



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIENCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS FARMACEUTICAS

OTIMIZAÇÃO DE DISPERSÕES SÓLIDAS DE TERCEIRA GERAÇÃO
CONTENDO PRAZQUANTEL ATRAVÉS DE PLANEJAMENTO EXPERIMENTAL
COMO ESTRATÉGIA DE INCREMENTO DE SOLUBILIDADE

BRUNA CRISTIANE SOUZA FRANÇA

RECIFE-PE

2024

BRUNA CRISTIANE SOUZA FRANÇA

**OTIMIZAÇÃO DE DISPERSÕES SÓLIDAS DE TERCEIRA GERAÇÃO
CONTENDO PRAZIQUANTEL ATRAVÉS DE PLANEJAMENTO EXPERIMENTAL
COMO ESTRATÉGIA DE INCREMENTO DE SOLUBILIDADE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Pedro José Rolim Neto

Coorientador: MSc. Demis Ferreira de Melo

RECIFE-PE

2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

França, Bruna Cristiane Souza.

Otimização de dispersões sólidas de terceira geração contendo praziquantel através de planejamento experimental como estratégia de incremento de solubilidade / Bruna Cristiane Souza França. - Recife, 2024.

50 p. : il., tab.

Orientador(a): Pedro José Rolim Neto

Coorientador(a): Demis Ferreira de Melo

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2024.

1. Esquistossomose. 2. Planejamento experimental. 3. Polímeros de terceira geração. 4. Incremento de solubilidade. 5. Quality by design. I. Rolim Neto, Pedro José. (Orientação). II. Melo, Demis Ferreira de. (Coorientação). IV. Título.

500 CDD (22.ed.)

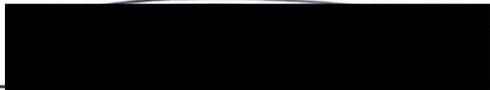


UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

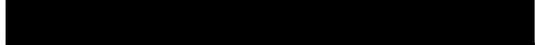


Aprovada em: 26/03/2024.

BANCA EXAMINADORA


Prof. Dr. Pedro José Rolim Neto
(Presidente e Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco


Ma. Laysa Creusa Paes Barreto Barros Silva
(Examinadora)
Universidade Federal de Pernambuco


Ma. Natália Millena da Silva
(Examinadora)
Universidade Federal de Pernambuco


Dr. José Lourenço de Freitas Neto
(Suplente)
Universidade Federal de Pernambuco

Ao meu avô Tota (in memoriam) e a Peta (in memoriam), minhas estrelinhas protetoras

AGRADECIMENTOS

Ao meu avô, Aristóteles Alves de Souza (*in memorian*), que sempre acreditou em mim e sempre me incentivou enquanto estava comigo nesse mundo. Que conversava comigo e estimulava toda minha curiosidade e vontade de desbravar esse mundo. Vô, esse aqui é só o primeiro passo, ta? Ainda vou chegar em todos os lugares que o senhor conversava comigo.

A minha mãe, que sempre me deu todo o apoio, amor e cuidado. Obrigada por sempre acreditar nas minhas loucuras e novas ideias, abraçar comigo meus projetos e me incentivar a me desafiar a ir atrás de novos desafios e horizontes. Te amo!

Ao meu pai, que sempre tentou me ajudar com atitudes, cuidado e sempre tentava achar um chaveirinho ou algo do tipo escrito “Farmácia” quando ia para os lugares e comprava para mim. Filha de vocês agora vai ser farmacêutica.

A Maria, ou Ia, que me criou desde os 6 meses, não deixou a doida que me dava pipoca de jantar aos 4 meses cuidar de mim por muito tempo. Sua “filha” agora é oficialmente “médica”, como tu gosta de dizer, aquele tempo todo de estudo que tu me via no quarto resultou nisso aqui. Sempre cuidando de mim, me dando chazinhos e me contando todas as fofocas da vizinhança.

Ao Prof. Dr. Pedro José Rolim Neto, que aceitou a menina de calça rosa lá em 2021 que foi reclamar que TF estava com muito relatório e que falou sobre vários assuntos de inovação na primeira aula da cadeira. Senhor abriu as portas da pesquisa para mim, me direcionando para a equipe do Melão e depois pra ADF, descobri nesse laboratório o possível rumo que quero tomar para minha vida. Obrigada por todo o direcionamento e conversas, prometo trazer mais pesquisas inovadoras que eu li na internet, mas que possam ser aplicadas na prática. Obrigada, principalmente, pela oportunidade de fazer parte dessa grande família que é o LTM.

Ao meu coorientador, Demis, que desde o primeiro momento me ajudou em tudo que precisava nas pesquisas e com vários conselhos sobre a vida acadêmica e saúde mental em momentos de surto kkkk. Melhor co-orientador que eu poderia ter.

Aos meus chefinhos do melão, Lucas, Aline e Camila que me acolheram no laboratório assim que eu cheguei, com muitos dias catando Melão, triturando melão e fazendo extração, ficando com jaleco verde e com gosto de melão na boca.

Aos meus companheiros de laboratório, Bruna (B2), Lavinya, Emerson, Myla, Larissa, Joa, Natália e Laysa (da equipe ADF que também foram da minha banca), Lourenço (que sempre me ajudava a fazer o dissolutor pegar).

A Peta (*in memorian*) e Maria Luna, meus pets do coração. Peta que dormia no meu lado durante as aulas do período remoto, que me fazia companhia em todas as tardes enquanto eu estava estudando e me deixava dar abraços apertadinhos enquanto estava ansiosa por causa de alguma prova. Maria Luna que me acorda com “lambeijos e mordeixon”, que me espera na porta de casa para “dar o buchinho” quando eu chego em casa da faculdade e que ajuda a desopilar.

Aos meus amigos que me acompanharam nessa jornada, que compartilharam os surtos da graduação comigo, que ficaram felizes com minhas conquistas e cresceram junto comigo. Obrigada por tudo!

A todos os professores que fizeram parte do meu processo de formação.

You must always have faith in people. And most importantly, you must always have faith in yourself.
- Elle Woods, no filme *Legalmente loira* (2001)

RESUMO

Esquistossomose é uma doença causada por helmintos, estando distribuída em mais de 75 países, com predominância em regiões economicamente desfavorecidas. O praziquantel (PZQ) é o fármaco de indicação para tratamento e prevenção dessa parasitose tanto pelo Ministério da Saúde quanto por protocolos internacionais. A resistência a esse fármaco já relatados indicam possível associação com dose necessária para efeito terapêutico, precisando ser superior devido à baixa solubilidade em água, afetando biodisponibilidade. O objetivo do trabalho foi, através do uso de ferramentas de incremento de solubilidade com base na aplicação de Design de Experimentos (DOE), obter de dispersões sólida (DS) com polímeros de 3ª geração (Soluplus® e Pluronic® F-127), que estão relacionadas a melhora da biodisponibilidade, deixá-lo menos propenso ao desenvolvimento de resistência e redução de efeitos colaterais. DS foram obtidas a partir da variação de polímeros, proporção entre o PZQ e eles (1:1, 1:3 e 3:1) e na metodologia utilizada na obtenção (malaxagem e evaporação), após isso os critérios avaliados foram índice de cristalinidade (IC), solubilidade e área sob a curva (ASC). Polímero, proporção e método foram os níveis utilizados no delineamento do planejamento fatorial multinível enquanto IC, solubilidade e ASC foram as respostas, sendo avaliados significância da metodologia e dos resultados foi avaliada através da ANOVA, seguido da otimização, sendo o critério de escolha o índice de desejabilidade para selecionar as 5 melhores DSs. O planejamento fatorial multinível baseado no DOE resultou em 12 amostras para teste, que tiveram resultado de IC entre 0 e 65,22%, solubilidade entre 153,16 e 1002,58 ug/mL e ASC entre 0 e 7346. A otimização dos resultados, a partir da análise ANOVA, indicam que o método do índice de cristalinidade e de ASC apresentou significância entre as amostras, demonstrados pelos valores de F e p 50,37 e 0,02 e 31,08 e 0,032, respectivamente, e apresentando também da complexidade do método através do R²(ajustado), com 97,58% e 96,1%, respectivamente. As variáveis proporção e metodologia foram as que apresentaram significância em comum com os dois modelos, com valores de p 0,005 e 0,035 para IC e 0,046 e 0,029 para ASC. A nível de área sob a curva foi observado também significância nos fatores polímero (p=0,008) e na interação polímero*método (p=0,16). Resposta solubilidade não apresentou significância estatística para método nem para fatores. A partir da otimização do planejamento experimental foi estabelecido as 5 melhores amostras com base nos valores de desejabilidade, sendo a dispersão PZQ:Pluronic® F-127, na proporção 1:3 obtido por malaxagem a que teve a desejabilidade mais alta, de 0,530540. Ela apresentou melhora de 16% da liberação, em relação ao PZQ isolado, em 120 min de dissolução, além de aumento de 1,89 vezes na ASC. Resultado obtido mostra possibilidade promissora e fácil de obtenção de formas farmacêuticas de PZQ mais solúveis e que necessitem de menores doses.

Palavras-chave: Esquistossomose; Soluplus; Pluronic; Planejamento fatorial multinível.

ABSTRACT

Schistosomiasis is a disease caused by helminths and is distributed in more than 75 countries, predominantly in poor regions. Praziquantel (PZQ) is the drug indicated for the treatment and prevention of this parasitosis by both the Ministry of Health and international protocols. Resistance to this drug, which has already been reported, indicates a possible association with the dose required for therapeutic effect, which needs to be higher due to its low solubility in water, affecting bioavailability. The aim of this study was, by solubility enhancement tools based on the application of Design of Experiments (DOE), to obtain solid dispersions (DS) with 3rd generation polymers (Soluplus® and Pluronic® F-127), which are related to improving bioavailability, making it less prone to developing resistance and reducing side effects. DS were obtained by varying the polymers, the ratio between PZQ and them (1:1, 1:3 and 3:1) and the method used to obtain them (malaxation and evaporation), after which the criteria evaluated were crystallinity index (CI), solubility and area under the curve (ASC). Polymer, proportion and method were the levels used in the multilevel factorial design, while CI, solubility and ASC were the responses, and the significance of the methodology and results was assessed using ANOVA, followed by optimization, with the desirability index being the criterion for selecting the 5 best DSs. The multilevel factorial design based on DOE resulted in 12 test samples, which had CI results between 0 and 65.22%, solubility between 153.16 and 1002.58 ug/mL and ASC between 0 and 7346. The optimization of the results, based on the ANOVA analysis, indicates that the crystallinity index method and the ASC showed significance between the samples, demonstrated by the F and p values of 50.37 and 0.02 and 31.08 and 0.032, respectively, and also showing the complexity of the method through the R²(adjusted), with 97.58% and 96.1%, respectively. The proportion and methodology variables were the most significant in the two models, with p-values of 0.005 and 0.035 for CI and 0.046 and 0.029 for ASC. The area under the curve was also significant for the polymer factors (p=0.008) and the polymer*method interaction (p=0.16). The solubility response was not statistically significant for either the method or the factors. Based on the optimization of the experimental design, the 5 best samples were established based on the desirability values, with the PZQ:Pluronic® F-127 dispersion, in the 1:3 ratio obtained by malaxing, having the highest desirability of 0.530540. It showed a 16% improvement in release compared to PZQ alone in 120 min of dissolution, as well as a 1.89-fold increase in ASC. The result shows a promising and easy way of obtaining more soluble pharmaceutical forms of PZQ that require lower doses.

