bandas características dos componentes foram mantidas sem evidências de fortes interações, indicando uma

compatibilidade adequada. No caso do Nipagin, as bandas relacionados ao estiramento C=O e C-H aromático foram preservados, demonstrando que o Nipagin não causou alterações significativas nas características estruturais dos componentes.

A análise da mistura com DMSO revelou a presença das bandas de S=O e C-S sem alterações significativas, sugerindo que o DMSO não interferiu de maneira relevante na estrutura dos componentes. Da mesma forma, ao adicionar Miglyol, foram observadas as bandas C=O e C-H sem deslocamentos notáveis, o que sugere que o Miglyol é compatível com a mistura e não provocou alterações significativas. Adicionando o Álcool Cetoestearílico à mistura de GaN e AM, as bandas O-H e C-H foram mantidas, indicando que o Álcool Cetoestearílico é compatível com o sistema.

Finalmente a análise da mistura total revelou uma complexa sobreposição de bandas, com as isoladas ainda reconhecíveis. Observou-se uma diminuição na intensidade das bandas dos IFAs, o que pode ser atribuído à menor proporção de AM e GaN nas misturas ou a uma dispersão mais eficiente do fármaco.

Em todas as análises das misturas ternárias e da mistura total, não houve mudanças abruptas nas posições das bandas de absorção, nem surgimento de novas bandas indicando uma compatibilidade geral entre os componentes. Compreender essas interações e compatibilidades é fundamental para a formulação de produtos farmacêuticos e cosméticos estáveis e eficazes. Estudos futuros poderão investigar outras análises de compatibilidade para complementar esses achados qualitativos.

## **5.2 Obtenção das formas farmacêuticas semissólidas**

Segundo Soares (2017), a seleção adequada dos excipientes é fundamental para a pré-formulação de novas formas farmacêuticas, pois suas propriedades específicas podem influenciar diretamente a estabilidade, eficácia, biodisponibilidade, segurança e aceitabilidade do produto final. Neste estudo, optou-se pelo desenvolvimento de hidrogel e emulgel como formas farmacêuticas semissólidas, cada uma escolhida por suas características distintas e vantagens.

O hidrogel foi selecionado devido à sua estrutura que proporciona uma sensação não oleosa e é rapidamente absorvido pela pele, o que é ideal para formulações que requerem uma aplicação tópica limpa e não pegajosa. Esta forma farmacêutica é eficaz para a liberação controlada de insumos ativos e oferece um veículo apropriado para fármacos que são solúveis em água (Aulton; Taylor, 2016). Por outro lado, o emulgel foi escolhido por suas

propriedades únicas que combinam as vantagens dos hidrogéis e das emulsões. Embora o emulgel seja mais oleoso em comparação com o hidrogel, essa característica é benéfica para a formulação de produtos destinados a tratar condições da pele que se beneficiam de um efeito hidratante e emoliente mais intenso. O emulgel pode encapsular insumos ativos em uma matriz oleosa que melhora a solubilidade de substâncias lipossolúveis e promove uma liberação mais prolongada e eficaz do fármaco. Além disso, a fase oleosa do emulgel ajuda a criar uma barreira protetora sobre a pele, o que é especialmente útil para produtos destinados a áreas secas ou irritadas (Hennink, 2012).

#### 5.2.1 Obtenção do hidrogel contendo Antimoniato de Meglumina e Nitrato de Gálio

A hidroxietilcelulose, também conhecida comercialmente como Natrosol®, é amplamente empregada na indústria farmacêutica (Gonçalves, 2021). Esse excipiente se destaca na área dermatológica pela sua eficácia na veiculação de diversos princípios ativos, incluindo aqueles que não são compatíveis com o Carbopol®. O Natrosol® é particularmente vantajoso em formulações que resultam em uma redução do pH final devido ao seu caráter ácido (Ferreira, 2000). A principal vantagem do Natrosol® é sua estabilidade em uma ampla faixa de pH, variando de 2 a 12. No entanto, é relevante notar que o Natrosol® pode sofrer hidrólise em pH inferior a 5 e oxidação em pH muito elevado (Row; Sheskey; Quinn, 2009). Apesar dessas limitações, a ampla faixa de pH em que o Natrosol® mantém sua estabilidade faz dele uma escolha superior para formulações farmacêuticas, especialmente para aquelas que exigem um desempenho consistente sob variadas condições de pH.

Porém, existe um aspecto negativo associado ao uso do Natrosol®, o aumento do risco de contaminação microbiana em formulações, conforme relatado por Melo, Domingues e Lima (2018). Este fator deve ser cuidadosamente considerado durante o desenvolvimento de produtos farmacêuticos para garantir a segurança e a estabilidade microbiológica das formulações. Por isso, foi utilizado o Nipagin como conservante na formulação. O Nipagin, também conhecido como metilparabeno, é amplamente utilizado na indústria farmacêutica e cosmética devido às suas propriedades antimicrobianas eficazes contra uma ampla gama de microorganismos. Ele é adicionado às formulações para prevenir a contaminação microbiana, garantindo a integridade e a segurança do produto final durante o seu período de armazenamento e uso.

Contudo, Fransway e colaboradores (2019) afirmam que pode estar ocorrendo o “paradoxo parabeno”, onde, por um lado, existem relatos de reações adversas a esse grupo de

conservantes, e, por outro lado, setores da comunidade científica veem toda essa questão como injustificada. O potencial tóxico dos parabenos é examinado intensamente, mas até então, não há clareza suficiente sobre os riscos potenciais que esses compostos podem apresentar aos humanos. No entanto, é importante considerar que os benefícios do uso de Nipagin na formulação superam os riscos potenciais, especialmente quando se trata de garantir a segurança microbiológica das formulações. Nipagin é eficaz na prevenção do crescimento de uma ampla gama de microorganismos, incluindo bactérias e fungos, o que é crucial para manter a estabilidade e a segurança dos produtos farmacêuticos.

Quanto aos demais excipientes selecionados para a composição do hidrogel contendo antimoniato de meglumina e nitrato de gálio, o propilenoglicol destaca-se devido às suas diversas funcionalidades (Rowe; Sheskey; Quinn, 2009). Este excipiente, amplamente utilizado em formulações tópicas, oferece vantagens significativas, tais como a capacidade de promover a hidratação cutânea através do seu efeito umectante (LIMA, 2017). Além disso, o propilenoglicol desempenha um papel crucial como agente promotor de permeação cutânea, facilitando a penetração dos ativos na pele (SOARES, 2017).

Também foi utilizado o dimetilsulfóxido (DMSO), que é conhecido por ser um promotor de absorção devido à sua polaridade e capacidade de dissolver substâncias, o que altera a permeabilidade das membranas celulares (ALLEN Jr., 2002). O estudo de Sarıgüllü et al. (2006) avaliou a permeação transdérmica do diclofenaco de sódio usando microemulsões (O/A) e hidrogéis de Carbopol 940, comparando-os com uma formulação comercial.

A pesquisa *in vitro* mostrou que a microemulsão teve melhor permeação do que o hidrogel e a fórmula comercial. Mais importante, a adição de DMSO a 10% (p/p) à microemulsão aumentou significativamente a taxa de permeação do diclofenaco. Esses resultados demonstram que o DMSO pode melhorar a eficácia de formulações transdérmicas, facilitando a absorção do fármaco e potencializando seu efeito terapêutico. Portanto, a inclusão de DMSO é uma estratégia eficaz para aumentar a permeação de medicamentos em formulações tópicas.

#### 5.2.1.1 Estudo das concentrações de Natrosol® no desenvolvimento da formulação

Para o desenvolvimento da formulação de hidrogel à base de nitrato de gálio e antimoniato de meglumina, foram testadas diferentes concentrações de Natrosol® (hidroxietilcelulose) como agente espessante. As concentrações avaliadas foram 1%, 2,2%,

e 3%. Cada formulação foi analisada quanto às suas características físicas, reológicas e de estabilidade, visando determinar a concentração mais adequada para a obtenção de um produto final com propriedades ideais para uso dermatológico.

Características das formulações:

- Natrosol®: A formulação com 1% de Natrosol® apresentou viscosidade insuficiente, resultando em um hidrogel de baixa consistência e pouca estabilidade estrutural. A aplicação tópica dessa formulação foi comprometida pela sua textura inadequada e tendência a escoar facilmente da área aplicada;
- Natrosol®: A concentração de 2,2% de Natrosol® proporcionou uma viscosidade adequada, com boa consistência e estabilidade. O hidrogel obtido apresentou uma textura suave e espalhabilidade ideal, facilitando a aplicação tópica;
- Natrosol®: A formulação com 3% de Natrosol® resultou em um hidrogel excessivamente viscoso, dificultando sua aplicação uniforme na pele.

Dessa forma, a formulação contendo 2,2% de Natrosol foi selecionada para a continuação do estudo, incluindo a incorporação dos fármacos.

### 5.2.2 Obtenção do emulgel a base de Antimoniato de Meglumina e Nitrato de Gálio

A formulação do emulgel foi desenvolvida a partir do hidrogel anteriormente obtido como descrito na seção 5.2.1.1.

Após a obtenção de um hidrogel estável e homogêneo, foi testada uma formulação de emulgel utilizando álcool polivinílico (PVA) a 0,25% e Miglyol® 812 a 2%. No entanto, essa formulação apresentou instabilidade, evidenciada pela separação de fases após o preparo e durante o teste de resistência à centrifuga, conforme ilustrado na Figura 10.

Figura 10 - Formulação de emulgel utilizando álcool polivinílico (PVA) a 0,25% e Miglyol® 812 a 2%.



Fonte: autoria própria

Em resposta a esses resultados, uma segunda formulação foi testada. Em resposta aos resultados iniciais onde a formulação com Polivinil Álcool (PVA) não apresentou estabilidade, resultando na separação de fases, uma segunda formulação foi desenvolvida. Nessa nova abordagem, os excipientes álcool cetosteárico e Miglyol® foram adicionados cuidadosamente para assegurar uma distribuição uniforme e a formação de uma emulsão estável.

A estabilidade de emulsões, incluindo emulgéis, depende crucialmente da compatibilidade entre os tensoativos utilizados e o EHL (Equilíbrio Hidrofílico-Lipofílico) requerido pela fase oleosa. O álcool cetosteárico, com um EHL de 15,5, e o Miglyol® 812, com um EHL de 15,4, foram selecionados para melhor corresponder ao EHL da fase oleosa da emulsão. Em contraste, o PVA, com um EHL de 18, mostrou-se hidrofílico, resultando em uma emulsão instável com separação de fases.

