



# 2ª Jornada de Pós-Graduação em

## Pesquisa Translacional em Fármacos e Medicamentos

### Livro de Resumos

 Escola Politécnica/Fiocruz  
(Campus Manguinhos)

2 e 3 de outubro de  
2024



**LIVRO DE RESUMOS DA II JORNADA DO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PESQUISA  
TRANSLACIONAL EM FÁRMACOS E  
MEDICAMENTOS DE FARMANGUINHOS**

**2ª Edição**

**Rio de Janeiro  
Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos) – FIOCRUZ  
2024**

Ficha Catalográfica elaborada pela  
Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos / Farmanguinhos / FIOCRUZ - RJ  
Bibliotecária Responsável Bruna Beltrão Belinato de Vasconcellos CRB7/6747

J82 Jornada de Pós-graduação em Pesquisa Translacional em Fármacos e Medicamentos (2.: 2024 : Rio de Janeiro).

Livro de resumos da II Jornada de Pós-graduação em pesquisa translacional em fármacos e medicamentos de Farmanguinhos, 02 e 03 de outubro de 2024, Rio de Janeiro. / Alessandra Lifstitch Viçosa (org.) ... [et al]. - Rio de Janeiro: Farmanguinhos, 2024.

117 p.

Inclui bibliografia.

ISBN: 978-65-980644-5-7.

1. Eventos Científicos e de Divulgação. 2. Educação de Pós-graduação. 3. Medicamentos. I. Título.

CDD 363.69

## **DIREÇÃO**

Jorge Souza Mendonça

## **VICE-DIREÇÃO DE EDUCAÇÃO, PESQUISA E INOVAÇÃO**

Núbia Boechat Andrade

## **COORDENAÇÃO**

Alessandra Lifstitch Viçosa

## **ORGANIZAÇÃO**

Alessandra Lifstitch Viçosa

Ana Paula dos Santos Matos

Beatriz Hecht Ortiz

Carmem Penido Monteiro

Cintia Maria Lanzarini Gouy

Déborah Freire Monteiro de Oliveira

Diogo Dibo do Nascimento

Eduardo Gomes Rodrigues de Sousa

Gabriella Macedo Princisval

Gabriel de Oliveira Costa

Gustavo Werneck de Souza e Silva

Leonardo Ferreira Santanna

Maíra Martins Haddad de Almeida

Maria da Conceição Avelino Dias

Orlando Nascimento Terra Junior

## **SUPERVISÃO E REVISÃO TÉCNICA**

Alessandra Lifstitch Viçosa

Ana Paula dos Santos Matos

## **REVISÃO FINAL**

Alessandra Lifstitch Viçosa

Ana Paula dos Santos Matos

## COMISSÃO CIENTÍFICA

Dra. Alessandra Campbell Pinheiro (Farmanguinhos)  
Dra. Aline de Souza Ramos (Farmanguinhos)  
Dra. Ana Claudia Fernandes Amaral (Farmanguinhos)  
Dra. Ana Paula Mora Tavares (CICECO - Universidade de Aveiro, Portugal)  
Dr. André Luis de Alcantara Guimarães (UFRJ)  
Dr. André Luiz Franco Sampaio (Farmanguinhos)  
Dr. André Mesquita Marques (Farmanguinhos)  
Dr. Antonio Carlos Siani (Farmanguinhos)  
Dra. Claudia Regina Brandão Gomes (Farmanguinhos)  
Dra. Cristiane França da Costa (Farmanguinhos)  
Dr. Davyson de Lima Moreira (Farmanguinhos)  
Dra. Débora Inácio Leite Firmino Marinho (Farmanguinhos)  
Dra. Dulcineia Furtado Teixeira (Farmanguinhos)  
Dr. Eduardo Costa Pinto (UNESA)  
Dr. Eduardo Gomes Rodrigues de Sousa (Farmanguinhos)  
Dr. Eduardo Ricci Junior (UFRJ)  
Dr. Eduardo Rodrigues da Silva (IFRJ)  
Dra. Elaine Cruz Rosas (Farmanguinhos)  
Dra. Elezer Monte Blanco Lemes (Bio-Manguinhos)  
Dr. Fábio Coelho Amendoeira (INCQS/Fiocruz)  
Dr. Fernando Medina (Farmanguinhos)  
Dra. Flávia Almada do Carmo (UFRJ)  
Dr. Francisco Paiva Machado (UFF)  
Dr. Frederico Silva Castelo Branco (Farmanguinhos)  
Dr. Helvécio Vinícius Antunes Rocha (VPPIS/Fiocruz)  
Dr. Henrique Koch Chaves (Farmanguinhos)  
Dr. João Paulo dos Santos Fernandes (UNIFESP)  
Dr. Jorge Carlos Santos da Costa (VPPIS/Fiocruz)  
Dr. Jorge Lima de Magalhães (Farmanguinhos)  
Dr. José Luiz Mazzei da Costa (Farmanguinhos)  
Dr. Julio Cesar Borges (IFRJ)  
Dr. Leandro Medeiros Motta (UERJ)  
Dr. Leonardo Noboru Seito (Farmanguinhos)  
Dra. Livia Deris Prado (Farmanguinhos)  
Dra. Luisa Luz Marçal (IFRJ)  
Dr. Luiz Carlos da Silva Pinheiro (UERJ)  
Dr. Luiz Cláudio Ferreira Pimentel (Farmanguinhos)  
Dr. Luiz Cláudio Rodrigues Pereira da Silva (UFRJ)  
Dr. Marcelo Einicker Lamas (UFRJ)  
Dra. Marcia Pietroluongo (Farmanguinhos)  
Dra. Mariana Conceição de Souza (VPEIC/Fiocruz)  
Dra. Mariana Sato de Souza de Bustamante Monteiro (UFRJ)  
Dra. Mary Ann Foglio (UNICAMP)

Dra. Mônica Macedo Bastos (Farmanguinhos)  
Dra. Priscila da Nobrega Rito (Farmanguinhos)  
Dra. Renata Ribeiro de Castro (Farmanguinhos)  
Dr. Renato Sampaio Carvalho (UFRJ)  
Dra. Sabrina Calil-Elias (UFF)  
Dra. Simone Sacramento Valverde (Farmanguinhos)  
Dra. Tatiana Almeida Pádua (Farmanguinhos)  
Dr. Thadeu Estevam Moreira Maramaldo Costa (Farmanguinhos)  
Dra. Thais Cristina Mendonça Nogueira (Farmanguinhos)  
Dra. Thamara de Carvalho Mendes (Farmanguinhos)  
Dr. Thiago Frances Guimarães (Farmanguinhos)  
Dra. Vania Emerich Bucco de Campos (UERJ)  
Dr. Victor Facchinetti Luz (Farmanguinhos)  
Dra. Wanise Borges Gouvea Barroso (ICTB/Fiocruz)  
Dra. Zaida Maria Faria de Freitas (UFRJ)

AGRADECIMENTO ESPECIAL AOS NOSSOS  
PATROCINADORES



## **PREMIAÇÕES**

### **SESSÃO APRESENTAÇÃO DE TRABALHOS SELECIONADOS - ORAL MELHOR TRABALHO**

“Sistema de cultivo celular em esferoide como modelo pré-clínico alternativo ao uso de animais: aplicação na plataforma de ensaios antitumorais RPT11M”

Discente: Ana Paula Gregório Alves Fontão

### **MENÇÃO HONROSA**

“Percepção da Integridade em Pesquisa por profissionais que atuam em pesquisa na Fundação Oswaldo Cruz”

Discente: Cíntia Maria Lanzarini Gouy

### **SESSÃO APRESENTAÇÃO DE TRABALHOS - PÔSTERES**

#### **Síntese Orgânica - MELHOR TRABALHO**

“Derivados etinil-benzamidas como potenciais inibidores da proteína tirosina cinase BCR-ABL1”

Discente: Gabriela Pontes da Costa

#### **Síntese Orgânica - MENÇÃO HONROSA**

“Síntese e avaliação biológica de tiazóis análogos ao FAP, potenciais moléculas líderes na busca por novos agentes anticâncer”

Discente: Ana Beatriz Callegario Amorim

#### **Produtos Naturais - MELHOR TRABALHO**

“Estudo do ciclo circadiano da produção do óleo essencial de *Piper aduncum* L. cultivado no Jardim Botânico do Rio de Janeiro”

Discente: Jeferson Adriano e Silva Assunção

#### **Produtos Naturais - MENÇÃO HONROSA**

“Avaliação da estabilidade de nanoemulsão de *Eugenia sulcata* (Spring ex. Mart) com mistura de tensoativos não-iônicos”

Discente: Dianna Soares da Silva

#### **Farmacologia - MELHOR TRABALHO**

“Desenvolvimento do nanossistema contendo ácido betulínico para a terapia do câncer”

Discente: Natália Pereira da Rocha

#### **Farmacologia - MENÇÃO HONROSA**

“Padronização do uso da linhagem celular HL-60 para a avaliação do efeito anti-inflamatório do  $\beta$ -cariofileno”

Discente: Ellen Damasio Mascarenhas

#### **Tecnologia Farmacêutica - MELHOR TRABALHO**

“Desenvolvimento de formulação antianêmica pediátrica à base de chocolate por impressão 3D”

Discente: Beatriz Borges Correa

#### **Tecnologia Farmacêutica - MENÇÃO HONROSA**

“Atividade anti-ZIKV das bis-naftoquinonas: uma análise *in silico*”

Discente: Pamella M. de Souza



**Controle e Garantia da Qualidade - MELHOR TRABALHO**

“Identificação de linhagens bacterianas isoladas da Indústria Farmacêutica por MALDI-TOF MS e sequenciamento do gene 16S rRNA”

Discente: Maria Giovanna de Araújo Ferreira

**Controle e Garantia da Qualidade - MENÇÃO HONROSA**

“Certificação de fornecedores: qualidade assegurada, amadurecimento de parcerias e fornecimento célere de medicamentos à população”

Discente: Carolina Beatriz Carrara

**Outros - MELHOR TRABALHO**

“Estudo do comportamento dinâmico da enzima cruzaina complexada com inibidores da classe dos 2- acetamidotiofeno-3-carboxamida”

Discente: Hellen Valério Chaves Moura de Souza

**Outros - MENÇÃO HONROSA**

“Otimização estrutural de inibidores da enzima cruzaina da classe carbamoil-imidazol na busca por novos agentes terapêuticos contra a doença de Chagas”

Discente: Caroline Rodrigues Chaves dos Reis

# PREFÁCIO

Dando continuidade à exitosa iniciativa de integração acadêmica e científica, a 2ª Jornada de Pós-graduação em Pesquisa Translacional de Fármacos e Medicamentos (PPG-PTFM) representou mais um importante marco no compromisso de Farmanguinhos com a formação de profissionais qualificados e com a disseminação do conhecimento científico. Nesta segunda edição, e desta vez com apoio da Faperj, a Jornada reafirmou seu papel como um espaço privilegiado para o compartilhamento de resultados e reflexões acadêmicas, consolidando-se como uma oportunidade de intercâmbio entre alunos, docentes, pesquisadores e profissionais da indústria farmacêutica. O evento promoveu a articulação entre teoria e prática, fortalecendo as bases da pesquisa translacional e estimulando a criação de parcerias entre instituições acadêmicas, setor produtivo e sociedade. A 2ª Jornada contou com uma programação abrangente, que incluiu conferências, mesas-redondas, apresentações de trabalhos científicos e interações com a indústria, por meio de empresas parceiras. Esse formato proporcionou uma oportunidade singular para o debate sobre os avanços, desafios e tendências da área, reafirmando o compromisso do PPG-PTFM com a formação de profissionais alinhados às necessidades contemporâneas do setor de saúde. O evento também refletiu o esforço coletivo e o protagonismo dos alunos do programa, que desempenharam um papel central na organização e execução da Jornada, com o apoio fundamental de seus docentes e colaboradores. Além disso, a participação de instituições parceiras nacionais e internacionais fortalece as redes de cooperação, criando oportunidades para novos projetos de pesquisa e colaborações acadêmicas e a internacionalização do programa. Este livro de resumos é um registro dos esforços e conquistas apresentados durante a 2ª Jornada, evidenciando o comprometimento e a excelência acadêmica que caracterizam o PPG-PTFM. Em comparação a 1ª edição, houve um aumento do número de trabalhos submetidos e apresentados e número de participantes, mostrando crescente interesse da comunidade científica pelo evento. Que este continue a inspirar novas descobertas, parcerias e soluções que impactem positivamente o desenvolvimento científico e a saúde pública no Brasil e no mundo. Além disso, que este evento possa continuar crescendo, se estabelecendo como um evento científico importante da área farmacêutica.

Alessandra Lifsitch Viçosa

Coordenadora da 2ª Jornada científica do programa de pós-graduação em pesquisa translacional em fármacos e medicamentos de Farmanguinhos

# INTRODUÇÃO

O Programa de Pós-graduação em Pesquisa Translacional de Fármacos e Medicamentos (PPG-PTFM) de Farmanguinhos, atualmente nível 4 na CAPES, conta com cursos de Mestrado e Doutorado acadêmicos com objetivo de formar mestres e doutores com conhecimento multidisciplinar sobre temas integrados à cadeia de desenvolvimento de fármacos e medicamentos.

Este programa por estar inserido em um ambiente fabril, grande diferencial e fundamental para que o aluno tenha contato com a realidade e as etapas de produção de um medicamento, apresenta um contraponto entre o panorama teórico-prático da pesquisa translacional e o entendimento da cadeia produtiva no setor de saúde. Baseado nisso, a organização de um evento científico do programa visa integrar os alunos, egressos e docentes do PPG-PTFM com outros entes da cadeia de descoberta e desenvolvimento de medicamentos.

A 1ª Jornada de Pós-graduação em Pesquisa Translacional de Fármacos e Medicamentos de Farmanguinhos, realizada nos dias 08 e 09 de novembro de 2023 abrangeu a participação de diversas instituições de ensino do Rio de Janeiro, contou com palestras envolvendo pesquisadores da Fiocruz e de outras instituições, incluindo a participação de parceiros de Portugal como o Science Park da Universidade de Aveiro e o Instituto de Higiene e Medicina Tropical da Universidade Nova Lisboa, ambos de Portugal.

A 2ª versão ocorreu nos dias 02 e 03 de outubro e contou com conferências com palestrantes do Brasil e de parceiros internacionais (Universidade de Aveiro – Portugal, IMT Mines Albi – França), mesas redondas, apresentação de trabalhos. Além disso, a 2ª Jornada abrangeu não só a pós-graduação como alunos de graduação, egressos, profissionais assim como alunos e docentes de instituições parceiras como a Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Universidade Federal Fluminense (UFF), Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ), Instituto Federal do Rio de Janeiro (IFRJ), Universidade de São Paulo (USP) e Instituto Nacional de Tecnologia (INT). Ademais, a participação de empresas parceiras com stands e palestras em atividade paralela permitiu uma maior interação academia-indústria, aumentando o número de participantes do evento.

# PROGRAMAÇÃO

Dia 02/10/2024

Horário	Atividade
08:30-09:00h	Recepção dos inscritos e colocação dos pôsteres
09:00-09:30h Auditório	- Cerimônia de abertura Composição da mesa: <u>Dr. Jorge Mendonça</u> – Diretor de Farmanguinhos <u>Dra. Nubia Boechat</u> – Vice-diretora de Educação, Pesquisa e Inovação de Farmanguinhos <u>Dr. Eduardo Gomes Rodrigues de Sousa</u> – Coordenador do setor de Educação de Farmanguinhos <u>Dra. Alessandra Lifstich Viçosa</u> – Coordenadora do Programa de Pós-graduação PTFM
09:30-11:00h Auditório	- Conferência de abertura <u>Profa. Dra. Ana Paula Tavares</u> , Investigadora Auxiliar, CICECO, Departamento de Química da Universidade de Aveiro, Portugal <u>Título:</u> Research CICECO's Group 5: towards the development of efficient health-related materials, products, and technologies <u>Prof. Dr. Augusto Quaresma Pedro</u> , Investigador Júnior, CICECO, Departamento de Química da Universidade de Aveiro, Portugal, ONLINE <u>Título:</u> Efficient bioprocessing strategies for biopharmaceuticals using alternative solvents and customizable materials
10:30-11:30h sala	- <u>Cristiane Seluque</u> - Brand.de <u>Título:</u> Técnicas de pipetagem e boas práticas no manuseio de líquidos
11:00-13:00h Tendas	- Almoço com visita e avaliação de pôsteres e networking com os expositores
12:30-14:30h sala	- Mesa Redonda – Desafio Nitrosaminas na Indústria Farmacêutica Mediador: MSc Gabriel Costa (Farmanguinhos – FIOCRUZ) <u>Profa. Dra. Thamara Mendes de Carvalho</u> , Farmanguinhos - FIOCRUZ <u>Título:</u> Nitrosaminas no cenário regulatório atual <u>Luisa Barrella Ambrosio</u> – Líder de Produto LC/LCMS · Shimadzu do Brasil <u>Título:</u> A Importância da Análise de Nitrosaminas na Indústria Farmacêutica: Desafios Analíticos e Soluções com Tecnologia Shimadzu <u>Alana Figueiredo</u> – Gerente de Contas Estratégicas na Farmacopeia Americana <u>Título:</u> Soluções da USP para a Identificação e o Controle de Nitrosaminas em Fármacos

<b>13:00-14:30h</b> <b>Auditório</b>	- Sessão Oral I Mediador: Dr. Eduardo Gomes – Farmanguinhos - FIOCRUZ Desenvolvimento de hidrogel por impressão 3D contendo paromomicina para tratamento da leishmaniose cutânea - <u>Beatriz Hecht Ortiz</u> Planejamento, síntese e avaliação de novos derivados 3-nitro-1,2,4- triazólicos como possíveis agentes anti-Trypanosoma cruzi - <u>Alexandre Felipe de Araujo Desiderio</u> Sistema de cultivo celular em esferóide como modelo pré-clínico alternativo ao uso de animais: Aplicação na plataforma de ensaios antitumorais RPT11M - <u>Ana Paula Gregório Alves Fontão</u> Panorama dos ensaios clínicos para câncer de mama triplo negativo (CMTN): potenciais tratamentos e correlação com biomarcadores- <u>Renata de Castro Moura Obadia</u>
<b>14:30-16:30h</b> <b>Auditório</b>	- Mesa redonda I – Desafios da Integridade em Pesquisa no contexto de inovações tecnológicas Mediadora: Dra. Carmen Penido – CDTS - FIOCRUZ <u>Profa. Dra. Clarissa Menezes Maya-Monteiro</u> – Instituto Oswaldo Cruz – FIOCRUZ <u>Título:</u> Integridade no trabalho científico: do planejamento à pós-publicação <u>Prof. Dr. Marcus Oliveira</u> – Instituto de Bioquímica Médica - Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) <u>Título:</u> Desenvolvendo o pensamento crítico em Bioquímica: integrando IA generativa e treinamento de revisão por pares para alunos de graduação e pós-graduação

**Dia 03/10/2024**

<b>Horário</b>	<b>Atividade</b>
<b>08:30-10:30h</b> <b>Auditório</b>	- Mesa redonda II – Produtos Naturais Mediadora: Dra. Maria Behrens – Farmanguinhos - FIOCRUZ <u>Prof. Dra. Mary Ann Foglio</u> – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Unicamp <u>Título:</u> <i>Arrabidaea chica</i> Lerlot ( <i>Fridericia chica</i> L.): desafios para produção de medicamentos fitoterápico de qualidade para tratamento da mucosite oral <u>Maria Eloisa Figueiredo</u> - Pesquisa e Desenvolvimento - Grupo Centroflora <u>Título:</u> “Da bancada a grande escala: a jornada do ingrediente ativo vegetal no desenvolvimento tecnológico de medicamentos
<b>10:30-11:30h</b> <b>Auditório</b>	- Sessão Oral II Mediador: Dr. Diogo Dibo – Farmanguinhos - FIOCRUZ Percepção da Integridade em Pesquisa por profissionais que atuam em pesquisa na Fundação Oswaldo Cruz – <u>Cíntia Maria Lanzarini Gouy</u> A importância da qualificação de equipamentos: Um estudo de caso na realocação de equipamentos produtivos – <u>Andressa de Oliveira Costa</u> Estudo bioquímico dos extratos aquosos de <i>Arrabidaea chica</i> Verlot – <u>Evelyn Caribé Mota</u>

<b>10:30-12:00h</b> <b>sala</b>	- Mesa Redonda – Desenvolvimento Analítico na Indústria Farmacêutica Mediadora: MSc Maíra Haddad – Farmanguinhos - FIOCRUZ <u>Profa. Dra. Livia Deris Prado</u> – Farmanguinhos – FIOCRUZ <u>Título:</u> Analytical Quality by Design: perspectivas atuais e aplicações práticas <u>Luisa Barrella Ambrosio</u> – Líder de Produto LC/LCMS · Shimadzu do Brasil <u>Título:</u> Labsolutions MD: Ferramenta de Quality by Design para desenvolvimento de métodos de HPLC e LCMS
<b>11:30-13:30h</b> <b>tendas</b>	- Almoço com visita e avaliação de pôsteres e networking com os expositores
<b>12:30-13:20h</b> <b>sala</b>	- Mediadora: Beatriz Hecht – Farmanguinhos - FIOCRUZ <u>Carlos Eduardo Coelho</u> - Essencis Technologies <u>Título:</u> Inovações na Caracterização de Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs) e Medicamentos: Desde o preparo de amostras até técnicas avançadas de nanoespectroscopia IR (NanoIR) e análise por Raios X
<b>13:20-14:20h</b> <b>sala</b>	- Mediadora: Dra. Maria da Conceição – Farmanguinhos - FIOCRUZ <u>Carla Decandio</u> - Merck <u>Título:</u> Práticas para manipulação e armazenamento de produtos químicos
<b>14:30-15:00h</b> <b>sala</b>	- Mediadora: MSc Cíntia Gouy – Farmanguinhos - FIOCRUZ <u>Andrea Rezemini</u> – Application Scientist/Agilent <u>Título:</u> Vantagens de usar diferentes colunas aplicando as mudanças recentes do <621> USP
<b>13:30-15:00h</b> <b>Auditório</b>	- Mesa Redonda III – Dispersões Sólidas Mediador: Dr. Fabio Dantas - INT <u>Profa. Dra. Maria Inês Ré</u> – Centre Rapsodee - IMT Mines Albi, França <u>Título:</u> Solid amorphous dispersion: A supersaturated formulation to improve bioavailability of orally administered APIs <u>Dr. Hans-Michael Petri</u> – Senior Channel Manager Latin America - Thermo Fisher Scientific <u>Título:</u> Introduction to Twin Screw Extrusion for the production of Solid Dispersions (HME) and its applications
<b>15:00-16:00h</b> <b>Auditório</b>	- Conferência de Encerramento Mediadora: Dra. Alessandra Viçosa – Farmanguinhos - FIOCRUZ <u>Prof. Dr. João Paulo dos Santos Fernandes</u> – Departamento de Ciências Exatas e da Terra - Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) <u>Título:</u> Naturally-inspired drug design: dometiscando moléculas promissoras como agentes bioativos contra doenças parasitárias
<b>16:00-16:30h</b> <b>Auditório</b>	- Encerramento e Premiação