Keywords: Schistosomiasis; Soluplus; Pluronic; Multilevel factorial design.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Materiais utilizados	23
Tabela 2. Fatores e níveis para o planejamento fatorial multiníveis	24
Tabela 3. Amostras obtidas a partir da combinação de níveis	24
Tabela 4. Resultados de IC, Solubilidade e ASC	28
Tabela 5. ANOVA – Índice de Cristalinidade	31
Tabela 6. Ajuste de modelo (IC)	31
Tabela 7. ANOVA – Solubilidade	32
Tabela 8. Ajuste de modelo (Solubilidade)	32
Tabela 9. ANOVA – ASC	33
Tabela 10. Ajuste de modelo (ASC)	33
Tabela 11. 5 melhores formulações que apresentavam a melhor solubilidade	35

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Áreas endêmicas de esquistossomose no mundo, segundo a OMS	17
Figura 2. Áreas endêmicas de esquistossomose no Brasil	17
Figura 3. Estrutura química do praziquantel	18
Figura 4. Organizações possíveis de um sistema de dispersões sólidas	20
Figura 5. Estrutura química do Soluplus	23
Figura 6. Fluxograma de obtenção de dispersões sólidas	28
Figura 7. Dispersões sólidas desenvolvidas com base no planejamento fatorial multinível ..	30
Figura 8. Configuração core-shell do copolímero	32
Figura 9. Gráfico de Pareto para resposta IC	34
Figura 10. Gráfico de Pareto para resposta Solubilidade	36
Figura 11. Gráfico de Pareto para resposta ASC	37
Figura 10. Otimização via função desejabilidade	39

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. OBJETIVOS	15
2.1 OBJETIVO GERAL	15
2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	15
3. REFERENCIAL TEORICO	16
3.1 – ESQUISTOSSOMOSE	16
3.2 – PRAZQUANTEL	18
3.3 – ESTRATÉGIAS DE INCREMENTO DE SOLUBILIDADE	19
3.4 – DISPERSÕES SÓLIDAS	19
3.4.1 – 3ª geração de dispersões sólidas (polímeros tensoativos)	22
3.5 – FERRAMENTAS ESTATÍSTICAS DE OTIMIZAÇÃO	23
4. MATERIAIS E MÉTODOS	26
4.1 – MATERIAIS	26
4.2 – MÉTODOS	26
4.2.1 – Planejamento experimental	26
4.2.2 – Obtenção das dispersões sólidas	27
4.2.3 – Índice de cristalinidade	28
4.2.4 – Ensaio de solubilidade em equilíbrio	29
4.2.5 – Ensaio de dissolução <i>in vitro</i> em condições <i>non-sink</i>	29
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
6. CONCLUSÃO	42
7. PERSPECTIVAS	43
8. REFERÊNCIAS	44
9. APÊNDICE	49

1. INTRODUÇÃO

A esquistossomose é provocada por variadas espécies do gênero *Schistosoma*, sendo os mais associados a doença o *S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi*, *S. guineenses* e *S. haematobium*. Os quadros gerados por esse parasita são variáveis, podendo ir desde uma sintomatologia leve, como a presença de dermatite (dermatite cercariana) e febre, dor de cabeça e fraqueza, até a um quadro mais grave com hemorragia intestinal, hepato e esplenomegalia e quadros neurológicos graves (Brasil, 2014).

A incidência dessa doença é mundial, a qual é reportado em mais de 75 países, cuja epidemiologia está associada principalmente a populações menos favorecidas, que vivem em área deficitárias de infraestrutura e saneamento básico e um baixo nível de informação e ensino. Segundo o Boletim Epidemiológico nº20 disponibilizado em março de 2022 pelo Ministério da Saúde, no intervalo entre 2015 e 2019, foram reportadas mais de 2.500 mortes, onde 2016 a 2018 foram os anos que tiveram maior índice devido à redução no investimento no tratamento da doença. Tanto a profilaxia quanto o tratamento de doentes têm como sua droga principal o praziquantel, sendo adotado em protocolos nacionais e internacionais (WHO, 2023).

Entretanto, devido a características físico-químicas do fármaco e aspectos da necessidade de repetição de administração em doses maciças para que ela tenha efeito, já que fármaco apresenta baixíssima solubilidade em água o que afeta a sua biodisponibilidade, é apontado o fenômeno de desenvolvimento de resistência pelos parasitas ao praziquantel. Embora não se saiba ainda exatamente como essa resistência acontece, existem teorias ligadas a expressão de uma proteína transportadora homóloga da Glicoproteína P, que funciona como lançadora do fármaco para fora do parasita e impede o seu efeito (Vale *et al.*, 2017).

As estratégias de incremento de solubilidade são formas de criar alternativas para resolver problemas de fármacos da classe II e IV do Sistema de Classificação Biofarmacêutica, sendo esses fármacos que apresentam problemas para se dissolver em meio aquoso, de modo que interfere diretamente na sua biodisponibilidade (Gomes *et al.*, 2015).

As dispersões sólidas são definidas como um sistema composto por uma mistura de um ou mais componentes ativos e um carreador/matriz no estado sólido. Uma característica geral desse tipo de sistema é que ele melhora molhabilidade e aumenta porosidade do fármaco, além de interferir em características polimórficas do produto, como a amorfização. Entretanto, devido a diferentes características relacionadas tanto ao processo de produção quanto a composição, são separados em gerações (Hallouard *et al.*, 2016). As dispersões de 3ª geração têm propriedades adicionais de surfactante ou auto-emulsificantes. O objetivo desse primeiro

tipo de aditivo é que o fármaco não se recristalize, já que a forma cristalina de uma molécula é mais estável, porém menos solúvel; já os agentes de inclusão podem ter efeito impedindo que partículas se aglomerem e precipitem, fator que também afeta biodisponibilidade. Exemplos de excipientes que se enquadram na 3^a geração são: Soluplus® (Caprolactama de polivinil-acetato de polivinil-copolímero de polietilenoglicol), Tween 80 (polissorbato), Pluronic® F-127 (polioxietileno-polioxipropileno), Poloxamer 188 EMPROVE® (2-(2-propoxipropoxi)etanol) (Saffon *et al.*, 2011).

Para otimizar e avaliar os processos de desenvolvimento de novos produtos farmacêutico, o *quality by design* está sendo uma ferramenta excepcionalmente importante na otimização de etapas de um processo longo. Essa ferramenta vai reduzir esse percurso por utilizar métodos analíticos e dados prévios para avaliar como esse processamento pode afetar nas características do produto, ajudando inclusive no delineamento do experimento utilizado para avaliar tal característica (Zacché *et al.*, 2020; Mineto, 2021).

Considerando esses aspectos descritos, esse trabalho teve como objetivo propor uma otimização de dispersões sólidas de terceira geração (Soluplus® e Pluronic® F-127) contendo o praziquantel através de planejamento experimental como estratégia de incremento de solubilidade.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Obter dispersões sólidas de terceira geração contendo praziquantel, otimizadas a partir do uso de planejamento experimental como estratégia para incremento de solubilidade.

2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Obter dispersões sólidas com polímeros de terceira geração, com diferentes proporções com o fármaco, por método de evaporação e malaxagem;
- Realizar um planejamento experimental multinível para otimização da solubilidade das DS contendo PZQ com parâmetro de índice de cristalinidade, solubilidade em equilíbrio e dissolução *in vitro* em condições *non-sink*;
- Realizar análise estatística para avaliar a significância dos fatores sobre as respostas;
- Determinar o melhor polímero, proporções e método para desenvolvimento das DS;
- Realizar controle de qualidade dos sistemas dispersos.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1. ESQUISTOSSOMOSE

A esquistossomose, popularmente conhecida por “xistose”, “doença dos caramujos” ou “barriga d’água” é causada pelo parasita do gênero *Schistosoma*, podendo ser causado pelas espécies *Schistosoma mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi*, *S. guineenses* e *S. haematobium*, sendo essa última mais associado a uma parasitose urogenital, enquanto as demais são principalmente intestinais. O quadro gerado pelo parasita torna a parasitose como a doença que mais afeta ao homem, sendo a mais disseminada do mundo e está presente no Roteiro de doenças tropicais negligenciadas 2021-2030 da Organização Mundial de Saúde (WHO, 2021). Essa parasitose está relacionada a quadro clínico que pode ir de sintomatologia leve, apresentando dermatite (dermatite cercariana), febre, dor de cabeça, fraqueza e diarreia característicos de quadro de inflamação até um quadro mais grave com hemorragia intestinal, hepato e esplenomegalia, hipertensão portal e quadros neurológicos. (Brasil, 2014).

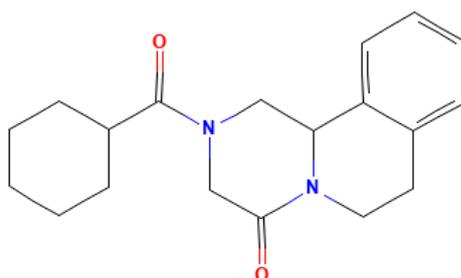
Essa condição se trata de um problema importante a nível de saúde pública, sendo considerada uma Doença Tropical Negligenciada por estar associada a uma população mais pobre que vive em áreas com pouca infraestrutura e com educação e informação significativamente baixa. A nível mundial, o *Shistosoma* foi reportado em 78 países, conforme indicado na Figura 1, onde diferentes espécies do nematódeo tem prevalência em diferentes regiões do Mundo, afetando mais de 240 milhões de pessoas no mundo e com número estimado de 11.792 mortes por ano (WHO, 2023). Segundo o Boletim Epidemiológico Brasileiro de Doenças Negligenciadas publicado pelo Ministério da Saúde em 2021, entre os anos de 2009 e 2019, foram contabilizados 423.117 novos casos, distribuídos principalmente em áreas endêmicas, conforme indicado na Figura 2, contemplando regiões como Alagoas, Bahia, Pernambuco, Rio Grande do Norte, Paraíba, Sergipe, Espírito Santo e Minas Gerais, com foco especial no nordeste brasileiro. O Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde quantificou, entre 2010 e 2012, no Brasil, que 1.464 pessoas foram a óbito em decorrência da doença. No intervalo de 2015 a 2016, o Boletim Epidemiológico disponibilizado pelo Ministério da Saúde reportou 2.517 óbitos causados pela parasitose.

semelhante, entretanto a segunda é desencorajada a uso devido aos seus efeitos adversos, que envolvem desde tontura e náuseas até alucinações e convulsões (Brasil, 2014).

3.2. PRAZIQUANTEL

O Praziquantel (PZQ) é um derivado pirazinoisoquinolínico com atividade anti-helmíntico que se apresenta como um pó cristalino branco ou *off white*, cuja molécula é considerada pequena (Figura 3), como massa molar de 312,41 g/mol. Estrutura apresenta solubilidade baixa em água (0,04 g/100mL) e maior solubilidade em etanol (9,7 g/100mL) e diclorometano. O mecanismo de ação desse fármaco está na capacidade de aumentar a permeabilidade da membrana do platelminto, levando a saída de cálcio intracelular, que tem como resultado efeito no sistema neuromuscular do parasita, levando a aumento de contração muscular até que ocorram espasmos e paralisia do verme, que facilita a sua eliminação. Outras ações associadas são a exposição de antígenos do esquistossomo através da superfície do parasita, facilitando a ação do sistema imune sobre o verme. Esse fármaco normalmente é bem tolerado pelo organismo, sendo os sintomas adversos mínimos quando utilizados para esquistossomose (Drugbank; Chembk; Fiocruz/Farmanguinhos).