A inclusão do álcool cetosteárico proporcionou uma formulação mais estável, devido à sua capacidade de atuar como um tensoativo eficaz que harmoniza melhor com o EHL requerido da fase oleosa. Isso previne a separação de fases e mantém a integridade do emulgel, essencial para sua aplicação tópica (Galvão, 2015). Além disso, o álcool cetosteárico contribui para a estruturação da emulsão, formando uma matriz semi-sólida que encapsula e protege os princípios ativos, como o Antimoniato de Meglumina (AM) e o Nitrato de Gálio (GaN).

Segundo Fidelis (2020), o álcool cetosteárico, composto por uma mistura de álcoois cetílico e estearílico, confere à formulação propriedades emulsionantes e emolientes. Além disso, ele melhora a viscosidade e a tensoatividade do produto, sendo extremamente suave e compatível com a pele. Essa combinação não só estabiliza a emulsão como também proporciona uma textura agradável e facilita a aplicação tópica, contribuindo para a eficácia e a aceitação do emulgel. Também foi utilizado o emoliente, Miglyol 812®, triglicerídeo de cadeia média com ampla aplicação em sistemas emulsionados (EHL = 15,4).

### **5.3 Caracterização das formas farmacêuticas**

Na caracterização das formas farmacêuticas semissólidas, foram realizadas as seguintes análises: características organolépticas das formulações obtidas, incluindo cor, aparência visual, aroma e análise sensorial da formulação final; determinação do pH para assegurar a adequação do ambiente para a estabilidade e eficácia dos fármacos; teste de

resistência à centrifuga para verificar a estabilidade das formulações sob força centrífuga e garantir a integridade dos componentes; ciclos gelo-degelo para avaliar a resistência das formulações a variações de temperatura extremas e assegurar que não ocorram separações ou alterações na estrutura dos produtos; avaliação da espalhabilidade para garantir que tanto o hidrogel quanto o emulgel possam ser aplicados de maneira eficaz e uniforme sobre a pele; e medição da viscosidade para assegurar que as formulações possuam a consistência desejada, facilitando a aplicação e a performance dos produtos.

### 5.3.1 Análise das características organolépticas

A análise das características organolépticas das formulações de hidrogéis e emulgéis revelam informações importantes sobre a qualidade e a aceitabilidade do produto. Inicialmente foram analisadas as formulações de hidrogéis, com e sem fármacos, cujos atributos foram avaliados quanto à cor, brilho, aspecto, textura e odor.

As imagens das formulações de hidrogéis avaliadas estão apresentadas na Figura 11. A figura inclui as formulações de hidrogel sem (direita) e com fármacos (esquerda), destacando suas características organolépticas.

Figura 11 - Imagens das formulações de hidrogéis avaliadas



Legenda: Da esquerda para a direita: Hidrogel branco (sem fármacos) e hidrogel com fármacos.

Fonte: dados da pesquisa

A análise das características organolépticas das formulações de hidrogéis revelou informações importantes sobre o produto. Inicialmente, foram analisadas as formulações de hidrogéis, com e sem fármacos, quanto à cor, brilho, aspecto, textura e odor como descritos na Tabela 3.

Tabela 3 - Avaliação das características organolépticas de formulações de hidrogéis

<b>Formulação</b>	<b>Cor</b>	<b>Brilho</b>	<b>Aspecto</b>	<b>Textura</b>	<b>Odor</b>
<b>Hidrogel branco</b>	Transparente	Sim	Homogêneo	Fácil espalhamento	Característico
<b>Hidrogel com fármacos</b>	Translúcido	Sim	Homogêneo	Fácil espalhamento	Característico

Fonte: autoria própria

A análise das características organolépticas das formulações de hidrogel branco e hidrogel com fármacos revela que ambas atendem aos critérios desejados de qualidade e aceitabilidade.

Posteriormente foram realizadas avaliações semelhantes para as formulações de emulgéis. As imagens das formulações de emulgéis avaliadas estão apresentadas na Figura 12.

Figura 12 - Imagens das formulações de emulgéis avaliadas



Legenda: Da esquerda para a direita: Hidrogel branco (sem fármacos) e hidrogel com fármacos.

Fonte: dados da pesquisa

As características das formulações estão descritas na Tabela 4:

Tabela 4 - Avaliação das características organolépticas de formulações de emulgéis

<b>Formulação</b>	<b>Cor</b>	<b>Brilho</b>	<b>Aspecto</b>	<b>Textura</b>	<b>Odor</b>
<b>Emulgel branco</b>	Branco	Sim	Homogêneo	Fácil espalhamento	Característico
<b>Emulgel com fármacos</b>	Branco	Não	Homogêneo	Fácil espalhamento	Característico

Fonte: autoria própria

A análise das características organolépticas das formulações de emulgéis com e sem fármacos revelou que, embora haja pequenas diferenças, como a presença de brilho, ambas as formulações mantêm atributos essenciais como cor homogênea, aspecto uniforme, textura de fácil espalhamento e odor característico. Esses resultados indicam que as formulações têm potencial para serem bem aceitas pelos consumidores finais.

### 5.3.2 Doseamento das formas farmacêuticas

Ao comparar as formulações de hidrogel e emulgel, verifica-se uma diferença nas concentrações médias dos fármacos. A Tabela 5 apresenta os valores de concentração de GaN e AM em cada forma farmacêutica.

Tabela 5 - Concentração de AM e GaN em formulações de hidrogel e emulgel

<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Concentração AM (mg/g)</b>	<b>Concentração de GaN (mg/g)</b>
<b>Hidrogel</b>	12,329 ± 1,018	5,867 ± 0,132
<b>Emulgel</b>	3,973 ± 0,783	4,212 ± 0,021

Fonte: autoria própria

Ao comparar as formulações de hidrogel e emulgel, observa-se uma diferença nas concentrações médias dos fármacos. O antimoniato de meglumina, utilizado como tratamento de primeira escolha para leishmaniose cutânea (LC) e outras formas, deve ser administrado em doses de 10 a 20 mg Sb<sup>+5</sup>/kg/dia, com um máximo de 3 ampolas por dia durante 20-40 dias (Brasil, 2014, 2017; World health organization, 2010). Em LC localizada, a via intralesional também é uma opção. A concentração média de antimoniato de meglumina no hidrogel (12,329 mg/g) está compatível com a concentração teórica, bem como dentro da faixa terapêutica recomendada, indicando que o hidrogel pode ser eficaz sob condições ideais. Em contraste, a concentração média no emulgel (3,973 mg/g) está significativamente abaixo

da concentração teórica e, conseqüentemente da faixa terapêutica, o que pode comprometer a eficácia do tratamento e levar a falhas terapêuticas. Além disso, a maior variabilidade nas concentrações do emulgel sugere problemas na homogeneização ou na estabilidade da formulação, o que pode resultar em doses inconsistentes e afetar a eficácia e segurança do tratamento.

Portanto, é essencial revisar e otimizar a formulação do emulgel para garantir que a concentração de antimoniato de meglumina esteja dentro dos parâmetros terapêuticos eficazes, com estudos adicionais necessários para validar sua eficácia e ajustar a formulação.

No caso do nitrato de gálio (GaN), a concentração média no hidrogel é maior do que no emulgel. Essa variação pode ser atribuída às diferenças nas matrizes das formulações, que afetam a solubilidade e a distribuição do fármaco hidrofílico. A estrutura do hidrogel parece proporcionar um ambiente mais favorável para a dissolução e estabilidade do nitrato de gálio, resultando em uma concentração mais elevada. A concentração média encontrada nas formulações de hidrogel, de 5,867 mg/g, está compatível com a concentração teórica, bem como dentro da faixa geralmente reportada na literatura para aplicações terapêuticas eficazes, considerando que o gálio é utilizado em concentrações baixas para fins terapêuticos (Kaneko et al., 2007; Minandri et al., 2014).

Em contraste, a concentração média observada no emulgel é de 4,212 mg/g. Essa variação nas concentrações do emulgel pode indicar uma distribuição menos uniforme do fármaco. Adicionalmente, o gálio possui a capacidade de se acumular e permanecer em áreas inflamatórias, uma característica vantajosa para formulações tópicas destinadas ao tratamento de infecções cutâneas (Edwards; Hayes, 1969; Lavender et al., 1971; Littenberg et al., 1973; Minandri et al., 2014; Sales, 2020).

Portanto, a escolha entre hidrogel e emulgel deve considerar não apenas a concentração do fármaco, mas também a uniformidade da distribuição e a capacidade da matriz de manter a estabilidade e eficácia do fármaco.

Esses fatores são cruciais para otimizar as formulações de medicamentos destinados ao tratamento de infecções microbianas. Dado o potencial terapêutico do gálio, são necessários testes adicionais de eficácia para avaliar a segurança e a viabilidade das formulações com os IFAS combinados.

### 5.3.3 Espalhabilidade

A reologia, como disciplina fundamental da física, investiga as propriedades de fluxo e deformação dos materiais sob a influência de forças. Esta área do conhecimento é essencial

para a caracterização e classificação de fluidos e semissólidos, e seu entendimento profundo é vital para a formulação e desenvolvimento de produtos farmacêuticos e cosméticos (Aulton, 2005). Entre os aspectos reológicos de interesse estão a viscosidade e a espalhabilidade, que desempenham papéis cruciais na eficácia e aceitação dos produtos tópicos.

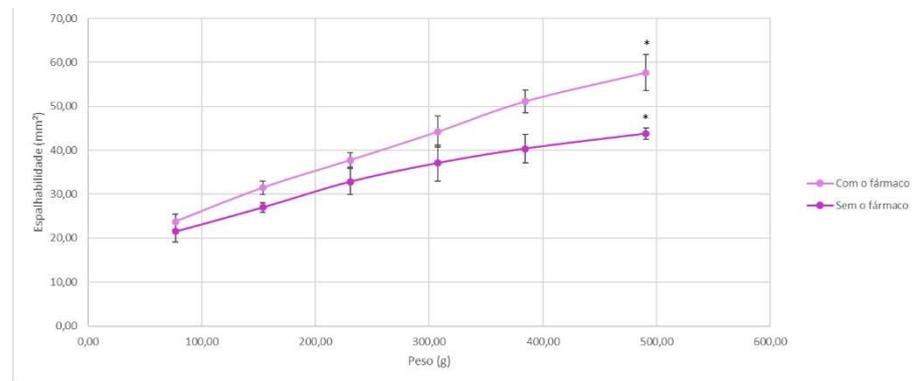
A espalhabilidade é um parâmetro crítico nas formas farmacêuticas tópicas, pois está diretamente relacionada à facilidade com que um produto é aplicado e distribuído sobre a pele até sua completa absorção (Vilela, 2020). Esta característica não apenas afeta a experiência do usuário, mas também pode influenciar a eficácia terapêutica do produto. A resistência ao fluxo, que é um reflexo da viscosidade da formulação, determina a força necessária para aplicar o produto e é um fator-chave na sua espalhabilidade (Czepula, 2006; Vilela, 2020). A análise das características reológicas de hidrogéis e emulgéis oferece uma visão detalhada sobre o comportamento dos produtos durante a aplicação e ao longo de seu uso, sendo essencial para garantir a qualidade e a estabilidade da formulação (Borgetti; Knorst, 2006). Produtos com propriedades reológicas favoráveis podem ser aplicados de maneira mais eficiente e agradável, permitindo a utilização de quantidades menores para alcançar a mesma eficácia terapêutica (Borella et al., 2010).

