

RESSALVA

Atendendo solicitação do autor, o texto completo desta **Dissertação** será disponibilizado somente a partir de 16/12/2023.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas



Farmacocinética pré-clínica do praziquantel carreado por micropartículas inorgânicas

Eduardo Henrique Vivêncio

Orientadora: Prof^a Dr^a Rosângela Gonçalves Peccinini

Araraquara - SP

2022



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas



Farmacocinética pré-clínica do praziquantel carreado por micropartículas inorgânicas

Eduardo Henrique Vivêncio

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Prof^a Dr^a Rosângela Gonçalves Peccinini

Araraquara - SP

2022

V857f

Vivêncio, Eduardo Henrique.

Farmacocinética pré-clínica do praziquantel carregado por micropartículas inorgânicas / Eduardo Henrique Vivêncio. – Araraquara: [S.n.], 2022.

85 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista. "Júlio de Mesquita Filho". Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas. Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos.

Orientadora: Rosângela Gonçalves Peccinini.

1. Praziquantel. 2. Farmacocinética. 3. Hidróxidos duplos lamelares. 4. HPLC. I. Peccinini, Rosângela Gonçalves, orient. II. Título.

Diretoria do Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação - Faculdade de Ciências Farmacêuticas
UNESP - Campus de Araraquara

CAPE: 33004030078P6

Esta ficha não pode ser modificada

FOLHA DE APROVAÇÃO



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Araraquara



CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: Farmacocinética pré-clínica do praziquantel carregado por micropartículas inorgânicas

AUTOR: EDUARDO HENRIQUE VIVÊNCIO

ORIENTADORA: ROSANGELA GONCALVES PECCININI

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre em Ciências Farmacêuticas, área: Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos pela Comissão Examinadora:

Profa. Dra. ROSANGELA GONCALVES PECCININI (Participação Virtual)
Departamento de Farmacos e Medicamentos / Faculdade de Ciências Farmacêuticas UNESP Araraquara

Prof. Dr. PEDRO JOSÉ ROLIM NETO (Participação Virtual)
Departamento de Ciências Farmacêuticas / Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. MARLUS CHORILLI (Participação Virtual)
Departamento de Farmacos e Medicamentos / Faculdade de Ciências Farmacêuticas UNESP Araraquara

Araraquara, 16 de dezembro de 2021

DEDICATÓRIA

Poderia dedicar esse trabalho para várias pessoas que estiveram comigo todo esse tempo de mestrado, me apoiando e se disponibilizando de alguma forma para me proporcionar conforto e dedicação ao compromisso que firmei com a Unesp. Infelizmente, a vida não é como planejamos e as coisas podem tomar rumos inesperados e algumas vezes dolorosos. Por isso, dedico esse trabalho exclusivamente ao meu pai, Paulo Henrique Vivencio, que nos deixou nesse meio tempo, trazendo muita saudade e lembranças maravilhosas. Pai, eu te amo!

AGRADECIMENTOS

Agradeço à toda minha família pelo suporte que foi proporcionado nos momentos de maior dificuldade, em especial à minha mãe, pai e irmão, que mais estiveram presentes em todo esse tempo de pós graduação.

Agradeço à minha namorada, Rafaela Baldassari, também pós graduanda da FcFar e que me auxiliou em diversas fases do mestrado.

Agradeço à professora e orientadora Dra. Rosângela Gonçalves Peccinini, pessoa que mais me auxiliou nesse tempo de mestrado, sempre tentando me ajudar nas dificuldades e orientando da melhor forma para que mesmo longe da faculdade, pudesse formar um profissional capacitado, sua energia e vontade de ensinar sempre será exemplo para mim, muito obrigado! Espero que não se esqueça do seu aluno, Eduardo Socorro!!

Aos amigos que formei nesse tempo, Lucas Gomes, Willian Costa, Ricardo Benini, Lucas Barreto, Jonata Oliveira, Igor Gouvea e Evelin Martins. Vocês fazem parte da construção desse trabalho, muito obrigado pelo auxílio e aprendizado.

À Unesp pela estrutura proporcionada, UFPE pelos insumos fornecidos e também à CAPES pelo apoio financeiro.