Figura 3. Estrutura química do praziquantel.



Fonte: PUBCHEM

Wang e colaboradores (2012), ao fazerem uma revisão do assunto, identificaram o mesmo desfecho, mas observarem também desenvolvimento de resistência, que pode estar relacionado a administração de dose maciça do fármaco nos tratamentos e que mecanismo associado a essa redução de susceptibilidade ainda é incerta, apesar de existirem hipóteses. Dentre as hipóteses está que as parasitas fêmeas apresentam maior resistência, o receptor das proteínas SMRD2 — que são homólogas de proteínas transportadoras tipo ABC, sendo

relacionadas a transporte de toxinas e xenobióticos — é predominante, sendo o PZQ possivelmente um dos seus substratos, e maiores níveis de glicoproteína P (Vale *et al.*, 2017). Autores desses artigos também trazem algumas alternativas como reduzir esse quadro de resistência, sendo exemplos: evitar doses consideradas subcurativas (inferior a 40mg/kg), redução da frequência de administração das doses, monitoramento da qualidade da droga considerando aspectos de análises químicas e farmacocinéticas.

3.3. ESTRATÉGIAS DE INCREMENTO DE SOLUBILIDADE

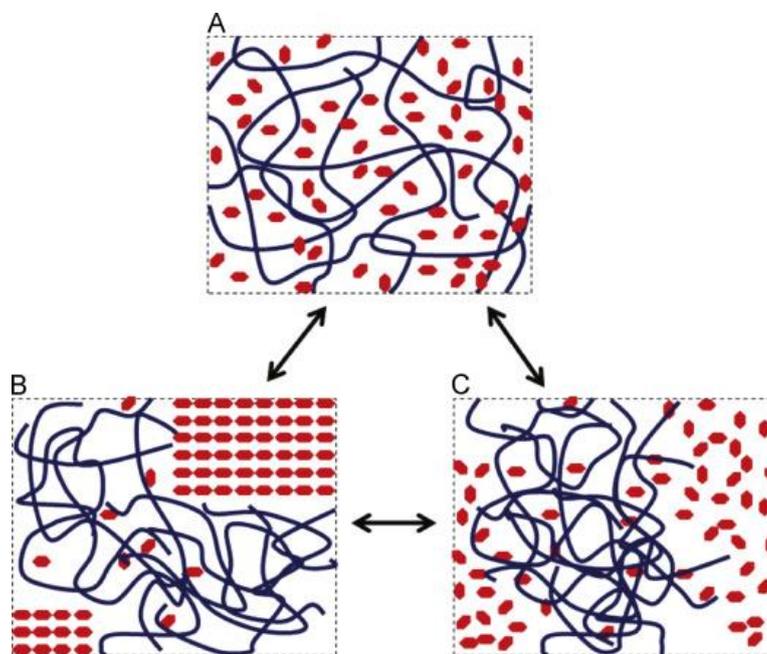
A solubilidade de um fármaco é um dos fatores que interfere na sua absorção e a sua biodisponibilidade no organismo. As características dessa propriedade, juntamente com a permeação, estão compreendidas no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SBC), o qual subdivide os fármacos com 4 classes: alta solubilidade e alta permeabilidade (Classe I), baixa solubilidade e alta permeabilidade (Classe II), alta solubilidade e baixa permeabilidade (Classe III) e, baixa solubilidade e baixa permeabilidade (Classe IV) (Amidon *et al.*, 1995). Dadas as suas características, a utilização de estratégias para melhorar a performance de fármacos de classe II e IV é algo que está sendo pesquisado estratégias amplamente aplicadas para contornar a baixa solubilidade de fármacos dessa classe. Dentre essas, destacam-se os complexos de inclusão com ciclodextrinas, dispersões sólidas, modificações na estrutura química e física, utilização de micro e nanosistemas poliméricos e inorgânicos, por exemplo (Gomes *et al.*, 2015).

3.4. DISPERSÕES SÓLIDAS

Dispersões sólidas são definidas como uma mistura entre um ou mais componentes ativos (no estado molecular, amorfo ou cristalino) com um carreador ou uma matriz no estado sólido (no estado amorfo ou cristalino), de modo que a mistura final obtida pode apresentar um conteúdo uniforme com uma mistura completa, ou apresentando várias fases, ocorrendo apenas mistura parcial dos pó, podendo obter características ilustradas pela Figura 4. O resultado disso será a melhora na molhabilidade, aumento da porosidade e amorfização das estruturas do fármaco que estarão diretamente relacionadas a sua biodisponibilidade, podendo ser ainda mais otimizadas com a incorporação de surfactantes e emulsificantes. O objetivo do sistema é que a

matriz se dissolva e que só depois o fármaco seja disperso, fazendo com que ele esteja em maior quantidade no suco gastrointestinal (Hallouard *et al.*, 2016).

Figura 4. Organizações possíveis de um sistema de dispersões sólidas.



Representação das possíveis formas que uma dispersão sólida pode estar organizada, sendo as estruturas vermelhas o fármaco incorporado e as linhas o polímero usado no sistema. (A) Estrutura mais homogênea e ideal de dispersão, onde a droga está dispersa na matriz, (B) sistema em que houve a cristalização da droga e (C) sistema contendo domínios amorfos que contêm a droga dispersa.

Fonte: Huang *et al.*, 2014

Um exemplo seria o estudo de Gomes e colaboradores (2015) acerca do incremento da solubilidade do Efavirenz através do uso de dispersões sólidas, que se mostrou capazes de melhorar o perfil de dissolução do fármaco. Esse tipo de estratégia com a dispersão sólida também foi analisado para a hidroclorotiazida utilizando polissorbato 80 e PEG 6000, cujo estudo demonstrou resultados positivos nas características do sistema formado, indicando eficiência do sistema de *drug delivery* obtido (Redondo *et al.*, 2022).

Essa estratégia de incremento de solubilidade, devido a diferentes aspectos que influenciam o perfil de liberação que originam, os processos de preparação e a sua composição, são separados em gerações, conforme Quadro 1.

Quadro 1. Gerações de dispersões sólidas e suas características.

Geração	Características	Exemplos
1 ^a Geração	<ul style="list-style-type: none"> • Formação de mistura eutética • Carreador e o fármaco na forma cristalina; • parte do fármaco não estará inserido devido a sua recristalização; • Formação de uma dispersão cristalina; • Não tem bons resultados na liberação dos fármacos. 	Ureia, açúcares (sorbitol e manitol) e ácidos orgânicos.
2 ^a Geração	<ul style="list-style-type: none"> • Utilização de carreadores amorfos; • Formam dispersões amorfas; • Os IFAs ficam supersaturados dentro do polímero; • Podem ser utilizados com objetivo de impedir liberação gástrica. 	Polivinilpirrolidonas, variações de polietilenoglicol, polimetacrilatos, hidroxipropilmetilcelulose (HPC), polietilenoglicol (PEG), polivinilpirrolidona (PVP), Etilcelulose, ciclodextrinas.
3 ^a Geração	<ul style="list-style-type: none"> • Utilização de polímeros com atividade surfactante; • Melhora dos perfis de dissolução; • Aumento da biodisponibilidade de fármacos; • Reduzir a recristalização da droga. 	Soluplus®, Tween 80, Pluronic® F-127, Poloxamer 188, EMPROVE®, Polietilenoglicol-HPMC.
4 ^a Geração	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Controlled release solid dispersion.</i>; • Utilizar fármacos com baixa hidrofília e que apresentam meia vida curta; • Promovem liberação mais controlada e prolongada; • Utilização de estruturas anfífilicas. 	Etilcelulose, hidroxipropilcelulose, Eudragit® RS, RL, polióxido de etileno (PEO) e polímeros de carboxivinil como o Carbopol®.

5 ^a Geração	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Dispersão sólida multicomponente;</i> • Mais de um componente ativo inseridos em uma matriz composta por 2 ou mais; • Melhora da permeabilidade em membranas; • Promove adesividade da droga a mucosa. 	
---------------------------	--	--

Fonte: Singh *et al.*, 2017; Saffon *et al.*, 2011; Vo *et al.*, 2013, Da Mohac *et al.*, 2020.

3.4.1. 3^a geração de dispersões sólidas (polímeros tensoativos)

Polímeros de terceira geração tem sua melhor aplicação no melhoramento de biodisponibilidade de fármacos de classe II da SBC, devido a atividade auto-emulsionante do polímero ou a presença de agentes emulsificantes ao meio (Singh *et al.*, 2017). A inclusão do surfactante na matriz terá como funcionalidade impedir a precipitação e proteger que estruturas cristalinas se aglomerem em uma estrutura hidrofóbica ainda maior (Pouton *et al.*, 2006).

Estudos realizados com outros tipos de polímeros, como Vasconcelos e colaboradores (2021) utilizando o Soluplus® (Figura 5) e o Polaxamer 407 como estratégia para melhorar a biodisponibilidade oral do resveratrol indicaram que houve aumento da área sob a curva (ASC) e C_{máx} (concentração máxima), possibilitando inferir que essa modificação permitiu aumento da solubilidade e biodisponibilidade do fármaco. O Alectinibe, utilizado no tratamento de câncer de pulmão, também foi avaliado na forma de dispersão sólida com polímero de terceira geração (Soluplus®), apresentando resultados de biodisponibilidade e solubilidade positivos e resultados de análises como DSC, FTIR e XRD que apontam estabilidade da associação por até 12 meses (Saha *et al.*, 2023). Entretanto, nesse processo de desenvolvimento de novas formulações, principalmente quando se trata de sistemas tão complexo, é necessário utilizar ferramentas que agilizem o processo de avaliação dos produtos formados, mas sem que isso interfira na segurança e precisão dos resultados obtidos.

Quadro 2. Elementos do *Quality by design* e a sua relação com a indústria farmacêutica

Elementos	Descrição
<i>Quality target product profile (QTPP)</i> Perfil do produto	Compilado de características do produto que definem a sua eficácia e segurança, sendo relacionado a especificações do produto, como doses, via de administração, etc.
<i>Critical quality attributes (CQA)</i> Atributos críticos da qualidade	Relacionado a características físico-químicas e microbiológicas associadas a qualidade do produto, podendo ser correlacionados a variáveis mais relevantes do processo através de experimentos.
<i>Critical material attributes (CMA)</i> Atributos químicos do material	Relacionado as matérias primas, estando diretamente ligada a qualidade e a variabilidade no processo de fabricação. Estudo permite identificar qual vai ser a matéria prima que oferece mais risco a qualidade do produto, podendo direcionar recursos e atenção mais adequadamente.
<i>Critical Process Parameters (CPP)</i> Parâmetros críticos do processo	Parâmetro com significância significativa na qualidade de produto a ser fabricado, sendo avaliado em função do quanto as suas variações colocam em risco o processo e podem afetar a qualidade do produto
<i>Design Space (DS)</i> Espaço do Projeto	Avalia interações e combinações multidimensionais de no mínimo 3 processos, suas variáveis e parâmetros, ajudando a definir limites operacionais.

Fonte: Bezerra *et al.*, 2017.