No presente estudo, os resultados obtidos para os hidrogéis com e sem fármaco destacam diferenças significativas em relação à espalhabilidade. A adição do fármaco ao hidrogel resultou em um aumento notável na área de espalhamento, como demonstrado pela média do diâmetro (D) significativamente maior em comparação com o hidrogel sem fármaco.

Esse incremento na área de espalhamento sugere que a presença do fármaco promoveu uma melhora na facilidade de aplicação do hidrogel, o que pode estar associado a alterações nas interações entre os componentes da formulação, resultando em um fluxo mais uniforme e uma distribuição mais eficiente sobre a pele (Allen Jr.; Popovich; Ansel, 2013). Em contraste, o hidrogel sem fármaco apresentou uma menor área de espalhamento, indicando uma resistência maior ao fluxo, o que pode ser atribuído a uma estrutura mais densa ou menos fluida do hidrogel base.

A análise estatística revelou que essa diferença foi significativa apenas quando comparada com a última placa ( $p < 0,05$ ), como pode ser observado na Figura 13.

Figura 13 - Espalhabilidade dos hidrogéis em função do peso adicionado

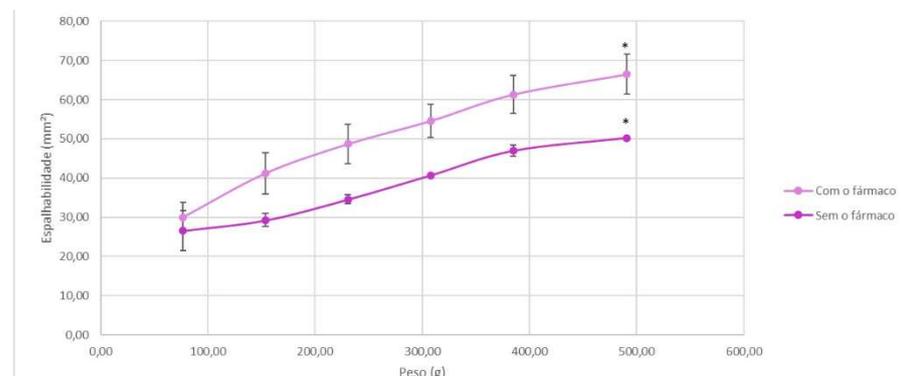


Legenda: \* =  $p < 0,05$

Fonte: autoria própria

Em relação ao emulgel, a análise inicial sugeriu que a adição do fármaco reduziu a resistência ao cisalhamento, indicando um fluxo mais fluido e uma aplicação facilitada (Figura 13). A análise estatística revelou que essa diferença foi significativa apenas quando comparada com a última placa ( $p < 0,05$ ), como pode ser observado na Figura 14.

Figura 14 - Espalhabilidade dos emulgéis em função do peso adicionado



Legenda: \* =  $p < 0,05$

Fonte: autoria própria

O emulgel contendo o fármaco demonstrou menor resistência ao cisalhamento, o que implica maior maleabilidade e potencial para uma aplicação mais suave e eficiente. Em contraste, o emulgel sem o fármaco exibiu maior resistência ao cisalhamento, sugerindo uma aplicação mais difícil e uma consistência mais robusta. Esses resultados podem ser atribuídos

às interações entre os componentes do emulgel e à estrutura da formulação, que, na ausência do fármaco, mantém uma consistência mais densa e resistente ao fluxo.

A diferença significativa observada nas propriedades reológicas entre as formulações com e sem o fármaco confirma a influência do fármaco no comportamento de fluxo do emulgel. A complexidade do sistema emulsionado, que combina características de hidrogéis e emulsões, pode resultar em interações sutis entre os componentes, fazendo com que o efeito do fármaco na resistência ao cisalhamento seja significativo.

Essas observações ressaltam a importância das propriedades reológicas na eficácia e aceitação dos produtos tópicos. A facilidade de aplicação, diretamente relacionada à espalhabilidade, é crucial para garantir o uso adequado e eficiente do produto. Produtos com melhor espalhabilidade proporcionam uma experiência de uso mais agradável e asseguram que a quantidade aplicada seja otimizada para alcançar o efeito terapêutico desejado (Almeida; Bahia, 2003). Portanto, a inclusão de fármacos nas formulações pode não apenas melhorar a funcionalidade do produto, mas também aprimorar a experiência do usuário, promovendo uma aplicação mais uniforme e eficaz. No entanto, a formulação deve ser cuidadosamente otimizada para manter a estabilidade e a eficácia ao longo da vida útil do produto. O emulgel demonstrou superioridade em espalhabilidade em comparação ao hidrogel devido à sua menor resistência ao cisalhamento, o que resulta em um fluxo mais fluido e uma aplicação mais fácil. Esses achados ressaltam a importância de uma caracterização detalhada das propriedades físicas e reológicas no desenvolvimento de formas farmacêuticas tópicas, pois tais propriedades impactam diretamente a eficácia e a experiência do usuário.

#### 5.3.4 Viscosidade

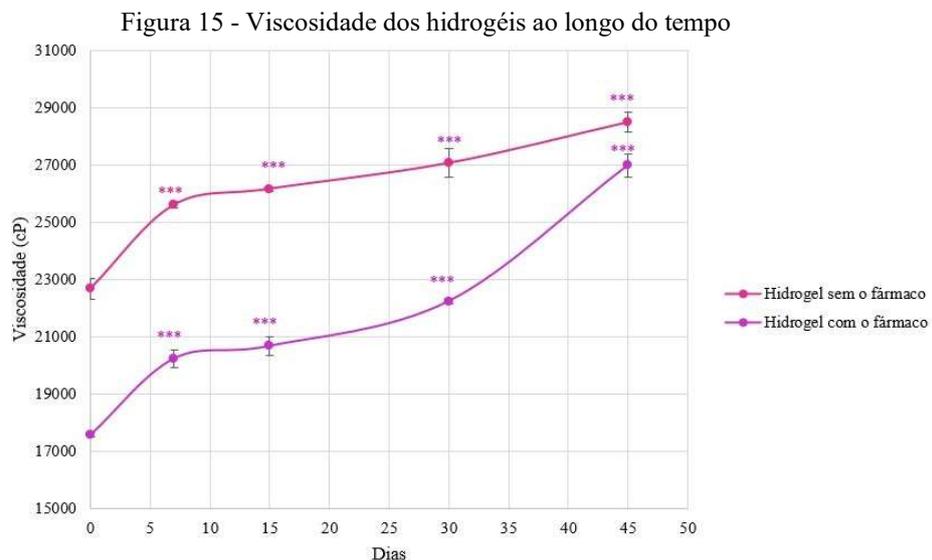
A viscosidade é uma propriedade crítica que quantifica a resistência de um fluido ao fluxo, originando-se do atrito interno entre suas camadas. Este parâmetro é medido utilizando um viscosímetro, que avalia a força de torção necessária para a rotação de um cilindro submerso na amostra. A viscosidade de um fluido é influenciada pela temperatura, e é essencial que as medições sejam realizadas em condições controladas, com a temperatura ambiente entre 22°C e 25°C e em um ambiente livre de correntes de ar, para garantir a precisão dos resultados (Ferreira, 2011).

Em formulações farmacêuticas, a viscosidade exerce um impacto crucial na aplicação e no desempenho dos produtos tópicos. Ela não apenas determina a facilidade com que o produto pode ser aplicado, mas também influencia a escolha da embalagem e o comportamento do produto durante o uso (Amiralia; Fernandes, 2018). Embora não exista um

valor padrão fixo para a viscosidade de formas farmacêuticas semissólidas, a viscosidade ideal deve garantir uma aplicação fácil e eficiente, ajustando-se às necessidades específicas do produto e às preferências do usuário.

No presente estudo, as análises dos hidrogéis e emulgéis demonstraram variações nas propriedades viscosimétricas dependendo da presença ou ausência de fármacos. Para os hidrogéis, a adição do fármaco ao hidrogel resultou em uma redução da viscosidade, conforme indicado pelo aumento da área de espalhamento. Isso sugere que o fármaco interferiu na estrutura do hidrogel, tornando-o mais fluido e, portanto, facilitando sua aplicação. Em contraste, o hidrogel sem fármaco apresentou maior viscosidade, o que se traduziu em uma maior resistência ao fluxo e, potencialmente, em uma aplicação menos eficiente.