RESUMO

O praziquantel (PZQ) é fármaco de escolha no tratamento da esquistossomose, porém, sua baixa solubilidade em água pode ser um problema nas administrações orais. O PZQ, ainda, sofre extenso metabolismo pré-sistêmico, o que leva à expectativa de que os níveis plasmáticos atingidos na administração oral apresentem alta variabilidade, com reflexos significativos sobre o desfecho clínico. Formulações com hidróxidos duplos lamelares (HDL) como excipientes funcionais em micropartículas inorgânicas têm sido desenvolvidas com a finalidade de melhorar o perfil de dissolução e a biodisponibilidade oral de fármacos. Neste estudo, o objetivo foi avaliar o impacto de uma nova formulação desenvolvida como sistema PZQ-HDL, pelo Laboratório de Tecnologia de Medicamentos da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), sobre o perfil farmacocinético do PZQ em ratos wistar. Foi desenvolvido e validado um método bioanalítico para a determinação de PZQ em plasma de ratos por HPLC/UV. O fármaco foi administrado em quatro grupos de animais: por via intravenosa (IFA, 20 mg/kg) e por via oral (IFA dispersão sem adjuvantes funcionais, suspensão oral comercial - SO e PZQ carregado por HDL; 200 mg/kg), com coleta seriada de sangue para a quantificação do PZQ no período de até 360 e 480 minutos, respectivamente. Não foram observados níveis quantificáveis de PZQ no grupo de que recebeu IFA dispersão pela via oral. Os parâmetros farmacocinéticos principais estimados para o grupo IV, PZQ-HDL e Suspensão comercial foram: K_{el} (min^{-1}) – 0,038, 0,006 e 0,005; $t_{1/2}$ (min) – 18,2, 115,50 e 136,6; ASC_0-t ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{min}$) – 329,99, 1278,50 e 522,7; $ASC_0-\text{inf}$ ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{min}$) – 379,6, 1346,74 e 585,4; Cl ($\text{mL}/\text{min}/\text{Kg}$) – 12,64, 52,69 e 52,7; V_d (mL/Kg) – 332,78, 8780,94 e 10537,1; MRT (min) – 28, 153,07 e 196,7. Observou-se que, a partir dos 10 minutos iniciais, o grupo que recebeu a formulação HDL apresentou concentrações plasmáticas de PZQ sempre superiores, demonstrando que o processo de absorção foi incrementado quando comparado com a administração da formulação SO. A biodisponibilidade oral ($F\%$) foi de 36,2 e 16,1 para HDL e SO, respectivamente. Este resultado nos permite inferir que as partículas inorgânicas aumentaram a quantidade de fármaco absorvida, o que representa êxito na proposta da formulação. Ensaio com outros modelos animais devem ser realizados para o avanço do desenvolvimento do produto farmacêutico com perspectivas promissoras.

Palavras Chave: praziquantel, farmacocinética, hidróxidos duplos lamelares, HPLC.

ABSTRACT

Praziquantel (PZQ) is the drug of choice in the treatment of schistosomiasis, however, its low water solubility can be limiting for its oral administration. PZQ also undergoes extensive pre-systemic metabolism, which leads to the expectation that the plasma levels reached after oral administration will show high variability, with significant effects on the clinical outcome. Formulations with lamellar double hydroxides (HDL) as functional excipients in inorganic microparticles have been developed with the aim of improving the dissolution profile and oral bioavailability of drugs. In this study, the objective was to evaluate the impact of a new formulation developed as a PZQ-HDL system, developed by the Medicinal Technology Laboratory of the Federal University of Pernambuco (UFPE), on the pharmacokinetic profile of PZQ in Wistar rats. A bioanalytical method for the determination of PZQ in rat plasma was developed and validated by HPLC/UV. The drug was administered in four groups of animals: intravenously (IFA, 20 mg/kg) and orally (IFA suspension without functional adjuvants, commercial oral suspension - SO and PZQ carried by HDL; 200 mg/kg), with serial blood collection for PZQ quantification within 360 and 480 minutes, respectively. No quantifiable levels of PZQ were observed in the group that received IFA suspension orally. The main pharmacokinetic parameters estimated for group IV, PZQ-HDL and commercial suspension were: K_{el} (min^{-1}) – 0.038, 0.006 and 0.005; $t_{1/2}$ (min) - 18.2, 115.50 and 136.6; AUC_{0-t} ($\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{min}$) - 329.99, 1278.50 and 522.7; $AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{min}$) - 379.6, 1346.74 and 585.4; Cl ($\text{mL}/\text{min}/\text{Kg}$) - 12.64, 52.69 and 52.7; V_d (mL/Kg) - 332.78, 8780.94 and 10537.1; MRT (min) - 28, 153.07 and 196.7. It was observed that, during the initial 10 minutes, the group that received the HDL formulation had always higher plasma concentrations of PZQ, demonstrating that the absorption process was increased when compared to the administration of the SO formulation. The oral bioavailability (%F) was 36.2 and 16.1 for HDL and SO, respectively. This result allows us to infer that the inorganic particles increased the amount of drug absorbed, which represents the success of the formulation proposed. Assays with other animal models should be carried out to advance the development of the pharmaceutical product with promising perspectives.