# SUMÁRIO

EIXO TEMÁTICO – SÍNTESE ORGÂNICA.....	20
A Oxidação Verde do Mentol no Ensino de Química .....	21
Benznidazol como importante protótipo para a busca de novos análogos e derivados com potencial atividade contra <i>Trypanosoma cruzi</i> .....	22
Comparação do uso da PrEP à base de tenofovir+emtricitabina e do cabotegravir injetável de longa ação: O impacto da adesão.....	23
Derivados etinil-benzamidas como potenciais inibidores da proteína tirosina cinase BCR-ABL1.....	24
Desenvolvimento de novos análogos pirimidínicos candidatos a fármacos para o tratamento da coinfeção HIV-TB .....	25
Desenvolvimento de novos potenciais multialvos para a inibição da replicação do HIV-1... ..	26
Híbridos do imatinibe com indolinonas: desenvolvimento de potenciais inibidores para o tratamento da Leucemia Mieloide Crônica.....	27
Novos análogos da delavirdina como potenciais inibidores da transcriptase reversa do HIV-1 .....	28
Novos derivados bifenilpirimidinas como análogos do ponatinibe, planejados como potenciais inibidores da tirosina cinase BCR-ABL1 com a mutação T315I .....	29
Planejamento, síntese e avaliação de novos derivados 3-nitro-1,2,4-triazólicos como possíveis agentes anti- <i>Trypanosoma cruzi</i> .....	30
Planejamento e síntese de novos derivados triazolopirimidínicos com potencial atividade contra o <i>Plasmodium falciparum</i> .....	31
Síntese de <i>Building-Blocks</i> Quinolínicos derivados da 4,7-dicloroquinolina em escala multigramas utilizando a Sonoquímica .....	32
Síntese de derivados $\beta$ -anilinoacrilatos, intermediários-chave na obtenção de substâncias biologicamente ativas e de interesse industrial .....	33
Síntese de híbridos 1,4-naftoquinona-sulfonato com potencial atividade anti Chikungunya. ..	34
Síntese de híbridos derivados de arilpropionico-1,2,3- triazol .....	35
Síntese e Avaliação Biológica de Benzilidenos Derivados da Cânfora como Potenciais Agentes contra o <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	36
Síntese e avaliação biológica de novas N-acilidrazonas benzimidazólicas como potenciais agentes antichagásicos .....	37
Síntese e avaliação biológica de tiazóis análogos ao FAP, potenciais moléculas líderes na busca por novos agentes anticâncer. ....	38
Síntese <i>one-pot</i> de novos 2(3 <i>H</i> )-imino-3-metilthiazóis, potenciais agentes anticâncer .....	39

EIXO TEMÁTICO – PRODUTOS NATURAIS.....	40
Avaliação da atividade biológica de extratos de <i>Symphonia globulifera</i> e guttiferonas .....	41
Avaliação da composição química de látices de <i>Euphorbia umbellata</i> coletados em Barretos/SP e Nova Friburgo/ RJ associada à capacidade de reverter a latência do HIV <i>in vitro</i> .....	42
Avaliação da composição química do óleo essencial de <i>Alpinia zerumbet</i> ‘Variegata’ em diferentes estações do ano por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas..	43
Avaliação da estabilidade de nanoemulsão de <i>Eugenia sulcata</i> Spring ex. Mart com mistura de tensoativos não-iônicos .....	44
Comparação cromatográfica de perfis fitoquímicos de morfotipos de <i>Fridericia chica</i> (Bonpl.) L. G. Lohmann [sinonimia <i>Arrabidaea chica</i> (Bonpl.) Verl.] .....	44
Desenvolvimento de formulação lipossomal com extrato de cascas de <i>Himatanthus sucuuba</i> para potencial tratamento de leishmaniose cutânea .....	46
Desenvolvimento de nanoemulsão contendo a fração lipofílica de <i>Viscum album</i> L. e avaliação de sua citotoxicidade <i>in vitro</i> . .....	47
Desenvolvimento de Nanoemulsões contendo Óleo Essencial para Crescimento Capilar.....	48
Desenvolvimento de sistemas dispersos contendo extrato de <i>Schinus terebinthifolius</i> : Ensaios preliminares.....	49
Estudo bioquímico dos extratos aquosos de <i>Arrabidaea chica</i> (Bonpl.) Verl. ....	50
Estudo de extratos vegetais baseados nos princípios da Química Verde com potencial anti-Leishmania .....	51
Estudo do ciclo circadiano da produção do óleo essencial de <i>Piper aduncum</i> L. cultivado no Jardim Botânico do Rio de Janeiro .....	52
Explorando o potencial antileishmanial de <i>Aniba</i> sp.: Atividade <i>in vitro</i> e Identificação de Alcaloides Bioativos .....	53
Nanoemulsões de Óleo Essencial de Aroeira ( <i>Schinus terebinthifolia</i> ) como Alternativa ao Tratamento de Feridas: Desenvolvimento e Caracterização.....	54
Perfil químico associado ao potencial farmacológico de <i>Fridericia chica</i> (Bonpl.) L.G. Lohmann .....	55
Plantas bioativas do Cerrado em Arranjos Produtivos Locais.....	56
EIXO TEMÁTICO - FARMACOLOGIA .....	57
Aurelianolídeos como candidatos a fármacos: efeitos na morte e metabolismo de células tumorais.....	58
Avaliação da atividade antitumoral de princípios ativos isolados de <i>Aureliana Fasciculata</i> (sin <i>Atheanaea fasciculata</i> ) no modelo <i>in vitro</i> de câncer de mama. ....	59
Avaliação do potencial anti-hipertensivo de tinturas-mãe de <i>Viscum album</i> em modelos <i>in vitro</i> .....	60
Desenvolvimento do nanossistema contendo ácido betulínico para a terapia do câncer.....	61
Efeito do Galato de Metila na artrite induzida por Chikungunya em camundongos.....	62



Estudo da bioatividade de triazóis na forma epimastigota do <i>Trypanosoma cruzi</i> .....	63
Padronização do uso da linhagem celular HL-60 para a avaliação do efeito anti-inflamatório do $\beta$ -cariofileno.....	64
Panorama dos ensaios clínicos para câncer de mama triplo negativo (CMTN): potenciais tratamentos e correlação com biomarcadores .....	65
Perfil farmacocinético em camundongos e avaliação da inibição enzimática <i>in vitro</i> do citocromo P450 pelo sal sódico do ácido perílico .....	66
Sistema alternativo de cultivo celular em esteroide como modelo pré-clínico alternativo ao uso de animais: aplicação na plataforma de ensaios antitumorais RPT11M.....	67
<b>EIXO TEMÁTICO - TECNOLOGIA FARMACÊUTICA .....</b>	<b>68</b>
<i>Analytical Quality by Design</i> (AQbD) e modelagem farmacocinética baseada em fisiologia no desenvolvimento de um método de dissolução biopreditivo para comprimidos de benznidazol 100 mg .....	69
Anéis vaginais poliméricos como sistema de liberação de fármacos: uma revisão integrativa da literatura .....	70
Atividade anti-ZIKV das bis-naftoquinonas: uma análise <i>in silico</i> .....	71
Avaliação físico-química do curativo bionanotecnológico incorporado com Clorexidina. ...	72
Avaliação físico-química do curativo bionanotecnológico incorporado com PHMB. ....	73
Avaliação <i>in vitro</i> das ações antiangiogênica, antioxidante e anti-inflamatória de produtos vegetais do cédrat ( <i>Citrus medica L</i> ). .....	74
Curativos Poliméricos para o tratamento da leishmaniose cutânea .....	75
Desenvolvimento, caracterização e avaliação do potencial biológico de nanofibras contendo extrato de <i>Viscum album</i> .....	76
Desenvolvimento de comprimidos multicamada de liberação imediata contendo Dissulfiram e Benznidazol visando o tratamento da doença de Chagas.....	77
Desenvolvimento de filme transdérmico de Rivaroxabana .....	78
Desenvolvimento de formulação antianêmica pediátrica à base de chocolate por Impressão 3D.....	79
Desenvolvimento de hidrogel por impressão 3D contendo paromomicina para tratamento da leishmaniose cutânea .....	80
Desenvolvimento e caracterização de nanopartículas lipídicas-poliméricas de Itraconazol ..	81
Dissolução de nanocristais farmacêuticos: o papel do pH e da saturação .....	82
Eficiência de encapsulação do galato de metila em carreadores lipídicos nanoestruturados .	83
Estudo de bases poliméricas para preparo de hidrogéis contendo paromomicina visando o tratamento tópico da leishmaniose cutânea.....	84
Formulação cosmética contendo minoxidil e óleo de alecrim para o tratamento da queda capilar.....	85

Impressão 3D de medicamentos: Desenvolvimento de formulação pediátrica antirretroviral dose fixa combinada de lamivudina, zidovudina e nevirapina. ....	86
Influência de distintos quimiotipos de <i>Lippia alba</i> na estabilização de nanoemulsões.....	87
Nanoemulsões à base de monoterpenos: influência da estrutura química no comportamento coloidal.....	88
Nanoemulsões contendo agentes antifúngicos e fotossensibilizantes para o tratamento de infecções fúngicas cutâneas .....	89
Nanoestruturamento de iodoquinol como estratégia terapêutica para o tratamento da esporotricose .....	90
Tecnologia de Impressão 3D no tratamento da Infecção Latente por Tuberculose em crianças .....	91
Uso de impressão 3D como alternativa para melhorar a adesão ao tratamento com Oseltamivir em crianças: uma revisão integrativa .....	92
Uso de polímeros para o preparo de microagulhas de dissolução: uma revisão de escopo....	93
Utilização de microagulhas obtidas por impressão 3D para o tratamento de feridas tópicas: uma revisão integrativa da literatura.....	94
<b>EIXO TEMÁTICO – CONTROLE E GARANTIA DA QUALIDADE .....</b>	<b>95</b>
A importância da Qualificação de Equipamentos: Um Estudo de Caso na Realocação de Equipamentos Produtivos .....	96
Abordagem AQBD para otimização de método analítico em HPLC-CAD através do estudo de uma formulação semissólida contendo sulfato de paromicina.....	97
Certificação de Fornecedores: Qualidade Assegurada e Amadurecimento de Parcerias. ....	98
Desenvolvimento da Estratégia de Controle Baseada no <i>Analytical Quality by Design</i> para Método Cromatográfico de Determinação de Ritonavir e suas Impurezas .....	99
Desenvolvimento de método analítico por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas para determinação de nitrosaminas em produtos contendo rifampicina.....	100
Desenvolvimento de método de dissolução para comprimidos em dose fixa combinada de isoniazida com rifampicina por <i>Analytical Quality by Design</i> .....	101
Diferenciação de espécies de <i>Bacillus licheniformis</i> e <i>Bacillus paralicheniformis</i> isoladas de uma indústria farmacêutica a partir do sequenciamento do gene rpoB .....	102
Farmacovigilância ativa: estratégias para implementação na perspectiva de um laboratório farmacêutico oficial .....	103
Identificação de linhagens bacterianas isoladas da Indústria Farmacêutica por MALDI-TOF MS e Sequenciamento do Gene 16S rRNA .....	104
Identificação fenotípica de linhagens de <i>Staphylococcus epidermidis</i> isoladas de uma indústria farmacêutica.....	105
Incerteza de medição e <i>Analytical Quality by Design</i> no gerenciamento de risco de falsa decisão na conformidade de comprimidos de primaquina.....	106

Metodologia para Classificação de Desvios de qualidade em um Laboratório Farmacêutico Oficial .....	107
Qualificação de fornecedores na Indústria Farmacêutica: evolução regulatória .....	108
EIXO TEMÁTICO – GESTÃO TECNOLÓGICA.....	109
Da dispensação ao descarte: Estratégias para operacionalização da Logística Reversa de Medicamentos em Unidades Básicas de Saúde da Zona Oeste do RJ.....	110
EIXO TEMÁTICO – OUTROS .....	111
Integridade em Pesquisa - Educação em Conduta Responsável em Pesquisa nos programas <i>Stricto sensu</i> da área de farmácia no Brasil .....	112
Integridade em Pesquisa - Percepção da Integridade em Pesquisa por profissionais que atuam em pesquisa na Fundação Oswaldo Cruz.....	113
Integridade em Pesquisa - Uso Indevido de Inteligência Artificial Generativa em Publicações Científicas nas Áreas de Farmácia e Farmacologia .....	114
Química Medicinal - Estudo do comportamento dinâmico da enzima cruzaina complexada com inibidores da classe dos 2-acetamidotiofeno-3-carboxamida .....	115
Química Medicinal - Técnicas computacionais para otimização estrutural de inibidores da enzima cruzaina da classe carbamoil-imidazol na busca por novos agentes terapêuticos contra a doença de Chagas .....	116
Química Medicinal - Triagem virtual de compostos como potenciais inibidores da enzima BCR-ABL1 contendo a mutação T315I .....	117

## **EIXO TEMÁTICO – SÍNTESE ORGÂNICA**

## A Oxidação Verde do Mentol no Ensino de Química

Carlos, Mariana Falcão Lopes Princisval<sup>1</sup>; Nogueira, Thais Cristina Mendonça<sup>1</sup>; Souza, Marcus Vinicius Nora de<sup>1</sup>.

1) Laboratório de Síntese de Substâncias no Combate à Doenças Tropicais, Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

O mentol é um produto natural conhecido por seu aroma e é extraído de plantas do gênero *Mentha* [1,2]. A sua oxidação foi realizada pioneiramente em 1881 por Moriya que utilizou dicromato de potássio e ácido sulfúrico, com condições reacionais muito agressivas ao meio ambiente [3]. Sendo assim, este trabalho tem como objetivo relatar a oxidação verde do mentol a mentona em escala multigramas, sendo aplicada para uma aula de laboratório de química orgânica, no ensino superior ou médio técnico. Na metodologia utilizou-se uma solução de  $\text{Ca}(\text{ClO})_2$  previamente preparada a qual adicionou-se mentol dissolvido em ácido acético e acetonitrila, em agitação magnética e temperatura ambiente por 1h. Este procedimento foi realizado para analisar se a reação apresentaria boa reprodutibilidade, mantendo um bom rendimento mesmo com o aumento da massa. A massa do material de partida inicial foi de 1g, posteriormente 2,5g (rendimento de 88%), 5g (85%), 7,5 (90%), 10g (90%). Além disso, houve o aumento de 12,5g e 15 g, no entanto, os rendimentos obtidos nessas reações não aumentaram significativamente, no experimento utilizando 15g o rendimento decaiu para 80%. Isso indica que 10 g foi o aumento máximo ideal para esta reação. Dessa forma, pode-se concluir que este trabalho apresenta um procedimento ecologicamente correto [4], o uso de reagentes de baixa toxicidade, como o mentol e o baixo custo além da facilidade de aquisição dos reagentes, fazem desta proposta uma boa opção para utilização da reação em práticas no ensino da química abordando a química verde.

**Palavras-chave:** mentol, mentona, oxidação, química verde.

### Referências:

- [1] Wise, P. M.; Breslin, P. A. S.; Dalton, P. Sweet taste and menthol increase cough reflex thresholds. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 25, 236, 2012.
- [2] Pecar, D.; Gorsek, A. Oxidation of menthol: reaction-rate determination based on thermodynamic profiles. *Chem. Eng. Commun*, 201, 1548, 2014.
- [3] Moriya, M.; Contributions from the Laboratory of the University of Tôkiô, Japan. No. IV. On menthol or peppermint camphor. *Journal of the Chemical Society, Transactions*, 39, 77, 1881.
- [4] Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C.; “Green chemistry” – os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa. *Química Nova*, 26, 123, 2003.

## **Benznidazol como importante protótipo para a busca de novos análogos e derivados com potencial atividade contra *Trypanosoma cruzi***

Nardy, Karen Almeida<sup>1,2</sup>; Castelo-Branco, Frederico Silva<sup>2</sup>; Boechat, Nubia<sup>2,3</sup>; Soeiro, Maria de Nazaré Correia<sup>4</sup>.

1) Faculdade de Farmácia – Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil.

2) Laboratório de Síntese de Fármacos, Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

3) Programa de Pós-Graduação em Pesquisa Translacional em Fármacos e Medicamentos (PPG-PTFM), Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

4) Laboratório de Biologia Celular, Instituto Oswaldo Cruz – Fiocruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

A Doença de Chagas (DC) é causada pelo parasito *Trypanosoma cruzi* (T. cruzi) e transmitida por insetos triatomíneos.[1] Estima-se a existência de mais de 6 milhões de pessoas infectadas e 12 mil mortes anuais, tornando-a um problema de saúde global, sendo a doença parasitária que mais mata nas áreas endêmicas.[2] O benznidazol (BZN) e o nifurtimox (NFX) são os únicos fármacos aprovados para tratamento e ambos apresentam baixa eficácia de cura parasitológica na fase crônica da doença e muitos eventos adversos.[3] O BZN contém em sua estrutura química o nitroheterociclo 2- nitroimidazol, com mecanismo de ação envolvendo a ativação pela enzima nitroreductase (TcNTR), gerando espécies tóxicas ao parasito.[4] Visando o desenvolvimento de novos tratamentos, os derivados com 3-nitro-1,2,4-triazol têm sido descritos com grande potencial, apresentando alta potência contra o T. cruzi e menor toxicidade que os contendo 2 nitroimidazol, sendo o mecanismo de ação similar ao deste último núcleo.[5] Assim, foram propostos 27 novos derivados do BZN com a substituição do núcleo 2-nitroimidazol pelo 3-nitro-1,2,4- triazol. Planejou-se alterações na cadeia carbônica e inclusão de substituintes em diferentes posições da fenila, visando verificar como essas modificações estruturais podem influenciar na atividade anti-T. cruzi, citotoxicidade e mutagenicidade quando comparados com o BZN. Os novos derivados foram obtidos através de uma rota sintética simples, de duas etapas realizadas one-pot, consistindo na acilação de diferentes aminas, seguida de substituição nucleofílica com o 3-nitro-1,2,4-triazol. A síntese dos 27 derivados foi realizada com sucesso, em rendimentos na faixa de 25 a 100% e todos os derivados foram identificados por espectrometria de massas (EMAR-IES). Os compostos, após purificados, foram caracterizados por ressonância magnética nuclear (RMN) de hidrogênio, carbono e flúor (quando aplicável) e tiveram suas purezas determinadas por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE-UV). Até o momento, 19 produtos exibem pureza superior a 95% e tenta-se métodos de purificação nos demais. Desta forma, concluiu-se que o processo de síntese proposto foi efetivo para síntese dos compostos planejados e que grande parte dos produtos apresenta pureza suficiente para o envio às avaliações biológicas. Agradeço ao CNPq e CAPES pelo apoio financeiro, a Farmanguinhos/FIOCRUZ pela oportunidade e aos meus orientadores pelos aprendizados.

**Palavras-chave:** Doença de Chagas; benznidazol; 3-nitro-1,2,4-triazol.

### **Referências:**

[1] LIDANI K. C. F. et al. Chagas disease: from discovery to a worldwide health problem. *Frontiers in public health*, v. 7, p. 166, 2019.

[2] DNDi – Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas. Doença de Chagas. 2023. Disponível em: <https://dndi.org/diseases/chagas/facts/>. Acesso em: 23 ago. 2024.

[3] MENOZZI, C. A. C. Obtenção de novos derivados contendo os grupos bifenila e 3-nitro-1,2,4-triazol como agentes anti-*Trypanosoma cruzi*. Dissertação (Mestrado em Farmacologia e Química Medicinal) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

[4] Cirqueira, M. L. Estudos estruturais da enzima nitroreductase de *Trypanosoma cruzi*: Caracterização do mecanismo de ativação dos pró-fármacos benznidazol e nifurtimox. 2019. 75f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

[5] PAPADOPOULOU, M. V. et al. Discovery of potent nitrotriazole-based antitrypanosomal agents: In vitro and in vivo evaluation. *Bioorganic & medicinal chemistry*, v. 23, n. 19, p. 6467-6476, 2015.

## **Comparação do uso da PrEP à base de tenofovir+emtricitabina e do cabotegravir injetável de longa ação: O impacto da adesão.**

Croner, Ariel Ferreira Torres<sup>1</sup>; Boechat, Núbia<sup>1</sup>; Bastos, Mônica Macedo<sup>1</sup>; Leite, Débora Inácio<sup>1</sup>.

1) Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, RJ, Brasil.

A síndrome da imunodeficiência adquirida foi identificada pela primeira vez em 1980, nos Estados Unidos, associada a casos de pneumonia por *Pneumocystis carinii* e sarcoma de Kaposi, em homens que fazem sexo com homens. Em 1983, o HIV foi identificado como o agente causador, e até o final de 2022, aproximadamente 85,6 milhões de pessoas estavam infectadas pelo vírus, com 1,3 milhão de novas infecções e 630 mil mortes anuais [1]. Apesar dos avanços na terapia antirretroviral (TARV), o número de novas infecções ainda é alto, demonstrando a necessidade de ações de prevenção. Neste cenário destaca-se a profilaxia pré-exposição (PrEP), que se mostrou eficaz na redução do risco de infecção, com índices maiores que 92% [2]. Desta forma, o objetivo deste trabalho é comparar o uso das PrEP baseadas em emtricitabina (FTC) + tenofovir (TDF) e cabotegravir de longa-ação (CAB-LAI), com foco no impacto da adesão, bem como examinar os mecanismos de ação dos fármacos envolvidos. A metodologia empregada foi uma revisão bibliográfica em bases de dados com Scifinder, Scopus, PubMed, entre outros. Com relação aos mecanismos de ação, tanto o tenofovir quanto a emtricitabina são inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleotídeos e nucleosídeos, respectivamente. Isto significa que sua ação ocorre através da inibição da atividade da transcriptase reversa, responsável pela transcrição do RNA viral em DNA viral. Já o cabotegravir é um inibidor da integrase, e sua ação ocorre através da inibição da enzima integrase, responsável pela inserção do DNA viral ao DNA da célula hospedeira. Os resultados ainda indicaram que a implementação da PrEP apresenta desafios como custos elevados, toxicidade e reações adversas aos medicamentos [3]. Além disso, apesar da eficácia clínica, os estudos demonstraram que a adesão impacta significativamente para a redução do número de novas infecções através do uso da profilaxia [4]. Assim, o uso do CAB LA é considerado uma alternativa promissora, visto que demonstrou elevada aceitação entre os pacientes [5]. Por fim, pode-se ressaltar que ambas as PrEPs podem apoiar a prevenção do HIV, mas que serão necessários esforços contínuos para garantir acesso para as diversas populações.

**Palavras-chave:** PrEP; injetável de longa-ação; tenofovir; emtricitabina; cabotegravir.

### **Referências:**

- [1] Unaid. Disponível em: <https://unaid.org.br/estatisticas/#:~:text=630%20mil%20%5B480%20mil%20%E2%80%93%20880,desde%20o%20in%C3%ADcio%20da%20epidemia>.
- [2] Conceder, R.M. et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med*, v.363, n.27,2010.
- [3] Zucchi, E.M. et al. [From evidence to action: challenges for the Brazilian Unified National Health System in offering pre-exposure prophylaxis (PrEP) for HIV to persons with the greatest vulnerability]. *Cad Saude Pub*, v.34, n.7, 2018.
- [4] Cohen, M.S. Preexposure prophylaxis for HIV-where do we go from here?. *N Engl J Med*, v.367, n.5, 2012.
- [5] Markowitz, M. et al. Safety and tolerability of long-acting cabotegravir injections in HIV-uninfected men (ECLAIR): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2a trial. *Lancet HIV*, v.4, n.8, 2017.

## **Derivados etinil-benzamidas como potenciais inibidores da proteína tirosina cinase BCR-ABL1**

da Costa, Gabriela Pontes<sup>1</sup>; do Nascimento, Mayara S. S.<sup>1</sup>; dos Santos, Julliana F.<sup>1</sup>; Pimentel, Luiz Claudio F.<sup>1</sup>; Boechat, Núbia<sup>1,2</sup>; Bastos, Monica Macedo<sup>1,2</sup>.