Utilização de planejamento experimental é uma ferramenta estatística que ajuda a ver influência de fatores variáveis sobre uma resposta, normalmente uma característica que se busca alcançar baseado em análises e resultados estatísticos. Ela vai ser adaptada conforme padrão de alterações e objetivo. Aplicação de técnicas de *Design of Experiment (DOE)*, que considera o delineamento de um experimento para que sejam realizados a menor quantidade de testes possível para se obter as informações necessárias sobre aquele processo, é utilizada como forma de otimizar processo (Statistic Made easy by Stat-Ease, 2022).

Vale salientar que o *Quality by design* é uma ferramenta obrigatória nos países que seguem a ICH, estando associados ao ICH Q8 (R2), ICH Q9 e ICH Q10, principalmente (Yo *et al.*, 2014).

Figueredo (2017) elenca benefícios que a indústria farmacêutica e agências regulatórias podem ter com a implementação, sendo eles: melhora da base científica sobre os produtos, maior flexibilidade na tomada de decisões e maior segurança nessa tomada de decisões já que elas são feitas baseadas em aspectos científicos. Isso gera redução de custos desnecessários e do desperdício, maior agilidade na aprovação de produtos, implementação de novas tecnologias que vão implementar o processo de fabricação dos medicamentos, permitindo processo de melhorias contínuas no processo e no produto.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 MATERIAL

Os insumos e reagentes utilizados com seus respectivos dados de fabricante e lote estão indicados na Tabela 1.

Tabela 1. Materiais utilizados

Material	Fabricante	Lote
Praziquantel	Yiching City Xingyu Medicine Chemicals	0000007408
Soluplus	BASF SE	8441436E0
Pluronic F127	Sigma Pharmaceuticals	BCCF3046
Álcool etílico absoluto	Química Moderna	12998
Ácido clorídrico 37%	NEON Comercial Reagentes Analíticos LTDA.	60695

Fonte: dados da pesquisa

4.2 MÉTODOS

4.2.1 Planejamento experimental

Para otimização das dispersões, foi realizado um planejamento experimental multinível com três fatores, conforme Tabela 2. O tipo de polímero (X1), proporção PZQ:polímero (X2) e método de obtenção (X3) foram considerados como variáveis independentes, enquanto o índice de cristalinidade, solubilidade e área sob a curva calculada a partir do ensaio de dissolução *in vitro* em condições *non-sink*, foram as variáveis dependentes (respostas). A matriz experimental consistiu em 12 ensaios, mediante a combinação dos fatores e seus níveis (Tabela 2), a qual será montado e analisada com o auxílio do software Minitab 18 (Minitab Inc., State College, EUA).

Tabela 2. Fatores e níveis para o planejamento fatorial multiníveis

Fatores	Níveis		
Polímero	Soluplus		Pluronic F-127
Proporção	1:1	1:3	3:1
Metodologia de obtenção	Evaporação		Malaxagem

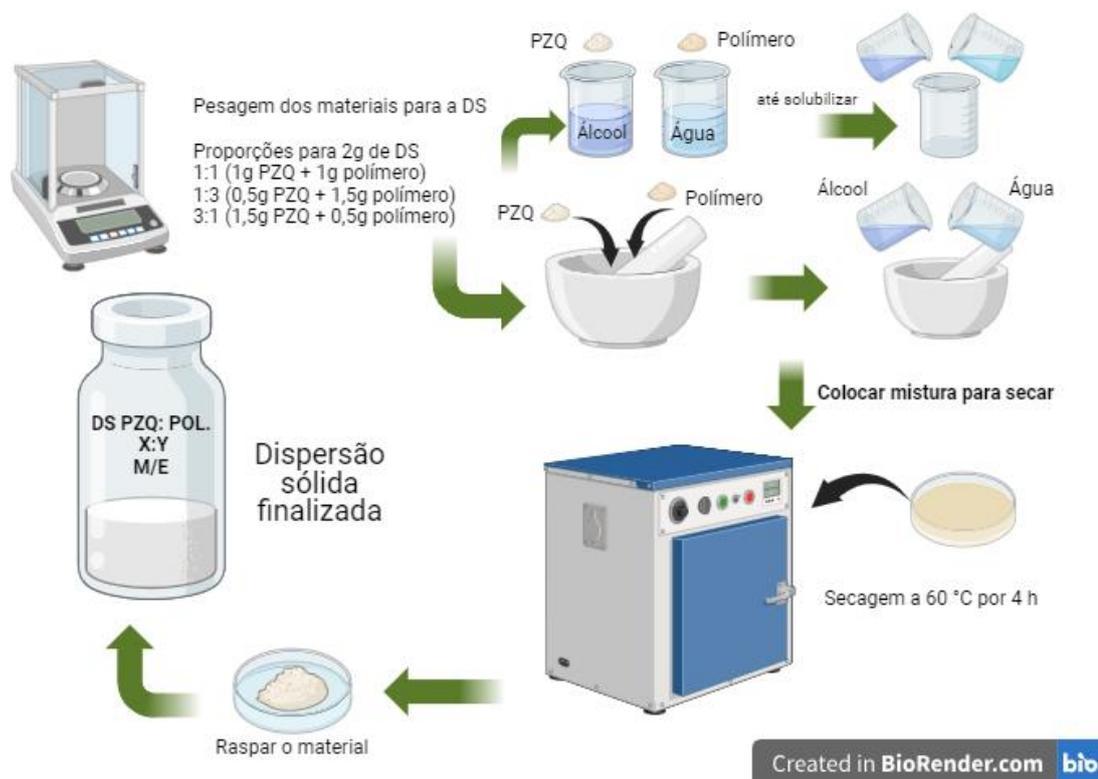
Tabela 3. Amostras obtidas a partir da combinação de níveis.

Amostra	Polímero	Proporção	Método	Amostra	Polímero	Proporção	Método
1	SOLUPLUS	1:1	Malaxagem	7	PLURONIC	1:1	Malaxagem
2	SOLUPLUS	1:3	Malaxagem	8	PLURONIC	1:3	Malaxagem
3	SOLUPLUS	3:1	Malaxagem	9	PLURONIC	3:1	Malaxagem
4	SOLUPLUS	1:1	Evaporação	10	PLURONIC	1:1	Evaporação
5	SOLUPLUS	1:3	Evaporação	11	PLURONIC	1:3	Evaporação
6	SOLUPLUS	3:1	Evaporação	12	PLURONIC	3:1	Evaporação

4.2.2 Obtenção das dispersões sólidas

As dispersões foram desenvolvidas pelos métodos da evaporação e malaxagem. No qual no primeiro, PZQ e o polímero nas proporções 1:1, 1:3 e 3:1 (m/m) foram dissolvidos em álcool etílico absoluto e água MiliQ, respectivamente. As duas soluções obtidas foram misturadas por 30 min sob agitação magnética (Nova ética, Banho Dubnoff, 304/TPA) e postas para secagem em estufa de circulação de ar (Ethiktechnology, Ethik 400) na temperatura de 60 °C por um período de 4 h. A malaxagem, por sua vez, consistiu em misturar o PZQ e o polímero nas mesmas proporções anteriores com uma pequena quantidade de uma solução de álcool etílico absoluto:água MiliQ 1:1 (v/v) com auxílio de gral e pistilo por 5 min. Finalmente, essa mistura foi levada para secagem em estufa de circulação também nas condições de temperatura de 60 °C por um período de 4 h. Figura 6 demonstra o fluxograma de obtenção das dispersões.

Figura 6. Fluxograma de obtenção de dispersões sólidas



Fonte: autoria própria.

4.2.3 Índice de cristalinidade

Para verificar a redução da característica cristalina do PZQ nas dispersões, foi realizado o cálculo do índice de cristalinidade (IC) por meio da razão entre a entalpia de fusão do PZQ (ΔH_{PZQ}) e a entalpia desse fármaco nos sistemas ($\Delta H_{dispersão}$) (Equação 1), conforme descrito por Mura e colaboradores (2003). Esses parâmetros foram determinados por meio das curvas calorimétricas obtidas por meio do módulo calorimétrico DSC-60 (Shimadzu, Quioto, Japão), massa de $2,0 \pm 0,5$ mg em cadinhos de alumínio, na faixa de temperatura entre 25-300 °C, razão de aquecimento de 10 °C/min em atmosfera de N_2 .

Equação 1. Cálculo do índice de cristalinidade do PZQ nas dispersões.

$$IC = \frac{\Delta H_{dispersões}}{\Delta H_{PZQ}} \times 100$$

4.2.3 Ensaio de solubilidade em equilíbrio

O ensaio de solubilidade dos sistemas foi realizado pelo método de agitação orbital em frasco (*shake flask*), conforme o descrito pela Farmacopeia Brasileira na sua 6ª edição (BRASIL, 2019). Resumidamente, 15 mg de PZQ e o equivalente a essa massa das dispersões foram adicionadas a 10 mL de solução de HCl 0,1 M pH 1,2 e postas sob agitação em agitador orbital *shaker* (TECNAL®, PIRACICABA, Brasil) por 72 h. Após esse período, a solubilidade foi determinada por meio de leituras em espectrômetro UV-Vis UVmini-1240 (Shimadzu, Quioto, Japão) no comprimento de onda de 210,5 nm.

4.2.4 Ensaio de dissolução *in vitro* em condições *non-sink*

Com o intuito de avaliar a quantidade de PZQ liberada das dispersões foi realizado o ensaio de dissolução em condições *non-sink* na temperatura de $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ no aparato USP II (VK 7010, VARIAN) na velocidade de 75 rpm. Os valores do índice sink (IS) foram calculados baseados na solubilidade do PZQ em HCl 0,1 M pH 1,2, no volume utilizado de 250 mL e na quantidade de PZQ utilizada (100 mg) e o seu equivalente nos sistemas, conforme descrito na Equação 2 (SCHVER et al., 2021), para os quais serão obtidos valores de IS de 0,77.