Keywords: praziquantel, pharmacokinetics, double lamellar hydroxides, HPLC

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ADME – Fenômenos farmacocinéticos: absorção, distribuição, metabolismo e excreção

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AS0- ∞ – Área sob a curva de zero extrapolado ao infinito

ASC0-t – Área sob a curva de zero ao último tempo quantificável

ASMC0- ∞ – Área sob o momento da curva de zero extrapolado ao infinito

ASMC0-t – Área sob o momento da curva de zero ao último tempo quantificável

CQA – Controle de qualidade alto

CQB – Controle de qualidade baixo

CQM – Controle de qualidade alto

DIC – Diclofenaco

F oral – Biodisponibilidade absoluta

FDA – Food drug administration

H – Hora

HPLC – High performance liquid chromatography

IFA – Insumo farmacêutico ativo

K_a – Constante de absorção

K_{el} – Constante de eliminação

kg – Quilograma

L – Litros

LAFEPE (Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco)

LIQ – Limite inferior de quantificação

LTM – Laboratório de Tecnologia de Medicamentos

MAT (tempos médios de residência, trânsito e absorção)

MIN – Minutos

MN – Nanômetros

PI – Padrão interno

Pka – constante de ionização

PZQ – Praziquantel

RBA – relative bioavailability (em português, biodisponibilidade relativa)

T1/2 – Meia vida de eliminação

T1/2a – Meia vida de absorção

UFPE – Universidade Federal de Pernambuco

VC – Volume de distribuição central

VS – Volume de distribuição

Vd_{area} – Volume de distribuição de pseudo-equilíbrio

Vd_{ss} – Volume de distribuição no estado de equilíbrio

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1 – Planejamento das coletas no dia do experimento.

Tabela 2 – Parâmetros farmacocinéticos e sua forma de obtenção.

Tabela 3 – Precisão e exatidão das curvas intradia e interdia do método bioanalítico (0,625 ug/mL, 2,5 ug/mL e 8 ug/mL, respectivamente).

Tabela 4 – Porcentagem da recuperação dos controles baixo, médio e alto (0,625 ug/mL, 2,5 ug/mL e 8 ug/mL, respectivamente).

Tabela 5 – Resultado do efeito residual, razão entre PZQ/DIC.

Tabela 6 – Precisão e exatidão das estabilidades realizadas na validação do método bioanalítico.

Tabela 7 – Parâmetros farmacocinéticos (Grupo IV n= 8; 20 mg/kg; grupo SO (n= 20; 200 mg/kg). Valores expressos como média

Tabela 8 – Parâmetros farmacocinéticos (Grupo IV n= 8; 20 mg/kg; grupo PZQ-HDL (n= 20; 200 mg/kg). Valores expressos como média

Tabela 9 – Concentrações plasmáticas versus tempo dos grupos PZQ-HDL (n= 20; 200 mg/kg) e SO (n= 20; 200 mg/kg). Valores expressos como mediana, média (IC95).

Tabela 10 – Parâmetros farmacocinéticos (Grupo PZQ-HDL n= 20; 200 mg/kg; grupo SO (n= 20; 200 mg/kg). Valores expressos como mediana, média (IC95)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura química e formas enantioméricas do Praziquantel.

Figura 2 – Cromatograma do PZQ e P.I na concentração de 100 ug/mL e 25 ug/mL respectivamente.

Figura 3 – Curva de calibração do método bioanalítico.

Figura 4 – Concentração plasmática em função do tempo – grupo intravenoso (n= 8; 20 mg/kg).

Figura 5 – Perfil farmacocinético do PZQ administrado em ratos wistar, por gavagem, da suspensão oral (n= 20; 200 mg/kg).

Figura 6 – Perfil farmacocinético do PZQ administrado em ratos wistar, por gavagem, da formulação PZQ-HDL (n= 20; 200 mg/kg).

Figura 7 – Perfil farmacocinético do PZQ administrado em ratos wistar, por gavagem, da formulação PZQ-HDL (n= 20; 200 mg/kg) e da suspensão oral comercial (SO).

Figura 8 - Comparação das formulações (IFA, Suspensão comercial e HDL), respectivamente.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1. Esquistossomose: a doença e o tratamento	18
2.2. Praziquantel: aspectos biofarmacêuticos, farmacológicos e toxicológicos	20
2.3. Farmacocinética e suas relações com a fase biofarmacêutica e os efeitos farmacológicos	26
3 OBJETIVOS	33
3.1 Objetivo geral.....	33
3.2 Objetivos específicos	33
4 MATERIAIS E MÉTODOS	34
4.1 Desenvolvimento e validação do método bioanalítico para a determinação do PZQ em amostras de plasma	37
4.2 Avaliação do perfil farmacocinético do PZQ em ratos Wistar	42
4.3 Análise estatística	49
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	50
5.1 Desenvolvimento e validação do método analítico	50
5.2 Avaliação do perfil farmacocinético do PZQ em ratos Wistar	56
6 CONCLUSÕES	72
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73
8 APÊNDICES.....	81
9 ANEXOS.....	85