1) Laboratório de Síntese, Instituto de Tecnologia em Fármacos — Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2) Programa de Pós-graduação Acadêmico em Pesquisa Translacional em Fármacos e Medicamentos — Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

As proteínas tirosina cinases (PTCs) estão envolvidas em funções vitais no organismo, como metabolismo e regulação do ciclo celular. No entanto, quando se tornam constitutivamente ativas e independentes de ligantes, devido a alterações ocorridas, seja por mutação, superexpressão ou translocação cromossomial, ocorre a proliferação celular desregulada, que pode culminar em alguns tipos de neoplasias, como a Leucemia Mieloide Crônica (LMC) [1]. O mesilato de imatinibe foi o primeiro representante da classe dos inibidores de tirosina cinase (ITC) BCR-ABL para o tratamento da LMC. No entanto, o aparecimento de resistências tem desafiado o tratamento com o uso deste inibidor. Este fato resultou no desenvolvimento de novos inibidores de segunda e terceira geração, tendo como representantes o nilotinibe, o dasatinibe, o bosutinibe (2ª geração) e o ponatinibe (3ª geração) [2]. O ponatinibe é o único capaz de contornar a mutação T315I, presente no domínio da BCR-ABL; contudo, os efeitos colaterais severos limitam o seu uso [3]. Desta forma, o objetivo deste projeto consiste na síntese, caracterização e avaliação antimieloproliferativa de cinco novos análogos do ponatinibe, mantendo-se os grupos etinil-benzamida, que é responsável por contornar a mutação T315I, com diferentes substituintes. A metodologia proposta para a obtenção dos compostos-alvo consiste em uma síntese convergente, com quatro etapas reacionais, sendo a primeira uma reação de acoplamento carbono-carbono, seguida da desproteção do grupo etinil para obtenção de intermediários-chave acetilênicos. Em paralelo, foi realizada a síntese de algumas amidas com diferentes substituintes. Os produtos finais são obtidos por uma reação de acoplamento carbono-carbono entre os intermediários-chave acetilênicos e as amidas substituídas. Até o momento, foram sintetizados todos os intermediários e produtos finais com bons rendimentos, confirmando a viabilidade da rota sintética proposta. Todas as moléculas foram caracterizadas por métodos espectroscópicos e espectrométricos, confirmando a formação da estrutura planejada. É importante mencionar que, os compostos propostos neste trabalho foram planejados utilizando a ferramenta da Química Medicinal conhecida por simplificação molecular.

**Palavras-chave:** Imatinibe, ponatinibe, cinases, leucemia, câncer.

### **Referências:**

[1] Jiao, Q.; Bi, L.; Ren, Y.; et al. Advances in studies of tyrosine kinase inhibitors and their acquired resistance. *Mol Cancer* 2018, 17(36), 1-12.

[2] Alves, R.; Gonçalves, A. C.; Rutella, S.; et al. Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia — From Molecular Mechanisms to Clinical Relevance. *Cancers* 2021, 13, 4820.

[3] Chan, O.; Talati, C.; Isenalumhe, L.; et al. Side-effects profile and outcomes of ponatinib in the treatment of chronic myeloid leucemia. *Blood Adv* 2020, 4(3), 530–538.



## Desenvolvimento de novos análogos pirimidínicos candidatos a fármacos para o tratamento da coinfeção HIV-TB

de Oliveira, Jonathan Fragoso Miranda<sup>1,2</sup>; Boechat, Nubia Andrade<sup>1,2</sup>; Castelo-Branco, Frederico Silva<sup>1</sup>; Lourenço, Maria Cristina<sup>3</sup>; Bastos, Mônica Macedo<sup>1,2</sup>

1) Laboratório de Síntese de Fármacos, Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2) Programa de Pós-Graduação em Pesquisa Translacional em Fármacos e Medicamentos (PPG- PTFM), Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

3) Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/Fiocruz, Manguinhos, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Tendo como alvo principal os glóbulos brancos, o vírus da imunodeficiência humana (HIV) é uma infecção que enfraquece o sistema imunológico, tornando o indivíduo mais susceptível à infecções oportunistas, como a por *Mycobacterium tuberculosis*, a micobactéria causadora da tuberculose. A transmissão acontece através da troca de fluídos corporais e, ainda sem cura, o HIV pode ser prevenido e controlado através da terapia antirretroviral [1]. O vírus, desde o início de sua epidemia, já infectou 85,6 milhões de pessoas e levou mais de 40 milhões de indivíduos a morte. Em nível global, 39 milhões de sujeitos vivem com o HIV, enquanto 1,3 milhões foram infectados pela enfermidade. Em 2022, 630 mil casos de mortes por doenças relacionadas à AIDS foram contabilizados e dos mais de 39 milhões de doentes, apenas 29,8 milhões estavam acessando o tratamento [2]. Pacientes portadores da coinfeção HIV-Tuberculose estão configurados dentro de um grupo de pacientes com severa progressão, afinal, segundo uma pesquisa realizada na China em 2023, a presença da coinfeção tem a possibilidade de acelerar o desenvolvimento do HIV e amplificar o volume bacteriano do agente da tuberculose [3]. A maneira mais atual, econômica e racional de se desenvolver um novo fármaco é através da promoção de modificações químicas de um composto promissor já estudado e conhecido. Sendo assim, o objetivo deste trabalho é a síntese e avaliação de oito novos análogos pirimidínicos candidatos a tratar a coinfeção HIV-TB, visto que os compostos pirimidínicos são heterocíclicos já bem desenvolvidos na literatura que apresentam diversas aplicações, dentre elas, a sua atividade antirretroviral [4]. A rota sintética, dividida em quatro etapas reacionais, iniciou-se com uma reação de metilação da tiouracila, utilizando o iodometano. Depois este produto fora reagido com os oito substituintes selecionados, que foram submetidos à uma reação de cloração com o POCl<sub>3</sub>. Os intermediários sofreram uma reação de substituição nucleofílica aromática (S<sub>N</sub>Ar) com isoniazida, o que levou a formação dos produtos finais. Até o presente momento foram sintetizados todos os produtos em rendimentos satisfatórios e todas as substâncias foram identificadas por Espectrometria de Massas de Armadilha de Íons por infusão. Para concluir, é importante ressaltar que a rota utilizada se demonstrou efetiva para a obtenção dos produtos formados e que estamos agora na etapa de purificação para dar início aos testes biológicos.

**Palavras-chave:** HIV; Tuberculose; Coinfeção HIV-TB; Análogos Pirimidínicos; Tratamento.

### Referências:

[1] ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). HIV/AIDS. WHO, 2024. Disponível em: <https://www.who.int/newroom/fact-sheets/detail/hiv-aids>. Acesso em: 8 jul. 2024.

[2] UNAIDS. Relatório Global sobre AIDS: Uma atualização para 2023. Genebra: UNAIDS, 2023.

Disponível em: [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/UNAIDS\\_FactSheet\\_en.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf). Acesso em: 8 jul. 2024.

[3] ZHANG, X., et al. Characteristics and treatment outcomes of co-infected tuberculosis patients with human immunodeficiency virus in Southeast China, 2012–2021. *BMC Infectious Diseases*, 2023. Disponível em: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-023-08216-w>. Acesso em: 9 jul. 2024.

[4] FALCÃO, E. P. da S.; MELO, S. J. de. O anel pirimidínico e sua importância na busca por novos fármacos, uma breve revisão. *Anais Da Academia Pernambucana De Ciência Agrônoma*, v. 8, p. 85–106, 2013.

## Desenvolvimento de novos potenciais multialvos para a inibição da replicação do HIV-1

Duarte, Stella Silva Caldeira<sup>1</sup>; Leite, Débora Inácio<sup>1</sup>; Boechat, Núbia<sup>1,2</sup>; Bastos, Monica Macedo<sup>1,2</sup>;

1) Laboratório de Síntese, Instituto de Tecnologia em Fármacos — Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2) Programa de Pós-graduação Acadêmico em Pesquisa Translacional em Fármacos e Medicamentos — Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

O ciclo de replicação do HIV apresenta diversos eventos exclusivamente relacionados a componentes virais, que podem ser utilizados como alvos para intervenção quimioterápica [1]. Atualmente, os fármacos empregados na primeira linha de tratamento atuam em diferentes alvos como na enzima transcriptase reversa (TR) e na enzima integrase. A eficácia clínica destes medicamentos tem sido limitada pelo surgimento de novas cepas resistentes, muitas vezes favorecido pela má adesão à terapia. Por isso, torna-se cada vez mais necessário o desenvolvimento de novas substâncias com potencial inovador, como os multialvos. O desenvolvimento de moléculas multialvos seria uma alternativa para a modulação de diferentes alvos simultaneamente, tendo a vantagem de melhorar a adesão do paciente ao tratamento e, conseqüentemente, minimizar o desenvolvimento de cepas resistentes [2]. Desta forma, o objetivo deste trabalho consiste na síntese e avaliação das atividades antirretroviral e citotóxica de dezoito novos potenciais multialvos atuando na TR e integrase do HIV-1. O sítio catalítico da TR se assemelha a topologia encontrada no domínio catalítico da integrase e, devido a essa semelhança, esses dois alvos são promissores na busca por multialvos [3]. Os potenciais multialvos propostos neste trabalho, terão como base o núcleo pirimidinona [3], reconhecidamente ativo frente ambas as enzimas do HIV. A metodologia sintética para a preparação dos produtos planejados consiste em três etapas reacionais. Inicialmente, será realizada a reação de Biginelli para obtenção do núcleo pirimidinona, seguida de uma etapa de adição-eliminação com hidrato de hidrazina. Por fim, para obtenção dos produtos finais, o intermediário chave gerado reagirá com os respectivos derivados de isatinas, sintetizados paralelamente. Até o momento, foram obtidos cinco intermediários com bons rendimentos reacionais, variando de 70%-91%. Os produtos foram caracterizados por métodos espectroscópicos e espectrométricos, confirmando a formação das estruturas químicas. A rota sintética mostrou-se viável e o cronograma do projeto está de acordo com o proposto. Após a obtenção e caracterização de todos os produtos planejados, será realizada a avaliação da atividade antirretroviral, bem como o perfil citotóxico de todos os compostos finais inéditos.

**Palavras-chave:** AIDS, HIV, multialvo, pirimidinonas, isatina

### Referências:

[1] DE CLERCQ, E. Recent developments in the chemotherapy of HIV infections. *Pure and Applied Chemistry*, v. 70, n. 3, p. 567-577, 1998.

[2] TALEVI, A. Multi-target pharmacology: possibilities and limitations of the “skeleton key approach” from a medicinal chemist perspective. *Frontiers in Pharmacology*, v. 6, p. 1, 2015.

[3] WADHWA, P.; JAIN, P.; JADHAV, H. R. Design, Synthesis and in vitro Evaluation of 4-oxo-6-substituted Phenyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carbonitrile Derivatives as HIV Integrase Strand Transfer Inhibitors. *Letters in Drug Design & Discovery*, v. 18, p. 387-395, 2021.

## Híbridos do imatinibe com indolinonas: desenvolvimento de potenciais inibidores para o tratamento da Leucemia Mieloide Crônica

Vasconcellos, Valeska Nogueira Ladi Vianna de<sup>1</sup>; Bastos, Mônica Macedo<sup>1</sup>; Pimentel, Luiz<sup>1</sup>.

1) Laboratório de Síntese, Instituto de Tecnologia em Fármacos — Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é caracterizada pela presença de um cromossomo anormal denominado Philadelphia (Ph). A existência deste cromossomo faz com que o organismo expresse uma proteína híbrida BCR-ABL, e esta apresenta atividade de uma tirosina cinase anormal, sendo responsável pela patogênese da doença [1]. O mesilato de imatinibe foi o primeiro representante da classe dos inibidores de tirosina cinase BCR-ABL para o tratamento da LMC. Apesar do sucesso, o aparecimento de resistências motivou a busca por novos inibidores, sendo desenvolvida a segunda geração dos “tinibes”, que tem como representantes o nilotinibe, o dasatinibe e o bosutinibe [2]. Estes inibidores contornaram uma série de mutações; no entanto, houve relatos de eventos cardiotóxicos adversos associados ao uso destes fármacos [3]. Desta forma, o objetivo do projeto é a síntese, caracterização e a avaliação de seis novos híbridos do imatinibe com sunitinibe, planejados a partir da ferramenta da Química Medicinal, conhecida como hibridação molecular, associados a estudos de ancoramento molecular prévios. Para a primeira parte da molécula foi escolhido o esqueleto fenilaminopirimidina piridina (FAPP), que é o principal farmacóforo do imatinibe. Para a outra parte do híbrido foi utilizado um derivado da isatina (indolinonas), que está presente no sunitinibe. A metodologia de síntese proposta para a obtenção dos compostos-alvo consiste em uma síntese convergente com quatro ou cinco etapas reacionais. Até o momento, foram sintetizados três produtos finais com bons rendimentos; e o projeto está de acordo com o cronograma inicialmente proposto. Após a finalização das etapas de síntese, serão realizadas as avaliações da atividade antimieloproliferativa de todos os produtos inéditos.

**Palavras-chave:** imatinibe, sunitinibe, cinases, leucemia, câncer.

### Referências:

- [1] Burnmeister, T. et al. Patients’ age and BCR-ABL frequency in adult B-precursor ALL: a retrospective analysis from the GMALL study group *Blood*, 2008, 112(3), 918-919.
- [2] Rossari, F.; Minutolo, F.; Orciuolo, E. Past, present, and future of Bcr-Abl inhibitors: from chemical development to clinical efficacy *J. Hematol Oncol*, 2018, 11(84), 1-14.
- [3] Santoro, M. et al. Cardiovascular Issues in Tyrosine Kinase Inhibitors Treatments for Chronic Myeloid Leukemia: A Review *Front. Physiol.* 2021, 12, 675811.

## Novos análogos da delavirdina como potenciais inibidores da transcriptase reversa do HIV-1

Costa, Ana Clara S.<sup>1</sup>; Boechat, Nubia<sup>1,2</sup>; da Costa, Luciana J.<sup>3</sup>; Bastos, Monica M.<sup>1,2</sup>; Leite, Debora I.<sup>1</sup>

1) Laboratório de Síntese de Fármacos, Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, RJ, Brasil.

2) Programa de Pós-graduação em Pesquisa Translacional em Fármacos e Medicamentos - Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, RJ, Brasil.

3) Instituto de Virologia Paulo de Góes – Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

A enzima transcriptase reversa (TR) do HIV é fundamental no ciclo de replicação do vírus, sendo responsável pela conversão do RNA viral em DNA pró-viral, e um alvo importante para intervenções terapêuticas. Os inibidores de TR são divididos em nucleosídicos/nucleotídicos (ITRN) e os não-nucleosídicos (ITRNN) [1], os quais exibem elevada atividade antirretroviral, alta seletividade e toxicidade moderada. No entanto, a eficácia clínica dos ITRNN tem sido reduzida pela ocorrência de cepas virais mutantes, enfatizando a problemática do tratamento, e tornando essencial a busca por novos fármacos [2]. Uma abordagem promissora no desenvolvimento de novos antirretrovirais, é o planejamento de substâncias que contenham unidades estruturais com atividade previamente reconhecida para a inibição do HIV. Apesar de bastante eficaz, a delavirdina (DLV), um ITRNN [3], foi descontinuada mediante à alta quantidade de comprimidos diários, aos severos efeitos adversos e resistência medicamentosa, tornando-a um bom protótipo para o desenvolvimento de novos análogos. Desta forma, o objetivo do projeto é a síntese e caracterização estrutural de seis novos potenciais ITRNN, análogos a DLV, a fim de alcançar compostos com melhores características farmacocinéticas/farmacodinâmicas, que possam ser transformados em opção terapêutica para pacientes soropositivos, ou serem bons protótipos para fármacos inovadores. A metodologia sintética proposta para a preparação dos produtos finais é composta por cinco etapas reacionais. Inicialmente, a 5-nitroisatina reagirá com iodeto de metila através de uma reação de substituição nucleofílica bimolecular (S<sub>N</sub>2) [4]. Em seguida, o derivado N-alkilado será reduzido na presença de ferro e ácido clorídrico [5]. Este último passará por reação de adição seguida de eliminação, com diferentes cloretos de sulfonila. Posteriormente, estes intermediários irão reagir com hidrato de hidrazina que, por sua vez, reagirão com um cloreto de ácido, originando os produtos propostos. Até o momento, foram obtidos os dois primeiros intermediários, com rendimentos reacionais de 92% e 62%, respectivamente. Estes foram caracterizados por métodos espectrométricos, confirmando a formação das estruturas químicas. Por fim, é importante destacar que o cronograma do projeto está de acordo com o proposto, e após as etapas de síntese, serão realizados estudos para a avaliação da atividade antirretroviral e do perfil citotóxico de todos os compostos inéditos.

**Palavras-chave:** HIV-1, transcriptase reversa, ITRNN, delavirdina, indol, isatina.

### Referências:

[1] DE CLERCQ, E. recent developments in the chemotherapy of HIV infections. *Pure&AppliedChem.*, v. 70, n. 3, p. 567-577,1998.

[2] NAMASIVAYAM, V.; VANANGAMUDI, M.; KRAMER, V. G. et al. The journey of HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) from Lab to clinic. *J. Med. Chem.*, v. 62, p. 4851-4883, 2019.

[3] BEHJA, W.; JEMAL, M. Anti-HIV drug discovery, development and synthesis of delavirdine: review article. *Pure & Applied Chem.*, v. 20, p. 1-16, 2019.

[4] BOECHAT, N. et al. Design, synthesis and pharmacological evaluation of HIV1 reverse transcriptase inhibition of new indolin-2-ones. *Med. Chem.*, v. 3, n. 6, p. 533-542, 2007.

[5] BEAUCHARD, A.; FERANDIN, Y.; FRÉRE, S. et al. Synthesis of novel 5- substituted indirubinsasprotein kinases inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, v. 14, p. 6434-6443, 2006.

## Novos derivados bifilpirimidinas como análogos do ponatinibe, planejados como potenciais inibidores da tirosina cinase BCR-ABL1 com a mutação T315I

da Silva, Mariana Gomes Simão<sup>1</sup>; Moura, Stefany de Castro B.<sup>1</sup>; Pimentel, Luiz Cláudio F.<sup>1</sup>; Boechat, Núbia<sup>1</sup>; Bastos, Monica Macedo<sup>1</sup>.

1) Laboratório de Síntese, Instituto de Tecnologia em Fármacos — Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

A desregulação das proteínas cinases está relacionada à patogênese de diversos cânceres, tornando-as alvos terapêuticos importantes. Os inibidores de tirosina cinase (ITCs) podem ser usados no tratamento da leucemia mieloide crônica (LMC) porque bloqueiam a atividade da tirosina cinase oncológica BCR-ABL1 [1]. O imatinibe, pioneiro da classe, apresenta sérios problemas de resistência, e isto levou ao desenvolvimento de novos ITCs BCR-ABL1, como o ponatinibe. Este, é o único adeninomimético eficaz contra a mutação T315I [2], contudo, apresenta graves efeitos adversos como: oclusões arteriais cardiovasculares, cerebrovasculares e vasculares periféricas, hipertensão arterial e até óbitos [3]. Desta forma, é crucial o desenvolvimento de novos ITCs Bcr-Abl1 capazes de contornar esta mutação, com menores efeitos adversos. Com isso, o objetivo deste projeto consiste no planejamento, síntese e avaliação da atividade antimieloproliferativa e da cardiotoxicidade de 4 séries análogas do ponatinibe. Para todos os compostos foi proposto a substituição ao sistema imidazolo[1,2-b]piridazina do ponatinibe pelos núcleos 2-aminopirimidina e 2- ureiapirimidina, visto que são capazes de estabelecer interações adicionais através de ligações de hidrogênio na ABL1 selvagem e na mutante T315I. Nas duas primeiras séries, sugeriu-se a substituição da ligação tripla do ponatinibe, considerada um alerta estrutural, por grupos com características conformacionais semelhantes. Contudo, nas outras duas séries, a ligação tripla foi mantida com objetivo de avaliar a atividade antileucêmica e a toxicidade. Para a preparação destes compostos, está sendo empregada uma síntese convergente, que envolve de duas a cinco etapas, incluindo reações de acoplamento carbono-carbono. Inicialmente, será realizada a síntese de intermediários-chave, obtidos por reações de substituição à carbonila, seguindo um mecanismo de adição-eliminação à carbonila para a formação de cloretos de ácido in situ, os quais, posteriormente, reagem com anilinas comerciais, resultando na formação dos intermediários-chaves que são essenciais para a preparação dos produtos finais. Até o momento, foram obtidos três intermediários: 3-iodo-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida, N-(3,5-diclorofenil)-3-iodobenzamida e N-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-iodobenzamida, com rendimentos que variaram entre 60% e 75%.

**Palavras-chave:** Inibidores de tirosina cinase, leucemia mieloide crônica, mutação T315I, ponatinibe.

### Referências:

- [1] PAULI, F. P.; BARREIRO, E. J.; BARBOSA, M. L. C. Características estruturais das proteínas cinases e seus inibidores em uso clínico. *Revista Virtual de Química*, v. 10, n. 5, p. 1281 – 1282, 2018.
- [2] ALVES, R. et al. Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia—From Molecular Mechanisms to Clinical Relevance. *Cancers*, v. 13, p. 4820, 2021.
- [3] SINGH, A. P. et al. Cardiotoxicity of the BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitors: Emphasis on ponatinib. *International Journal of Cardiology*, v. 316, p. 214-221, 2020.

## Planejamento, síntese e avaliação de novos derivados 3-nitro-1,2,4-triazólicos como possíveis agentes anti-*Trypanosoma cruzi*

Desiderio, Alexandre Felipe de Araujo<sup>1</sup>; Castelo-Branco, Frederico Silva<sup>1</sup>; França, Rodolfo Rodrigo Florido<sup>1</sup>; Menozzi, Cheyene Almeida Celestino<sup>1</sup>; Junior, Policarpo Ademar Sales<sup>2</sup>; Boechat, Nubia<sup>1</sup>

1) Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos, Vice- diretoria de Ensino, Pesquisa e Inovação - VDEPI, Departamento de Síntese de Fármacos e Bioativos - DSFB, Laboratório de Síntese de Fármacos - LASFAR.

2) Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) -Instituto René Rachou (IRR)<sup>2</sup>

A doença de Chagas (DC) é provocada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*. Os fármacos benznidazol e nifurtimox, utilizados no tratamento da DC, são eficazes apenas na fase aguda e causam muitos efeitos adversos [1]. Na busca por novos fármacos, os inibidores da biossíntese do ergosterol (IBE) são promissores e têm como alvo a enzima CYP51 [2]. Análogos do posaconazol desenvolvidos pelo nosso grupo apresentaram alta potência e baixa eficácia anti-*T. cruzi* [4]. Em outros estudos, a inclusão do 3-nitro-1,2,4-triazol nos derivados aumentou a sua potência anti-*T. cruzi*, reduziu a toxicidade e conferiu atividade nas enzimas nitroredutase [3]. Assim, este projeto visa a síntese de novos derivados 3-nitro-1,2,4- triazólicos como possíveis IBEs e substratos das enzimas nitroredutases. Os novos derivados foram planejados em duas séries, substituindo o grupo 1,2,4-triazol dos IBEs mais ativos pelo 3-nitro-1,2,4-triazol. Ademais, inserimos os sistemas aromáticos e fenoxilas de baixo custo dos análogos com melhores resultados. A síntese é realizada em quatro etapas: acilação do anel aromático, substituição nucleofílica pelos fenóis correspondentes, epoxidação e abertura dos anéis epóxidos pelo 3-nitro-1H-1,2,4-triazol. A atividade biológica é avaliada in vitro em modelo intracelular usando células L929 de fibroblastos de camundongos infectadas com tripomastigostas da cepa Tulahuen do parasita. Os compostos finais de ambas as séries foram sintetizados, purificados e caracterizados. Na avaliação prévia, a primeira série apresentou, na menor concentração testada, potente atividade inibitória contra o *T. cruzi*, sendo mais eficaz que o benznidazol, fármaco de referência para a doença de Chagas. Os compostos finais de ambas as séries estão em processo de avaliação in vitro. Com isso, foram obtidos derivados 3-nitro-1,2,4-triazol com potente atividade anti-*T. cruzi* por meio de uma rota sintética de poucas etapas e baixo custo. Pretende-se determinar os valores exatos da concentração inibitória média (IC<sub>50</sub>), concentração citotóxica média (CC<sub>50</sub>) e índice de seletividade (IS) de ambas as séries e realizar testes com as enzimas nitroredutase tipo I e CYP51 para confirmar os mecanismos de ação propostos. Os autores agradecem ao CNPQ e à FIOCRUZ pelo suporte financeiro e estrutural.

**Palavras-chave:** Doença de Chagas; *Trypanosoma cruzi*; Nitrotriazol;

### Referências:

- [1] DOCAMPO, R.; URBINA, J. A. Specific chemotherapy of Chagas diseases: controversies and advances. *Trends in Parasitology*, v. 19, pp. 495-501, 2003.
- [2] BUCKNER, F. S. et al., Efficient technique for screening drugs for activity against *Trypanosoma cruzi* using parasites expressing beta-galactosidase. *Journal of Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 40, pp. 2592-2597, 1996.
- [3] PAPADOPOULOU, M. V. et al., Novel 3-nitrotriazole-based amides and carbinols as bifunctional antichagasic agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 58, 99. 1307-1319, 2015.
- [4] CASTELO-BRANCO, F. S. Derivados acílicos da isoniazida e novos 1,2,4-triazóis: contribuições na luta contra a tuberculose e a doença de Chagas. Tese de Doutorado - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015.

## Planejamento e síntese de novos derivados triazolopirimidínicos com potencial atividade contra o *Plasmodium falciparum*

Da Silva, Ravena Rodrigues Pereira<sup>1,2</sup>; Boechat, Nubia Andrade<sup>1</sup>; Pinheiro, Luiz Carlos da Silva<sup>1,3</sup>; da Costa, Cristiane França<sup>1</sup>

1) Laboratório de Síntese de Fármacos, Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2) Faculdade de Farmácia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

3) Faculdade de Formação de Professores, Departamento de Ciências, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, São Gonçalo, RJ, Brasil

Pouco investimento é destinado à pesquisa e desenvolvimento de medicamentos para o tratamento de doenças que afetam principalmente as populações pobres nas regiões mais vulneráveis do planeta. Milhões ainda morrem de doenças que podem ser tratadas ou evitadas, como as doenças infecciosas e parasitárias, sendo a malária, causada por espécies do gênero *Plasmodium*, uma das principais responsáveis [1,2]. Alguns fármacos são utilizados para o tratamento da malária, como a primaquina, cloroquina e mefloquina, porém a alta toxicidade e o surgimento de cepas resistentes demandam a necessidade de se obter novos compostos que atuem com diferentes mecanismos de ação dos fármacos em uso [3]. Estudos recentes com moléculas contendo o anel triazolopirimidínico e outras sulfonamidas demonstraram significativa atividade *in vitro* anti-*P. falciparum* [4]. Assim, optou-se por unir estes dois núcleos, visando potencializar a atividade antimalárica. Este projeto tem por objetivo a obtenção e avaliação antiplasmódica de triazolopirimidinas inéditas contendo o núcleo benzenossulfonamida com inserção de diferentes substituintes nos anéis triazol[1,5- $\alpha$ ]pirimidínico e benzenossulfonamida. A metodologia proposta consiste numa síntese linear de cinco etapas. A primeira etapa tem como objetivo a obtenção do anel triazólico por reação entre o sal da amioguanidina e o respectivo ácido. Em seguida, o produto reagirá com acetoacetato de metila, em uma reação catalisada por ácido p-toluenossulfônico para formar os derivados triazolopirimidinona, os quais sofrerão reação de cloração através do tratamento com oxiclreto de fósforo. Na sequência será feita uma substituição nucleofílica entre os derivados clorados e 1,4-diaminobutano, e a última etapa consistirá na formação das benzenossulfonamidas por reação com os respectivos cloretos de benzenossulfonila. Até o momento foram obtidos oito intermediários e nove produtos finais desta rota sintética, com rendimentos variando de 48% a 97%. Como perspectiva, espera-se dar continuidade a rota sintética para obter mais 4 intermediários e 15 produtos finais para completar a série proposta. O planejamento das moléculas propostas neste projeto utilizou a ferramenta hibridação molecular, da Química Medicinal, que consistiu na junção dos núcleos com atividade antimalarial conhecida que são triazolopirimidínico e benzenossulfonamida.

**Palavras-chave:** Malária, *Plasmodium falciparum*, Triazolopirimidina, Hibridação molecular

### Referências:

[1] World Health Organization (WHO). Global Report for Research on Infectious Diseases of Poverty. Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR). Disponível em: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44850/9789241564489\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44850/9789241564489_eng.pdf?sequence=1). Acessado em maio de 2024.

[2] World Health Organization. World Malaria Report 2022. Disponível em: <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2022>. Acessado em abril de 2024.

[3] França, T. C. C.; Santos, M. G.; Figueroa-Villar, J. D. Malária: aspectos históricos e quimioterapia. *Quim. Nova*, 31, 5, p. 1271-1278, 2008.

[4] Boechat, N.; Pinheiro, L. C. S.; Silva, T. S.; Aguiar, A. C. C.; Carvalho, A. S. et al. New Trifluoromethyl Triazolopyrimidines as Anti-*Plasmodium falciparum* Agents. *Molecules*, 17, p. 8285-8302, 2012.

## Síntese de *Building-Blocks* Quinolínicos derivados da 4,7-dicloroquinolina em escala multigrama utilizando a Sonoquímica

Neves, Sara Nazaré Carvalho<sup>1</sup>; de Souza, Marcus Vinícius Nora<sup>1</sup>; Gomes, Claudia Regina Brandão<sup>1</sup>; Costa, Gabriel de Oliveira<sup>1</sup>; Facchinetti, Victor<sup>1</sup>.

1) Laboratório de Síntese de Substâncias no Combate à Doenças Tropicais, Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

A tuberculose (TB) ainda é um problema de saúde pública global, apesar dos esforços e recentes avanços na medicina e farmacologia. [1] Nesse contexto, vem aumentando o interesse na síntese de substâncias contendo o núcleo quinolínico, em especial após aprovação em 2012 do fármaco bedaquilina (TMC 207), uma diarilquinolina desenvolvida pela Johnson & Johnson e Tibotec para o tratamento da TB. [2] A sonoquímica vem surgindo como uma técnica de aquecimento não convencional em síntese orgânica devido ao efeito de cavitação acústica. [3] Essa técnica apresenta como vantagens a diminuição do tempo reacional, aumento da seletividade e aumento do grau de pureza do produto com consequente aumento do rendimento das reações químicas. [4] Porém, essa técnica ainda é pouco explorada na síntese em escala multigrama. Portanto, o objetivo desse trabalho é o desenvolvimento de uma metodologia para síntese de building-blocks quinolínicos funcionalizados na posição C4, em escala multigrama, utilizando-se a sonoquímica. Os building-blocks propostos serão sintetizados em uma única etapa reacional a partir da substituição nucleofílica aromática da 4,7-dicloroquinolina com diversas aminas e diaminas alifáticas e aromáticas, além de aminoálcoois, de modo a determinar o escopo da reação. Como reação modelo, foi realizada síntese da substância N1-(7-cloroquinolin-4-il)1,2-diaminoetano em diversas condições reacionais. O melhor rendimento foi obtido utilizando-se a etilenodiamina como solvente (10mL) e 6 mmol de 4,7-dicloroquinolina (1,2g), sob 90% da potência máxima do ultrassom (Eco-sonics Ultronic QR750) (US) por 30 min. Após o término da reação (CCF), a mistura reacional foi vertida em banho de gelo, filtrada e lavada com água destilada, obtendo-se o produto puro. Cabe destacar que a reação não ocorreu na presença de solventes como etanol ou trietilamina. Utilizando-se essa metodologia foi possível sintetizar até o momento 7 building-blocks quinolínicos em escala multigrama via US, com rendimentos que variaram entre 38 e 97% e tempos reacionais entre 30 e 90min. Todas as substâncias foram caracterizadas por métodos espectroscópicos e espectrométricos estando em total acordo com as estruturas propostas. Outros building-blocks quinolínicos de interesse do grupo de pesquisa serão sintetizados posteriormente.

**Palavras-chave:** Malária, Plasmodium falciparum, Triazolopirimidina, Hibridação molecular

### Referências:

- [1] World Health Organization (OMS). Global Tuberculosis Report 2023. Disponível em: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023>. Acessado em 19/08/2024.
- [2] Mbuagbaw, L.; Guglielmetti, L.; Hewison, C.; et al. Outcomes of Bedaquiline Treatment in Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Emerg. Infect Dis.*, 2019, v. 25, n. 5, 936-943.
- [3] Martines, M. A. U.; Davolos, M. R.; Jafelicci Júnior, M. O efeito do ultra-som em reações químicas. *Química Nova*, 2000, v.23, n. 2, 251-256.
- [4] Puri, S. et al. Applications of Ultrasound in Organic Synthesis - A Green Approach. *Current Organic Chemistry*, 2013, v. 17, n. 16, 1790-1828.



## Síntese de derivados $\beta$ -anilinoacrilatos, intermediários-chave na obtenção de substâncias biologicamente ativas e de interesse industrial

Costa, Gabriel de Oliveira<sup>1</sup>, Facchinetti, Victor<sup>1</sup>, de Souza, Marcus Vinícius Nora<sup>1</sup>

1) Laboratório de Síntese de Substâncias no Combate as Doenças Tropicais (SSCDT) - Instituto de Tecnologia em Fármacos – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Os derivados  $\beta$ -anilinoacrilatos são blocos de construção de grande interesse industrial, pois permitem a obtenção de uma variedade de substâncias heterocíclicas, como derivados da piridona e derivados quinolínicos, que possuem reconhecida atividade biológica [1,2]. Além disso, esses derivados são utilizados na produção de uma diversidade de materiais, incluindo cosméticos, adesivos e produtos ortopédicos [3,4]. Portanto, o desenvolvimento de novas metodologias para a síntese dessas substâncias continua a ser de grande interesse. O objetivo deste trabalho foi sintetizar 14 derivados  $\beta$ -anilinoacrilatos em escala multigrama por meio de irradiação ultrassônica, comparando os resultados obtidos com o aquecimento convencional. A metodologia clássica utilizada para a síntese dos derivados  $\beta$ -anilinoacrilatos envolve a reação de condensação da anilina com etoximetilenomalonato de dietila. Inicialmente, foram variados alguns parâmetros para avaliar a eficiência do ultrassom em comparação com o aquecimento convencional e determinar as melhores condições reacionais para a síntese dos derivados. Esses parâmetros incluíram a potência do ultrassom, a proporção de reagentes e o tempo reacional. Foram testadas diferentes proporções de reagentes: 1:1, 1:1,2 e 1:2 de anilina e etoximetilenomalonato de dietila. As variações na potência do ultrassom foram de 20%, 50%, 80% e 90%. Além disso, o tempo reacional para o aquecimento convencional foi de 2, 4 e 24 horas. Após análise dos dados obtidos, observou-se que a melhor condição reacional para a síntese das substâncias foi a proporção de 1:1,2, utilizando 90% da potência do ultrassom e um tempo reacional de 4 horas. Os resultados mostraram a importância do ultrassom na síntese desses derivados, uma vez que as substâncias 3c, 3d, 3e, 3f, 3i e 3l apresentaram rendimentos até 16 vezes maiores em comparação com o aquecimento convencional. Em suma, o uso do ultrassom proporcionou rendimentos maiores ou equivalentes aos obtidos com o aquecimento convencional (8-97%), além de uma redução no tempo reacional. Agradecemos à CAPES e à Farmanguinhos/Fiocruz pelo apoio.

**Palavras-chave:** Síntese,  $\beta$ -anilinoacrilatos, Ultrassom.

### Referências:

- [1] Liu, S. Li, J. J. Lin, F. J. Liu, T. Liu, C. Liu, F. Huang, C. Substituent-controlled chemoselective synthesis of multi-substituted pyridones via a one-pot three-component cascade reaction. *Org. Biomol. Chem* 18, 1130–1134, 2020.
- [2] Golea, L., Chebaki, R., Laabassi, M., Mosset, P. Synthesis, characterization of some substituted Quinolines derivatives: DFT, computational, in silico ADME, molecular docking and biological activities, *Chem. Data Collect.* 43, 100977, 2023.
- [3] Serrano-Aroca Á. *Acrylate Polymers for Advanced Applications*. IntechOpen, 2020
- [4] Penzel, E., Ballard, N., Asua, J. M. *Polyacrylates* Ullmanns Encyclopedia of Industrial Chemistry. American Cancer Society: New York, 2018.

## Síntese de híbridos 1,4-naftoquinona-sulfonato com potencial atividade anti Chikungunya

Lira, Graciele Silva de<sup>1</sup>; Gonzaga, Daniel Tadeu Gomes<sup>1</sup>.

1) Curso de Farmácia – Universidade do Estado do Rio de Janeiro

O vírus Chikungunya (CHIKV), um alfa vírus transmitido por mosquitos da família Togaviridae, causa uma síndrome febril frequentemente associada à artralgia intensa e debilitante [1]. Embora o CHIKV tenha sido inicialmente considerado endêmico em regiões limitadas da África e Ásia, seu ressurgimento global recente trouxe à tona a preocupação com essa crescente ameaça à saúde pública [2]. As quinonas, compostos de origem natural encontrados em várias espécies de plantas, são conhecidas por sua diversidade estrutural e ampla gama de atividades biológicas, o que motiva o interesse em novas pesquisas com essa classe de substâncias. Sulfonatos também exibem diversas atividades biológicas, incluindo efeitos antibacterianos, anticancerígenos e antivirais. Híbridos contendo grupos sulfonatos já foram avaliados contra o vírus Chikungunya, apresentando resultados promissores [3]. Derivados tiazolidínicos contendo sulfonato, baseados na nitazoxanida, e híbridos de 1,4-naftoquinona- sulfonato também demonstraram eficácia contra o vírus Chikungunya, apresentando boa seletividade. Este trabalho visa a síntese de ésteres sulfonatos derivados de 1,4-naftoquinonas [4]. A metodologia envolveu inicialmente a extração do lapachol do ipê. Em seguida, foi realizada uma reação de sulfonação com cloretos de sulfonila devidamente substituídos para a obtenção dos ésteres sulfonatos. Um procedimento análogo foi empregado a partir da lausona e do lapachol, obtendo-se dezoito compostos com rendimentos variando entre 60% e 90%. As estruturas químicas dos compostos foram elucidadas empregando técnicas espectrométricas, como infravermelho, RMN 1H e RMN 13C. No infravermelho, podem-se observar os sinais referentes à carbonila, além do sinal referente à ligação S=O. No espectro de RMN 1H, observam-se os sinais característicos das 1,4-naftoquinonas, dois duplo dupletos e dois triplo dupletos, além do aparecimento dos sinais oriundos do grupo sulfonila. No RMN 13C, é possível observar dois sinais de carbonila. Pode-se concluir que os compostos foram obtidos com bons rendimentos e foi possível realizar com sucesso a elucidação estrutural de todos os compostos sintetizados. Agradecimento à FAPERJ.

**Palavras-chave:** 1,4-naftoquinona; sulfonação.

### Referências:

- [1] Bartholomeusen, K. et al. Chikungunya fever. *Nature Reviews Disease Primers*, 9(1), 2023, 17.
- [2] Suzuki, Y. et al. Interferon-induced restriction of Chikungunya virus infection. *Antiviral Research*, 210, 2023, 105487.
- [3] Chan-Zapata, L., Borges-Argáez, R., Ayora-Talavera, G. Quinones as Promising Compounds against Respiratory Viruses: A Review. *Molecules*, 28, 2023, 1981-2010.
- [4] Liu, X., Zhang, X., Li, J., et al. Effects of acetylshikonin on the infection and replication of coxsackievirus A16 in vitro and in vivo. *Journal of Natural Products*, 82(5), 2019, 1089.

## Síntese de híbridos derivados de arilpropiónico-1,2,3- triazol

Oliveira, Paloma Reis de<sup>1</sup>; Lira, Graciele Silva<sup>1</sup>; Gonzaga, Daniel Tadeu Gomes<sup>1</sup>

1) Curso de Farmácia – Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Dentre as diferentes classes encontradas no grande grupo dos AINES, pode-se destacar os derivados do ácido arilpropiónico [2]. Entre as indicações para as quais esses derivados foram comprovadamente eficazes, destacam-se o tratamento sintomático da artrite reumatoide, da osteoartrite, da espondilite anquilosante e da artrite gotosa aguda. Além disso, também podemos citar a utilização desses medicamentos como analgésicos para o tratamento da tendinite e bursite agudas, assim como para a dismenorreia primária [2]. Os 1,2,3-triazóis são compostos heterocíclicos que possuem anéis de cinco membros contendo três átomos de nitrogênio e pertencem à classe dos azóis. Uma grande variedade de atividades biológicas tem sido relatada nos últimos anos para os compostos contendo o núcleo 1,2,3-triazólico, como atividades antitumoral [3], anti-HIV [4], antichagásica [5], entre outras. Além disso, há também fármacos que contêm 1,2,3-triazóis, como os antibióticos beta-lactâmicos tazobactam e cefalosporina cefatrizina, além da rufinamida, um fármaco antiepilético [6]. Este trabalho tem como objetivo a síntese de ésteres híbridos de 1,2,3-triazol associados a AINES. A metodologia terá início pela síntese de azidas aromáticas a partir de anilinas devidamente substituídas, por meio da reação de Sandmeyer. A primeira etapa consiste na formação do sal diazônio, seguida de uma reação de substituição nucleofílica aromática. As azidas obtidas na etapa anterior, juntamente com o álcool propargílico, serão utilizadas para a síntese de álcoois 1H-1,2,3-triazóis, empregando a reação 1,3-dipolar catalisada por cobre(I) gerado in situ. Para a obtenção do composto híbrido final, ou seja, 1H-1,2,3-triazol-anti-inflamatórios não esteroideais, será realizada uma reação de esterificação utilizando anti-inflamatórios comerciais, com catálise de DMAP e EDC. Foram obtidos 19 compostos, variando de 45 a 90% de rendimento, os quais foram elucidados via RMN1H. No espectro de RMN 1H podemos confirmar a formação do produto pela presença do simpleto do hidrogênio triazólico em torno de 8,00 ppm, do simpleto do metileno triazólico por volta de 5,20 ppm, do quarteto referente ao CH próximo ao grupo carboxílico dos AINES em 3,80 ppm que acopla com a metila em torno de 1,50 ppm, resultando em um tripleto. Estes sinais são observados em todos os híbridos sintetizados. Agradecemos à FAPERJ.

**Palavras-chave:** 1,2,3 triazol, AINES, P2X7, COX.

### Referências:

- [1] WYSS-CORAY, Y. T.; MUCKE, L. Inflammation in Neurodegenerative Diseases—a Double Edged Sword. *Neuron*, v. 35, n. 1, p. 419–432, 2002.
- [2] BRUNTON, L. L.; CHABER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. *As bases farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman*. Ed. Artmed, São Paulo, 2012.
- [3] KUMAR, A.; KUMAR, S.; SREENIVAS, E.; SUBBAIAH, T. Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Docking Studies of Novel 1,2,3-Triazole Tagged 5-[(1H-Indol-3-yl)methylene]pyrimidine 2,4,6(1H,3H,5H) trione Derivatives. *Russ. J. Gen. Chem.*, v. 88, n. 3, p. 587–595, 2018.
- [4] GONZAGA, D. T. G.; SOUZA, T. M. L.; ANDRADE, V. M. M.; FERREIRA, V. F.; DA SILVA, F. C. Identification of 1-Aryl-1H-1,2,3-1H-triazoles as Potential New Antiretroviral Agents. *Medicinal Chemistry*, v. 139, n. 3, p. 242–248, 2018.
- [5] FARIA, R. X.; GONZAGA, D. T. G.; PACHECO, P. A. F.; SOUZA, A. L. A.; FERREIRA, V. F.; DA SILVA, F. C. Searching for new drugs for Chagas diseases: triazole analogs display high in vitro activity against *Trypanosoma cruzi* and low toxicity toward mammalian cells. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, v. 50, n. 2, p. 81–91, 2018.
- [6] AGALAVE, S. A.; MAUJAN, S. R.; PORE, V. S. Click Chemistry: 1,2,3-Triazol as Pharmacophores. *Chemistry an Asian Journal*, v. 6, n. 10, p. 2696–2718, 2011.

## Síntese e Avaliação Biológica de Benzilidenos Derivados da Cânfora como Potenciais Agentes contra o *Mycobacterium tuberculosis*

Santos, Luciano da Silva<sup>1</sup>, de Souza, Marcus Vinícius Nora<sup>1</sup>

1) Laboratório de Síntese de Substâncias no Combate as Doenças Tropicais (SSCDT) - Instituto de Tecnologia em Fármacos – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

A cânfora é reconhecida como um excelente building block (BB) quirais para a síntese de produtos naturais. Sua utilização como BBs é uma estratégia importante para obter uma ampla diversidade de substâncias. [1]. O que viabiliza a obtenção de diferentes classes de compostos derivados, preservando o seu núcleo e obtendo compostos com reconhecida atividade biológica, tais como atividade anticâncer, antiviral, antibacteriana e antifúngica [1,2]. A cânfora é um excelente material de partida, sua isomeria R é abundante na natureza, e de fácil aquisição. O núcleo da cânfora possui uma estrutura privilegiada do ponto de vista da química medicinal, apresentando bioatividade contra o *Mycobacterium tuberculosis* [2,3]. No atual cenário global, com a ocorrência de cepas resistentes coloca em risco a saúde da população mundial, o que se torna necessário à busca do desenvolvimento, planejamento e síntese de novos candidatos a fármacos com eficácia para o tratamento da tuberculose. [1,2]. O objetivo deste trabalho consiste na síntese de uma série de benzilidenos da cânfora utilizando a cânfora como material de partida, obtendo derivados da cânfora através de reações de condensação aldólica com os benzaldeídos que posteriormente serão avaliados contra o *Mycobacterium tuberculosis*. Inicialmente as moléculas propostas foram sintetizadas via reação de condensação aldólica a partir da cânfora 1 com os respectivos benzaldeídos a-j, utilizando uma base forte como terc-butóxido de potássio e terc-butanol como solvente, em uma rota sintética em apenas uma etapa. A cânfora reagiu com a base (Terc- butóxido de potássio), ocorrendo a abstração do hidrogênio alfa carbonílico, gerando o ânion enolato, que posteriormente reagiu com a carbonila do benzaldeído, em seguida sofre desidratação liberando a molécula de água e gerando a dupla ligação na molécula formada. A série de reações, resultou em compostos com rendimentos que variaram entre 27 à 78%. A série de substâncias sintetizadas ainda não foi submetida a testes contra o *Mycobacterium tuberculosis* na literatura, estando, neste momento, em avaliação. As substâncias foram caracterizadas por métodos espectroscópicos e espectrométricos, estando em total acordo com a estrutura proposta.