Com o tempo, as cadeias poliméricas do hidrogel se reorganizam e formam interações mais fortes, como pontes de hidrogênio e ligações iônicas. Isso torna a rede polimérica mais densa, aumentando a viscosidade. Além disso, a perda gradual de água concentra os sólidos no hidrogel, o que também eleva a viscosidade. Esses fatores explicam por que a viscosidade do hidrogel pode ter aumentado ao longo do tempo. Através da ANOVA foi possível perceber que tanto o hidrogel com fármaco quanto o hidrogel sem fármaco apresentaram diferenças significativas de viscosidade ( $p < 0,0001$ ) a partir do dia 15, como pode ser observado na Figura 15:

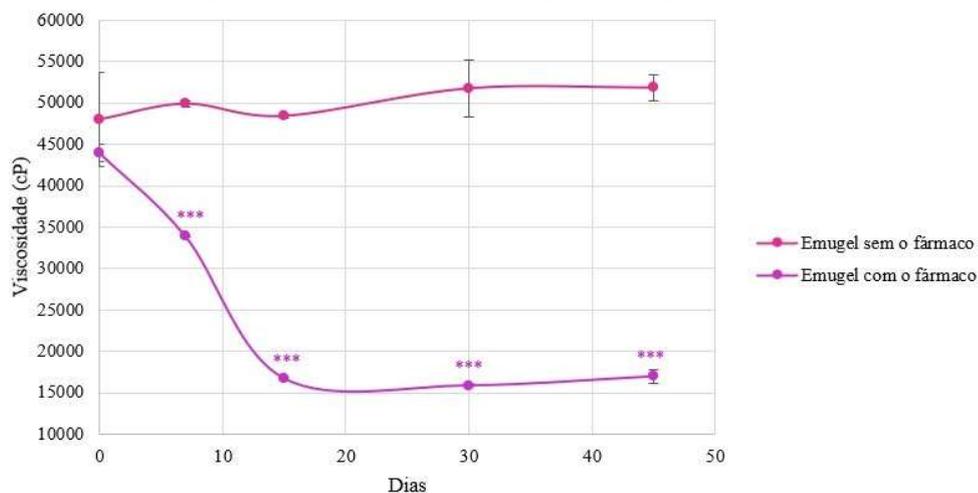


Legenda: \*\*\* =  $p < 0,0001$

Fonte: autoria própria

No caso dos emulgéis, a inclusão de fármacos levou a uma diminuição na resistência ao cisalhamento, indicando uma viscosidade reduzida, como observado na Figura 16. Este comportamento mais fluido facilita a aplicação do emulgel, tornando-o menos resistente ao movimento e mais fácil de espalhar. Em contraste, o emulgel sem fármaco mostrou uma viscosidade mais alta e uma maior resistência ao cisalhamento, resultando em um comportamento mais robusto. O emulgel sem fármaco não apresentou variação significativa de viscosidade ao longo do período analisado (45 dias), enquanto o emulgel com fármacos apresentou uma variação significativa desde o D7 ( $p < 0,0001$ ) indicando uma possível instabilidade no sistema.

Figura 16 - Viscosidade dos emulgéis ao longo do tempo



Legenda: \*\*\* =  $p < 0,0001$

Fonte: autoria própria

A comparação entre o emulgel e o hidrogel revelou que, inicialmente, o emulgel apresentava uma viscosidade mais alta, tanto com quanto sem fármacos, em comparação ao hidrogel. Observa-se que a viscosidade dos produtos pode ser significativamente influenciada pela presença de insumos ativos. Na análise de viscosidade, o emulgel tendeu a apresentar maior viscosidade em comparação com o hidrogel devido à sua formulação que incorpora uma fase emulsionada. Essa fase emulsionada, composta por óleos dispersos na fase aquosa com emulsificantes, adiciona complexidade à estrutura molecular, aumentando a resistência ao fluxo do produto. Óleos e outros componentes viscosos tendem a aumentar a viscosidade das formulações, o que deve ser cuidadosamente equilibrado para garantir uma aplicação adequada (Amiralia; Fernandes, 2018).

No entanto, a análise de espalhabilidade (5.3.3) indicou que, apesar da viscosidade mais alta, o emulgel possuía uma capacidade de espalhamento superior à do hidrogel. No dia 7, foi observada uma queda brusca na viscosidade do emulgel contendo fármacos, indicando uma possível instabilidade na formulação. Essa redução abrupta pode estar associada a alterações na integridade estrutural do emulgel, possivelmente causadas por interações complexas entre o fármaco e os componentes da formulação. A instabilidade observada pode ter comprometido a viscosidade e, conseqüentemente, a eficácia do produto. A análise de espalhabilidade que foi realizada no mesmo dia (dia 7) pode ter refletido essas alterações na viscosidade, influenciando os resultados de espalhabilidade. Em contraste, o emulgel sem fármacos manteve uma viscosidade relativamente estável, sugerindo que a presença do fármaco pode ter induzido modificações estruturais significativas. A menor variação na viscosidade do emulgel sem fármacos implica que a estabilidade do sistema foi menos afetada na ausência do fármaco.

Esses resultados ressaltam a importância de considerar tanto a viscosidade quanto a estabilidade estrutural na avaliação da espalhabilidade e eficácia de produtos tópicos. Uma análise detalhada das propriedades reológicas é essencial para entender como diferentes fatores influenciam a performance e a aplicação do produto.

## **5.4 Estabilidade preliminar**

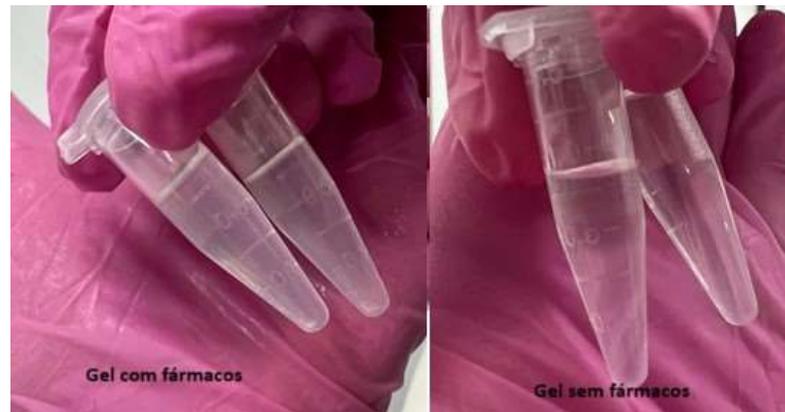
### **5.4.1 Teste de resistência à centrifugação**

O ensaio de centrifugação é uma técnica crucial para a avaliação do comportamento de formulações semissólidas ao final do período de armazenamento, permitindo a obtenção de parâmetros iniciais e finais relacionados ao desempenho das formulações (Friedrich et al., 2007; Prestes et al., 2009).

Esse teste visa identificar possíveis instabilidades no sistema, como cremeação, coalescência e floculação, que podem ocorrer devido ao aumento da mobilidade das partículas em resposta à força gravitacional (Brasil, 2004).

Os resultados obtidos para as formulações analisadas são promissores. No caso do hidrogel com fármaco, observou-se que, após a centrifugação, não houve separação de fases ou precipitação dos IFAs, o que indica uma boa estabilidade física e uma compatibilidade adequada entre os componentes da formulação. Similarmente, o hidrogel sem fármaco também não apresentou separação de fases, o que reforça a estabilidade da formulação base. Ambas as formulações podem ser observadas na Figura 17.

Figura 17 - Amostras dos hidrogéis após teste de resistência à centrifugação



Fonte: autoria própria

No que diz respeito ao emulgel, a formulação contendo fármaco manteve sua integridade estrutural após a centrifugação, sem sinais de separação de fases (Figura 18). Esse resultado sugere que o emulgel é estável e que os componentes estão bem dispersos mesmo sob condições de força elevada. Da mesma forma, o emulgel sem fármaco também não exibiu separação de fases, indicando uma formulação estável e homogênea.

Figura 18 - Amostras de emulgel com e sem fármacos após o teste de resistência à centrifuga



Fonte: autoria própria

A estabilidade observada pode ser atribuída a diversos fatores, incluindo:

- **Compatibilidade dos componentes:** A seleção de excipientes compatíveis que formam uma matriz estável é essencial para prevenir a separação de fases;

- Homogeneidade da mistura: A metodologia de preparo e a homogeneidade na distribuição dos componentes contribuem significativamente para a estabilidade da formulação;
- Propriedades reológicas: As propriedades reológicas ajustadas garantem que a formulação mantenha sua viscosidade e comportamento de fluxo, prevenindo a separação sob forças de cisalhamento.

A avaliação da estabilidade por centrifugação confirmou que tanto o hidrogel quanto o emulgel, com e sem fármacos, são formulações fisicamente estáveis. A ausência de separação de fases sob condições de centrifugação sugere que essas formulações podem manter sua integridade e eficácia durante o armazenamento e uso. Estes resultados reforçam a viabilidade dessas formulações para uso tópico, assegurando que elas permanecerão estáveis e eficazes ao longo do tempo.

#### 5.4.2 Ciclos gelo-degelo

Os experimentos de ciclo gelo-degelo foram realizados para avaliar a estabilidade das formulações de hidrogel e emulgel contendo nitrato de gálio e antimoniato de meglumina, bem como das formulações controle sem fármacos (Brasil, 2004). O ciclo gelo-degelo é um método robusto para testar a estabilidade das formulações sob condições extremas de temperatura, simulando possíveis condições de armazenamento e transporte.

Observou-se que tanto o hidrogel quanto o emulgel contendo os fármacos mantiveram suas características macroscópicas inalteradas após os ciclos de temperatura. Da mesma forma, as formulações controle, sem os fármacos, não apresentaram nenhuma alteração visual significativa.

A estabilidade das formulações é crucial para garantir a eficácia terapêutica dos fármacos, bem como a aceitabilidade pelo paciente. No caso específico do emulgel, a manutenção da integridade da emulsão é particularmente importante, uma vez que a separação de fases pode levar a uma distribuição inconsistente dos princípios ativos, comprometendo a eficácia do tratamento.

As formulações controle, sem os fármacos ativos, serviram como referência para avaliar o impacto dos excipientes na estabilidade geral. A ausência de alterações nessas formulações sugere que os excipientes utilizados são apropriados e contribuem positivamente para a estabilidade do produto.

### 5.5 Estabilidade de armazenamento

Após 45 dias de armazenamento em temperatura ambiente, as formulações continuaram a apresentar excelentes características organolépticas, incluindo transparência, brilho e uma textura homogênea e fácil de espalhar. O odor característico, sem sinais de alteração, reforça a estabilidade das formulações. Esses atributos são fundamentais para assegurar a eficácia, segurança e satisfação do usuário final, demonstrando que as formulações desenvolvidas são adequadas para aplicação tópica e permanecem em ótimas condições ao longo do tempo.

#### 5.5.1 Análise do pH

A determinação e controle do pH (potencial hidrogeniônico) é um componente essencial no desenvolvimento de produtos farmacêuticos, impactando diretamente a estabilidade e eficácia dos mesmos. O pH de uma formulação deve ser cuidadosamente monitorado e mantido dentro de limites específicos para garantir a integridade e a funcionalidade do produto ao longo de sua vida útil.