1 INTRODUÇÃO

A esquistossomose é uma doença que acomete cerca de 78 países no mundo, cerca de 250 milhões de pessoas, além disso, quase o triplo dessa população vive juntamente em regiões de grande foco de contaminação. No Brasil estima-se que existam, em média cerca de 1,5 milhões de infectados. No estado de Alagoas e Minas Gerais ocorrem os maiores índices de contaminação pela doença, seguidos pelo estado de Pernambuco. Existem diversos fatores relacionados à prevalência da doença nessas regiões como, por exemplo, a precariedade na higiene pessoal e do saneamento básico além do hábito de uso recreacional de lagoas e represas (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). Ainda, a migração da população para regiões centrais, em busca de emprego e melhores condições de vida incrementa a disseminação nas grandes cidades.

O estado de Pernambuco vem se aprimorando no combate e na prevenção da doença através de estudos com base de dados estatísticos. O programa denominado SISPCE (Sistema de informação do Programa de Controle da Esquistossomose) e o programa Sanar (Plano para Redução e Eliminação das Doenças Negligenciadas no Estado de Pernambuco) realizam coleta de dados para as regiões de maior índice da doença e orienta as organizações de saúde para o seu combate (ARAÚJO SOARES et al., 2019).

Entre 2007 e 2015 o percentual de casos positivados de esquistossomose caíram de maneira significativa, visto que em 2007 era de 10,3% e 2015 houve uma regressão para 3%. Esse resultado mostra a importância desses programas na participação direta com a população afetada e busca imediata pelo tratamento, para que não ocorra disseminação de casos (ARAÚJO SOARES, 2019)

A esquistossomose, no homem, é causada por trematódeos do gênero *Schistosoma* cujos principais agentes etiológicos são as espécies *S. mansoni*, *S. haematobium* e *S. japonicum* (PORDEUS, 2008). O tratamento da esquistossomose consiste na redução ou diminuição da carga parasitária do hospedeiro, impedindo a evolução para as formas

graves da doença, além de minimizar a produção e a eliminação dos ovos para impedir a sua transmissão.

O primeiro fármaco empregado no tratamento da esquistossomose foi o tártaro emético (tartarato de antimônio e potássio), administrado por via endovenosa. Efeitos adversos como náuseas, vômitos, diarreia, anorexia, alterações cardíacas e hepáticas e distúrbios dermatológicos foram observados. Ainda, foram relatados episódios letais devidos à síncope cardíaca ou choque anafilático com a administração do fármaco (RATH et al., 2003). O dimercaptossuccinato de sódio e o di-(pirocatecol-2,4-dissulfonato) de sódio, conhecido como estibofeno, surgiram posteriormente como alternativas ao tratamento da esquistossomose, mas os inúmeros efeitos adversos, principalmente relacionados às discrasias sanguíneas, resultaram no abandono do uso terapêutico desses produtos. Na década de 60, produtos como o niridazol, hancantona, oxamniquina e metrifonato foram introduzidos no mercado. No entanto efeitos adversos como lesões hepáticas e renais e efeitos centrais levaram à inutilização desses produtos, com exceção da oxamniquina. Na década de 70 foram descobertos o amoscantato, o oltipraz e o praziquantel (MOURÃO, 2001; NOVAES; SOUZA; ARAÚJO, 1999).

O praziquantel (PZQ) e oxamniquina consistem o atual arsenal terapêutico anti-helmíntico disponível, com administração das doses de 50 mg/kg e 15 mg/kg em dose única, respectivamente (VITORINO et al., 2012).

A oxamniquina possui atividade somente contra *S. mansoni* e apresenta efeitos adversos centrais, efeitos mutagênicos e carcinogênicos (FERRARI et al., 2003; MOURÃO, 2001; SHAOHONG et al., 2006).

O PZQ é o fármaco de escolha no tratamento (KATZ & ALMEIDA 2003) e é efetivo contra todas as espécies de *Schistossomas* patogênicos ao homem (MATSUMOTO, 2002; GRYSEELS et al. 2006). Ainda, o fármaco é eficaz contra todos os estágios da infecção pelo *Schistossoma*, tanto na fase aguda como na fase crônica, que pode estar associada ao envolvimento hepatoesplênico (OLLIARO; DELGADO-ROMERO; KEISER, 2014).

No mercado há três apresentações do fármaco: Cestox® (Merck Sharp and Dohme; 150 mg), Cistid® (Merck Sharp and Dohme; 500 mg) e

Praziquantel - Farmanguinhos (Fiocruz- Laboratório Farmacêutico Federal Farmanguinhos, Laboratório Oficial do Ministério da Saúde; 600 mg). A dose usual para adultos é de 50 mg/kg via oral, um ou duas vezes ao dia e, para crianças, 60mg/kg. (MALHADO et al., 2016).