Equação 2. Cálculo do índice sink para o ensaio de dissolução.

$$IS = \frac{C_s \times V}{Dose}$$

Onde,

C_s: solubilidade em equilíbrio do PZQ;

V: volume de meio utilizado;

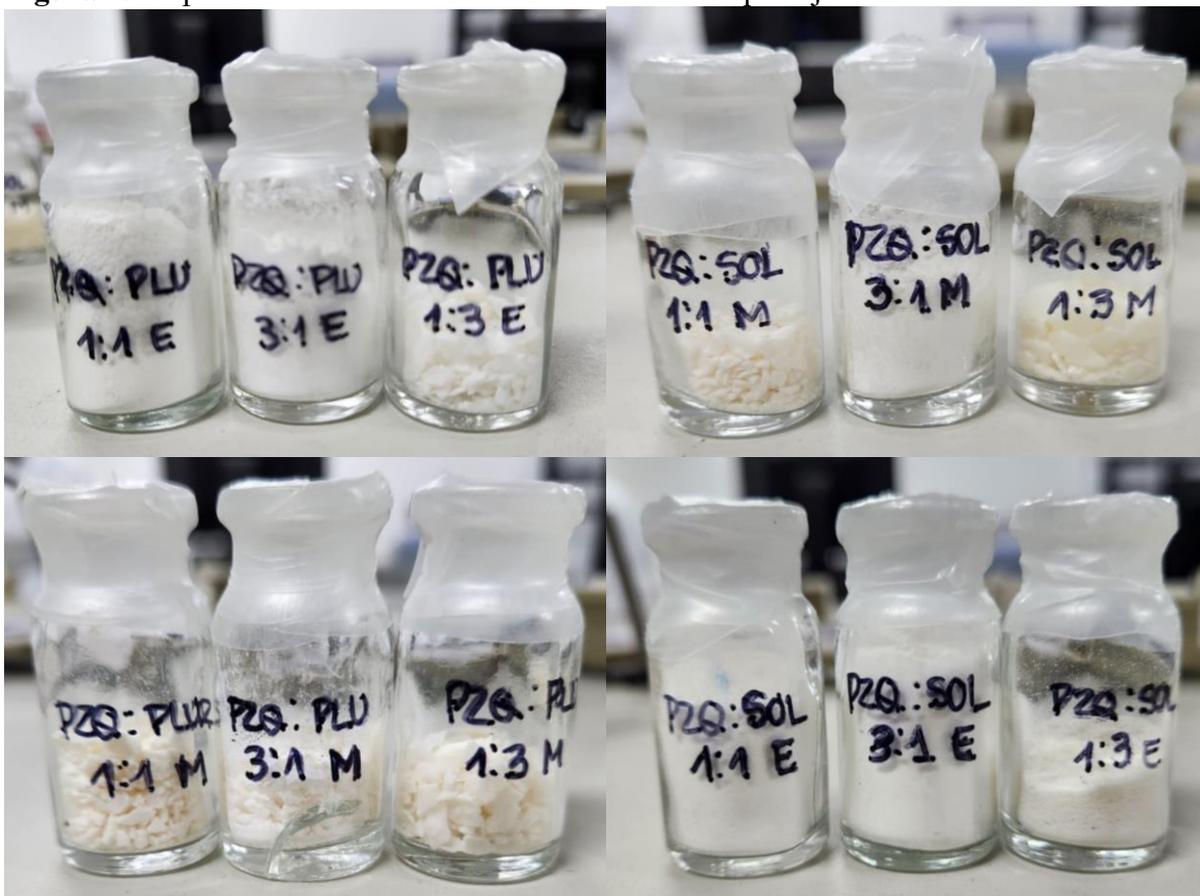
Dose: quantidade total de PZQ presente nas amostras.

Durante o ensaio, alíquotas de 5 mL foram retiradas nos tempos de 5, 15, 30, 45, 60, 90 e 120 min e a quantidade de PZQ liberado foram determinadas por meio de leituras em espectrômetro UV-Vis UVmini-1240 (Shimadzu, Quioto, Japão) e a quantificação foi realizada conforme a curva de calibração $Y = 0,0839x + 0,0405$ ($R^2 = 0,9996$). O cálculo da área sob a curva (AUC) dos perfis de dissolução foi realizado através da regra trapezoidal com o auxílio do software Origin Pro 8.5 (OriginLab Corporation, Northampton, EUA).

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Utilizando o *software* Minitab, utilizando como fatores os polímeros, diferentes concentrações e metodologias de obtenção, foi estabelecido um planejamento fatorial multinível que indicou que a quantidade mínima de experimentos seria de 12 experimentos. As 12 dispersões solidas com praziquantel obtidas são demonstradas na Figura 7.

Figura 7. Dispersões solidas desenvolvidas com base no planejamento fatorial multinível.



Fonte: autoria própria

A partir desse delineamento foram realizados testes em triplicata e obtido a média do Índice de cristalinidade (IC), Solubilidade e Dissolução *in vitro non-sink* (obtendo a liberação do fármaco em função do tempo, ASC). Valores encontrados estão descritos na Tabela 4.

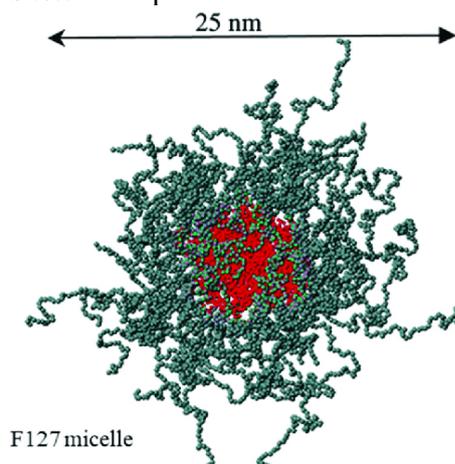
Tabela 4. Resultados de IC, Solubilidade e ASC

AMOSTRA	IC (%)	Solubilidade ($\mu\text{g/mL}$)	ASC
1	26,19	487,68	2205
2	0	1002,58	0
3	65,22	356,97	4133
4	24,6	197,26	5956
5	0	153,16	3960
6	39,72	372,02	5266
7	28,36	312,08	6279
8	0	284,66	7086
9	65,22	335,92	7346
10	13,88	322,01	6182
11	0	228,25	6073
12	39,72	488,48	6886

Os melhores resultados de IC foram observados nas amostras 2, 5, 8 e 11, com 0% de cristalinidade em sua estrutura, indicando que houve amorfização dos sistemas. Já solubilidade os melhores foram encontrados nas amostras 1, 2 e 12, variando bruscamente entre 487 e 1002 $\mu\text{g/mL}$. Area sob a curva foram os resultados maximizados mais próximos, nas amostras 8, 9 e 12, variando entre 6886 e 7346.

O Pluronic F-127, presente nas amostras 7 a 12, é um copolímero formado por estrutura de blocos trímeros formados de poli(óxido de etileno) (PEO) e poli(óxido de propileno) (PPO). Quando submetidos a certa temperatura formam uma estrutura conhecida como *core-shell* (Figura 8), geram uma organização onde o PPO fica mais no core da miscela e formam uma microfase de separação com características hidrofóbicas (Bodratti *et al.*, 2018). A solubilização de fármacos insolúveis em água, como o praziquantel, segundo Nagarajan e colaboradores (1999) acontece pois, a acomodação dessa molécula hidrofóbica dentro do core rico em PPO tem efeitos positivos sobre a energia livre do sistema. Possível mecanismo associado a essa estabilização se trata da formação de pontes de hidrogênio que estabilizam a estrutura (Lee *et al.*, 1998).

Figura 8. Configuração *core-shell* do copolímero.



Fonte: Bodratti et al., 2018

Demais fármacos, como o meloxicam, um anti-inflamatório não esteroide (AINE) classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica, também foi testado em sistemas de dispersões sólidas com Pluronic e um planejamento estratégico fatorial de ordem 3^2 , mas nesse caso foi utilizado o P188. Resultado encontrado é que a solubilidade de todas as amostras se mostrou superior a 69% (Ghareeb *et al.*, 2009). Diferentes tipos do polímero também foram utilizados na melhora de solubilidade da carbamazepina, sendo eles o P188 e o P407, tendo resultados positivos nesse aspecto (Medarevic *et al.*, 2021). Testes realizados com dispersões sólidas formadas a partir de Resveratrol e P407, além de mostrar que houve o incremento de solubilidade ainda indicaram que a justificativa para isso era a redução do metabolismo intestinal e a redução dos mecanismos de efluxo (Vasconcelos *et al.*, 2021).

Outros carreadores já foram relatados para obtenção de dispersões sólidas e obtiveram êxito na melhora da solubilidade do praziquantel, como o polietilenoglicol (4000 e 6000), o P188, carboximetilcelulose (CMC), Gelucire[®], vinilpirrolidona-acetato de vinila (Kollidon[®] VA 64) e polivinilpirrolidona (PVP) (Liu *et al.*, 2018; Ferreira Marques *et al.*, 2018; Dametto *et al.*, 2016; Boniatti, 2021; de la Torre *et al.*, 1999; Siqueira, 2019; Barbosa, 2021). É possível observar uma prevalência no uso dos polímeros de terceira geração quando se trata de melhorar a solubilidade de princípios ativos.

A malaxagem também tem benefícios associados, porque, além de se tratar de uma metodologia de fácil replicação a nível industrial com máquinas que já estão em uso pelas grandes empresas, como a malaxadeira, ela ainda terá uma redução associada ao uso de solvente orgânico na hora de produzir os sistemas (Thiry *et al.*, 2022). Essa técnica de obtenção de sistemas já foi testada e mostrou eficiência com outros sistemas de dispersão sólida, como o apresentado por Singh e colaboradores (2020), que observaram a eficiência da metodologia

para obtenção de um sistema composto por fluvastatina sódica com os polímeros polietilenoglicol 6000 e polivinilpirrolidona K-30, que apresentou melhora de aproximadamente 60% na liberação da droga no intervalo de 90 min. Situação semelhante foi observada num estudo que propôs a formação de dispersões solidas de indometacina e lactose mono-hidratada com 4 tipos de polímeros: polietilenoglicol 6000, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), polivinilpirrolidona K-30 e beta-ciclodextrinas, obtendo melhora de 10 a 20 vezes na solubilidade do fármaco (Yadav *et al.*, 2009).

Situação contraditória foi observada na amostra 2, utilizando o polímero Soluplus nas proporções 1:3 obtida por malaxagem, onde o índice de cristalinidade foi o menor possível, sendo um ponto indicativo de melhora de solubilidade pela amorfização da amostra, mas que ao mesmo tempo apresentou resultado 0 na ASC, devido a impossibilidade de realizar leitura da liberação dele. Algo semelhante foi observado por Parth e Chatterjee (2023), onde foi visto que, a partir da concentração 1:3 (equivalente a 75% de polímero), o Soluplus forma auto-miscelas e redes semelhantes a géis que dificultam a liberação do fármaco durante a dissolução. Hipótese para essa situação é que a quantidade de solvente utilizado, associado ao método de malaxagem, juntamente a concentração promoveram esse processo de formação do gel. Em algumas condições isso poderia acontecer com o Pluronic, mas nesse caso não seria a formação de micelas, que é justamente o mecanismo do polímero, nem a formação de gel, isso vai acontecer pois esse polímero tem comportamento complexo e dependente de CMC (concentração micelar crítica) e CMT (temperatura micelar crítica), que vão ter influência no tamanho, forma e polaridade da estrutura, por interferir no processo de formação da micela e sua solubilidade. O que aconteceu, nesse caso é que, mesmo estando em concentrações superiores a 20% que normalmente há a formação de gel, a temperatura em que foi realizado não permitiu que fosse formado o gel, principalmente considerando que o Pluronic é um polímero termorresponsivo (Bohorquez; Kock; Trygstad *et al.*, 1999).

A partir dos resultados obtidos, foi realizado uma análise de variância para avaliar a significância dos efeitos através de ANOVA, colocando multifatorial como tipo de análise e estatísticas de ajuste. Resultado estatístico de cada fator é indicado nas tabelas 5, 7 e 9, e seus respectivos ajustes nas Tabelas 6,8 e 10, seguidos dos gráficos de Pareto, indicados nas Figuras 9, 10 e 11, respectivamente.

Em relação ao planejamento fatorial multinível foi observado que o modelo foi significativo para a resposta índice de cristalinidade e área sob a curva.