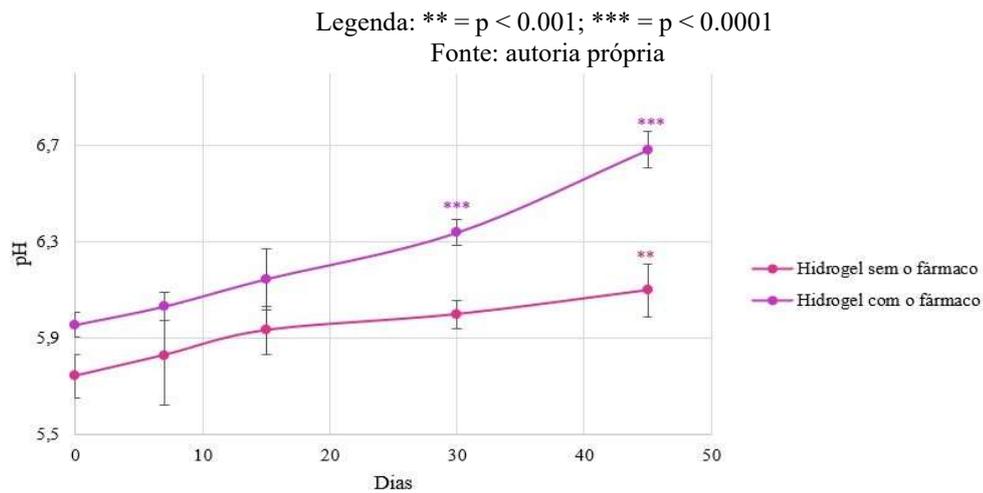
Variações significativas no pH podem comprometer tanto a estabilidade da formulação quanto a eficácia do produto, evidenciando a importância do controle rigoroso deste parâmetro. (Aulton, 2005). A estabilidade do pH é um indicador crucial da qualidade de um produto farmacêutico. Mudanças no pH podem resultar em reações químicas indesejadas, degradação do princípio ativo, ou alteração na solubilidade dos componentes da formulação, comprometendo a eficácia e segurança do produto.

Além disso, o pH da formulação deve ser alinhado com o pH natural da pele, que normalmente varia entre 5 e 7. Esta correspondência é fundamental para minimizar o risco de irritações cutâneas e reações adversas que poderiam afetar a segurança do produto (Silva et al., 2010). Produtos que mantêm um pH próximo ao da pele geralmente apresentam melhor compatibilidade, reduzindo a probabilidade de sensibilização e, conseqüentemente, aumentando a aceitação do produto pelo usuário. A conformidade com o pH fisiológico também pode otimizar as condições para a absorção do princípio ativo, potencializando a eficácia terapêutica da formulação.

Neste estudo, foram avaliadas duas formulações de hidrogéis: uma com fármacos e outra sem fármacos, com os seguintes resultados de pH. O hidrogel sem fármaco (hidrogel branco) teve o pH variando entre  $5,74 \pm 0,02$  e  $6,1 \pm 0,1$ . Já no hidrogel com fármaco houve uma variação entre  $5,95 \pm 0,05$  e  $6,68 \pm 0,07$ , como representado na Figura 19. O hidrogel sem fármacos apresentou variação significativa apenas ao comparar o valor de pH inicial (dia 0) com o valor no dia 45 ( $p < 0,001$ ). Em contraste, o hidrogel com fármacos mostrou

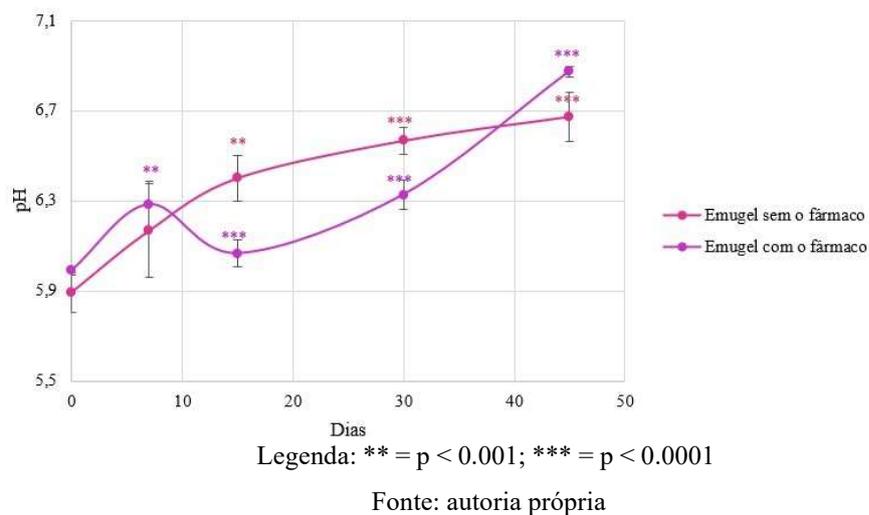
variações significativas a partir do dia 30 ( $p < 0,0001$ ) e continuou a apresentar diferenças significativas até o dia 45. Portanto, a variação no pH do hidrogel com fármacos foi mais pronunciada e consistente ao longo do tempo em comparação com o hidrogel sem fármacos.

Figura 19 - Variação do pH dos hidrogéis ao longo do tempo



Quando avaliado os emulgéis, o pH do emulgel sem fármaco variou entre  $5,89 \pm 0,09$ , enquanto emulgel com fármaco variou entre  $5,99 \pm 0,01$  e  $6,87 \pm 0,02$ , como evidenciado na Figura 20.

Figura 20 - Variação do pH dos emulgéis ao longo do tempo



Os valores encontrados estão dentro da faixa aceitável para produtos tópicos, que visa minimizar as irritações na pele e promover uma melhor absorção dos ativos, bem como garantir compatibilidade e segurança. A maior estabilidade dos sistemas dá-se quando estes são mantidos dentro de uma pequena variação de pH. Desta forma, a diminuição progressiva da estabilidade dá-se quando o pH se afasta de seu limite ótimo (Gennaro, 1999).

A estabilidade do pH ao longo do tempo é essencial para assegurar que o produto mantenha suas propriedades e eficácia durante seu ciclo de vida. No contexto dos hidrogéis e emulgéis avaliados, a faixa de pH observada indica uma boa compatibilidade das formulações dentro do intervalo desejado. No entanto, as formulações contendo fármacos mostraram tendência a apresentar variações de pH mais amplas e em níveis mais elevados, sugerindo um potencial de instabilidade.

A análise estatística feita por ANOVA revelou diferenças substanciais no pH entre as formulações. O emulgel sem fármacos mostrou variações significativas no pH apenas a partir do dia 15 e continuou a apresentar diferenças nos dias 30 e 45. Isso indica uma mudança no pH que se torna evidente após duas semanas e persiste ao longo do tempo. Em contraste, o emulgel com fármacos apresentou diferenças significativas no pH desde o dia 7 e continuou a exibir variações significativas nos dias 15, 30 e 45. A presença de fármacos parece acelerar e prolongar as alterações no pH do emulgel. Embora essas variações possam parecer pequenas, elas são estatisticamente relevantes e podem influenciar a estabilidade e a eficácia dos produtos.

Os resultados sugerem que os fármacos influenciam de forma mais acentuada e precoce a estabilidade do pH tanto no hidrogel quanto no emulgel, o que pode refletir interações químicas mais complexas e alterações na formulação ao longo do tempo.

Esses resultados destacam a importância de monitorar e ajustar o pH dessas formulações para garantir segurança e eficácia, especialmente em peles sensíveis. A manutenção de um pH adequado é crucial para evitar irritações e garantir que o produto seja bem tolerado pelos usuários.

### 5.5.2 Análise do perfil de textura

As propriedades mecânicas (dureza e adesividade) das formulações foram investigadas e são exibidas na Tabela 6.

**Tabela 6:** Avaliação do perfil de textura das formulações

Amostra	Adesividade		Dureza	
	Média	DP	Média	DP
Hidrogel sem fármaco	0,01677	0,00092	0,02863	0,0012
Hidrogel com fármaco	0,01591	0,00074	0,02498	0,00079
Emulgel sem fármaco	0,05352	0,00043	0,08183	0,00289
Emulgel com fármaco	0,03715	0,00081	0,05991	0,00266

A análise estatística revelou diferenças significativas na adesividade e dureza entre as formulações testadas. Para adesividade, os emulgéis mostraram valores significativamente maiores que os hidrogéis, indicando uma melhor retenção em superfícies biológicas e embalagem. A presença do fármaco reduziu a adesividade, mas os emulgéis permaneceram superiores aos hidrogéis.

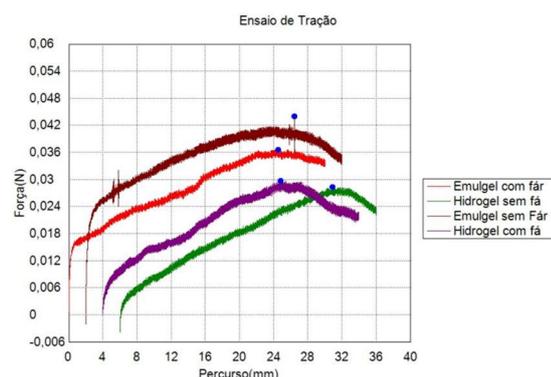
Em termos de dureza, os emulgéis também apresentaram valores significativamente mais altos do que os hidrogéis, com a presença do fármaco diminuindo a dureza, mas ainda mantendo diferenças significativas entre os tipos de formulação. A única exceção foi a dureza entre os hidrogéis com e sem fármaco, que não apresentou diferença significativa ( $p < 0,05$ ). Esses resultados sugerem que, embora o fármaco tenha um impacto na adesividade e dureza, a formulação base (hidrogel versus emulgel) desempenha um papel mais determinante nas propriedades mecânicas das amostras.

A análise dos resultados experimentais revela que a superioridade dos emulgéis em adesividade sugere uma maior afinidade dessas formulações para aderir a superfícies biológicas, crucial para a aplicação tópica onde a retenção do produto é fundamental. A redução na adesividade com a adição do fármaco pode indicar interferências na interação entre o emulgel e a superfície biológica. No entanto, a permanência da superioridade dos emulgéis reforça sua adequação para formulações que exigem maior retenção (Ferreira, 2017).

No que concerne à dureza, os emulgéis exibiram maior valor, sugerindo uma estrutura interna mais robusta. A redução da dureza com a adição do fármaco aponta para uma possível interferência deste na matriz do emulgel, possivelmente agindo como um agente plastificante. A ausência de diferença significativa na dureza dos hidrogéis com e sem fármaco pode indicar uma menor interação entre o fármaco e a matriz polimérica do hidrogel, em comparação com os emulgéis (Jain, 2016).