A literatura mostra associações do PZQ com a cimetidina e o omeprazol, tornando mais lento o metabolismo do fármaco com consequente aumento da concentração plasmática e efeito sinérgico (DIEKMANN et al. 1989). O mesmo efeito sobre o metabolismo do praziquantel foi observado quando administrado concomitantemente ao cetoconazol e miconazol (DIEKMANN et al. 1989).

Existem alguns problemas relacionados ao PZQ, como o fato de que o fármaco não é capaz de agir sobre os ovos nem as formas jovens do *Schistosoma mansoni* e, assim, inepto para a eliminação total do parasita do organismo. Outro problema relevante recentemente relatado é o surgimento de casos de resistência de algumas cepas de *Schistosomas*.

Ainda, a natureza estrutural do fármaco permite a existência de enantiômeros e os medicamentos disponíveis no mercado consistem de misturas racêmicas (NOVAES et al., 1999). O estereoisômero R apresenta efeito contra a esquistossomose, já o isômero S é inativo, sendo que a mistura racêmica apresenta gosto extremamente amargo, o que representa um problema na administração oral do fármaco. A separação dos estereoisômeros não é realizada em decorrência do impacto do processo sobre o custo do produto final; os comprimidos são grandes e de difícil deglutição, principalmente para crianças, significativamente afetadas pela doença (PIMENTA, 2018).

O PZQ sofre extenso metabolismo de primeira passagem hepática e apresenta baixa biodisponibilidade oral, trazendo expectativa de alta variabilidade nas concentrações plasmáticas quando o fármaco é administrado por esta via. O fármaco apresenta baixa solubilidade e alta permeabilidade, características de classe II, segundo o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB). A baixa solubilidade em água pode ser um problema nas administrações orais de medicamentos, se houver significativa influência sobre o processo de absorção, com a obtenção de níveis plasmáticos insuficientes para o efeito terapêutico pleno.

Uma das estratégias que permite otimizar a dissolução e aumentar a biodisponibilidade oral é a utilização de sistemas contendo hidróxidos duplos lamelares (HDL) como excipientes funcionais em micropartículas inorgânicas. O Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos (LTM) do Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), tem trabalhado com o desenvolvimento de novas formulações utilizando HDL, por exemplo, para a terapia anti-HIV. (VIEIRA, 2011)

Considerando a expectativa de melhorar o perfil de absorção do PZQ, este trabalho teve a finalidade de avaliar a farmacocinética do fármaco veiculado por micropartícula inorgânica (PZQ-HDL), e comparar com a farmacocinética do ativo livre disperso em água (IFA) e com uma formulação na forma de suspensão, disponível no mercado. Para realizar este estudo de farmacocinética, foi desenvolvido e validado um método analítico para a determinação de PZQ em plasma de ratos por HPLC.

O método analítico desenvolvido e validado no presente estudo pode ser utilizado em outros estudos de farmacocinética do PZQ neste modelo animal ou em outros modelos, ou matrizes biológicas, com as devidas adaptações.

A informação obtida neste trabalho, ainda, tem como objetivo, fundamentar a continuidade do desenvolvimento desta nova formulação de PZQ e o planejamento de futuros ensaios pré-clínicos e clínicos, com base nos parâmetros farmacocinéticos obtidos no modelo animal deste estudo extrapolados a outros modelos animais.

6 CONCLUSÕES

- O método bioanalítico desenvolvido e validado apresentou limites de confiança adequados para sua aplicação nos estudos em farmacocinética
- O PZQ apresentou absorção pobre pela via oral quando administrado em formulações sem adjuvantes, que favoreçam a sua dispersão em água.
- O PZQ apresentou CI elevado e meia vida curta em ratos Wistar e o volume de distribuição, neste modelo animal, mostrou tendência de acúmulo extravascular do fármaco.
- A biodisponibilidade oral do PZQ, quando carregado por partículas inorgânicas foi significativamente incrementada (em cerca de 2 vezes) , mostrando que esta abordagem é promissora para o desenvolvimento de uma nova formulação para uso terapêutico.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BJORNSSON, T. D. Practical uses of individual pharmacokinetic parameters in drug development and clinical practice: examples and simulations. **European journal of drug metabolism and pharmacokinetics**, v. 22, n. 1, p. 1-14, 1997.

BOTROS, Sanaa et al. Comparative efficacy and bioavailability of different praziquantel brands. **Experimental parasitology**, v. 127, n. 2, p. 515-521, 2011.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Farmacopeia Brasileira**, v 1. 6ª Ed. Brasília, 2019. 445p.

CASTRO, N., et al. Bioavailability of praziquantel increases with concomitant administration of food. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 44, n. 10, p. 2903- 2904, 2000.