Tabela 5. ANOVA – Índice de Cristalinidade

Fonte	GL	SQ (Aj.)	QM (Aj.)	Valor F	Valor-P
Modelo	9	6276,78	697,42	50,37	0,020
Linear	4	5910,80	1477,70	106,72	0,009
Polímero	1	6,09	6,09	0,44	0,575
Proporção	2	5529,84	2764,92	199,69	0,005
Metodologia	1	374,87	374,87	27,07	0,035
Interações de 2 fatores	5	365,98	73,20	5,29	0,167
Polímero*Proporção	2	12,18	6,09	0,44	0,694
Polímero*Metodologia	1	13,85	13,85	1,00	0,423
Proporção*Metodologia	2	339,95	169,97	12,28	0,075
Erro	2	27,69	13,85		
Total	11	6304,47			

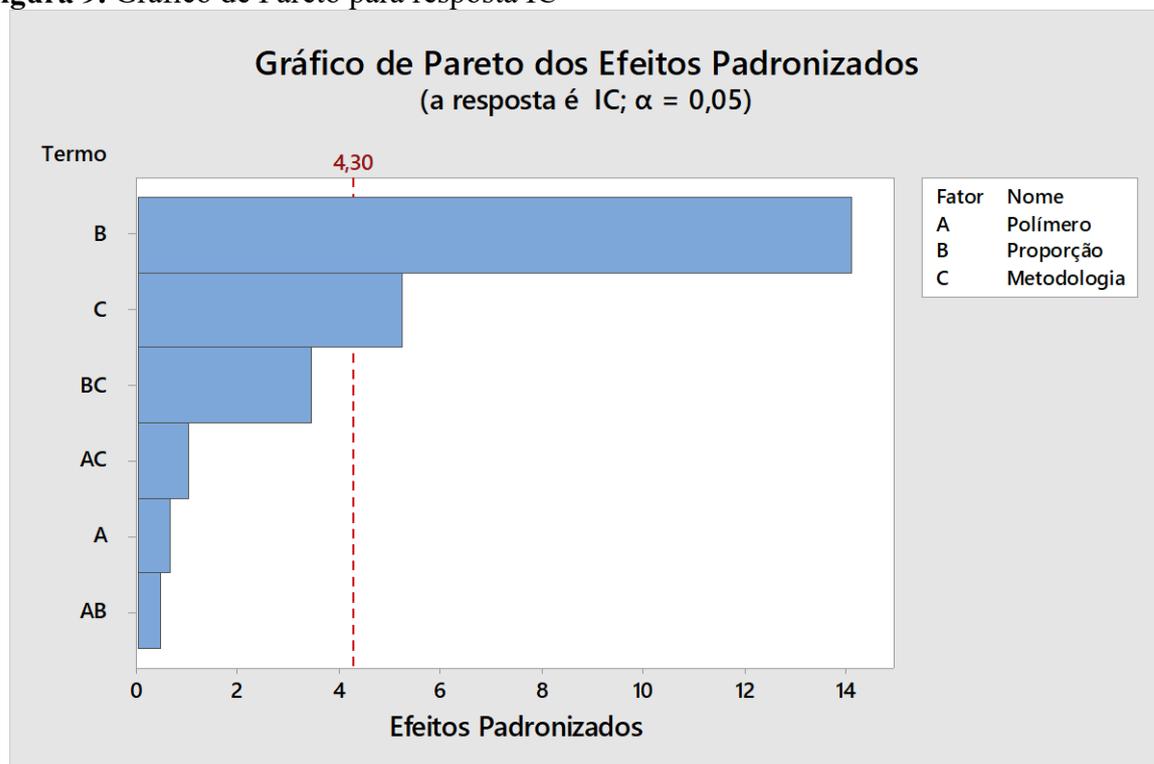
GL: grau de liberdade, sendo os valores que pode haver variação antes que os demais valores sejam predeterminados. SQ: Soma dos quadrados ou variação; QM: Quadrados médios, um estimador de variância das amostras; F: Razão entre duas variâncias amostrais; P: nível de significância.

Tabela 6. Ajuste de modelo (IC)

Desvio Padrão	R ²	R ² (aj)	R ² (pred)
3,72102	99,56%	97,58%	84,19%

R²(aj): R² ajustado; R²(pred): R² previsto

Figura 9. Gráfico de Pareto para resposta IC



Fonte: Autoria própria

Os valores referentes a IC, indicados nas Tabelas 5 e 6 trazem um valor de F para o modelo como 50,37, superior ao F tabelado (19,38), e 0,02 para valor de p, indicando que os termos são significativos. Os fatores proporção e metodologia nessa resposta apresentaram significância, com valores de 0,005 e 0,035 para p, respectivamente, os quais demonstram que essa resposta sofre influência significativa desses fatores. O R^2 de 99,56% e o R^2 (ajustado) de 97,58% indicam que o modelo e seus ajustes são capazes de explicar quase 100% do comportamento, complexidade e variação dos resultados observados no experimento.

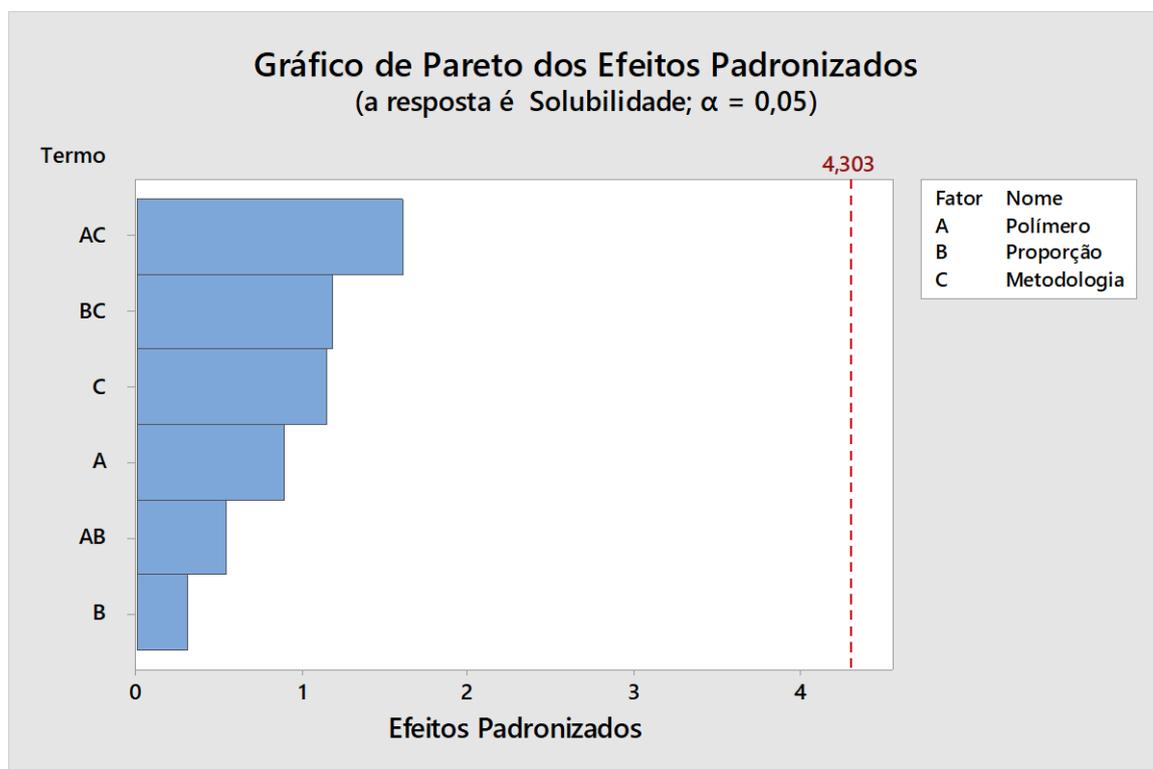
Tabela 7. ANOVA – Solubilidade

Fonte	GL	SQ (Aj.)	QM (Aj.)	Valor F	Valor-P
Modelo	9	443843	49316	1,10	0,563
Linear	4	119365	29841	0,67	0,674
Polímero	1	35723	35723	0,80	0,466
Proporção	2	24527	12263	0,27	0,785
Metodologia	1	59115	59115	1,32	0,370
Interações de 2 fatores	5	324478	64896	1,45	0,457
Polímero*Proporção	2	49957	24979	0,56	0,642
Polímero*Metodologia	1	114937	114937	2,56	0,250
Proporção*Metodologia	2	159584	79792	1,78	0,360
Erro	2	89633	44817		
Total	11	533476			

Tabela 8. Ajuste de modelo (Solubilidade)

Desvio Padrão	R^2	R^2 (aj)	R^2 (pred)
211,699	83,20%	7,59%	0,00%

Figura 10. Gráfico de Pareto para resposta Solubilidade



Fonte: Autoria própria

O teste de solubilidade, por sua vez, não apresentou nenhum fator significativo, indicados nas Tabelas 7 e 8, e ainda trouxe valores de R^2 (83,20%) e R^2 (ajustado) (7,59%) que não levam a crer que o modelo tem muita relação com os resultados obtidos.

Tabela 9. ANOVA – ASC

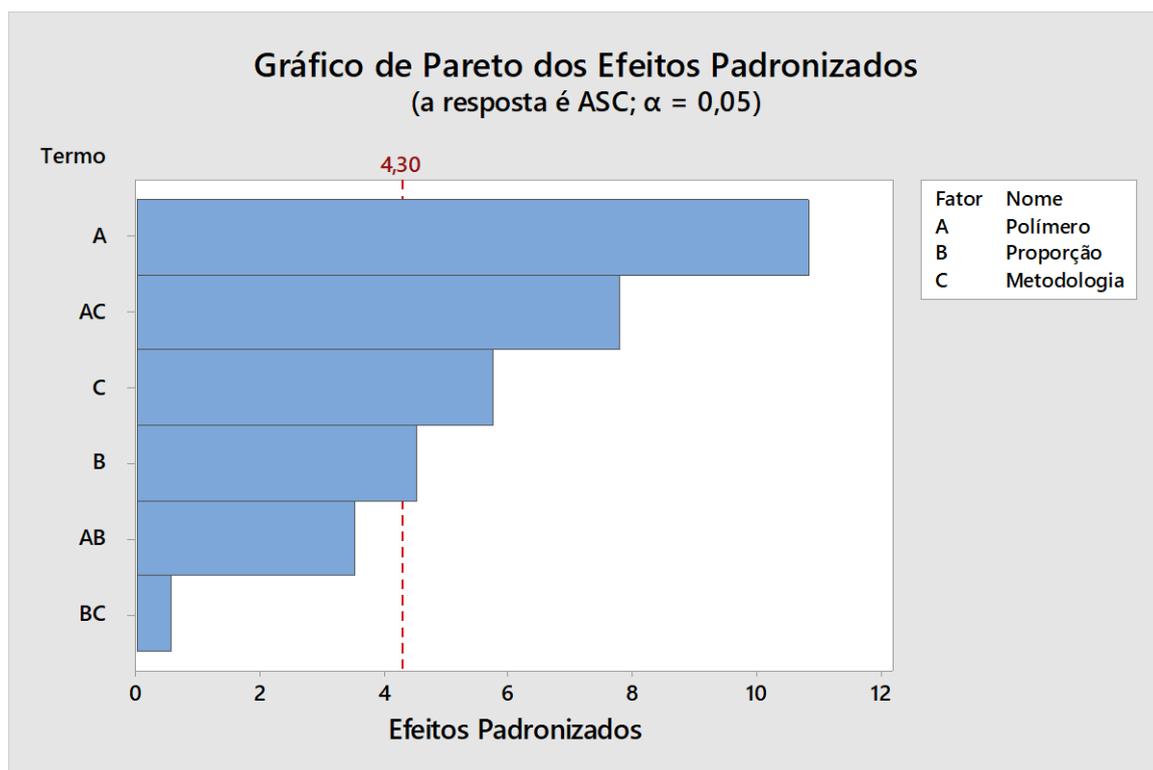
Fonte	GL	SQ (Aj.)	QM (Aj.)	Valor F	Valor-P
Modelo	9	55571223	6174580	31,08	0,032
Linear	4	38189268	9547317	48,06	0,020
Polímero	1	23277031	23277031	117,18	0,008
Proporção	2	8318819	4159409	20,94	0,046
Metodologia	1	6593419	6593419	33,19	0,029
Interações de 2 fatores	5	17381955	3476391	17,50	0,055
Polímero*Proporção	2	5083862	2541931	12,80	0,072
Polímero*Metodologia	1	12066091	12066091	60,74	0,016
Proporção*Metodologia	2	232002	116001	0,58	0,631
Erro	2	397286	198643		

Total	11	55968509			
--------------	----	----------	--	--	--

Tabela 10. Ajuste de modelo (ASC)

Desvio Padrão	R ²	R ² (aj)	R ² (pred)
445,694	99,29%	96,10%	74,45%

Figura 11. Gráfico de Pareto para resposta ASC.