**Palavras-chave:** Cânfora, Síntese, Building Block, *Mycobacterium tuberculosis*

### Referências:

- [1] Da Silva ET.; et. al. Camphor nitroimine: a key building block in unusual transformations and its applications in the synthesis of bioactive compounds. *Molecular Diversity*, 3463-3483 Jan 4, 2022
- [2] Da Silva, E.T.; et. al. Multigram-scale Synthesis of Building Block Nitro-imine Derivative by Using Classical Method and Ultrasound Irradiation and Conversion to Imino-alcohol Derivative, Using Camphor as Starting Material, *Letters in Organic Chemistry*, 17(3), 165-169, 2020.
- [3] Andrade, G. F; et. al. Synthesis and Anti-bacterial Activity Evaluation against *Mycobacterium tuberculosis* of New Quinoline Derivatives Coupled with the Camphor Nucleus. *Letters in Organic Chemistry*, 21(2), 107-115, 2024.

## Síntese e avaliação biológica de novas N-acilidrazonas benzimidazólicas como potenciais agentes antichagásicos

Melo, Pedro Maynard Coriolano de<sup>1</sup>; Ramos, Laís Gomes<sup>1</sup>; Carvalho, Samir D'Aquino<sup>1</sup>.

1) Laboratório de Síntese de Fármacos, Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

A doença de Chagas (DCH), também conhecida como tripanossomíase americana, é uma doença tropical causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*. Acomete de 6 a 7 milhões de pessoas, colocando 75 milhões de pessoas em risco de contaminação e levando a aproximadamente 10.000 mortes ao ano. A terapia antichagásica consiste na utilização de dois fármacos: o benznidazol, cujo nome comercial é Rochagan®, e o nifurtimox, comercializado como Lampit®, entretanto, este último teve seu uso descontinuado no Brasil. Ambos apresentam resultados satisfatórios na fase aguda da doença (>60%), porém baixa eficácia na fase crônica (10-20%). Desta forma, torna-se evidente a necessidade de novos fármacos mais eficientes. O projeto proposto tem por objetivo geral a obtenção de novos derivados benzimidazólicos contendo o núcleo N-acilidrazônico, como novos padrões moleculares úteis na quimioterapia da DCH. A metodologia sintética empregada para a obtenção da série de produtos consiste na síntese de cinco etapas. Após isso, será feita a caracterização dos derivados N-acilidrazonas benzimidazólicas. Além disso, a atividade tripanocida “in vitro” foi avaliada nas duas formas de relevância clínica: amastigota, em cepa Tulahuen, e tripomastigota em cepa Y, utilizando protocolos de acordo com a Lei Brasileira 11.794/2008 e regulamentos do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) sob a licença L038/2018 da Comissão de Ética no Uso de Animais do Instituto Oswaldo Cruz (CEUA/IOC). Foram sintetizados 19 derivados NAH benzimidazólicos, que foram caracterizados por técnicas de espectrometria e espectroscopia. O composto mais ativo foi o derivado 5-nitrofurano, exibindo excelente atividade com IC<sub>50</sub> de 0,033 µM, sendo dessa forma quarenta e seis vezes mais potente que o benznidazol (IC<sub>50</sub> = 1,52 µM). O derivado com um grupo o-hidroxifenil ligado à unidade imina, mostrou-se notável como o segundo composto mais ativo (IC<sub>50</sub> = 3,6 µM). Conclui-se que a metodologia proposta se mostrou adequada a partir da observação das análises químicas.

**Palavras-chave:** Doença de Chagas, *Trypanosoma cruzi*, N-acilidrazonas, benzimidazol.

### Referências:

- [1] CAPELINI, C.; CÂMARA, V. F.; VILLAR, J. D. F.; BARBOSA, J. M. C.; SALOMÃO, K.; DE CASTRO, S. L.; JUNIOR, P. A. S.; MURTA, S. M. F.; COUTO, T. B.; LOURENÇO, M. C. S.; WARDELL, J. L.; LOW, J. N.; DA SILVA, E. F.; CARVALHO, S. A. Synthesis, Antitrypanosomal and Antimycobacterial Activities of Coumarin N-Acylhydrazonic Derivatives. *Medicinal Chemistry*, v.17, n. 6, p. 630–637, 2021.
- [2] WHO, 2022. Neglected tropical diseases. Disponível em: [https://www.who.int/health-topics/neglected-tropical-diseases#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/neglected-tropical-diseases#tab=tab_1). Acesso em: 05 set. de 2024.

## **Síntese e avaliação biológica de tiazóis análogos ao FAP, potenciais moléculas líderes na busca por novos agentes anticâncer.**

Callegario, Ana Beatriz<sup>1</sup>; Gomes, Claudia Regina Brandão<sup>1</sup>; de Souza, Marcus Vinícius Nora<sup>1</sup>; Facchinetti, Victor<sup>1</sup>.

1) Laboratório de Síntese de Substâncias no Combate à Doenças Tropicais, Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

O câncer é uma doença complexa que tem seu desenvolvimento a partir de mudanças no metabolismo e no comportamento celular [1], representando um grave problema de saúde pública mundial. Atualmente, têm-se investido cada vez mais na terapia direcionada, que consiste na utilização de fármacos que irão atuar em alvos específicos com o objetivo de se obter um tratamento mais eficaz e que apresenta efeitos colaterais mais brandos [2]. Recentemente, a síntese de diversas moléculas bioativas e fármacos capazes de inibir de forma específica proteínas-alvo presentes em células cancerosas vêm sendo realizadas através de modificações racionais no esqueleto 2-fenilaminopirimidina (FAP), grupamento farmacofórico presente no imatinibe [3]. Nesse contexto, análogos do FAP contendo heterociclos vem sendo reportados na literatura, incluindo derivados 2- fenilaminotiazólicos, que apresentaram resultados relevantes como inibidores de enzimas tirosina quinase [4]. Dessa forma, propõe-se a síntese de duas séries de derivados 2-fenilaminotiazólicos através da simplificação molecular do imatinibe e da troca isostérica do núcleo pirimidina, presente no FAP, pelo núcleo 1,3-tiazol, visando a identificação de uma molécula líder na busca por novos fármacos anticâncer. As tiouréias substituídas, intermediários-chave do projeto, poderão ser sintetizadas a partir da reação da 2-metil-5-nitroanilina com o isotiocianato de benzoíla, seguida de hidrólise básica. Os produtos finais desejados serão obtidos, então, a partir de reações de Hantzsch entre as tiouréias substituídas e diversas 2-bromoacetofenonas alquílicas e arílicas, sendo posteriormente reduzidos através de hidrogenação catalítica na presença de Pd/C 10%. Através da rota sintética proposta, foi possível sintetizar facilmente toda a série de derivados 2-fenilaminotiazólicos nitrados, que foram caracterizados por ponto de fusão, espectroscopia de massas de alta resolução e ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H, com rendimentos que variaram entre 8-95%. Já a redução dos derivados tiazólicos não foi bem sucedida através da metodologia proposta, havendo a formação de diversos produtos de degradação. Todas as substâncias já sintetizadas foram enviadas para teste biológico frente a diferentes linhagens de células cancerosas. Os produtos finais propostos serão obtidos posteriormente através de uma nova metodologia para redução do grupamento nitro a ser desenvolvida em nosso laboratório.

**Palavras-chave:** 2-fenilaminopirimidina, Tiazol, Câncer, Síntese.

### **Referências:**

- [1] BROWN, JOEL S et al. "Updating the Definition of Cancer." *Molecular cancer research* v. 21, n.11, p. 1142-1147, 2023.
- [2] AMERICAN CANCER SOCIETY. American Cancer Society, 2024. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/treatment-types/targeted-therapy/what-is.html>. Acesso em: 19 de agosto 2024.
- [3] KUSAKABE, K. et al. Diaminopyridine-based potent and selective mps1 kinase inhibitors binding to an unusual flipped-peptide conformation. *ACS Med. Chem. Lett.* v. 3, p. 560-564, 2012.
- [4] MOUSSY, A. et al. Benzimidazole derivatives as selective protein quinase inhibitors. WO2014202763A1, 24 de dezembro de 2014, 87p.

## Síntese *one-pot* de novos 2(3H)-imino-3-metiltiazóis, potenciais agentes anticâncer

Oliveira, Mylena Karoline Gomes<sup>1</sup>; de Souza, Marcus Vinícius Nora<sup>1</sup>; Gomes, Claudia Regina Brandão<sup>1</sup>; Nogueira, Thais Christina Mendonça<sup>1</sup>; Facchinetti, Victor<sup>1</sup>.

1) Laboratório de Síntese de Substâncias no Combate à Doenças Tropicais, Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

O câncer é caracterizado pela rápida multiplicação de células anormais que crescem além de seus limites habituais e podem invadir tecidos adjacentes do corpo e se espalhar para outros órgãos [1]. Atualmente, há um foco crescente no desenvolvimento de terapias-alvo ou medicamentos direcionados, que são tratamentos que usam moléculas criadas para se ligar a alvos específicos nas células cancerosas [2]. Essa estratégia visa aumentar a eficácia do tratamento minimizando ao máximo o dano às células saudáveis, ou seja, reduzindo os efeitos colaterais comumente associados à quimioterapia antineoplásica. Recentemente, a síntese de diversas moléculas bioativas e fármacos capazes de inibir de forma específica proteínas-alvo presentes em células cancerosas vêm sendo realizadas através de modificações racionais no esqueleto 2-fenilaminopirimidina (FAP), grupamento farmacofórico presente no imatinibe [3]. Nessa circunstância, análogos do FAP contendo heterociclos vêm sendo reportados na literatura, incluindo derivados 2-fenilaminotiazólicos, que apresentam resultados relevantes como inibidores de enzimas tirosina quinase [4]. Sendo assim, propõe-se a síntese de derivados 2-fenilaminotiazólicos através da simplificação molecular do imatinibe e da troca isostérica do núcleo pirimidina, presente no FAP, pelo núcleo 2(3H)-imino-3-metiltiazol, visando a identificação de moléculas líderes com potencial antineoplásico. As tiouréias substituídas, intermediários-chave do projeto, poderão ser sintetizadas a partir da reação da 2-metil-5-nitroanilina com o isotiocianato de metila sob refluxo de água e etanol (1:1). Os produtos finais desejados serão obtidos, a partir de reações de Hantzsch entre as tiouréias substituídas e diversas 2-bromoacetofenonas. Todos os produtos propostos são inéditos na literatura. Inicialmente, os intermediários-chave desse projeto foram obtidos através da rota sintética proposta, após 24h de refluxo. Optou-se por utilizar uma estratégia *one-pot* para obtenção dos tiazóis-alvo. Desse modo, o solvente etanol:água (1:1) utilizado na primeira etapa foi removido sob pressão reduzida e substituído por etanol absoluto para realização da reação de Hantzsch com as diversas bromoacetofenonas em um único pote. Até o momento, 7 derivados tiazólicos foram sintetizados através dessa metodologia com rendimentos que variaram entre 22 e 54% e foram caracterizados por métodos espectroscópicos e espectrométricos, que estão em acordo com as estruturas propostas.

**Palavras-chave:** I 2-fenilaminopirimidina, 2(3H)-imino-3-metiltiazóis, Câncer, Síntese.

### Referências:

- [1] Pan American Health Organization (PAHO). Câncer. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer> (Acessado em: 20 de agosto de 2024).
- [2] American Cancer Society. Targeted Drug Therapy for Cancer. Disponível em: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/cancer-control/pt/booklets-flyers/targeted-therapy-for-cancer.pdf> (Acessado em: 20 de agosto de 2024).
- [3] KUSAKABE, K. et al. Diaminopyridine-based potent and selective mps1 kinase inhibitors binding to an unusual flipped-peptide conformation. ACS Med. Chem. Lett. v. 3, p. 560-564, 2012.
- [4] MOUSSY, A. et al. Benzimidazole derivatives as selective protein kinase inhibitors. WO2014202763A1, 24 de dezembro de 2014, 87p.

## **EIXO TEMÁTICO – PRODUTOS NATURAIS**



## Avaliação da atividade biológica de extratos de *Symphonia globulifera* e guttiferonas

Scaffo, Julia<sup>1,2</sup>; Hozain, David<sup>5</sup>; Machado, Francisco<sup>2</sup>; Abreu, Lucas<sup>3</sup>; Lallemand, Marie Christine<sup>5</sup>; Buisson, Didier<sup>5</sup>; Aguiar-Alves, Fábio<sup>4</sup>; Rocha, Leandro<sup>2</sup> e Oliveira Junior, Raimundo Gonçalves<sup>5</sup>

1) Laboratório de epidemiologia molecular e biotecnologia, Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil.

2) Laboratório de Tecnologia de Produtos Naturais, Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil.

3) Laboratório de Química de Produtos Naturais, Instituto de Química, Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil.

4) Department of Pharmaceutical Sciences, Lloyd L. Gregory School of Pharmacy, Palm Beach Atlantic University, West Palm Beach, FL, USA.

5) Faculté de Santé, UFR Pharmacie, Université Paris Cité, 4 avenue de l'Observatoire, 75006 Paris.

As infecções bacterianas são um grave problema de saúde pública, agravado pela resistência dos patógenos devido aos seus mecanismos adaptativos. Por isso, a busca por novas substâncias bioativas é essencial para desenvolver tratamentos futuros (3). Produtos de origem natural, como os extratos da planta *Symphonia globulifera*, representam uma fonte rica de bioativos. Este estudo avaliou o potencial antimicrobiano desses extratos coletados em países como Costa do Marfim, Guiana Francesa e Brasil. Após a obtenção do material vegetal, a caracterização química foi realizada por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE-DAD) e UPLC-EM/EM, através da coluna Luna 5µm PFP e fase móvel de água e metanol acidificadas com ácido fórmico 0,1% (1). Ensaio de concentração inibitória mínima (CIM) foram realizados com culturas bacterianas de *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*, ajustadas conforme a escala de McFarland. As amostras foram diluídas em série e incubadas em placas a 37 °C. Após a incubação, a resazurina foi usada para identificação visual da CIM e, posteriormente, testes de concentração bactericida mínima (MBC) foram realizados (2). Os resultados de cromatografia revelaram perfil químico diferente para os extratos de *S. globulifera* de cada país. Os ensaios de atividade biológica revelaram que os três extratos inibiram o crescimento de cepas gram-positivas nas concentrações de 31,25 µg/mL e 15,62 µg/mL, enquanto a guttiferona A isolada foi eficaz a 3,90 µg/mL. A ação bactericida variou entre 250 e 15,62 µg/mL sugerindo que o crescimento bacteriano não foi completamente suprimido na menor concentração inibitória observada. Os extratos de todos países apresentaram guttiferonas como marcador químico, variando os estereoisômeros provavelmente devido às condições ambientais diversas. Os extratos apresentaram potencial inibitório promissor em bactérias Gram-positivas. Entretanto, a ausência de atividade contra bactérias Gram-negativas pode ser explicada pela barreira da membrana externa, que impede as interações com a célula. Esses achados sugerem o grupo das guttiferonas podem estar associados a ação antibacteriana relatada, sendo a guttiferona A o componente mais promissor para ação inibitória do extrato contra cepas de *Staphylococcus*. Os autores agradecem à CAPES, ao CNPQ e à FAPERJ pelo financiamento. E à Université Paris Cité pela excelente colaboração.

**Palavras-chave:** Produtos naturais, extratos vegetais, antimicrobiano

### Referências:

[1] Almeida, JRGS., et al; Flavonoids from *Passiflora cincinnata* (Passifloraceae): HPLC-DAD-MSn characterization, validation of an HPLC-DAD method for quantification and CPC isolation, *Phytochemistry Letters*, Volume 62, 2024, Pages 84-91, ISSN 1874-3900.

[2] CLSI - M100 Performance Standards for Antimicrobial. [s.l: s.n.]. v. 40.

[3] YU, Z.; TANG, J.; KHARE, T.; KUMAR, V. The alarming antimicrobial resistance in ESKAPEE pathogens: Can essential oils come to the rescue? *Fitoterapia Elsevier B.V.*, 1 jan. 2020.

## **Avaliação da composição química de látices de *Euphorbia umbellata* coletados em Barretos/SP e Nova Friburgo/ RJ associada à capacidade de reverter a latência do HIV *in vitro***

Neves, Gabrielle Pereira<sup>1</sup>; Tostes, João Batista Freitas<sup>1</sup>; Nakamura, Marcos Jun<sup>1</sup>; Mourão, Pedro Junior<sup>2</sup>; Mazzei, José Luiz<sup>1</sup>; Tanuri, Amilcar<sup>2</sup>; Rocha, Helvécio Vinícius Antunes<sup>3</sup>; Siani, Antonio Carlos<sup>1</sup>.

1) Laboratório de Tecnologia para Biodiversidade em Saúde – Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2) Laboratório de Virologia Molecular – Instituto de Biologia – Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

3) Laboratório de Micro e Nanotecnologia – Vice-presidência, FIOCRUZ, RJ, Brasil.

Alguns diterpenos do látex de *E. umbellata* (Pax) Bruyns (Euphorbiaceae) atuam como agentes reversores da latência (ARLs) do vírus da imunodeficiência humana (HIV) em células infectadas, abrindo a perspectiva de uma nova terapia de combate ao HIV [1-3]. Para embasar a padronização de látices potencialmente ativos, o presente estudo avaliou a expectativa e variabilidade, quanto à composição de diterpenos (CLAE-DAD) e à capacidade como ARL, de 10 amostras coletadas entre 2017 e 2023 em Barretos/SP e Nova Friburgo/RJ (SisGen A3EA521). Os látices foram congelados, liofilizados (LLs) e peneirados após secos, resultando em pós homogêneos, finos e brancos. Para a quantificação, quatro alíquotas foram exaustivamente extraídas com 30% v/v acetonitrila/água (%ACN) após clean-up com 10% ACN. As quantificações do diterpeno candidato a marcador químico, synagrantonol A (synA), contra curva de calibração, e de diterpenos totais (em synA-equivalente), foram efetuadas em coluna Inertsil ODS-RP-18 250 x 6,0 mm, 40 µm, 40 °C, em eluição isocrática com 57%ACN. As composições químicas foram comparadas pela ANOVA seguida do teste de Tukey. A capacidade como ARL foi avaliada tratando, com 0,8, 4, 20 e 100 µg LLs /mL, células J-Lat 10.6 (subclone de Jurkat infectadas com cepa pseudotipada de HIV-1 mais gene repórter green fluorescent protein GFP). Ingenol-B 1 µM (0,43 µg/mL) e PMA 1 µg/mL foram os controles positivos. As quantidades de células positivas para GFP foram medidas em citômetro FACSCalibur. Ao considerar as composições de todos diterpenos detectados, os látices não apresentaram diferenças significativas ( $p > 0,05$ ). Para os teores de diterpenos totais, apenas os látices de teores mais alto (LLBA18B,  $5,04 \pm 0,10\%$ ) e mais baixo (LLNF22,  $0,65 \pm 0,12\%$ ) foram diferentes ( $p < 0,0001$ ) dos demais; e os látices LLBA17 ( $2,51 \pm 0,17\%$ ) e LLBA19A ( $3,40 \pm 0,23\%$ ) foram diferentes entre si ( $p > 0,05$ ). Quanto ao teor de synA, os látices estudados foram reunidos em 5 grupos. Não houve diferenças significativas da expressão de GFP entre os látices nas mesmas doses analisadas ( $p > 0,05$ ), em uma curva dose-resposta representativa da atividade, independente de procedência e época de coleta. Ainda que com uma amostragem não sistemática (p. ex. sazonal), concluiu-se certo grau de previsibilidade para a matéria-prima vegetal candidata a IFAV; sendo, portanto, uma característica favorável com vistas ao desenvolvimento de um medicamento fitoterápico adjuvante na terapia da AIDS.

**Palavras-chave:** *Euphorbia umbellata*, Euphorbiaceae, Látex, Atividade Reversora de Latência do HIV, Diterpenos.

### **Referências:**

1. Tostes, J. B. et al. Phorbol esters from the latex of *Euphorbia umbellata*: bioguided isolation of highly potent HIV-1 latency interrupters in virus reservoir cells. *J. Nat. Prod.*, v. 84, p. 1666–1670, 2021.
2. Neves, G. P. et al. HIV latency-reversing activity of latex from *Euphorbia umbellata* Bruyns (Pax) and three diterpenes isolated from this species. *Nat. Prod. Res.*, publicado online em 20 jun. 2024.
3. Siani, A. C.; Abreu, L. A. Comprehensive review of historical and ethnobotanical aspects, chemical constituents and biological activities of *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns. *Pharmacog. Rev.*, v. 17, p. 161–183, 2023.

## **Avaliação da composição química do óleo essencial de *Alpinia zerumbet* ‘Variegata’ em diferentes estações do ano por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas.**

Freitas, Thiago Mayrink Medina<sup>1</sup>; Mpalantinos, Maria Athana<sup>1</sup>; Santos, André Luis Souza dos<sup>2</sup>; Amaral, Ana Claudia Fernandes<sup>1</sup>

1) Laboratório de Plantas Mediciniais e Derivados, Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2) Laboratório de Estudos Avançados de Microrganismos Emergentes e Resistentes, Instituto de Microbiologia Paulo de Góes – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Os óleos essenciais são compostos por substâncias como monoterpenos, sesquiterpenos e fenilpropanoides, e estes são afetados por diferentes fatores sazonais, como temperatura, umidade, luminosidade e disponibilidade de nutrientes [1]. Compreender essas variações ao longo das estações é crucial para determinar os períodos ideais de coleta, a fim de otimizar a concentração das substâncias desejadas [2]. Neste contexto, as folhas de *A. zerumbet*, popularmente conhecidas como colônia, são valorizadas por sua fragrância distinta e pelos potenciais benefícios terapêuticos de seu óleo essencial [3,4]. No entanto, o cultivar desta espécie, denominado *A. zerumbet* ‘Variegata’, que se distingue pela variegação em suas folhas [5], ainda é pouco estudado na literatura. O objetivo deste estudo foi analisar e identificar a composição química dos óleos essenciais das folhas de *A. zerumbet* ‘Variegata’ durante as diferentes estações do ano, utilizando cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG-EM). As folhas foram coletadas em Manguinhos/Fiocruz às 8h da manhã durante o ano de 2022. Os óleos essenciais foram obtidos após a 1<sup>a</sup> hora de refluxo da hidrodestilação em aparelho tipo Clevenger das folhas frescas e, em seguida, analisados por CG-EM utilizando biblioteca do aparelho e literatura de referência. Os resultados dos espectros de massa dos cromatogramas obtidos revelaram a presença de 15 a 17 substâncias por estação, as quais representam de 88% a 94% do total de substâncias no óleo essencial. Essas substâncias incluem 73% a 81% de monoterpenos, 11% a 13% de sesquiterpenos e cerca de 1% de fenilpropanoides. Os principais constituintes encontrados foram eucaliptol (39-47%), p-cimeno (9-14%), cânfora (4-6%),  $\alpha$ -humuleno (1-6%),  $\alpha$ -pineno (3%), canfeno (2-3%) e linalol (2-3%). Observou-se que o eucaliptol e o  $\alpha$ -pineno apresentaram maiores concentrações no verão e inverno. O p-cimeno predominou na primavera, e a cânfora foi mais pronunciada no inverno. Além disso, o p-cimeno e o canfeno aumentaram do verão para a primavera, enquanto o linalol apresentou redução nesse período. A análise dos perfis químicos dos óleos essenciais das folhas de *A. zerumbet* ‘Variegata’ mostrou-se semelhante aos descritos na literatura [6,7]. Portanto, este estudo de sazonalidade permitiu a investigação detalhada do perfil químico do óleo essencial ao longo do ano, facilitando a identificação da melhor estação de coleta para a obtenção do óleo com a composição desejada. Fiocruz; CNPq.