CATANHEDE, S.P.D.; Ferreira, A.P. Mattos, I.E. Schistosomiasis mansoni in Maranhão State, Brazil, 1997-2003. **Cad. Saúde Pública**, v. 27, n. 4, p. 881-816, 2011

CIOLI, Donato et al. Schistosomiasis control: praziquantel forever? **Molecular and biochemical parasitology**, v. 195, n. 1, p. 23-29, 2014.

CRUZ, F. O. et al. Isoblograma E Índice De Combinação. 2010. CRUZ, F. O. **Farmanguinhos praziquantel**. p. 1–8, 2016.

CUGOVČAN, Martina et al. Biopharmaceutical characterization of praziquantel cocrystals and cyclodextrin complexes prepared by grinding. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 137, p. 42-53, 2017.

DA PAIXÃO SIQUEIRA, Lidiany et al. Schistosomiasis: Drugs used and treatment strategies. **Acta tropica**, v. 176, p. 179-187, 2017.

DAVANÇO, Marcelo Gomes. **Farmacocinética do Benznidazol administrado em coelhos na forma de comprimidos de liberação imediata e comprimidos de liberação prolongada**. 2015. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP, 2015.

DE ARAÚJO SOARES, Danielly et al. Avaliação epidemiológica da esquistossomose no estado de Pernambuco através de um modelo de regressão beta. **Arquivos de Ciências da Saúde**, v. 26, n. 2, p. 116-120, 2019.

DELUCIA, R. et al. **Farmacologia Integrada**: uso racional de medicamentos. 5. ed. São Paulo: Clube dos Autores, 2014.

DIEHL, Karl-Heinz et al. A good practice guide to the administration of substances and removal of blood, including routes and volumes. **Journal of Applied Toxicology: An International Journal**, v. 21, n. 1, p. 15-23, 2001.

DIEKMANN, H.W.; SCHNEIDEREIT, M.; OVERBOSCH, D. Inhibitory effects of cimetidine, ketoconazole and miconazole on the metabolism of praziquantel. **Acta Leiden**. v. 57, p. 217-228, 1989.

EMARA, L. H., BADR, R. M.; ELBARY, A. A. Improving the dissolution and bioavailability of nifedipina using solid dispersions and solubilizers. **Drug Dev. Ind. Pharm.** v. 28, n. 7, p. 795-807, 2002.

FAN, J.; DE LANNOY, I.A. Pharmacokinetics. **Biochem Pharmacol** v. 87, n. 1, p. 93- 120, 2014.

FDA, U. S. et al. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research and Center for Veterinary Medicine. **Bioanalytical method validation guidance for industry**. Rockville, MD: FDA, 2018.

FDA, U. S. et al. Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation. Rockville: U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER), **Center for Veterinary Medicine (CVM)**. p.25, 2001.

FEDERICO, Marília Pinto et al. Noções sobre parâmetros farmacocinéticos/farmacodinâmicos e sua utilização na prática médica. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 15, n. 3, p. 201-205, 2017.

FERENCZ, Z. et al. Optimisation of the synthesis parameters of mechanochemically prepared CaAl-layered double hydroxide. **Applied Clay Science**, v. 112-113, p. 94-99, 2015.

FERRARI, M. L. A.; COELHO, P. M. Z.; ANTUNES, C. M. F.; TAVARES, C. A. P.; CUNHA, A. S. Efficacy of oxamniquine and praziquantel in the treatment of *Schistosoma mansoni* infection: a controlled trial. **Bull. World Health Org.**, v. 81, n. 3, p. 190-195, 2003.

FREZZA, T. F. **Ação de Cordiaverbenacea sobre *Schistosoma mansoni***. 2012. Tese (Doutorado em Biologia, área de Parasitologia) - Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2012.

GALLO NETO, Milton. **Modelagem farmacocinética e análise de sistemas lineares para a predição da concentração de medicamentos no corpo humano**. 2012. Tese (Doutorado). Universidade de São Paulo.

GRYSEELS, Bruno et al. Human schistosomiasis. **The Lancet**, v. 368, n. 9541, p. 1106-1118, 2006.

HUGHES, J. P. et al. Principles of Early Drug Discovery. **Br J Pharmacol**, v. 162, n. 6, p. 1239-1249, 2011

HUISINGA, W.; TELGMANN, R.; WULKOW, M. The virtual laboratory approach to pharmacokinetics: design principles and concepts. **Drug Discov Today**.2006 Set;11(17-18):800-5.

KATZ, Naftale; ALMEIDA, Karina. Esquistossomose, xistosa, barrigad'água. **Ciência e Cultura**, v. 55, n. 1, p. 38-43, 2003.