Também foi feita a análise de ensaio de ruptura por tração, que se relaciona com a resistência da tração avaliada por adesividade. Ou seja, demonstra a força máxima necessária para romper as forças de adesão das amostras. Como mostra a figura 21, que indicou que o emulgel sem fármaco apresentou a maior força máxima (0,04403 N), sugerindo uma maior resistência à tração. Este resultado indica que a ausência do fármaco confere ao emulgel uma maior coesão estrutural.

Figura 21: Análise de ensaio de ruptura por tração



Fonte: autoria própria

Hidrogel com fármaco e hidrogel sem fármaco exibiram forças máximas semelhantes, indicando que a adição do fármaco não compromete significativamente a resistência mecânica do hidrogel.

A redução da força máxima observada no emulgel com fármaco (0,03660 N) em comparação com o emulgel sem fármaco sugere que a incorporação do fármaco pode atuar como um ponto de fraqueza estrutural, reduzindo a coesão do emulgel (Ferreira, 2017).

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho desenvolveu e avaliou formulações de hidrogel e emulgel contendo Antimoniato de Meglumina (AM) associado com Nitrato de Gálio (GaN) para o tratamento da leishmaniose cutânea, com foco na caracterização físico-química, estabilidade e doseamento das formulações.

As análises mostraram que ambas as formulações apresentaram boa espalhabilidade e características organolépticas adequadas. No entanto, observou-se que a viscosidade sofreu alterações ao longo do tempo. Os testes de estabilidade preliminar e de armazenamento indicaram que, de maneira geral, as formulações mantiveram sua integridade físico-química. Os ciclos de gelo-degelo e a resistência à centrifugação confirmaram a estabilidade das formulações em condições extremas, reforçando sua viabilidade para uso.

Entretanto, o emulgel revelou possíveis instabilidades, com variações significativas no pH e na viscosidade. O doseamento dos princípios ativos mostrou que, para o hidrogel, as concentrações de AM e GaN estavam dentro da faixa esperada. No entanto, o doseamento do AM no emulgel não ficou dentro da faixa esperada, indicando a necessidade de aprimoramento da formulação e repetição da análise. A queda brusca de viscosidade no emulgel sugere instabilidade, necessitando de uma investigação mais aprofundada.

Por outro lado, o hidrogel demonstrou maior estabilidade em comparação com o emulgel. As formulações de hidrogel apresentaram menos variações no pH e na viscosidade, tornando-o uma formulação mais estável e, portanto, mais adequada para o uso.

Para garantir a aplicação segura e eficaz, são necessários estudos adicionais de liberação, permeação e eficácia *in vivo*, além de contínua avaliação da estabilidade.

## **7 PERSPECTIVAS FUTURAS**

- Repetir o doseamento da formulação de emulgel para reavaliar os valores encontrados para os fármacos;
- Realizar ensaios de cinética de liberação e permeação, mimetizando a administração cutânea das formulações;
- Realizar ensaio de oclusão para as formas farmacêuticas.

## 8 REFERÊNCIAS

- AKBARI, M.; ORYAN, A.; HATAM, G. Application of nanotechnology in treatment of leishmaniasis: A Review. **Acta Tropica**, v. 172, n. January, p. 86–90, 2017.
- AKHOUNDI, Mohammad et al. A Historical Overview of the Classification, Evolution, and Dispersion of Leishmania Parasites and Sandflies. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 10, n. 3, p. e0004349, 2016. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0004349>. Acesso em: 20 mar. 2024.
- ALLEN Jr., L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Formas farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 9. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013. 716 p.
- ALMEIDA, J. Sistemas transdérmicos de liberação de fármacos: uma revisão. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2019.
- ALVAR, J. et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. **PLOS ONE**, v. 13, n. 5, p. e0196375, 2018.
- ANDRADE, B. L. A. A produção do conhecimento em doenças negligenciadas no Brasil: uma análise bioética dos dispositivos normativos e da atuação dos pesquisadores brasileiros. 2015. Tese (Doutorado) - Universidade de Brasília, Brasília, 2015. Disponível em: <https://repositorio.unb.br/handle/10482/18316>. Acesso em: 05 jul. 2024.
- AGENCIA NACIONAL DE VIGILANCIA SANITÁRIA. **Guia de estabilidade de produtos cosméticos**. Brasília. ANVISA, 2004, 52p.
- ASSUNÇÃO, I. L. M. **Desenvolvimento e avaliação in vitro de uma formulação semissólida com atividade antimicrobiana a partir do extrato seco de Schinopsis brasiliensis Engler**. 2017. 82 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Pósgraduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2017.
- AULTON, M. E.; TAYLOR, K. M. G. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. 855 p.
- BASTOS, M. M.; BOECHAT, N.; HOELZ, L. V. B.; DE OLIVEIRA, A. P. Quimioterapia Antileishmania: Uma Revisão da Literatura. *Revista Virtual de Química*, v. 8, n. 6, p. 2072-2104. 2016. Disponível em: [https://www.researchgate.net/profile/Lucas\\_Hoelz/publication/312415236\\_Antileishmanial\\_Chemotherapy\\_A\\_Literature\\_Review/links/5885f8d492851c21ff4d2db7/AntileishmanialChemotherapy-A-Literature-Review.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Lucas_Hoelz/publication/312415236_Antileishmanial_Chemotherapy_A_Literature_Review/links/5885f8d492851c21ff4d2db7/AntileishmanialChemotherapy-A-Literature-Review.pdf). Acesso em: 18 jul. 2024.
- BATES, Paul A. Revising Leishmania's life cycle. [S. l.]: **Nature Publishing Group**, 2018
- BATISTUZZO, José Antonio de Oliveira; ITAYA, Masayuki; ETO, Yukiko. Formulário médico-farmacêutico. 6. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2021. 865 p.
- BENSON, S.; VANCE-BRYAN, K.; RADDATZ, J. Time to patient discontinuation of antihypertensive drugs in different classes. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 57, n. 1, p. 51-54, jan. 2000.

BERNSTEIN, L. R. Mechanisms of therapeutic activity for gallium. **Pharmacological Reviews**, v. 50, p. 665-682, 1998.

BHATTARAI, N.; GUNN, J.; ZHANG, M. Chitosan-based hydrogels for controlled, localized drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 62, n. 1, p. 83-99, 2010.

BIBI, H.; VINOKUR, V.; WAISMAN, D. et al. Zn/Ga-DFO Iron-Chelating Complex Attenuates the Inflammatory Process in a Mouse Model of Asthma. *Redox Biology*, v. 2, p. 814–19, 2014.

BODIMEADE, C.; MARKS, M.; MABEY, D. Neglected Tropical disease: elimination and eradication. *Clinical Medicine*, v. 19, p. 157 – 160. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6454364/>. Acesso em: 18 jul. 2024.

BORELLA, J. C. et al. Avaliação da espalhabilidade e do teor de flavonoides em forma farmacêutica semissólida contendo extratos de *Calendula officinalis* L. (Asteraceae). **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Araraquara, v. 31, n. 2, 2010.

BORTOLOTTO, L.A. Bases farmacológicas para a associação fixa de drogas. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 10, n. 4, p. 260-264, 2003.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. 6ed. ed. Brasília: [s. n.], 2019. v. 1 E-book. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br>. Acesso em: 30 abr. 2023

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de estabilidade de produtos cosméticos**. v. 1, Série Temáticas, Anvisa, Brasília, 2004. p. 17.

BRASIL. **Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar**. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, 2017.

BRASIL. **Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral**. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, 2014.

BURNIER, M. et al. Issues in blood pressure control and the potential role of single-pill combination therapies. **International Journal of Clinical Practice**, v. 63, n. 5, p. 790-798, 2009.

BURZA, Sakib; CROFT, Simon L.; BOELAERT, Marleen. Leishmaniasis. **The Lancet**, [s. l.], v. 392, n. 10151, p. 951–970, 2018. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618312042>. Acesso em: 18 abr. 2023.

CAMPOS, A. A. G.; MORE, L. F.; ARRUDA, S. S. **Protocolo de cuidados de feridas: Secretaria Municipal de Saúde**. Vigilância em Saúde. Florianópolis: IOESC, 2007. 80 p.

CARNEIRO, Guilherme et al. Drug delivery systems for the topical treatment of cutaneous leishmaniasis. **Expert Opinion on Drug Delivery**, [s. l.], v. 9, n. 9, p. 1083–1097, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1517/17425247.2012.701204>

CELES, Fabiana S. et al. DETC-based bacterial cellulose bio-curatives for topical treatment of cutaneous leishmaniasis. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 6, n. iii, p. 1–11, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/srep38330>

CHANG, R. K.; RAW, A.; LIONBERGER, R.; YU, L. Generic Development of Topical Dermatologic Products: Formulation Development, Process Development, and Testing of Topical Dermatologic Products. **AAPS Journal**, v. 15, n. 1, p. 41-52, 2012.

CHITAMBAR, C. R. Gallium and its competing roles with iron in biological systems. **Biochimica and Biophysica Acta**, v. 1863, p. 2044–2053, 2016.

CHITAMBAR, C. R. Medical Applications and Toxicities of Gallium Compounds. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 7, p. 2337-2361, 2010.

CINCURÁ, Carolina et al. Mucosal leishmaniasis: A retrospective study of 327 cases from an endemic area of *Leishmania (Viannia) braziliensis*. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [s. l.], v. 97, n. 3, p. 761–766, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28722607/>. Acesso em: 5 mar. 2024.

COSTA, I. M. **Estudo de pré-formulação com o composto polifenólico quercetina**. 2005. 198 f. Dissertação (Mestrado Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2005.

COSTA, M. Formulações tópicas contendo nanopartículas lipídicas sólidas para o tratamento da acne. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas), Universidade de São Paulo, 2021.

DNDI. **Disease factsheet: Leishmaniasis**. Geneva: [s. n.], 2018. Disponível em: [https://www.dndi.org/wp-content/uploads/2018/12/Factsheet2018\\_Leishmaniasis.pdf](https://www.dndi.org/wp-content/uploads/2018/12/Factsheet2018_Leishmaniasis.pdf). Acesso em: 20 abr. 2023.

Doenças negligenciadas: estratégias do Ministério da Saúde. **Revista de saude publica**, v. 44, n. 1, p. 200–202, 2010.

**DTNs: Brasil tem mais de 90% dos novos casos de hanseníase registrados nas Américas**. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2023/janeiro/dtns-brasil-tem-mais-de-90-dos-novos-casos-de-hanseniose-registrados-nas-americas>>. Acesso em: 17 jul. 2024.

FABRINO, Henrique José Ferraz. **CARACTERIZAÇÃO E APRIMORAMENTO DO ANTIMONIATO DE MEGLUMINA VISANDO UM TRATAMENTO EFICAZ E SEGURO DA LEISHMANIOSE**. 2021. 127 f. - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2021.