**Palavras-chave:** Zingiberaceae, *Alpinia*, Terpenoide, Sazonalidade.

### **Referências:**

- [1] MORAIS, L. A. S. de. *Horticultura Brasileira*, v. 27, n. 2, 2009.
- [2] LI, Y.; ZIDORN, C. *Phytochemistry Reviews*, v. 21, n. 5, p. 1549-1575, 2022.
- [3] VAN, H. T. et al. *RSC Advances*, v. 11, n. 60, p. 37767–37783, 2021.
- [4] VICTÓRIO, C. P. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 21, n. 1, p. 194–201, 2011.
- [5] MISSOURI BOTANICAL GARDEN. *Alpinia zerumbet* ‘Variegata’. c2022. Disponível em: <https://www.missouribotanicalgarden.org/PlantFinder/PlantFinderDetails.aspx?taxonid=263215>&gt;. Acesso em: 30 ago 2024.
- [6] CHEN, J. Y. et al. *Natural Product Communications*, v. 9, n. 7, p. 999-1001, 2014.
- [7] WANG, J. Z. et al. *International Journal of Food Properties*, v. 26, n. 2, p. 3433-3444, 2023.

## **Avaliação da estabilidade de nanoemulsão de *Eugenia sulcata* Spring ex. Mart com mistura de tensoativos não-iônicos**

Da Silva, Dianna<sup>1</sup>; Carvalho, Alícia<sup>1</sup>; Rocha, Leandro<sup>1</sup>; Machado, Francisco<sup>1</sup>; Fernandes, Caio<sup>1</sup>

1) Laboratório de Tecnologia de Produtos Naturais – Faculdade de Farmácia, UFF, Niterói, RJ, Brasil.

A *Eugenia sulcata* Spring ex Mart. é uma planta arbustiva nativa da Mata Atlântica, que apresenta em seu óleo essencial (OE) propriedades antifúngicas e pesticidas (1). Porém, a aplicação deste OE é dificultada pela sua alta lipofilicidade. Visando uma aplicação inseticida, a nanoemulsificação surge como uma alternativa eficaz, permitindo a dispersão do OE no meio (1). O aumento da temperatura pode afetar significativamente a estabilidade das nanoemulsões (NEs), influenciando o tamanho médio das gotículas e a carga superficial, ao intensificar os movimentos Brownianos, acelerando a separação das fases (2). Portanto, o objetivo deste trabalho é analisar a estabilidade das NEs do OE de *E. sulcata* e compreender os mecanismos que contribuem para sua estabilização. O OE foi extraído por hidrodestilação e caracterizado por cromatografia em fase gasosa. As nanoemulsões foram geradas pelo método de baixo aporte de energia por inversão de fases, com a fase aquosa (água MilliQ) sendo gotejada sobre a fase oleosa (OE, Tween® 80 e Span® 20). A caracterização das NEs incluiu a análise do tamanho das gotículas por espalhamento dinâmico de luz e a avaliação da estabilidade térmica por meio de uma rampa de aquecimento, com diluição 1:10. O rendimento do OE foi de 1% e sua composição química revelou 10 compostos, incluindo mono e sesquiterpenos. Os principais foram  $\beta$ -cariofileno (34,4%),  $\alpha$ -pineno (14,7%) e trans-calameneno (10,0%). A NE preparada mostrou pouca variação no tamanho médio das gotículas ao longo do tempo, exibindo um perfil monomodal por mais de 30 dias. O tamanho variou de  $110,9 \pm 0,0943$  nm no dia do preparo, com um índice de polidispersão (IPD) de  $0,1992 \pm 0,01628$ , para  $113,3 \pm 0,3738$  nm após um mês, com IPD de  $0,1968 \pm 0,002458$ , demonstrando a estabilidade do sistema. Durante a rampa de aquecimento, observou-se que a NE manteve a distribuição monomodal de 25 a 60°C. A partir de 70°C, surgiu uma pequena nova população de gotículas. Ao final da rampa (80°C), houve um aumento no diâmetro médio das gotas ( $120,7 \pm 0,4762$  nm) e no IPD ( $0,2785 \pm 0,006073$ ). Apesar dessas alterações, a NE manteve aparência translúcida e reflexo azulado (efeito Tyndall). Esse efeito pode estar relacionado a um mecanismo comum de desestabilização de NEs, a maturação de Ostwald, e a presença de monoterpenos (compostos menos lipofílicos) podem estar relacionados a esse fenômeno. Além disso, a presença majoritária de sesquiterpenos pode justificar a estabilização das NEs em temperaturas menores.

**Palavras-chave:** restinga, nanotecnologia, produtos naturais

### **Referências:**

- [1] Magalhães, B.Q., Machado, F.P., Sanches, P.S., Lima, B., Falcão, D.Q., von Ranke, N., Bello M.L., Rodrigues, C.R., Santos, M.G., Rocha, L. *Eugenia sulcata* (Myrtaceae) Nanoemulsion Enhances the Inhibitory Activity of the Essential Oil on P2X7R and Inflammatory Response In Vivo. *Pharmaceutics*, 14(5):911. 2022.
- [2] Frazol, A.; Rezende, M. C. Estabilidade de emulsões: um estudo de caso envolvendo emulsionantes aniônico, catiônico e não-iônico. *Polímeros*, v. 25, n. spe, p. 1–9. 2015.

## **Comparação cromatográfica de perfis fitoquímicos de morfotipos de *Fridericia chica* (Bonpl.) L. G. Lohmann [sinonimia *Arrabidaea chica* (Bonpl.) Verl.]**

Tellis, Gabriella Santos de Melo<sup>1</sup>; Souza, Paulo Victor Ramos de<sup>1</sup>; Chagas, Maria do Socorro dos Santos<sup>1</sup>; Tellis, Carla Junqueira Moragas<sup>1</sup>; Behrens, Maria Dutra<sup>1</sup>.

1) Laboratório de Produtos Naturais para Saúde Pública, Departamento de Produtos Naturais, Instituto de Tecnologia em Fármacos, FIOCRUZ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

*Fridericia chica*, conhecida popularmente como crajiru e pariri, é uma planta, medicinal nativa da América e África tropical e encontrada em diversos biomas brasileiros, sobretudo na Amazônia [1]. A espécie faz parte da relação de plantas de interesse para Sistema Único de Saúde, editada pelo Ministério da Saúde para nortear pesquisas de espécies promissoras para o desenvolvimento de fitoterápicos [2]. Suas folhas contêm flavonoides, destacando-se 3-desoxiantocianidinas, pigmentos responsáveis pela coloração vermelha da droga vegetal e seus extratos e com potencial terapêutico [3]. Este estudo teve como objetivo comparar os perfis químicos de extratos de quatro morfotipos de *F. chica* cultivados na Plataforma Agroecológica de Fitomedicamentos (PAF) de Farmanguinhos. Folhas dos quatro morfotipos (FC1-FC4) de *F. chica* (SisGen A670412) cultivados na PAF foram coletadas, secas, moídas e extraídas em etanol por maceração em banho ultrassônico por 15 minutos. Os extratos foram comparados por cromatografia em camada delgada (CCD) e cromatografia a líquido de alta eficiência acoplada a espectrometria de massas (CLAE-EM). Para identificação de flavonoides nos extratos, foram empregados padrões comerciais de acetina, apigenina e luteolina, além de carajurina, isolada e caracterizada por nosso grupo de trabalho. A comparação do fator de retenção ( $f_r$ ) em CCD, do tempo de retenção ( $t_r$ ) em CLAE, dos máximos de absorção nos espectros de ultravioleta (UV) e das massas verificadas por EM possibilitou confirmar a presença de todos os referidos flavonoides, em pelo menos um dos extratos. Assim, foram confirmadas as flavonas luteolina ( $t_r=14,6$  min), apigenina ( $t_r=15,9$  min) e acetina ( $t_r=19,7$  min) em todos os extratos analisados. Escutelareína ( $t_r=13,5$  min) e carajurina ( $t_r=15,9$  min) foram identificadas apenas nos extratos FC1 e FC2. A comparação dos extratos de *F. chica* por CCD e CLAE-EM permitiu a caracterização dos perfis químicos para flavonoides dos quatro morfotipos estudados, evidenciando diferenças importantes. Tais informações indicam a necessidade de estudos de padronização dos extratos ativos, que considerem os morfotipos da espécie, com vistas ao desenvolvimento de medicamentos.

**Palavras-chave:** *Fridericia chica*, perfil fitoquímico, cromatografia.

### **Referências:**

- [1] BEHRENS, M. D.; TELLIS, C. J. M.; CHAGAS, M. S. S. *Arrabidaea chica* (Humb. & Bonpl.) B. Verlot (Bignoniaceae). *Revista Fitos*, v. 7, n. 4, p. 236-244, 2012.
- [2] BRASIL. Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde. MS elabora Relação de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS. Brasília: Agência Saúde. Publicação em 06 mar 2009. Acesso 28 set 2021. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/sus/pdf/marco/ms\\_relacao\\_plantas\\_medicinais\\_sus\\_0603.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/sus/pdf/marco/ms_relacao_plantas_medicinais_sus_0603.pdf). Brasília: Ministério da Saúde, 2009b.
- [3] MORAGAS-TELLIS, C. J. et al. The Influence of Anthocyanidin Profile on Antileishmanial Activity of *Arrabidaea chica* Morphotypes. *Molecules*, v. 25, n. 15, 3547, 2020.

## Desenvolvimento de formulação lipossomal com extrato de cascas de *Himatanthus sucuuba* para potencial tratamento de leishmaniose cutânea

Almeida, Maíra<sup>1</sup>, Cruz, Jefferson<sup>1</sup>, Silva, Maria Athana<sup>1</sup>, Silva, Jefferson<sup>2</sup>, Garcia, Andreza<sup>3</sup>, Rodrigues, Igor<sup>3</sup>, Amaral, Ana Claudia<sup>1</sup>.

1) Laboratório de Plantas Mediciniais e Derivados-PN1, Farmanguinhos, FIOCRUZ, RJ, Brasil

2) Laboratório de Cromatografia, DQ, UFAM, AM, Brasil; 3) Faculdade de Farmácia, UFRJ, RJ, Brasil.

*Himatanthus sucuuba* (Spruce) Woodson (Apocynaceae) é uma árvore nativa da região Amazônica, cujas cascas e folhas são amplamente utilizadas na medicina popular para o tratamento de feridas, incluindo a leishmaniose cutânea, uma doença endêmica e negligenciada no Brasil. Substâncias isoladas de diversas partes dessa planta possuem atividade farmacológica, destacando-se terpenoides como o acetato de lupeol,  $\beta$ -amirina e plumericina, além de fenólicos como ácido cafeico, miricetina e quercetina [1]. Atualmente, os tratamentos para essa doença frequentemente envolvem medicamentos com efeitos colaterais significativos para os pacientes [2]. Desse modo, o objetivo deste estudo foi desenvolver um lipossoma com extrato de casca de *H. sucuuba*, visando atividade antileishmania. Inicialmente, as cascas moídas foram extraídas com uma solução hidroalcolica a 70%, seguidas de filtração e secagem. O perfil químico do extrato e seus constituintes foram avaliados por CLAE-EM-AR utilizando uma coluna C-18 e uma fase móvel composta por água ácida a 0,1% e acetonitrila em gradiente crescente (5 a 75% da fase orgânica). O extrato hidroalcolico foi testado in vitro contra as formas promastigotas de *Leishmania amazonensis*, e avaliou-se também o potencial citotóxico em macrófagos RAW 264.7. Além disso, preparou-se um lipossoma [3] com o extrato, solubilizando-o em etanol, com adição de colesterol e L-fosfatidilcolina. O filme lipídico formado após a evaporação do etanol foi hidratado, sonificado por 30 minutos e centrifugado. Com as vesículas presentes no sobrenadante, avaliou-se tamanho de partícula, índice de polidispersão e potencial zeta por Zetasizer. As análises por CLAE-EM-AR revelaram a presença de fenólicos como ácido cafeico, gálico e vanílico; flavonoides como quercitrina e miricetina; e terpenoides como acetato de  $\beta$ -amirina, plumericina e plumerídeo. O extrato apresentou um CI 50 de 38  $\mu\text{g/mL}$  frente aos parasitos de *L. amazonensis*, e um CC 50 superior a 52  $\mu\text{g/mL}$  nas células RAW 264.7. Esses resultados preliminares indicaram uma atividade antileishmania promissora. As medidas do lipossoma foram satisfatórias e mostraram um tamanho de partícula de 149,9 nm, com índice de polidispersão de 3,9% e um potencial zeta de - 34,9 mV. O lipossoma será posteriormente submetido a análises antileishmania in vitro. Os resultados deste estudo incentivam a realização de novas pesquisas para explorar o potencial de *H. sucuuba* como um preparado antileishmania. Agradecimentos à CAPES e CNPq.

**Palavras-chave:** Apocynaceae, antileishmania, extrato hidroalcolico, cromatografia, lipossoma.

### Referências:

[1] SOARES, F. P. et al. *Himatanthus* Willd. ex Schult. (Apocynaceae): Review. *Pharmacognosy Review*, v. 10, n. 19, p. 6-10, 2016.

[2] WHO. World Health Organization, *Leishmaniasis*. 2024. Disponível em [https://www.who.int/health-topics/leishmaniasis#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/leishmaniasis#tab=tab_1).

[3] LU, Wen; HE, Lang Chong; ZENG, Xian-Ming. HPLC method for the pharmacokinetics and tissue distribution of taspine solution and taspine liposome after intravenous administrations to mice. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, v. 46, n. 1, p. 170-176, 2008.

## **Desenvolvimento de nanoemulsão contendo a fração lipofílica de *Viscum album L.* e avaliação de sua citotoxicidade *in vitro*.**

Pereira, Camila Faria de Amorim<sup>1</sup>; Oliveira, Juliana Orlandi de<sup>1</sup>; Campos, Vânia E. B. de<sup>1,2</sup>; Melo, Michelle Nonato de Oliveira<sup>1</sup>; Oliveira, Adriana Passos<sup>1</sup>; Holandino, Carla<sup>1</sup>.

1) Laboratório Multidisciplinar em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

2) Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

*Viscum album* é uma planta semiparasita amplamente utilizada na terapia do câncer [1]. Triterpenos, conhecidos por suas atividades anti-inflamatórias e antitumorais, foram encontrados na fração lipofílica (VALE) desta planta, indicando uma atividade antitumoral promissora [2]. Porém, características como a baixa solubilidade aquosa do VALE restringem seu uso na terapêutica. O objetivo deste estudo é o desenvolvimento e caracterização de nanoemulsões contendo VALE e avaliação de sua citotoxicidade *in vitro*, visando ampliar o uso deste extrato na clínica. Usando cromatografia líquida acoplada ao espectrômetro de massas (CLAE-MS), a quantificação do marcador majoritário do VALE (ácido oleanólico - AO) foi realizada. Em seguida, a solubilidade do extrato quanto ao teor de AO foi avaliada nos óleos farmacotécnicos de gergelim, mamona (OM), oliva e triglicerídeos de cadeia média (TCM). O estudo do equilíbrio hidrófilo lipófilo (EHL) destes óleos foi feito com os tensoativos Tween 80 (EHL 15), Span 80 (EHL 4,3), Kolliphor RH40 (EHL 14-16) e Span 85 (EHL 1,8) seguindo a relação fixa óleo/tensoativo/água de 5:15:80, respectivamente. As emulsões visualmente homogêneas foram avaliadas quanto ao tamanho médio de gotículas (TMG) e índice de polidispersão (PdI) por espalhamento dinâmico de luz (DLS). O OM solubilizou 10,31mg de AO/g de fase oleosa, sendo o escolhido para compor a formulação. Dentre os valores de EHL avaliados, os que tiveram melhor homogeneidade visual foram o EHL 13, 14 e 15 contendo o TCM (Tween 80/Span 80) e o valor de EHL~14 (Kolliphor RH40 / SPAN 85) para o OM. Os estudos de pré-formulação seguiram com a construção do diagrama pseudoternário de fases (DPF) utilizando o OM, Kolliphor/Span 85 (Smix) e água para determinar as melhores proporções capazes de formar um sistema estável. Ao final das 99 formulações geradas, a relação (óleo/tensoativo) 3:7 e 4:6 apresentaram a formação de nanossistemas contendo a uma menor concentração do Smix. A partir destas proporções foi feita a otimização da formulação, reduzindo-se a concentração do Smix com a adição de um cotensoativo (1,3 propanodiol). A formulação promissora está em acompanhamento (TGM 93.88, IPD 0.18 e pH 5). Em relação aos experimentos de viabilidade celular, constatou-se que os macrófagos (Raw 264.7) foram mais sensíveis à formulação que as células epiteliais humanas (HacaT). Ao final, os valores de IC50 obtidos para linhagens citadas corresponderam a 142,6 µg/ml e 435,4 µg/ml respectivamente.

**Palavras-chave:** *Viscum album*; nanoemulsão; equilíbrio hidrófilo-lipófilo; extrato lipofílico.

### **Referências:**

- [1] Veeresham, C. Natural products derived from plants as a source of drugs. J. Adv. Pharm. Technol. Res. 3, 200–201 (2012).  
[2] Nazaruk, J. & Orlikowski, P. Phytochemical profile and therapeutic potential of *Viscum album L.* Nat. Prod. Res. 30, 373–385 (2016).

## Desenvolvimento de Nanoemulsões contendo Óleo Essencial para Crescimento Capilar

de Oliveira, Rayane Alves<sup>1</sup>; de Campos, Vania Emerich Bucco<sup>1</sup>; Melo, Michelle Nonato de Oliveira<sup>2</sup>.

1) Departamento de Farmácia, Faculdade de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade do Estado do Rio de Janeiro - Campus Zona Oeste (UERJ-ZO), Rio de Janeiro - RJ, Brasil.

2) Laboratório Multidisciplinar de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio de Janeiro (LMCFar/UFRJ), Faculdade de Farmácia, Rio de Janeiro -RJ, Brasil.

Nanoemulsões (NEs) são sistemas emulsionados que apresentam tamanhos de gotas de óleo dispersas em escala nanométrica [1]. A homogeneidade no tamanho das gotas confere estabilidade e evita a separação de fases. Devido a sua grande área superficial em relação às gotas, as NEs aumentam a capacidade de absorção do fármaco [1]. A escolha do método adequado para formar as NEs depende de vários fatores, incluindo as propriedades desejadas do produto final, os componentes da formulação e os recursos disponíveis. Nesse trabalho foi selecionado o Diagrama de Fases Ternário (DFT), pois é frequentemente utilizado em métodos de análise de sistemas multicomponentes, especialmente em estudos de equilíbrio de fases. Como fase oleosa (FO) foram selecionados os óleos essenciais (OEs) descritos na literatura como uma possibilidade no tratamento para a queda capilar, pois apresentam uma característica de inibir a enzima 5-alfa- redutase. Esta enzima 5-alfa-redutase é a enzima responsável pela conversão de testosterona em diidrotestosterona, causando a miniaturização dos folículos, ou seja, a queda capilar [2,3]. O objetivo deste estudo foi desenvolver e caracterizar NEs estáveis contendo OEs de *Mentha piperita* (menta), *Rosmarinus officinalis* (alecrim) e *Lavanda angustifolia* (lavanda) em misturas de tensoativos não- iônicos em água. A mistura dos tensoativos do tipo Span e Tween foi realizada em diferentes proporções com intuito de determinar o Equilíbrio Hidrofílico e Lipofílico (EHL) da formulação mais estável. Inicialmente, foram utilizadas misturas de tensoativos na concentração de 15% (m/m) em água 85% (m/m) formando a fase aquosa (FA) do sistema nanoemulsionado. A homogeneização foi realizada em placa multipontos à 40°C por 15min e deixadas em repouso por 24h. Os melhores sistemas obtidos apresentaram EHL 11 e 12, em que foi possível caracterizar em formulações homogêneas estáveis. Para determinar a distribuição de tamanho e o índice de polidispersividade foi utilizado o método de espalhamento de luz dinâmico (Nanosizer, UK). Os resultados de distribuição de tamanho indicaram um sistema monomodal com tamanhos de gotas dispersas em escala nanométrica. Os tensoativos selecionados conferiram um sistema homogêneo e estável. O valor de EHL 12 foi o escolhido pois apresentou homogeneidade, estabilidade, tamanho e PDI adequados e será utilizado para construção do DTF. Como perspectivas futuras, para alcançar a melhor proporção de óleo e tensoativos na formação das NEs, será construído o DFT. Os óleos essenciais de alecrim, menta e lavanda incorporados em sistemas nanoemulsionados se demonstraram promissores para aplicação tópica contra a queda capilar.

**Palavras-chave:** Nanoemulsões, óleos essenciais, queda capilar.

### Referências:

[1] DE CAMPOS, V. E. B.; RICCI-JUNIOR, E.; MANSUR, C. E. Nanoemulsions as delivery systems for lipophilic drugs. *Jour. Nanosci. Nanotechnol.*, v. 12, p. 2881-2890, 2012.

[2] FONSECA, E.A. DODE, M.T.B. DODE, L.B. ROCHA, B.H. G. Uso De Óleos Essenciais Em Disfunções Capilares Como Alopecias E Eflúvio Telógeno: Uma Revisão Sistemática. *International Multilingual Journal of Science and Technology*. v.8, 2023.

[3] FORMIGA, M. W. M.; SOUSA, M. N. A. de; EGYPTO, L. e V. do. Comparative study of the effectiveness of treatments for androgenetic alopecia through the capillary intradermotherapy technique: minoxidil and finasteride. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 10, p. e251101018832, 2021.