Fonte: Autoria própria

Em relação a ASC, com resultados nas Tabelas 9 e 10, o modelo trouxe um valor de F 31,08 superior ao F tabelado (19,38), e um valor de p de 0,032 indicando significância do método e dos termos, respectivamente. Essa resposta mostrou que houve significância nos 3 fatores de análise: polímero, proporção e método com valor de p de 0,008, 0,046 e 0,029, respectivamente. Nessa resposta foi observada uma resposta positiva das interações entre fator polímero e fator método, com valor de p 0,016, indicando que há significância na interação entre esses fatores para a obtenção das respostas obtidas nos ensaios de dissolução. Outro ponto a se destacar nessa resposta é seu valor de R² de 99,26% e R²(ajustado) de 96,1%, que indica que o modelo escolhido e sua complexidade explicam também quase 100% as variações, assim como acontece com o IC.

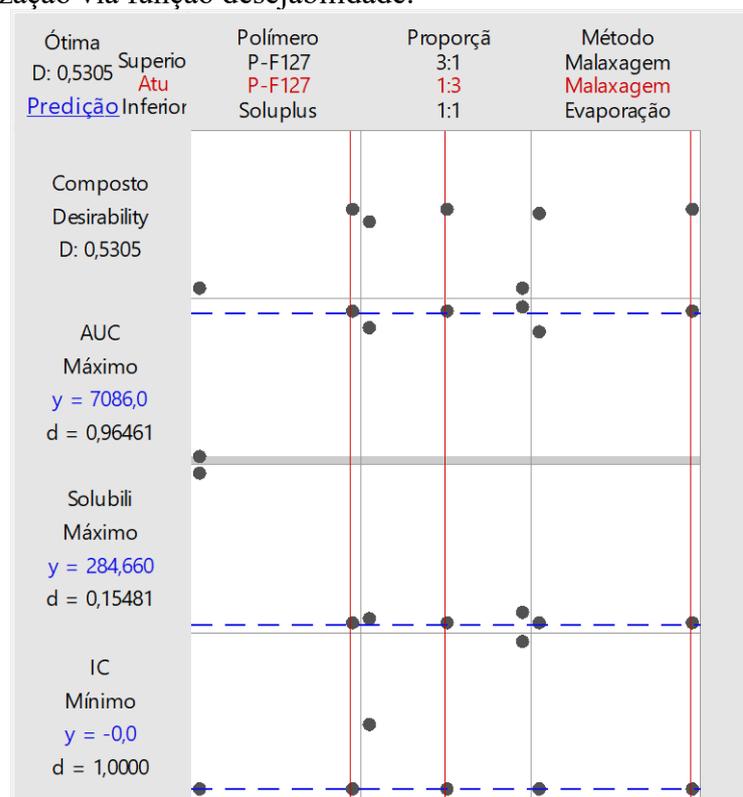
Essa ferramenta foi utilizada na otimização de processos de obtenção de outras dispersões solidas como forma de identificar qual é a melhor combinação de fatores que atinge esse objetivo. Panda e Lankalapalli (2023) trazem uma estratégia fatorial para avaliar a otimização da dispersão solida com Ticagrelor, um agente antiplaquetário de baixa solubilidade, apresentando resultados positivos e, através do ANOVA, mostrando a significância dos fatores sobre o processo. Em outros estudos, dispersões de meloxicam teve sua otimização baseada na utilização dos 2 processos de planejamento: utilizando um sistema fatorial 3^3 que foi baseado em uma metodologia de superfície de resposta, obtendo no final uma amostra com liberação de quase 90% em 10 minutos de dissolução (Eman *et al.*, 2022)

A partir das respostas dos experimentos gerados pelo planejamento, realizou-se a otimização via função desejabilidade, onde foi otimizado o experimento a partir de valores mais alto de Solubilidade e da ASC e valores mais baixos do IC, e com base nos índices de desejabilidade (ID), foi indicado as 5 melhores combinações de fatores, indicados na Tabela A e no Gráfico R. Quanto mais perto esse ID de 1,0, mais perto ele está da condição ótima que se está avaliando. Figura de gráfico de otimização via função desejabilidade obtido é indicado na Figura 12.

Tabela 11. 5 melhores formulações que apresentavam a melhor solubilidade

Posição	Formulação	ID
1°	PLURONIC F-127 1:3 Malaxagem	0,530540
2°	PLURONIC F-127 3:1 Evaporação	0,524974
3°	SOLUPLUS 3:1 Evaporação	0,524974
4°	PLURONIC F-127 1:1 Evaporação	0,508785
5°	PLURONIC F-127 1:3 Evaporação	0,508492

Figura 12. Otimização via função desejabilidade.



Fonte: Autoria própria

O resultado da otimização indicou que a melhor candidata se trata da contendo dispersão solida PZQ:Pluronic, na proporção 1:3 e obtida por meio da malaxagem, obtendo os menores índices de cristalinidade (0,0%) e os maiores valores de ASC (7086). Quando comparado com praziquantel isolado, com ASC de 3748, foi possível observar aumento de 1,89 vezes no ASC, com um aumento de quase 16% na liberação do PZQ na dissolução em 120 minutos.

Uma das ferramentas que podem ser utilizadas na indústria farmacêutica para melhorar a solubilidade de fármacos é utilizando estratégias de promover a amorfização da matéria prima. Essa ideia consiste em desfazer o arranjo cristalino estável e obter partículas de tamanhos mais reduzido, reduzindo a energia entre elas através da quebra das estruturas grandes e repetitivas em fragmentos menores, diminuindo as interações intermoleculares e aumentando a energia livre de Gibbs, facilitando que as subunidades fiquem livres para serem solubilizadas pela água (Kim *et al.*, 2021). Considerando esse aspecto, o índice de cristalinidade 0% na amostra 8, sugerindo que sistema obtido não apresentava estruturas cristalinas, reforça um dos motivos pelos quais essa foi indicada como melhor no aspecto de melhora de solubilidade.

A correlação dos fatores utilizados nessa metodologia justifica o incremento de solubilidade de forma conjunta, com a quebra de estrutura cristalina pela amorfização

promovida pelo polímero, junto com a melhora da solubilidade associada à sua organização energeticamente favorável dentro do cerne do Pluronic; que terão impacto direto sobre sua solubilidade e a sua capacidade de liberação.

6. CONCLUSÃO

A avaliação de informações de forma que possibilita identificar os fatores que realmente tem influência em uma característica, nesse caso o incremento de solubilidade, baseado em estatísticas é algo promissor e que já vem sendo realizado por vários pesquisadores. Tomada de decisões utilizando essas informações agiliza trabalho e ajuda a identificar qual processo vai levar qualidade ou a característica almejada ao produto, que é a justificativa de uso do *Quality by design* e do DoE nos mais variados processos, sendo seu uso na indústria farmacêutica já preconizado por alguns documentos internacionais.

O Planejamento experimental, nesse caso, levou a escolha da dispersão sólida de praziquantel contendo Pluronic, na proporção 1:3, obtida por meio de processo de malaxagem, que podem ser facilmente escalonáveis a nível industrial devido a presença de maquinário na rotina e processo mais simplificado. A nível de incremento foi possível observar aumento de 1,89 vezes no ASC, com um aumento de quase 16% na liberação durante a dissolução em 120 minutos, indicando melhora no processo de liberação e, conseqüentemente, biodisponibilidade. Esses resultados se mostram promissores para o desenvolvimento de uma nova formulação para o tratamento de esquistossomose, sendo seu diferencial o incremento de solubilidade, dessa forma podendo gerar uma formulação mais eficaz e segura para uso.

7. PERSPECTIVAS

- Realizar estudos de estabilidade acelerado das dispersões sólidas selecionada;
- Análise morfológica da dispersão sólida selecionada através de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV);
- Desenvolvimento e obtenção de forma farmacêutica sólida da dispersão solida.

8. REFERÊNCIAS

BARBOSA, Ilka do Nascimento Gomes. **Obtenção e caracterização de sistema multicomponente contendo praziquantel para tratamento da esquistossomose**. repositorio.ufpe.br. Disponível em: <<https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/40144>>. Acesso em: 4 abr. 2024.

BEZERRA, M. P.; RODRIGUES, L. N. C. QUALITY BY DESIGN (QBD) COMO FERRAMENTA PARA OTIMIZAÇÃO DOS PROCESSOS FARMACÊUTICOS. **Infarma - Ciências Farmacêuticas**, v. 29, n. 1, p. 5–12, 3 abr. 2017.

BODRATTI, Andrew M. ; ALEXANDRIDIS, Paschalis. Formulation of Poloxamers for Drug Delivery. **Journal of Functional Biomaterials**, v. 9, n. 1, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5872097/>>. Acesso em: 6 mar. 2024.

BOHORQUEZ, Maria; KOCH, Cody; TRYGSTAD, Troy; et al. A Study of the Temperature-Dependent Micellization of Pluronic F127. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 216, n. 1, p. 34–40, 1999.

BONIATTI, Janine. **Development and characterization of praziquantel amorphous solid dispersions for paediatric use by hot melt extrusion and 3d printing**. www.arca.fiocruz.br. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/52226>>. Acesso em: 7 mar. 2024.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopéia Brasileira, 6. ed, v.1., Brasília, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária.. Boletim Epidemiológico Vol.53 No20 — Português (Brasil). Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2022/boletim-epidemiologico-vol-53-no20/view>>. Acesso em: 13 abr. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária.. Boletim Epidemiológico: Doenças tropicais negligenciadas. [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2021/boletim_especial_doencas_negligenciadas.pdf>. Acesso em: 5 fev. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária.. VIGILÂNCIA DA ESQUISTOSSOMOSE MANSONI: Diretrizes técnicas. [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/vigilancia_esquistossome_mansoni_diretrizes_tecnicas.pdf>. Acesso em: 9 fev. 2023

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO. **Mais flexibilidade, qualidade garantida - Revista do Farmacêutico nº 114**. Disponível em: <<http://portal.crfsp.org.br/images/stories/revista/rf114/rf114.pdf>>. Acesso em: 23 abr. 2023.

DAMETTO, P. R.; DAMETTO, A. C.; POLESE, L.; *et al.* Development and physicochemical characterization of solid dispersions containing praziquantel for the treatment of

schistosomiasis. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 127, n. 2, p. 1693–1706, 2016.