KHANNA, I. Drug discovery in pharmaceutical industry: productivity challenges and trends. **Drug Discov Today**, v. 17, n. 19-20, p. 1088-1102, 2012

LARA, P. F. Modelos farmacocinéticos. In: DeLUCIA, R.; OLIVEIRA-FILHO, R. M. Farmacologia integrada. 2ª ed., Rio de Janeiro: **Revinter**, p. 81-90, 2004.

LIMA, A. C. **Obtenção e caracterização de dispersões sólidas de praziquantel**. 83 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2006.

LINDENBERG, Marc; KOPP, Sabine; DRESSMAN, Jennifer B. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 58, n. 2, p. 265-278, 2004.

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

MANDOUR, Mohammed El M. et al. Pharmacokinetics of praziquantel in healthy volunteers and patients with schistosomiasis. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 84, n. 3, p. 389-393, 1990.

MATSUMOTO, J. Adverse effects of praziquantel treatment of *Schistosoma japonicum* infection: involvement of host anaphylactic reactions induced by parasite antigen release. **Int J Parasitol**. v. 32, n. 4, p. 461-71, 2002.

MATTOS, Ana Paula Felix de Lima et al. **Proposta de estudo de degradação forçada e desenvolvimento de método indicativo de estabilidade para o insumo farmacêutico ativo praziquantel e produto acabado**. 2017. 49 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização) - Instituto de Tecnologia em Fármacos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2017.

MENG, Z. et al. Novel synthesis of layered double hydroxides (LDHs) from zinc hydroxide. **Applied Surface Science**, v. 396, p. 799-803, 2017.

MOURÃO, S. C. **Preparação e caracterização de lipossomas contendo praziquantel**. 124f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2001.

NEERVANNAN, Seshadri. Preclinical formulations for discovery and toxicology: physicochemical challenges. **Expert opinion on drug metabolism & toxicology**, v. 2, n. 5, p. 715-731, 2006.

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

NOVAES, Maria Rita Carvalho Garbi; SOUZA, João Pedro de; ARAÚJO, Hugo Clemente de. Síntese do anti-helmíntico praziquantel, a partir da glicina. **Química Nova**, v. 22, n. 1, p. 05-10, 1999.

OGA, S. **Fundamentos de Toxicologia**. São Paulo: Atheneu, 2003

OLLIARO, P.; DELGADO-ROMERO, P.; KEISER, J. The little we know about the pharmacokinetics and pharmacodynamics of praziquantel (racemate and R-enantiomer). **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 69, n. 4, p. 863–870, 2014.

PAGANO, C.; MARMOTTINI, F.; NOCCHETTI, M.; RAMELLA, D.; PERIOLI, L. Effects of different milling techniques on the layered double hydroxides final properties. **Applied Clay Science**. n. 151, p. 124-133, 2018.

PETROVA, E. Innovation in the Pharmaceutical Industry: The Process of Drug Discovery and Development. In DING, M. et al. (eds.), **Innovation and Marketing in the Pharmaceutical Industry**. New York: Springer, 2014. p. 19-81. (International Series in Quantitative Marketing).

PIMENTA, Daniel. et al. **Controle e tratamento da esquistossomose no Brasil. Estudo de caso-praziquantel**. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação). Faculdade de Engenharia Química, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, 2018.

PORDEUS, L.C. et al. A ocorrência das formas aguda e cônica da esquistossomose mansônica no Brasil no período de 1997 a 2006: uma revisão de literatura. **Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília**, v. 17, n. 3, p. 163-175, jul-set 2008.

QIAN, Chunyan; GONG, Fang. Praziquantel for schistosomiasis inpregnancy. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 16, n. 5, p. 525-526, 2016.

QUEIROZ, R. F. G. E. **Desenvolvimento e padronização de novas metodologias aplicadas ao diagnóstico e monitoração de cura da**

esquistossomose mansonii na fase inicial (aguda) e crônica. 2012. Tese (Doutorado em Ciências na área de Doenças Infecciosas e Parasitárias)-Centro de Pesquisa René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz, Belo Horizonte, 2012.

RATH, Susanne et al. Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte. **Química Nova**, v. 26, n. 4, p. 550-555, 2003.

RIBEIRO DA SILVA, V. B. et al. Medicinal chemistry of antischistosomal drugs: Praziquantel and oxfamiquine. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v.25, p. 3259-3277, 2017

RUIZ-GARCIA, A. et al. Pharmacokinetics in drug discovery. **J Pharma Sci**, v. 97, n. 8, p. 654-90, Mar. 2007.

SANTOS, Silvia RCJ et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic correlation for meropenem applied to a burn child using a bioanalytical liquid chromatographic method. **Revista Portuguesa de Farmacoterapia**, v. 3, n. 4, p. 4-12, 2011.