## **Desenvolvimento de sistemas dispersos contendo extrato de *Schinus terebinthifolius*: Ensaio preliminares**

Ferreira, R. R.<sup>1</sup>; Maria Raquel Figueiredo<sup>3</sup>, Ana Luiza Rangel Berenger<sup>3</sup>, Luana Barbosa Correa<sup>3</sup>, Sarah Neves do Nascimento<sup>3</sup>, Elaine Cruz Rosas<sup>3</sup>, Vaucher, A. C. S.<sup>1,2</sup>, Ramos, M. F. S.<sup>1</sup>

1) Laboratório P&D Farmacotécnico e Sistemas Micro-nanoestruturados, Faculdade de Farmácia, CCS, UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2) Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano, IMA, UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

3) Instituto de Tecnologia em Fármacos, Farmanguinhos, Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

*Schinus terebinthifolius* Raddi (Anacardiaceae) conhecida popularmente como “aroeira é uma planta medicinal nativa da América do Sul, amplamente encontrada no litoral brasileiro [1]. Segundo a monografia da espécie apresenta metabólitos secundários como ácidos anacárdicos, terpenos, flavonoides e derivados do ácido gálico [2]. Estudos farmacológicos apontam uma relevante atividade antiinflamatória para o extrato hidroalcoólico desta espécie [3], o que tem estimulado o desenvolvimento de sistemas farmacêuticos para veiculação deste extrato. Sistemas emulsionados favorecem a incorporação de extratos alcoólicos, pois são formados por uma mistura de componentes lipídios e uma fase aquosa estabilizados por tensioativos. Assim, o objetivo deste estudo foi o desenvolvimento um sistema nanoemulsionado contendo extrato hidroalcoólico de *S. terebinthifolius* para administração via oral. O sistema desenvolvido foi constituído de ácido oleico, polietilenoglicol 400, poloxamer 407 conservante, extrato hidroalcoólico de *S. terebinthifolius* Raddi e água destilada. O método de preparo foi realizado a frio com auxílio de um homogeneizador Ultra-Turrax® T18. Diferentes formulações foram investigadas e a que apresentou viscosidade ideal para administração oral nos testes biológicos foi avaliada quanto a estabilidade física (3000 rpm; 30 min), distribuição de tamanho de partícula e polidispersão (Zetasizer Nano ZS; ângulo de detecção de 173°; 25°C) por um período de 35 dias (determinação semanal). Ambas as preparações (com e sem extrato) permaneceram estáveis após o teste de centrifugação. A formulação contendo extrato apresentou comportamento monomodal e valores médios de 177,7nm e 0,181 (tamanho e PdI). A formulação sem extrato apresentou perfil bimodal e valor médio de distribuição e PdI de 282,4 e 0,285 respectivamente. Uma hipótese para a redução do tamanho de partícula na formulação com extrato pode estar associada a reorganização da matriz polimérica do polaxamer promovida pelos componentes do extrato, no entanto caracterizações físico-químicas são necessárias para um melhor entendimento deste fenômeno. O pré-tratamento oral (camundongos) na artrite induzida por zimosan indicou que a preparação foi capaz de inibir a artrite em percentuais idênticos ao obtido para o extrato isolado anteriormente. Estes resultados demonstram que o nanosistema é uma formulação promissora para veiculação do extrato de *S. terebinthifolius*.

**Palavras-chave:** sistemas dispersos, *S. terebinthifolius*, nanoemulsão

### **Referências:**

[1] Gilbert, Benjamin et al. *Schinus terebinthifolius* Raddi. Revista Fitos, v. 6, n. 1, 2011.

[2] Ministério da Saúde e Anvisa. Monografia da espécie *Schinus terebinthifolius* Raddi (aroeira-da-praia). Brasília, 2014.

[3] Rosas, E, C. et al. Anti-inflammatory effect of *Schinus terebinthifolius* Raddi hydroalcoholic extract on neutrophil migration in zimosan-induced arthritis. *J. Ethnopharmacol.* 175(4): 490- 498, 2015.

## **Estudo bioquímico dos extratos aquosos de *Arrabidaea chica* (Bonpl.) Verl.**

Mota, Evelyn Caribé<sup>1</sup>; Ferreira, Patrícia Fernandes<sup>1</sup>; Tellis, Carla Junqueira Moragas<sup>1</sup>, Behrens, Maria Dutra<sup>1</sup>; López, Raquel Elisa da Silva<sup>1</sup>.

1) Laboratório de Produtos Naturais para Saúde Pública, Departamento de Produtos Naturais, Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos/FIOCRUZ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

*Arrabidaea chica* é uma planta medicinal, conhecida popularmente como crajiru e pariri, utilizada sobretudo como anti-inflamatório e cicatrizante. Extratos de suas folhas caracterizam-se pela presença de flavonoides e têm sido investigados quanto à atividade antileishmania [1,2]. Com a finalidade de ampliar o conhecimento da atividade antileishmania de *A. chica*, o presente estudo teve como objetivos: extrair inibidores de proteases (IPs) polipeptídicos; e avaliar o potencial de atividade, considerando que IPs que inibem serino-proteases de *Leishmania* estão diretamente envolvidos com a morte do parasito em cultura [3]. Folhas e pedúnculos frescos de *A. chica* foram coletados na área de cultivo de Farmanguinhos. Após processamento, obtiveram-se extratos com água destilada de folhas e pedúnculos (AC-A e AC-CA, respectivamente), bem como extrato de folhas com tampão fosfato (AC-P). O teor de proteínas dos referidos extratos foi estimado pelo método de Bradford [4] e seu perfil proteico avaliado por gel de eletroforese contendo dodecilsulfato de sódio (SDS-PAGE). Avaliou-se a capacidade desses extratos de inibir a atividade enzimática das proteases de referência tripsina, papaína e pepsina, enzimas representantes das classes de serino-, cisteíno- e aspártico-proteases, respectivamente. Os IPs de AC-P foram extraídos por cromatografia de afinidade em Tripsina-Agarose®. O estudo se baseia em procedimentos que seguem conceitos e princípios ambientalmente sustentáveis. Os extratos AC-P, AC-A e AC-CA apresentaram teores de proteínas de, respectivamente, 21 mg/mL, 30 mg/mL e 48 mg/mL. No gel de eletroforese, os extratos exibiram bandas majoritárias de proteínas de: ~12, 26 e 142 kDa (AC-P); ~12 e 18 kDa (AC-A); e ~32 e 42 kDa (AC-CA). O maior percentual de inibição de protease foi observado para o extrato AC-P, que inibiu apenas a tripsina (98,6%). Os extratos apresentaram maior estabilidade em pH 9 e 11. Nos ensaios de termoestabilidade (24h a 60°C), as melhores inibições foram observadas para o extrato AC-P (53,6%) e a fração contendo os IPs (74,4%). Este estudo reporta pela primeira vez a atividade de extratos de *A. chica* na inibição de proteases. A descoberta de proteínas com alto potencial farmacológico pode representar uma alternativa na produção de medicamentos.

**Palavras-chave:** *Arrabidaea chica*, Extratos Aquosos, Inibidores de Protease.

### **Referências:**

- [1] Behrens, M. D.; Tellis, C. J. M.; Chagas, M. S. S. *Arrabidaea chica* (Humb. & Bonpl.) B. Verlot (Bignoniaceae). *Revista Fitos*, v. 7, n. 4, p. 236-244, 2012.
- [2] Silva-silva, J. V. et al. Antileishmanial Activity of Flavones-Rich Fraction from *Arrabidaea chica* Verlot (Bignoniaceae). *Frontiers in Pharmacology*, v. 12, n. 703985, p. 1- 14, 2021.
- [3] Pacheco, J.S.; Silva-López, R.E. Genus *Crotalaria* L. (Leguminosae) / Genus *Crotalaria* L. (Leguminosae). *Rev. Fitos*; 5(3): 43-52, 2010
- [4] Bradford, M.M. 1976. *Analytical biochemistry*. 72:248-254.

## **Estudo de extratos vegetais baseados nos princípios da Química Verde com potencial anti-Leishmania**

Cruz, Nicole Cristina<sup>1</sup>; López, Raquel Elisa da Silva<sup>1</sup>.

1) Laboratório de Produtos Naturais para Saúde Pública, Departamento de Produtos Naturais, Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos/FIOCRUZ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

**Introdução:** As leishmanioses são um complexo de enfermidades crônicas causadas por parasitos do gênero *Leishmania*, que infectam o sistema fagocítico mononuclear de vísceras e pele, e responsáveis por amplo espectro clínico, com variada morbidade, mortalidade e epidemiologia. O número de casos tem aumentado em todo o mundo. Os medicamentos são os principais controles das doenças, contudo, embora eficazes, são muito tóxicos, têm alto custo e é observada resistência parasitária. Logo, drogas de baixo custo e com menos reações adversas são necessárias [1]. As plantas são fontes de insumos farmacêuticos ativos vegetais (IFAV) usados para tratar enfermidades desde os tempos mais remotos da humanidade [2]. **Objetivo:** Investigar na literatura científica o uso de extratos vegetais preparados por processos de Química Verde com potencial leishmanicida. **Metodologia:** Os artigos foram selecionados por bases de dados eletrônicas (PubMed, ScieLo, Google Acadêmico e BVS), cujos critérios de inclusão foram: livros, manuais, teses, dissertações e artigos científicos de língua portuguesa e inglesa, entre os anos 1990 até 2024 e as palavras-chave “extratos vegetais”, “plantas medicinais”, “Química Verde”, “Leishmania”, “leishmanioses”, “anti-Leishmania” e “leishmanicida” usadas em diferentes combinações [3]. **Resultados:** O número de publicações que incluíam “extratos vegetais” e “Química Verde” foi de 14.630, e “plantas medicinais” e “Química Verde” foi 10.524. A investigação acrescida do termo “Leishmania” usando os termos “extrato vegetal” e “Química Verde” retornou 430 publicações. Entretanto, quando acrescidos os termos “leishmanioses”, “leishmanicida” e “anti-Leishmania” com os termos “plantas medicinais” e “Química Verde”, foram encontrados 246, 143 e 30 publicações respectivamente. A última pesquisa com os descritores “extratos aquosos de plantas” e “Leishmania” retornou 164 resultados. Contudo, observamos publicações repetidas, nem todas cumpriram com os objetivos do estudo e os extratos aquosos de plantas apresentaram baixa toxicidade para células normais, contudo, citotoxicidades variadas para Leishmanias [4]. **Conclusão:** A Química Verde extrai metabólitos polares, como proteínas, e geralmente, seus extratos têm baixa toxicidade [5]. Já, a Fitoquímica usa solventes orgânicos para obtenção de metabólitos secundários, de baixa e média polaridade, e este processo é tóxico para a saúde e o meio ambiente.

**Palavras-chave:** extratos vegetais, extratos aquosos de plantas, *Leishmania*, Química Verde, plantas medicinais.

### **Referências:**

- [1] Pradhan S et al. Treatment options for leishmaniasis. *Clin Exp Dermatol.* 47:516-521, 2022.
- [2] Fierascu RC et al. Selected aspects related to medicinal and aromatic plants as alternative sources of bioactive compounds. *Int J Mol Sci.* 22:1521, 2021.
- [3] Donato E, Donato M. Etapas na condução de uma revisão sistemática. *Acta Med Port* 32:227-235, 2019.
- [4] Pacheco et al. Antileishmanial effects of *Crotalaria spectabilis* Roth aqueous extracts on *Leishmania amazonensis*. *An Acad Bras Cienc* 95(Suppl.1): e20220613, 2023.
- [5] de Marco BA et al. Evolution of green chemistry and its multidimensional impacts: a review. *Saudi Pharm J.* 27:1-8, 2019.

## Estudo do ciclo circadiano da produção do óleo essencial de *Piper aduncum* L. cultivado no Jardim Botânico do Rio de Janeiro

Assunção, Jeferson Adriano e Silva<sup>1,2</sup>; Felisberto, Jéssica Sales<sup>2</sup>; Oliveira, Camila Gama<sup>2</sup>; de Souza, Lorrynne Oliveira<sup>2</sup>; de Souza, Bruno Henrique Gomes<sup>2</sup>; Moreira, Davyson de Lima<sup>1,2</sup>.

1) Pós-Graduação em Pesquisa Translacional em Fármacos e Medicamentos, Instituto de Tecnologia em Fármacos, Fundação Oswaldo Cruz, Manguinhos, Rio de Janeiro, Brasil.

2) Laboratório de Produtos Naturais e Bioquímica, Diretoria de Pesquisas, Instituto de Pesquisas Jardim Botânico do Rio de Janeiro, Jardim Botânico, Rio de Janeiro, Brasil.

*Piper aduncum* L., pertencente à família Piperaceae, é uma planta endêmica do Brasil. Devido ao seu potencial químico e biológico, seus óleos essenciais (OEs), extratos e substâncias isoladas têm demonstrado propriedades bioativas significativas, como fungicida, inseticida, larvicida, antileishmania, citotóxica e antibacteriana [1]. Em razão dessa relevância, estudos em diferentes regiões do Brasil investigaram seu perfil químico e rendimento, identificando os arilpropanóides dilapiol, miristicina e safrol como principais substâncias [2]. Contudo, não foram encontrados artigos que examinem o comportamento dessas substâncias ao longo de 24 horas (ciclo circadiano) no estado do Rio de Janeiro. O objetivo deste trabalho é avaliar o perfil químico e o rendimento do óleo essencial de *P. aduncum*, cultivado em condições agroecológicas, ao longo de 24h, nas estações seca e chuvosa. Metodologia: Folhas frescas foram colhidas a cada 3h ao longo de 24h, em agosto de 2023 e março de 2024. Após cada colheita, os OEs foram extraídos por hidrodestilação utilizando aparelho Clevenger modificado, durante 2h. Foi realizada a identificação dos constituintes por CG-EM, e a quantificação foi feita por CG-DIC [3]. Os OEs de ambas as estações apresentaram cor branca leitosa e aroma levemente picante. Na estação seca, foram identificadas 23 substâncias, enquanto na chuvosa, apenas 9. O dilapiol foi a substância majoritária em ambas as estações (seca –85,4 a 95,82% e chuvosa –89,89 a 93,02%). O maior rendimento de OEs na estação seca ocorreu às 15:00h e 00:00h (0,7%), enquanto na estação chuvosa, o rendimento máximo foi de 0,6% às 12:00h. Os OEs ricos em dilapiol são fontes para confecção de bioprodutos, pois desempenham muitas atividades biológicas importantes [1], além disso, o padrão de dilapiol é comercialmente valioso, sendo vendido por cerca de R\$ 790,00 apenas 10mg à uma concentração de = 95,0%, conferindo oportunidade para síntese de derivados a partir de sua molécula [1, 4]. Os resultados mostram que o arilpropanoide dilapiol é a substância majoritária em ambas as estações, permanecendo em alto teor. Este é o primeiro relato de *P. aduncum* no Rio de Janeiro que produz alto teor de dilapiol. Os dados sugerem que o rendimento dos OEs e a quantidade de dilapiol são pouco influenciados pelas condições ambientais, oferecendo insights para o desenvolvimento de produtos farmacológicos ou derivados sintéticos dessa planta.

**Palavras-chave:** Piperaceae, *Piper aduncum* L., Sazonalidade, Óleos essenciais, Dilapiol.

### Referências:

[1] MORAIS, V. P. et al. Brief review on *Piper aduncum* L., its bioactive metabolites and its potential to develop bioproducts. *Braz. Arch. Biol. Technol.*, v. 66, p. e23220314, 2023.

[2] DUROFIL, Andrea et al. *Piper aduncum* essential oil: a promising insecticide, acaricide and antiparasitic. A review. *Parasite*, v. 28, 2021.

[3] RAMOS, Y. J. et al. Chemical composition of the essential oils of circadian rhythm and of different vegetative parts from *Piper mollicomum* Kunth-A medicinal plant from Brazil. *Biochem. Syst. Ecol.*, v. 92, p. 104116, 2020.

[4] SIGMA-ALDRICH. Product 94811 - Dillapiole. Disponível em: <https://www.sigmaaldrich.com/BR/pt/product/sial/94811>. Acesso em: 9 set. 2024.

## **Explorando o potencial antileishmanial de *Aniba* sp.: Atividade *in vitro* e Identificação de Alcaloides Bioativos**

Cruz, Jefferson Diocesano da<sup>1</sup>; Silva, Maria Athana Mpalantinos da<sup>1</sup>; Silva, Jefferson Rocha<sup>2</sup>; Rodrigues, Igor de Almeida<sup>3</sup>; Genta, Fernando Ariel<sup>4</sup>; Amaral, Ana Claudia Fernandes<sup>1</sup>

1) Laboratório de Plantas Mediciniais e Derivados-PN1, ITF-Farmanguinhos, FIOCRUZ, RJ, Brasil.

2) Laboratório de Cromatografia, DQ, UFAM, AM, Brasil.

3) Faculdade de Farmácia, UFRJ, RJ, Brasil.

4) Laboratório de Bioquímica e Fisiologia de Insetos (LABFISI – IOC/Fiocruz), RJ, Brasil.

A leishmaniose é uma doença parasitária causada por protozoários do gênero *Leishmania*, responsável por uma variedade de manifestações clínicas, que vão desde úlceras cutâneas até complicações viscerais graves. O tratamento atual envolve uma combinação de terapias para controlar a infecção, sendo os principais medicamentos utilizados os antimoniais pentavalentes, pentamidina e anfotericina B [1]. Esses medicamentos atuam em diferentes alvos no parasito [2], apresentando mecanismos de ação variados, mas estão associados a alta toxicidade e à reincidência clínica devido à resistência parasitária. Uma alternativa promissora para o desenvolvimento de novos tratamentos é a exploração do potencial terapêutico de produtos de origem vegetal. Dentro desse contexto, espécies do gênero *Aniba* destacam-se por sua rica diversidade química, que inclui alcaloides, terpenoides e flavonoides. Os alcaloides dessa planta são majoritariamente da classe dos isoquinolínicos, mas também incluem compostos indólicos, piridínicos e N-benziltiraminas. O objetivo principal deste trabalho foi avaliar a atividade *in vitro* dos extratos e frações das folhas de *Aniba* sp. Contra formas promastigotas de *Leishmania amazonensis* e identificar os principais alcaloides. No presente estudo, os extratos das folhas de *Aniba* foram obtidos por maceração e cozimento, seguido de partição líquido-líquido da fase aquosa, utilizando-se solventes em ordem crescente de polaridade: hexano, diclorometano, acetato de etila e etanol. A identificação dos constituintes foi realizada por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas de alta resolução CLAE-EMAR). Os ensaios antileishmania foram realizados com as formas promastigotas (WHOM/BR/75/JOSEFA). Os resultados dos ensaios *in vitro* demonstraram que os extratos ANIBMDC, ANIBMeOH, ANIBMACE e ANIBPDC apresentaram valores de IC<sub>50</sub> de 81,2; 82,6; 153; e 47,63 µg/mL, respectivamente, sendo o extrato ANIBPDC rico nos alcaloides boldina e isoboldina o mais ativo. Os resultados deste estudo destacam o potencial dos extratos de *Aniba* sp. como uma alternativa promissora para o tratamento da leishmaniose, especialmente o extrato ANIBPDC, que mostrou a maior atividade antileishmania. Esses achados reforçam a importância das plantas na descoberta de novas moléculas contra a doença. Agradecimentos: CNPq, CAPES.

**Palavras-chave:** *Aniba*, alcaloides, *Leishmania amazonensis*, CLAE-EMAR.

### **Referências:**

[1] TORRES-GUERRERO, E. et al. Leishmaniasis: a review. *F1000 Research*, v. 6, 2017.

[2] SANTIAGO, A. S.; DA ROCHA, S. S. P.; GUIMARÃES, E. T. Tratamento da leishmaniose, limitações da terapêutica atual e a necessidade de novas alternativas: Uma revisão narrativa. *RSD*, v. 10, n. 7, 2021.

## Nanoemulsões de Óleo Essencial de Aroeira (*Schinus terebinthifolia*) como Alternativa ao Tratamento de Feridas: Desenvolvimento e Caracterização

de Avelar, Esther C. M.<sup>1</sup>; Barreto, Alaíde S.<sup>2</sup>; de Campos, Vania E. B.<sup>1</sup>

1) Departamento de Farmácia, Faculdade de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade do Estado do Rio de Janeiro – Campus Zona Oeste (UERJ-ZO), Avenida Manuel Caldeira de Alvarenga, 1203 - Inhoaíba, Rio de Janeiro - RJ, CEP: 23070-200

O óleo essencial de aroeira (*Schinus terebinthifolia*) tem importantes propriedades terapêuticas, sendo bastante utilizado por suas ações anti-inflamatórias, que ajudam no tratamento de feridas e irritações na pele. Ele também possui atividade antibacteriana e antifúngica, o que o torna eficaz no combate a infecções. Além disso, por ser rico em antioxidantes, o óleo contribui para a proteção das células contra os danos dos radicais livres, retardando o envelhecimento da pele. Óleos essenciais são misturas complexas de compostos bioativos altamente potentes, porém suscetíveis à degradação por fatores como luz, calor e oxigênio, o que pode comprometer sua estabilidade e eficácia terapêutica. Uma abordagem promissora para superar essas limitações envolve a incorporação desses óleos em sistemas nanoemulsionados. As nanoemulsões, caracterizadas pelo tamanho reduzido das gotículas, proporcionam maior proteção contra processos oxidativos e degradação fotoquímica, além de melhorar a solubilidade, biodisponibilidade e liberação controlada dos compostos ativos. O presente trabalho tem como objetivo obter sistemas nanoemulsionados estáveis contendo o óleo essencial de *Schinus terebinthifolius*. O uso do Diagrama de Fases Ternário (DFT), que é muito útil para estudar sistemas com vários componentes, principalmente em análises de equilíbrio de fases. O óleo essencial foi escolhido devido às suas propriedades. Testamos diferentes proporções de tensoativos para encontrar o melhor Equilíbrio Hidrofílico Lipofílico (EHL) para uma formulação estável. Primeiramente os tensoativos (tween 80 e span 80) foram adicionados em diferentes proporções entre si na concentração de 10% (m/m) com 85% (m/m) de água e 5% do óleo essencial, que formou a fase aquosa (FA) do sistema. A homogeneização foi feita no vortex por 2 min minutos, e as amostras foram deixadas em repouso por 24 horas. As formulações com diferentes valores de EHL foram observadas, e verificamos se houve separação de fases e se o sistema estava homogêneo. A formulação escolhida foi a de EHL 10,5 Para ajustar melhor as proporções de fase aquosa e fase oleosa na formação das NEs, construímos o DFT variando as proporções de óleo e tensoativo de 1:9 até 5:5. A formulação mais homogênea e estável, com o melhor EHL, foi escolhida para o DFT. Os tensoativos utilizados garantiram a estabilidade e homogeneidade do sistema. O óleo essencial de aroeira mostrou ser uma opção promissora para tratamentos tópicos de cicatrização de feridas, quando incorporado em nanoemulsões.

**Palavras-chave:** nanoemulsão, cicatrização de feridas, óleo essencial

### Referências:

- [1] DE CAMPOS, V. E. B.; RICCI-JUNIOR, E.; MANSUR, C. E. Nanoemulsions as delivery systems for lipophilic drugs. Jour. Nanosci. Nanotechnol., v. 12, p. 2881-2890, 2012.
- [2] Estevão LRM, Simões RS, Cassini-Vieira P, Canesso MCC, Barcelos LDS, Rachid MA, Câmara CAGD, Evêncio-Neto J. *Schinus terebinthifolius* Raddi (Aroeira) leaves oil attenuates inflammatory responses in cutaneous wound healing in mice 1. Acta Cir Bras. 2017 Sep;32(9):726-735. doi: 10.1590/s0102-865020170090000005. PMID: 29019590.
- [3] Estevão LR, Medeiros JP, Simões RS, Arantes RM, Rachid MA, Silva RM, Mendonça Fde S, Evêncio-Neto J. Mast cell concentration and skin wound contraction in rats treated with Brazilian pepper essential oil (*Schinus terebinthifolius* Raddi). Acta Cir Bras. 2015 Apr;30(4):289-95. doi: 10.1590/S0102-865020150040000008. Epub 2015 Apr 1. PMID: 25923262.
- [4] Lima MDCL, de Araújo JIF, Gonçalves Mota C, Magalhães FEA, Campos AR, da Silva PT, Rodrigues THS, Matos MGC, de Sousa KC, de Sousa MB, Saker-Sampaio S, Pereira AL, Teixeira EH, Dos Santos HS. Antinociceptive Effect of the Es

## Perfil químico associado ao potencial farmacológico de *Fridericia chica* (Bonpl.) L.G. Lohmann

Alcantara, Ana Beatriz Antonio<sup>1,2,3</sup>; Moragas-Tellis, Carla Junqueira<sup>1</sup>, Chagas, Maria do Socorro dos Santos<sup>1</sup>; Silva, Adriana Ribeiro<sup>2</sup>; De Albuquerque, Cassiano Felipe Gonçalves<sup>2,3</sup>; Behrens, Maria Dutra<sup>1</sup>.