DE LA TORRE, Paloma; TORRADO, Susana ; TORRADO, Santiago. Preparation, Dissolution and Characterization of Praziquantel Solid Dispersions. **CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN**, v. 47, n. 11, p. 1629–1633, 1999.

DE MOHAC, L. M. et al. Multicomponent solid dispersion a new generation of solid dispersion produced by spray-drying. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 57, p. 101750, 1 jun. 2020.

EMAM, Maha F; EL-ASHMAWY, Ahmed A; MURSI, Nadia M; *et al.* Optimization of Meloxicam Solid Dispersion Formulations for Dissolution Enhancement and Storage Stability Using 33 Full Factorial Design Based on Response Surface Methodology. **AAPS PharmSciTech**, v. 23, n. 7, 2022.

FERREIRA MARQUES, Carine Santana; REZENDE, Polyana; ANDRADE, Luciana N.; *et al.* Solid dispersion of praziquantel enhanced solubility and improve the efficacy of the schistosomiasis treatment. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 45, p. 124–134, 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1773224717310821>>. Acesso em: 7 mar. 2024.

FIGUEIREDO, A. R. N. Desenvolvimento Farmacêutico baseado no Quality by Design. Disponível em: <<https://estudogeral.uc.pt/handle/10316/83789>>. Acesso em: 23 abr. 2023.

GHAREEB, Mowafaq M.; ABDULRASOOL, Alaa A.; HUSSEIN, Ahmed A.; *et al.* Kneading Technique for Preparation of Binary Solid Dispersion of Meloxicam with Poloxamer 188. **AAPS PharmSciTech**, v. 10, n. 4, p. 1206–1215, 2009.

GOMES, Tarcyla Andrade et al. Estratégias utilizadas para o incremento da solubilidade do fármaco antiretroviral classe II: Efavirenz. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 36, n. 2, 2015.

HALLOUARD, Francois et al. Solid dispersions for oral administration: an overview of the methods for their preparation. **Current pharmaceutical design**, v. 22, n. 32, p. 4942-4958, 2016.

HUANG, Y.; DAI, W.-G. Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 4, n. 1, p. 18–25, fev. 2014.

KIM, Dohyun; KIM, Youngwoo; TIN, Yee-Yee; *et al.* Recent Technologies for Amorphization of Poorly Water-Soluble Drugs. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 8, p. 1318, 2021.

LIU, Yanyan; WANG, Tianzi; DING, Wenya; *et al.* Dissolution and oral bioavailability enhancement of praziquantel by solid dispersions. **Drug Delivery and Translational Research**, v. 8, n. 3, p. 580–590, 2018. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s13346-018-0487-7>>. Acesso em: 7 mar. 2024.

MEDAREVIĆ, Djordje P.; KACHRIMANIS, Kyriakos; MITRIĆ, Miodrag; *et al.* Dissolution rate enhancement and physicochemical characterization of carbamazepine-poloxamer solid dispersions. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 21, n. 3, p. 268–276, 2015.

MINETO, A. R. **A ABORDAGEM QUALITY BY DESIGN NO DESENVOLVIMENTO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS: conceitos, elementos e exemplos de aplicação.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/238408/001141032.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em: 13 abr. 2023.

MURA, P. et al. Differential scanning calorimetry as an analytical tool in the study of drug-cyclodextrin interactions. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 73, n. 2, p. 635–646, 2003.

NAGARAJAN, R. Solubilization of hydrocarbons and resulting aggregate shape transitions in aqueous solutions of Pluronic® (PEO–PPO–PEO) block copolymers. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 16, n. 1-4, p. 55–72, 1999.

PAEVER, Urve; TAMM, Ingrid; LAIDMÄE, Ivo; *et al.* Soluplus graft copolymer: potential novel carrier polymer in electrospinning of nanofibrous drug delivery systems for wound therapy. **BioMed Research International**, v. 2014, p. 789765, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24575414/>>.

PANDA, Ramakant ; LANKALAPALLI, Srinivas. DESIGN OF EXPERIMENTS AND OPTIMIZATION OF AMORPHOUS SOLID DISPERSION OF A BCS CLASS IV ANTI-PLATELET DRUG THROUGH FACTORIAL DESIGN. **International Journal of Applied Pharmaceutics**, p. 353–364, 2023. Disponível em: <<https://journals.innovareacademics.in/index.php/ijap/article/view/48767>>. Acesso em: 7 mar. 2024.

PARTH , Desai ; CHATTERJEE, Bappaditya. Comparison of Two Grafted Copolymers, Soluplus and Kollicoat IR, as Solid Dispersion Carriers of Arteether for Oral Delivery Prepared by Different Solvent-Based Methods. **ACS Omega**, v. 8, n. 48, p. 45337–45347, 2023.

POUTON, C. W. Formulation of poorly water-soluble drugs for oral administration: Physicochemical and physiological issues and the lipid formulation classification system. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 29, n. 3, p. 278–287, 1 nov. 2006.

PUBCHEM. **Praziquantel.** pubchem.ncbi.nlm.nih.gov. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4891>>. Acesso em: 6 mar. 2024.

QUEST MASTERCLASS. **Pharma Industry Quality by Design-QbD.** Disponível em: <<https://youtu.be/VeBmjB-WqX0>>. Acesso em: 23 abr. 2023.

REDONDO, Danielle Costa Vargas et al. Microstructured drug-delivery systems as solid dispersions using peg 6000 and polysorbate 80 containing hydrochlorothiazide: development, synthesis, and physicochemical and morphological characterization. 2022.

SAFFOON, N. et al. **Enhancement of Oral Bioavailability and Solid Dispersion: A Review.** Disponível em: <<https://www.semanticscholar.org/paper/Enhancement-of-Oral->

Bioavailability-and-Solid-A-Saffoon-Uddin/85c2ada445df9c743fe3a7a62873007cd645a248>. Acesso em: 13 abr. 2023.

SAHA, S. K. et al. An investigation into solubility and dissolution improvement of alectinib hydrochloride as a third-generation amorphous solid dispersion. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, p. 104259, fev. 2023.

SCHVER, G. C. R. M.; LEE, P. I. On the usefulness of sink index in characterizing the degree of nonsinkness in dissolution studies. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 605, p. 120845, 10 ago. 2021.

SINGH, G. et al. Enhancement of the Solubility of Poorly Water Soluble Drugs through Solid Dispersion: A Comprehensive Review. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 79, n. 5, 2017.

SINGH, Sukhbir; SHARMA, Neelam ; KAUR, Gurpreet. Central composite designed solid dispersion for dissolution enhancement of fluvastatin sodium by kneading technique. **Therapeutic Delivery**, v. 11, n. 5, p. 313–328, 2020.

SIQUEIRA, Lidiany da Paixão. Obtenção de suspensão farmacêutica a partir do multicomponente PZQ:PVP:HDL para tratamento pediátrico da esquistossomose. repositorio.ufpe.br. Disponível em: <<https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/40091>>. Acesso em: 4 mar. 2024.

STATISTICS MADE EASY BY STAT-EASE. Aspectos fundamentais de Planejamento de Experimentos. Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=7i4ooThOv2A>>. Acesso em: 7 mar. 2024.

THIRY, J.; KRIER, F. ; EVRARD, B. A review of pharmaceutical extrusion: Critical process parameters and scaling-up. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 479, n. 1, p. 227–240, 2024.

VALE, N. et al. Praziquantel for Schistosomiasis: Single-Drug Metabolism Revisited, Mode of Action, and Resistance. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 61, n. 5, 6 mar. 2017.

VASCONCELOS, Teófilo; PREZOTTI, Fabíola; ARAÚJO, Francisca; *et al.* Third-generation solid dispersion combining Soluplus and poloxamer 407 enhances the oral bioavailability of resveratrol. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 595, p. 120245, 2021.

VO, C. L.-N.; PARK, C.; LEE, B.-J. Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 85, n. 3, Part B, p. 799–813, 1 nov. 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Schistosomiasis (Bilharzia)**. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/schistosomiasis#tab=tab_1>. Acesso em: 23 mar. 2023.

YADAV, V; YADAV, A; VENKAT, Mr; *et al.* Indomethacin solid dispersions by kneading method with lactose monohydrate and different polymers. **Journal of Pharmacy Research**, v. 2, n. 9, p. 1489–1492, 2009. Disponível em:

<<https://citeseerx.ist.psu.edu/document?repid=rep1&type=pdf&doi=ab907c4242a8ac2337be56e990b84c8150ab614e>>. Acesso em: 7 mar. 2024.

YU, L. X. et al. Understanding Pharmaceutical Quality by Design. **The AAPS Journal**, v. 16, n. 4, p. 771–783, 23 maio 2014.

ZACCHÉ, M.; ANDERSSON, M. **The advantages of a “Quality by Design” approach in pharma drug development.** Disponível em: <<https://www.pharmamanufacturing.com/development/qbd/article/11299417/the-advantages-of-a-quality-by-design-approach-in-pharma-drug-development>>. Acesso em: 13 abr. 2023.

9. APÊNDICE

Acesse <https://doity.com.br/validar-certificado> para verificar se este certificado é válido. Código de validação: 90HUH1P0

**2nd BRAZIL
FRANCE**
SYMPOSIUM
ON MEDICINAL
CHEMISTRY
Recent Approaches in
Drug Design & Discovery
for Neglected and
Infectious Diseases

October 26-28, 2023
João Pessoa | Brazil

CERTIFICATE

It is hereby certified, that BRUNA CRISTIANE SOUZA FRANÇA participated in 2nd Brazil France Symposium on Medicinal Chemistry at João Pessoa, between 26/10/2023 to 28/10/2023, with a workload of 20 hours.


SIGNATURE

Acesse <https://doity.com.br/validar-certificado> para verificar se este certificado é válido. Código de validação: M1PZH9-A

**2nd BRAZIL
FRANCE**
SYMPOSIUM
ON MEDICINAL
CHEMISTRY
Recent Approaches in
Drug Design & Discovery
for Neglected and
Infectious Diseases

October 26-28, 2023
João Pessoa | Brazil

CERTIFICATE

It is hereby certified that BRUNA CRISTIANE SOUZA FRANÇA submitted the work: REPOSITIONING DRUGS IN THE TREATMENT OF SCHISTOSOMIASIS: WHAT'S PROMISING? in the modality Drug Design and Discovery, Synthesis and Natural Products: BRUNA CRISTIANE SOUZA FRANÇA, DEMIS FERREIRA DE MELO, LAYSA CREUSA PAES BARRETO BARROS SILVA, NATÁLIA MILLENA DA SILVA, ANA VITHORIA DA SILVA MELO, LARISSA ARAÚJO ROLIM, PEDRO JOSÉ ROLIM NETO presented the work at 2nd Brazil France Symposium on Medicinal Chemistry, carried out between 26/10/2023 to 28/10/2023.


SIGNATURE

2nd BRAZIL FRANCE

SYMPOSIUM ON MEDICINAL CHEMISTRY

Recent Approaches in
Drug Design & Discovery
for Neglected and
Infectious Diseases

October 26-28, 2023
João Pessoa | Brazil

CERTIFICATE

It is hereby certified, that BRUNA CRISTIANE SOUZA FRANÇA presented the work REPOSITIONING DRUGS IN THE TREATMENT OF SCHISTOSOMIASIS: WHAT'S PROMISING? at 2nd Brazil France Symposium on Medicinal Chemistry, which carried out between 26/10/2023 to 28/10/2023.



[Redacted Signature]

SIGNATURE