FERES, M. V. C.; SILVA, L. A.; CUCO, P. H. O.; SILVA, A. R. A contradição entre a regulamentação existente e a complexidade dos fatos reais no caso das drogas para doenças negligenciadas. *Revista Brasileira de Políticas Públicas*, v. 6, n. 3, p. 193-208. 2016.

FERREIRA, A. I. P. **Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária. Suplementos Alimentares para a pele**. Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2017. 48 f.

FERREIRA, L. Desenvolvimento de sistemas transdérmicos de liberação de fármacos. Dissertação (Mestrado em Farmácia), Universidade Federal de Santa Catarina, 2017.

FERREIRA, S. B. DE S. et al. Linear correlation between rheological, mechanical and mucoadhesive properties of polycarbophil polymer blends for biomedical applications. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, v. 68, n. November 2016, p. 265–275, 2017

FERREIRA, Leonardo LG; ANDRICOPULO, Adriano D. Drugs and vaccines in the 21st century for neglected diseases. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 19, n. 2, p. 125-127, 2019.

FERREIRA, Sergio L.C. et al. Strategies of sample preparation for speciation analysis of inorganic antimony using hydride generation atomic spectrometry. **Microchemical Journal**, [s. l.], v. 114, p. 22–31, 2014.

FOLDVARI, M. Non-invasive administration of drugs through the skin: challenges in delivery system design. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, Netherlands, v. 3, n. 12, p. 417- 425, 2000.

FRANSWAY, A. F. et al. **Parabens. Dermatitis**, Hamilton, v. 30, n. 1, 2019.

FREITAS-JUNIOR, Lucio H. et al. Visceral leishmaniasis treatment: What do we have, what do we need and how to deliver it?. **International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance**, [s. l.], v. 2, p. 11–19, 2012. Disponível em: <https://www.sciencedirect.ez16.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S2211320712000048?via%3Dihub>. Acesso em: 20 mai. 2024.

FRÉZARD, Frédéric et al. Chemistry of antimony-based drugs in biological systems and studies of their mechanism of action. **Reviews in Inorganic Chemistry**, [s. l.], v. 33, n. 1, p. 1–12, 2013. Disponível em: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/revic-2012-0006/html>. Acesso em: 20 maio 2024.

FRÉZARD, Frédéric; DEMICHELI, Cynthia; RIBEIRO, Raul R. Pentavalent antimonials: new perspectives for old drugs. **Molecules (Basel, Switzerland)**, [s. l.], v. 14, n. 7, p. 2317–2336, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19633606/>. Acesso em: 20 maio 2024.

GALVÃO, Juliana Gouveia et al. Desenvolvimento de formulação cosmética contendo carreadores lipídicos nanoestruturados à base de manteiga de Ourateasp.: uma estratégia nanotecnológica para o aumento da hidratação cutânea. 2015.

GARNIER, Tracy; CROFT, Simon L. Topical treatment for cutaneous leishmaniasis. **Current Opinion in Investigational Drugs**, [s. l.], v. 3, n. 4, p. 538–544, 2002

GOTO, H.; LAULETTA LINDOSO, J. A. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Infectious Disease Clinics of North America*, v. 26, n. 2, p. 293-307, 2012.

GUIMARÃES, G. P. **Caracterização tecnológica de drogas vegetais e extratos nebulizados e desenvolvimento de um fitocosmético fotoprotetor**. 2018. 169 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2018.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 13. ed. São Paulo: Elsevier, 2017.

HENDRICKX, Sarah; CALJON, G.; MAES, L. Need for sustainable approaches in antileishmanial drug discovery. *Parasitology research*, v. 118, p. 2743-2752, 2019.

HOMMA, Akira; FREIRE, Marcos da Silva; POSSAS, Cristina. Vacinas para doenças negligenciadas e emergentes no Brasil até 2030: o “vale da morte” e oportunidades para PD&I na Vacinologia 4.0. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, 2020.

HUSSEIN, M. A. et al. Does a single-pill antihypertensive / lipid-lowering regimen improve adherence in US managed care enrollees?: a non-randomized, observational, retrospective study. **American Journal of Cardiovascular Drugs**, v. 10, n. 3, p. 193-202, 2010.

JAIN, D. Newer Trends in In Situ Gelling Systems for Controlled Ocular Drug Delivery. **Journal of Analytical & Pharmaceutical Research**, v. 2, n. 3, p. 1–16, 26 maio 2016.

LACHMAN, L.; DELUCA, P.; AKERS, M. J. Testes de estabilidade e fundamentos de cinética química. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN H. A.; KANIG, J. L. Teoria e pratica na industria farmacêutica. Lisboa: Fundação Calouste Gulben Kian. v. 2, cap. 256. 2001.

LAHOUD, M. H.; CAMPOS, R. Aspectos teóricos relacionados à reologia farmacêutica. **Visão Acadêmica**, Curitiba, v.11, n.1, 2010.

LEISHMANIASIS. [S. l.], 2022. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/leishmaniasis>. Acesso em: 16 abr. 2023.

LEITE, J. P. V. **Fitoterapia: Bases científicas e tecnológicas**. São Paulo: Editora Atheneu, 2009. 328 p.

LEONARDI, G. R.; GASPAR, L. R., CAMPOS, P. M. B. G. M. **Estudo da variação do pH da pele humana exposta à formulação cosmética acrescida ou não das vitaminas A, E ou de ceramida, por metodologia não invasiva**. Anais Brasileiros de Dermatologia, Rio de Janeiro, v. 77, n. 5, p. 563-569, 2002.

LESSA, J. A.; PARRILHA, G. L.; BERALDO, H. Inorganica Chimica Acta Gallium complexes as new promising metallodrug candidates. **Inorganica Chimica Acta**, v. 393, p. 53–63, 2012.

LINDOSO, José Anhidrogelo L.; LINDOSO, Ana Angélica BP. Neglected tropical diseases in Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 51, p. 247-253, 2009

LYRA JÚNIOR, D. P. et al. A farmacoterapia no idoso: revisão sobre a abordagem multiprofissional no controle da hipertensão arterial sistêmica. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 14, n. 3, p. 435-441, maio/jun. 2006.

MARTINS, Débora Bianca Santos. **Desenvolvimento e teste de estabilidade de protetor labial com vitamina E**. 51f. 2015. TCC (Graduação em Farmácia), Universidade de Brasília, Distrito Federal, 2015.

MAYBA, J. N.; Gooderham, M. J. A Guide to Topical Vehicle Formulations. **Journal of Cutaneous Medicine and Surgery**, v. 22(2), p. 207–212, 2017.

MELO, M. O.; CAMPOS, P. M. B. G. M. Função de Barreira da pele e pH cutâneo. **Cosmetics & Toiletries**, Carol Stream, v. 28, 2016.

MENDONÇA, D. V. C. et al. Comparing the therapeutic efficacy of different amphotericin B-carrying delivery systems against visceral leishmaniasis. **Experimental Parasitology**, v. 186, p. 24–35, 2018.

MIGNANI, S.; KAZZOULI, S. E.; BOUSMINA, M.; MAJORAL, J. Expand classical drug administration ways by emerging routes using dendrimer drug delivery systems: A concise overview. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 65, n. 1, p. 1316–1330, 2013.

MINANDRI, F.; BONCHI, C.; FRANGIPANI, E.; IMPERI, F.; VISCA, P. Promises and failures of gallium as an antibacterial agent. **Future Microbiology**, v. 9, p. 379-397, 2014.

**Ministério da Saúde divulga boletim epidemiológico doenças negligenciadas no Brasil.** Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2024/janeiro/ministerio-da-saude-divulga-boletim-epidemiologico-doencas-negligenciadas-no-brasil>>. Acesso em: 17 jul. 2024.

MOKNI, M. Cutaneous leishmaniasis. **Annales de Dermatologie et de Venereologie**, [s. l.], v. 146, n. 3, p. 232–246, 2019.

Molyneux et al., 2017: Molyneux DH, Savioli L, Enhidrogels D. Neglected tropical diseases: progress towards addressing the chronic pandemic. *Lancet*. 2017 Jan 7;389(10066):312-25. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30171-4.

OLIVEIRA, L. Sistemas de liberação transdérmica de fármacos: uma revisão. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2020.

OPAS/OMS. **Leishmanioses: Informe Epidemiológico das Américas.** Organização PanAmericana da Saúde, 2022.

ORYAN, A.; AKBARI, M. Worldwide risk factors in leishmaniasis. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 9, n. 10, p. 925–932, 2016.

PAHO. **Manual of procedures for leishmaniasis surveillance and control in the Americas.** Washington: [s. n.], 2019.

RATH, Susanne et al. Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte. *Química nova*, v. 26, p. 550-555, 2003. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s010040422003000400018>. Acesso em: 05 fev. 2023.

ROBERTS, William L.; MCMURRAY, Walter J.; RAINEY, Petrie M. Characterization of the Antimonial Antileishmanial Agent Meglumine Antimonate (Glucantime). **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [s. l.], v. 42, n. 5, p. 1076, 1998. Disponível em: </pmc/articles/PMC105748/>. Acesso em: 28 abr. 2024

ROCHA, M. I. F. et al. Mortalidade por doenças tropicais negligenciadas no Brasil no século XXI: análise de tendências espaciais e temporais e fatores associados. **Revista panamericana de salud publica [Pan American journal of public health]**, v. 47, p. 1, 2023.

RZHEPISHEVSKA, O.; EKSTRAND-HAMMARSTÖM, B.; POPP, M.; BJÖRN, E.; BUCHT, A.; SJÖSTEDT, A.; ANTTI, H.; RAMSTEDT, M. The Antibacterial Activity of Ga<sup>3+</sup> Is Influenced by Ligand Complexation as Well as the Bacterial Carbon Source. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, v. 55, p. 5568-5580, 2011.

SALES, V. A. W.; TIMÓTEO, T. R. R.; SILVA, N. M.; MELO, C. G.; FERREIRA, A. S.; OLIVEIRA, M. V. G. et al. A systematic review of the anti-inflammatory effects of gallium compounds. *Current Medicinal Chemistry*, v. 27, p. 1-16, 2021.

SANTIAGO, Alexandre Silva; PITA, Samuel Silva da Rocha; GUIMARÃES, Elisalva Teixeira. Leishmaniasis treatment, current therapy limitations and new alternative requirements: A narrative review. *Research, Society and Development*, [s. l.], v. 10, n. 7, p. e29510716543–e29510716543, 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/16543>. Acesso em: 17 jul. 2024.