SCHOENWALD, R. D. **Pharmacokinetics in Drug Discovery and Development**. New York: CRC Press, 2002. p. 57-71

SETHIA, S.; SQUILLANTE, E. Solid dispersions: revival with greater possibilities and applications in oral drug delivery. *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* v. 20, n. 2&3, p. 215-247, 2003

SHAOHONG, L.; KUMAGAI, T.; QINGHUA, A.; XIAOLAN, Y.; OHMAE, H.; YABU, Y.; SIWEN, L.; LIYONG, W.; MARUYAMA, H.; OHTA, N. Evaluation of the antihelmintic effects of artesunate against experimental *Schistosoma mansonii* infection in mice using different treatment protocols. **Parasitol. Int.**, v. 55, p. 63-68, 2006.

SILVA, L. I. M. M. et al. O cuidado farmacêutico em pediatria. **Rev. Saúde Criança e Adolesc.**, v. 3, n.1, p. 66-69, jan./jun. 2011. Disponível em: <http://www.hias.ce.gov.br/phocadownload/S44_O_CUIDADO_FARMACEUTICO_EM_PEDIATRIA_2.pdf>. Acesso 08 out. 2020.

SIPOS, P.; PÁLINKÓ, I. As-prepared and intercalated layered double hydroxides of the hydrocalumite type as efficient catalysts in various reactions. **Catalysis Today**, v. 306, p. 32-41, 2016.

STORPIRTIS, S.; GONÇALVES, J.E.; CHIANN, C.; GAI, M.N. **Biofarmacotécnica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. 321 p.

SUN, Qian et al. The cytotoxicity study of praziquantel enantiomers. **Drug design, development and therapy**, v. 10, p. 2061, 2016.

TANG, S.; CHEN, L.; GUO, Z.; HU, X.; HE, J.; WANG, G.; ZHAO, T.; XIAO, X. Pharmacokinetics of a new ivermectin/praziquantel oil suspension after intramuscular administration in pigs. **Veterinary Parasitology**, v. 185, p. 229–235, 2012.

TANG, S.; CHEN, L.; QIAN, M.; HAO, L.; XIAO, X. Pharmacokinetics of a new ivermectin/praziquantel suspension after intramuscular administration in sheep. **Veterinary Parasitology**, v. 221, p. 54–58, 2016.

TIAN, D.Y. et al. Synthesis of methotrexatum intercalated layered double hydroxides by different methods: Biodegradation process and bioassay explore. **Applied Clay Science**, v. 118, p. 87-98, 2015.

TOUTAIN, Pierre-Louis; BOUSQUET-MÉLOU, Alain. Bioavailability and its assessment. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, v. 27, n. 6, p. 455-466. 2004.

TOUTAIN, Pierre-Louis; BOUSQUET-MÉLOU, Alain. Plasma clearance. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, v. 27, n. 6, 2004, p. 415-425.

TOUTAIN, Pierre-Louis; BOUSQUET-MÉLOU, Alain. Plasma terminal half-life. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, v. 27, n. 6, 2004, p. 427-439.

TOUTAIN, Pierre-Louis; BOUSQUET-MÉLOU, Alain. Volumes of distribution. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, v. 27, n. 6, p. 441- 453, 2004.

TOZER, T. M.; ROWLAND, M. **Introdução a farmacocinética e farmacodinâmica**: as bases quantitativas da terapia farmacológica. Porto Alegre: Artmed, 2009. 336 p

VIEIRA, A. C. C. **Obtenção e caracterização de complexo de inclusão e sistema multicomponentes no incremento da solubilidade do efavirenz na terapia anti-HIV**. Dissertação (Mestrado em Inovação Terapêutica) – UFPE, Recife, 2011

VITORINO, Rodrigo Roger et al. Esquistossomose mansônica: diagnóstico, tratamento, epidemiologia, profilaxia e controle. **Rev Soc Bras Clin Med**, v. 10, n. 1, 2012, p. 39-45.

WINTER ME, Ambrose PJ. Vancomycin. In WINTER, M.E. **Basic clinical Pharmacokinetics**. Philadelphia: Lippicortt, 2004, 45-76.

WINTER, M. E. **Farmacocinética Clínica Básica**. 1^a ed. S. Paulo: Pharmabooks Editora. 2012, p. 525.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. Elimination of neglected diseases and other poverty related infections. The 49th Directing Council at the 61st Session of The Regional Committee. Provisional Agenda Item 4.5. **World Health Organization**, Geneva, Switzerland, 2009.

ZDESENKO, Grace; MUTAPI, Francisca. Drug metabolism and pharmacokinetics of praziquantel: A review of variable drug exposure during schistosomiasis treatment in human hosts and experimental models. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 14, n. 9, p. e0008649, 2020.

ZHENG, Y. et al. Development of chiral praziquantel analogues as potential drug candidates with activity to juvenile *Schistosoma japonicum*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 24, p. 4223-4226, 2014.