SANTOS, A. Desenvolvimento de formulações tópicas contendo nanopartículas de prata para o tratamento de infecções cutâneas. Dissertação (Mestrado em Farmácia), Universidade Federal de Pernambuco, 2018.

SANTOS, Fabiana Lícia Araujo Dos. Desenvolvimento de forma farmacêutica sólida associação em dose fixa à base do extrato liofilizado de baccharis trimera (less.) Dc. E do sulfato de hidroxicloroquina como alternativa terapêutica para o tratamento da artrite reumatoide. 2015.

SHAH, V. P.; FLYNN, G. L.; GUY, R. H.; MAIBACH, H. I.; SCHAEFER, H.; SKELLY, J. P.; WESTER, R. C.; YACOBI, A. In vivo percutaneous penetration/absorption. *Pharmaceutical Research*, v. 8, n. 8, p. 1071-1075, 1991.

SILVA, J. Desenvolvimento e avaliação de sistemas de liberação tópica de fármacos. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Federal de Minas Gerais, 2019.

SILVA, T. C.; TORRES, V. M. **Desenvolvimento e estudo de estabilidade acelerada de um fitocosmético contendo o óleo essencial de Cordia verbenacea (erva-baleeira)**. *Revista Brasileira de Educação e Saúde*, Pombal, v. 9, n.4, p. 127-133, 2019.

SLAUGHTER, B.V. et al. Hydrogels in Regenerative Medicine. *Adv. Mater.*, v. 21, p. 3307-3329, 2009.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Revista da Sociedade Brasileira de Cardiologia*, v. 107, n. 3, p. 1-103, 2016.

TATAVARTI, A.S.; HOAG, S.W. Microenvironmental pH modulation based release enhancement of a weakly basic drug from hydrophilic matrices, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 95, n. 7, 2006.

TIEKINK, E. R., GIELEN, M. Metallotherapeutic drugs and metal-based diagnostic agents: the use of metals in medicine. **Chichester: John Wiley & Sons**, 2005.

TIMÓTEO, T. R. R. et al. Therapeutic applications of gallium compounds. *Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 07, p. 1662-1674. 2020

TORTORA, G. J.; GRABOWSKI, S. R. *Corpo Humano: Fundamentos de Anatomia e Fisiologia*. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

VASCONCELOS, J. M. et al. American integumentary leishmaniasis: epidemiological profile, diagnosis and treatment. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 50, n. 3, 2018.

VERMONDEN, T.; CENSI, R.; HENNINK, W.E. Hydrogels for Protein Delivery. **Chemical Reviews**, v. 112, p. 2853-2888, 2012

VIANNA, G. Tratamento da leishmaniose tegumentar por injeções intravenosas de tártaro emético. *Arq Bras Med*, v. 4, p. 426-8, 1912.

VOEHIDROGELI, D. Understanding the main principles of skin care in older adults. *Nursing Standard*, v. 27, p. 59-68, 2012.

WARRELL, R. P.; BOCKMAN, R. S. Gallium in the treatment of hypercalcemia and bone metastasis. *Important Advances in Oncology*, v. 9, p. 205–220, 1989.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis**. Geneva: WHO Press, 2010. Ebook. Disponível em: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44412/WHO\\_TRS\\_949\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44412/WHO_TRS_949_eng.pdf?sequence=1). Acesso em: 30 abr. 2024.

ZULFIQAR, B.; SHELPER, T. B.; AVERY, V. M. Leishmaniasis drug discovery: recent progress and challenges in assay development. **Drug Discovery Today**, v. 22, n. 10, p. 1516–1531, 2017.

## ANEXOS

Imagem 1: RESUMO APRESENTADO E PUBLICADO EM ANAIS DO CONGRESSO DE CIÊNCIAS APLICADAS A FARMÁCIA – 2023



Imagem 2: Número do registro: BR1020230148530, título: "FORMULAÇÕES NANOTECNOLÓGICAS À BASE DE ANTIMONIATO DE MEGLUMINA COMO TRATAMENTO ORAL PARA LEISHMANIOSE." Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Depósito: 25/07/2023.

#### Dados do Pedido

---

**Natureza Patente:** 10 - Patente de Invenção (PI)

**Título da Invenção ou Modelo de Utilidade (54):** Formulações nanotecnológicas à base de antimoniato de meglumina como tratamento oral para leishmaniose

**Resumo:** A presente patente de invenção refere-se às formulações nanotecnológicas de liberação prolongada à base de antimoniato de meglumina para o tratamento oral antileishmaniose. Esta formulação é um carreador lipídico nanoestruturado (CLN) à base de lipídeos sólidos de ácidos graxos de cadeia longa e lipídeos líquidos de ácidos graxos de cadeia média, contendo o fármaco antimoniato de meglumina em solução. Esse fármaco apresenta propriedades leishmanicidas, porém com limitações como baixa permeabilidade, rápida eliminação e elevada toxicidade, que podem ser superadas pelo nanoencapsulamento. As nanoformulações aqui desenvolvidas foram caracterizadas quanto às suas características físico-químicas, apresentando tamanho de partículas entre 50 nm e 100 nm, distribuição estreita de tamanho, potencial zeta próximo a [25] mV, refletindo parâmetros de qualidade e estabilidade eletrostática dos sistemas. Através da espectrometria de absorção atômica por chama foi comprovado o encapsulamento do fármaco no CLN desenvolvido. O ensaio de cinética de liberação in vitro comprovou a liberação prolongada de pelo menos 48h, que foi adequada ao modelo Peppas-Sahlin. A liofilização do sistema promoveu melhor estabilidade e permite a obtenção de formas farmacêuticas sólidas de uso oral.

IMAGEM 3: Número do registro: BR1020240067053, título: "CARREADORES LIPÍDICOS NANOESTRUTURADOS PARA ENCAPSULAMENTO DE NITRATO DE GÁLIO COMO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE", Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Depósito: 05/04/2024

#### Dados do Pedido

---

**Natureza Patente:** 10 - Patente de Invenção (PI)

**Título da Invenção ou Modelo de Utilidade (54):** CARREADORES LIPÍDICOS NANOESTRUTURADOS PARA ENCAPSULAMENTO DE NITRATO DE GÁLIO COMO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE

**Resumo:** A presente patente de invenção refere-se às formulações nanotecnológicas de liberação controlada à base de nitrato de gálio para o tratamento oral e tópico antileishmaniose. Esta formulação é um carreador lipídico nanoestruturado (CLN) à base de lipídeos sólidos de ácidos graxos de cadeia longa e lipídeos líquidos de ácidos graxos de cadeia média, contendo o nitrato de gálio em solução. O CLN desenvolvido contendo nitrato de gálio facilitou a entrega do nitrato de gálio através das membranas celulares de macrófagos infectados com o parasita, em comparação com uma simples solução do nitrato de gálio, apresentando baixa citotoxicidade em células saudáveis de fibroblastos. As nanoformulações aqui desenvolvidas foram caracterizadas quanto às suas características físico-químicas, apresentando tamanho de partículas entre 30 nm e 100 nm, distribuição estreita de tamanho. Através da espectrometria de absorção atômica por chama foi comprovado o encapsulamento do nitrato de gálio acima de 65% no CLN desenvolvido.

**Figura a publicar:** 1

IMAGEM 4: Artigo publicado. Ensaio de pré-formulação e desenvolvimento de carreador lipídico nanoestruturado visando a terapia antileishmaniose.



## Ensaio de pré-formulação e desenvolvimento de carreador lipídico nanoestruturado visando a terapia antileishmaniose

Samilly Gabrielly dos Santos Sales\*; Myla Lôbo de Souza\*\*; Maria Lavinya Arruda da Rocha\*\*\*; Dante Emanuel de Souza Silva\*\*\*\*; Larissa Pereira Alves\*\*\*\*; Pedro José Rolim Neto\*\*\*\*\*

\*Graduanda em ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco.

\*\*Pós-doutoranda do Programa de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco.

\*\*\*Mestranda em Inovação Terapêutica pela Universidade Federal de Pernambuco.

\*\*\*\*Doutoranda Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco.

\*\*\*\*\*Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco,

\*\*\*\*\*Lider do Grupo de Pesquisa Desenvolvimento Farmacotécnico-Industrial de Produtos Farmacêuticos no CNPq

\*Autor para correspondência e-mail: [samillysales2019@gmail.com](mailto:samillysales2019@gmail.com)

### Palavras-chave

Entrega De Fármacos  
Glucotime  
Nanocarreadores  
Planejamento Experimental

### Keywords

Drug Delivery  
Glucotime  
Nanocarriers  
Design Of Experiments

**Resumo:** As leishmanioses são doenças tropicais negligenciadas (DTNs), onde no Brasil o tratamento de primeira escolha é feito com o antimonialato de meglumina (AM), medicamento com diversos efeitos adversos. O objetivo do trabalho foi desenvolver carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN) contendo AM para o tratamento de leishmaniose. Foi realizado um estudo de pré-formulação, contendo avaliação do equilíbrio hidrófilo-lipófilo (EHL), triagem de lipídeos, estudos de compatibilidade e planejamento quali-quantitativo. Os CLN foram preparados pelo método de dupla emulsificação e avaliados quanto ao diâmetro de partícula, índice de polidispersão (Pdl), potencial zeta (PZ) e eficiência de encapsulação (EE). O CLN escolhido foi caracterizado por microscopia eletrônica de transmissão (MET), calorimetria exploratória diferencial (DSC), espectroscopia no infravermelho por transformada de fourier (FTIR) e difração de raios-X (DRX). Também foi testado in vitro para avaliar citotoxicidade em macrófagos Raw 264.7. Os resultados do estudo de pré-formulação indicaram a escolha do Miglyol®812 como lipídio líquido e o Altest® CSO 300 como o melhor tensoativo hidrofílico (EHL= 8,74). O CLN mais promissor do planejamento apresentou diâmetro médio de 29 nm, Pdl 0,251, PZ -6,76 e EE > 90%. Técnicas de caracterização das nanopartículas confirmaram a incorporação do AM no CLN e obtenção de uma matriz menos cristalina. O AM não apresentou citotoxicidade nos macrófagos, enquanto o CLN contendo o fármaco foi citotóxico acima de 19 µg/mL. Portanto, foi possível obter CLN com propriedades físico-químicas adequadas, alta eficiência de encapsulação e potencial para liberação prolongada do AM. Estudos para avaliar citotoxicidade em leishmanias serão conduzidos.