1) Laboratório de Produtos Naturais para Saúde Pública, Departamento de Produtos Naturais, Instituto de Tecnologia em Fármacos, FIOCRUZ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2) Laboratório de Imunofarmacologia; Instituto Oswaldo Cruz; Fundação Oswaldo Cruz

3) Departamento de Ciências Fisiológicas; Instituto Biomédico; Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro.

A pneumonia é uma doença inflamatória que acomete principalmente crianças, idosos e imunodeprimidos [1] é causada por diversos agentes etiológicos, em especial, a bactéria *Pseudomonas aeruginosa* (PA). O crescente aumento da resistência microbiana aos antibióticos torna cada vez mais premente a busca de novas alternativas terapêuticas, como os medicamentos a partir de plantas medicinais [2]. Devido ao seu potencial terapêutico, que inclui as propriedades anti-inflamatória e antimicrobiana [3], *Fridericia chica* integra a Relação Nacional de Plantas Medicinais de interesse ao Sistema único de Saúde [4]. O presente estudo tem como objetivo avaliar os perfis químicos associados ao potencial anti-inflamatório e antibacteriano do extrato bruto (FCEB) e da fração rica em flavonas (FCF) de *F. chica*. Folhas secas e moídas de *F. chica* foram extraídas por maceração hidroalcoólica (7:3) para obtenção do FCEB. Este foi fracionado por partição líquido-líquido e cromatografias em coluna de Sephadex LH-20, obtendo-se uma fração mais rica em flavonas (FCF). As análises de perfil químico foram realizadas por cromatografia a líquido de alta eficiência acoplada a espectrometria de massas (CLAE-EM), comparando-se os tempos de retenção e dados de massas aos de padrões comerciais. Camundongos Swiss machos foram infectados por via intratraqueal com PA e tratados, após 5 horas, por via oral com FCEB e FCF (100 mg/kg). Após 24 horas de infecção, foram coletadas amostras de sangue periférico (SP) e lavado broncoalveolar (LBA) para análises celulares e microbiológicas. Após incubação das amostras em placas com meio Ágar triptona de Soja (TSA), foram contadas as unidades formadoras de colônias (UFCs). A análise dos cromatogramas e dos dados de massas por CLAE-EM evidenciou a presença de flavonoides tanto no extrato FCEB quanto na fração FCF, sendo esta fração mais rica nas flavonas apigenina, escutelareína e luteolina. Comparados a grupos controle, os tratamentos dos camundongos com FCEB e FCF levaram à redução: do número de leucócitos totais, células mononucleares e neutrófilos no SP e LBA; e das UFCs no LBA. Os resultados aqui obtidos não evidenciaram diferenças significativas de atividade da fração rica em flavonas comparada ao extrato bruto de *F. chica*, demonstrando que ambos apresentaram, de modo similar, potencial anti-inflamatório e antibacteriano, levando à diminuição tanto do influxo de células imunológicas, quanto do número de unidades formadoras de colônias.

**Palavras-chave:** Flavonoides; *Fridericia chica*; Pneumonia; *Pseudomonas aeruginosa*

### Referências:

- 1) TORRES, A; CILLONIZ, C; NIEDERMAN, M. et al. Pneumonia. Nature Reviews Diseases Primers. v. 7, n. 25, p. 1-28, 2021.
- 2) CHANDRA, H; BISHNOI, P; YADAV, A. et al. Plants, v.6, 6020016, 2021.
- 3) BEHRENS, M. D.; TELLIS, C. J. M.; CHAGAS, M. S. S. *Arrabidaea chica* (Humb. & Bonpl.) B. Verlot (Bignoniaceae). Revista Fitos, v. 7, n. 4, p. 236-244, 2012
- 4) BRASIL. Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde. MS elabora Relação de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS. Brasília: Agência Saúde. Publicação em 06 mar 2009. Acesso 10 ago. 2024. Disponível em: [http://bvms.saude.gov.br/bvs/sus/pdf/marco/ms\\_relacao\\_plantas\\_medicinais\\_sus\\_0603.pdf](http://bvms.saude.gov.br/bvs/sus/pdf/marco/ms_relacao_plantas_medicinais_sus_0603.pdf). Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

## Plantas bioativas do Cerrado em Arranjos Produtivos Locais

Vitória Lima Siqueira<sup>1</sup>; Carla Junqueira Moragas-Tellis<sup>2</sup>; Livia Martins Carneiro<sup>3</sup>; Maria Dutra Behrens<sup>2</sup>.

1) Curso de Graduação em Ciências Biológicas, UFF, Niterói, RJ, Brasil.

2) Laboratório de Produtos Naturais para Saúde Pública, Departamento de Produtos Naturais, Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos/ FIOCRUZ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

3) Bio Cerrado Fitoterápico Produtos Naturais, Itapuranga, GO, Brasil

Arranjos Produtivos Locais (APLs) de plantas bioativas são aglomerações de indivíduos/instituições que atuam de forma colaborativa em uma determinada região, visando cultivar, processar e comercializar plantas e/ou seus derivados com propriedades bioativas. Tais iniciativas são destinadas a dinamizar o complexo produtivo local e promover o associativismo com qualidade de vida, bem como a resistência à perda de biodiversidade com a conservação do bioma [1]. O Cerrado possui vasto potencial econômico e medicinal. O objetivo deste trabalho é identificar espécies vegetais promissoras para o projeto de arranjo produtivo local de plantas bioativas do Cerrado. O levantamento de informações relacionadas ao tema foi realizado por meio de buscas em literatura, incluindo livros e artigos, também disponíveis em bases de dados de publicações acadêmicas (Science Direct, Web of Science, SciFinder, PubMed, Google Acadêmico), sem restrição de período, usando os termos: plantas bioativas, Cerrado, bioeconomia. A partir deste levantamento, elaborou-se um elenco de espécies promissoras, considerando sua capacidade de produção de biomassa e constituintes químicos bioativos, além de sua relevância para a recuperação e conservação do bioma. As espécies elencadas abrangem plantas nativas e exóticas adaptadas. Foram identificadas plantas com potencial para produção de óleos vegetais (óleos fixos) e essenciais (óleos voláteis). As espécies *Dipteryx alata* Vogel (baru), *Caryocar brasiliense* Cambess. (pequi) e *Mauritia flexuosa* L.f. (buriti) apresentam excelente potencial na produção de óleos fixos, além do valor nutricional e cosmeceútico. *Dimorphandra mollis* Benth. (fava d'anta), *Myracrodruon urundeuva* M. Allemão (aroeira do sertão) e *Pseudobrickellia brasiliensis* (Spreng.) R. M. King & H. Rob. (arnica do mato) compõem o elenco de espécies do Cerrado com potencial medicinal [2]. *Bixa orellana* L. (urucum) possui constituintes que também podem ser direcionados ao desenvolvimento de produtos para proteção contra radiação ultravioleta. *Piper marginatum* Jacq. (pariparoba) e *Lippia alba* (Mill.) N.E.Br. ex Britton & P. Wilson (erva cidreira brasileira), entre outras, foram selecionadas por seu valor na produção de óleos voláteis [3]. A utilização das espécies selecionadas permitirá a implementação de práticas sustentáveis de produção e conservação de recursos naturais do Cerrado, valorizando o conhecimento tradicional e popular aliado ao científico e introdução de inovações locais.

**Palavras-chave:** Arranjos Produtivos Locais, plantas bioativas, Cerrado, Bioeconomia.

### Referências:

[1] CUBIDES, N. Z.; BONACELLI, M. B. M. Arranjos Produtivos Locais de Plantas Medicinais e Fitoterápicos nos biomas brasileiros: um diagnóstico preliminar. *Revista Fitos*, Rio de Janeiro, v. 16, n. 4, p. 403–417, 2022.

[2] DIAS, J.E. E LAUREANO, L.C. *Farmacopeia Popular do Cerrado*, 352 p., 2021.

[3] VIEIRA, R.F.; CAMILLO, J.; CORADIN, L. *Espécies nativas da flora brasileira de valor econômico atual ou potencial: Plantas para o Futuro: Região Centro-Oeste / Ministério do Meio Ambiente. Secretaria de Biodiversidade; 160 p., 2016.*



## **EIXO TEMÁTICO - FARMACOLOGIA**

## **Aurelianolídeos como candidatos a fármacos: efeitos na morte e metabolismo de células tumorais.**

Silva, Gustavo Werneck de Souza e<sup>1</sup>; Fontão, Ana Paula Gregório Alves<sup>1</sup>; Marques, André Mesquita<sup>2</sup>; Figueiredo, Maria Raquel<sup>2</sup>; Neto, Santos Alves Vicentini<sup>3</sup>; Santos, Lísia Maria Gobbo dos<sup>3</sup>; Sampaio, André Luiz Franco<sup>1</sup>.

1) Laboratório de Farmacologia Molecular, Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2) Laboratório TECBIO, Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

3) Laboratório de Alimentos, Departamento de Química, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde – INCQS, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Vitanolídeos são uma classe química, onde os Aurelianolídeos são representantes desta classe em *Athenaea fasciculata*, já descritos pelo grupo de trabalho por sua potente e seletiva atividade em células leucêmicas [1]. Dentre os fatores relacionados à morte celular, temos a autofagia, que é um processo de reciclagem intracelular responsável por manter a homeostase das células [2]. Também temos a ferroptose, que é uma morte celular dependente de peroxidação por ferro [3]. Estes dois processos estão interligados e estão envolvidos na progressão tumoral [4], com evidências da ação dos vitanolídeos nestes processos [5]. Neste trabalho, iremos avaliar a interação dos vitanolídeos com esses processos de morte e metabolismo celular. Utilizamos a técnica do western blotting para avaliar as proteínas relacionadas com a autofagia. A quantificação de ferro intracelular e expressão na membrana celular de CD71 foram as metodologias relacionadas à ferroptose. Após os ensaios (24h), as proteínas relacionadas com a macroautofagia estavam diminuídas, onde o complexo ATG5-ATG12 apresentou uma grande redução de expressão, juntamente com a diminuição de Beclin-1, indicando uma diminuição da formação dos autofagossomos e do processo macroautofágico como um todo. Além disso, após o tratamento, a expressão do receptor de transferrina (CD71) estava bastante diminuída, de uma forma dose dependente, bem como os níveis de ferro intracelular, que estavam em níveis significativamente abaixo do controle ( $p < 0.01$ ). Desta forma, podemos indicar que, em 24 horas, há a diminuição da macroautofagia, e não ocorre ferroptose, ao contrário de outros vitanolídeos já descritos. Por sua vez, os aurelianolídeos modulam negativamente tanto a formação dos autofagossomos quanto o metabolismo de ferro intracelular. Com este trabalho, podemos concluir que os aurelianolídeos promovem uma morte celular independente de ferroptose e macroautofagia, onde a modulação negativa destes processos pode interferir na citotoxicidade. A investigação de outras formas de autofagia e a interferência do ferro nos processos de morte ainda serão investigadas ao decorrer do projeto. Este trabalho foi desenvolvido com apoio financeiro do projeto CNPq PROEPFAR II Proc 440018/2022-6.

**Palavras-chave:** Aurelianolídeos, Vitanolídeos, Autofagia, Leucemia, Câncer.

### **Referências:**

- [1] SILVA, G. W. S. et al. Aurelianolides from *Aureliana fasciculata* var. *fasciculata* Trigger Apoptosis With Caspase Activation in Human Leukemia Cells. *Anticancer Research*, v. 43, n. 3, p. 1245-1253, 2023.
- [2] DEBNATH, J.; GAMMOH, N.; RYAN, K. M. Autophagy and autophagy-related pathways in cancer. *Nature review s Molecular cell biology*, v. 24, n. 8, p. 560-575, 2023.
- [3] JIANG, X. et al. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease. *Nature review s Molecular cell biology*, v. 22, n. 4, p. 266-282, 2021.
- [4] CHEN, F.n et al. Autophagy-dependent ferroptosis in cancer. *Antioxidants & redox signaling*, v. 39, n. 1 3, p. 79-101, 2023.
- [5] CHEN, Y. et al. Anomanolide C suppresses tumor progression and metastasis by ubiquitinating GPX4-driven autophagy-dependent ferroptosis in triple negative breast cancer. *International Journal of Biological Sciences*, v. 19, n. 8, p. 2531, 2023.

## **Avaliação da atividade antitumoral de princípios ativos isolados de *Aureliana Fasciculata* (sin *Atheanaea fasciculata*) no modelo *in vitro* de câncer de mama.**

Dias, Maria Eduarda<sup>1</sup>; Fontão, Ana Paula<sup>1</sup>; Silva, Gustavo<sup>1</sup>; Marques, André<sup>2</sup>; Figueiredo, Maria Raquel<sup>2</sup>; Sampaio, André<sup>1</sup>.

1) Laboratório de Farmacologia Molecular, Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2) Laboratório TECBIO, Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

O câncer é uma doença na qual as células têm suas características alteradas apresentando proliferação descontrolada, podendo se espalhar para outras regiões do corpo. O câncer de mama é a segunda principal causa de morte de câncer em mulheres no mundo [1]. Moléculas bioativas de origem natural são utilizados na terapêutica do câncer ou inspiraram o arsenal atual de fármacos [2]. Os vitanolídeos aurelianolídeo A e aurelianolídeo B, extraídos e isolados das folhas de *Atheanaea fasciculata* var. *fasciculata* e tiveram sua atividade antitumoral em leucemias demonstrada recentemente [3]. A transição epitélio-mesenquimal é um importante processo para propagação metastática de células tumorais [4]. Neste trabalho avaliamos a citotoxicidade dos aurelianolídeos nas células MCF-7 e na expressão de proteínas relacionadas a transição epitélio-mesenquimal. A citotoxicidade foi realizada pelo método do MTT (48h) e a análise de expressão de proteínas pelo método Western Blotting (24h). Na avaliação da citotoxicidade por MTT, ambos vitanolídeos foram capazes de inibir o crescimento das células de mama de forma satisfatória. Na concentração de 100µM, os aurelianolídeos A e B apresentaram 80% de capacidade de inibição para a célula MCF-7, possivelmente atingindo um platô de inibição. É importante destacar que o aurelianolídeo A a partir da concentração de 25µM já apresenta um efeito máximo de inibição de 80%. O aurelianolídeo A teve um IC50 de 4,62µM e se mostrou mais potente em relação ao aurelianolídeo B que teve um valor de IC50 de 10µM. Foi realizado o Western Blotting para detectar a expressão de proteínas da transição epitélio- mesenquimal. Observamos que a E-Caderina não apresentou alteração na expressão após o tratamento com os aurelianolídeos A. Porém, o tratamento com o Aurelianolídeo B na concentração de 7,0µM induziu uma diminuição na expressão da E- Caderina. Nós observamos uma diminuição da expressão da Vimentina e N-caderina na maioria dos tratamentos nas células MCF-7, com exceção do Aurelianolídeo A 2,5µM onde observamos um aumento. Os nossos resultados sugerem os vitanolídeos testados foram capazes de inibir a proliferação da linhagem MCF-7 e apresentam boas chances de serem eficazes na modulação da propagação metastática por alterarem proteínas da transição epitélio mesenquimal. Apoio: CNPq PROEPFAR II Proc 440018/2022-6.

**Palavras-chave:** Solanaceae; Aurelianolídeos; Câncer; Vitanolídeos; Mama

### **Referências:**

[1] CASTRO, J. A.; MECCA, M. M.; BARTEL, L. C. Toxic side effects of drugs used to treat Chagas' disease (American [1] JOKAR, N. et al. Theranostic Approach in Breast Cancer: A Treasured Tailor for Future Oncology. *Clinical Nuclear Medicine*, v. 46, n. 8, p. e410, 1 ago. 2021.

[2] NEWMAN, D. J.; CRAGG, Gordon M. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. *Journal of natural products*, v. 83, n. 3, p. 770-803, 2020.

[3] DE Souza e Silva GW. et al. Aurelianolides from *Aureliana fasciculata* var. *fasciculata* Trigger Apoptosis With Caspase Activation in Human Leukemia Cells. *Anticancer Res.* 2023 Mar;43(3):1245-1253. doi: 10.21873/anticancerres.16271. PMID: 36854519.

[4] MITTAL, V. Epithelial mesenchymal transition in tumor metastasis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, v. 13, n. 1, p. 395-412, 2018.

## Avaliação do potencial anti-hipertensivo de tinturas-mãe de *Viscum album* em modelos *in vitro*

Pinto Duarte, Rodrigo dos Santos<sup>1</sup>; Melo, Michelle Nonato de Oliveira<sup>1</sup>; Batista, João Vitor da Costa<sup>2</sup>; Martins, Giovanna Gomes<sup>1</sup>; Oliveira, Adriana Passos<sup>1</sup>; da Silva, Rosilane Taveira<sup>3</sup>; Valverde, Rafael<sup>3</sup>; Einicker-Lamas, Marcelo<sup>3</sup>; Baumgartner, Stephan<sup>2</sup>; Holandino, Carla<sup>1</sup>

1) Laboratório Multidisciplinar em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil

2) Society for Cancer Research (Hiscia Institute), Arlesheim, Switzerland

3) Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil

A hipertensão arterial é uma doença cardiovascular progressiva e incurável que se caracteriza pelo aumento persistente da pressão sanguínea nos vasos, podendo gerar acidente vascular cerebral, enfarte, aneurisma arterial e insuficiência renal e cardíaca. Possui caráter etiológico multifatorial que pode ser atribuído a: herança familiar, seguida de consumo elevado de bebida alcoólica; tabagismo; obesidade; dieta alimentar com excesso de sal; falta de atividade física e estresse [1]. Os medicamentos convencionais utilizados em geral induzem muitos efeitos colaterais que, normalmente, estão associados a dores de cabeça, perda de paladar, tontura e aumento do volume urinário. Desta forma, a pesquisa por produtos naturais com atividade anti-hipertensiva, como aqueles derivados de drogas vegetais, se apresenta como uma opção que merece ser investigada na busca por tratamentos com menos efeitos adversos. O *Viscum album* L. (VA) é uma planta semiparasita da família Santalaceae, conhecida popularmente como visco ou mistletoe [2]. Seu uso é bastante difundido na Europa, na Ásia e na África para o tratamento de diferentes doenças como câncer e hipertensão. As principais subespécies de *Viscum album* europeu incluem: *V. album subsp. album*, que parasita as árvores *Malus domestica*, *Quercus petraea* e *Ulmus carpinifolia*; *V. album subsp. austriacum* que parasita *Pinus sylvestris*; *V. album subsp. abietis* que parasita *Abies alba* [3]. O objetivo desse trabalho é avaliar potenciais alvos moleculares correlacionados com uma possível ação anti-hipertensiva de tinturas-mãe de *Viscum album* em células renais LLC-PK1. Os resultados de citotoxicidade indicaram que apenas *V. album* do hospedeiro *Quercus petraea*, quando coletado no verão, apresentou citotoxicidade dose-dependente e, por esse motivo, esta tintura-mãe foi excluída das etapas subsequentes desta pesquisa. Desta forma, as tinturas-mãe de *V. album* (TMVA) dos hospedeiros *Pinus sylvestris*, *Malus domestica* e *Abies alba*, preparadas a partir de coletas de inverno e de verão foram avaliadas nos ensaios *in vitro*. A incubação com as TMVA não foi capaz de induzir alterações morfológicas, ultra estruturais, e na produção de espécies reativas de oxigênio. Entretanto, a atividade da Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase foi diminuída em 50% após 24 horas de incubação com a TMVA de *Abies alba* de verão (p < 0.05). A expressão da Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase foi reduzida em cerca de 40% (p < 0.05) pelas amostras preparadas de VA coletado no inverno e a amostra de verão de *Abies alba*.

**Palavras-chave:** *Viscum album*, hipertensão, Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase, citotoxicidade.

### Referências:

[1] PAHO, Hypertension, Pan Am. Heal. Organ. (2022) 1–11. <https://www.paho.org/en/topics/hypertension> (accessed July 27, 2022).

[2] M.N. de O. Melo, A.C. Ochioni, P. Zancan, A.P. Oliveira, M. Grazi, R. Garrett, C. Holandino, S. Baumgartner, *Viscum album* mother tinctures: Harvest conditions and host trees influence the plant metabolome and the glycolytic pathway of breast cancer cells, *Front. Pharmacol.* 13 (2022) 1–19.

[3] C. Holandino, M.N. de O. Melo, A.P. Oliveira, J.V. da C. Batista, M.A.M. Capella, R. Garrett, M. Grazi, H. Ramm, C.D. Torre, G. Schaller, K. Urech, U. Weissenstein, S. Baumgartner, Phytochemical analysis and *in vitro* anti-proliferative activity of *Viscum album* ethanolic extracts, *BMC Complement. Med. Ther.* 20 (2020) 215.

## Desenvolvimento do nanossistema contendo ácido betulínico para a terapia do câncer

Rocha, Natália<sup>1</sup>; Castro, Renata<sup>1</sup>; Antunes, Helvécio<sup>2</sup>; Fernandes, Flávia<sup>2</sup>; Fontão, Ana Paula<sup>1</sup>; Sathler, Plínio<sup>3</sup>; Sampaio, André<sup>1</sup>.

1) Laboratório de Farmacologia Molecular, Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2) Laboratório de Micro e Nanotecnologia, Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

3) Laboratório de Hemostasia Experimental, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

O Ácido betulínico (AB) possui atividade antitumoral, porém, devido a sua baixa solubilidade e meia-vida, nanopartículas poliméricas (NP) têm sido utilizadas para superar essas limitações [1]. NPs permitem o endereçamento da entrega do ativo, favorecendo a eficácia e minimizando efeitos colaterais [2]. Este trabalho almeja produzir NPs de AB sítio-dirigidas para células tumorais de mama e leucemia. A produção das NPs foi realizada pelo método de nanoprecipitação usando o co-polímero PLGA-PEG. A funcionalização da superfície com ligante peptídico ocorreu via reação química da maleimida. A caracterização das NPs e o teor do AB foram avaliados por DLS-ELS e CLAE, respectivamente. A formação do core proteico na superfície das NPs foi avaliada em ambiente biológico simulado por 1h e medida por eletroforese em gel de poliácridamida. A liberação do AB in vitro foi realizada pelo método de bolsa de diálise, 37°C, pH 7,4. Para o ensaio de interação celular, NPs produzidas com PLGA-PEG-MAL e PLGA-Rodamina, e funcionalizadas com o peptídeo de ligação ao receptor de transferrina (NP-Pep), foram incubadas às linhagens MCF-7 e K562 por 3h e analisadas por citometria de fluxo. O estudo de hemocompatibilidade in vitro incluiu ensaio de agregação e viabilidade plaquetária, coagulação sanguínea e atividade hemolítica. As NPs-Pep-AB apresentaram tamanho médio de 455,3 nm, PDI 0,68 e PZ -12,1 mV. NPs peguadas apresentaram menor adsorção de proteínas em comparação com NPs produzidas apenas com PLGA, sendo a albumina a proteína majoritariamente presente. O ensaio de liberação in vitro mostrou uma rápida liberação inicial, atingindo um platô em 30 minutos e uma liberação máxima de aproximadamente 70%. As NPs-Pep mostraram maior interação com a linhagem de mama MCF-7, quando comparadas com NPs não funcionalizadas. Por fim, as NPs-Pep-AB apresentaram hemocompatibilidade, não exercendo influência na agregação e viabilidade plaquetária, hemólise e coagulação sanguínea. Assim, as NPs-Pep-AB apresentaram tamanho adequado para melhor biodistribuição e entrega, relativa homogeneidade de dispersão, e carga superficial negativa, indicativa de estabilidade físico-química. O PEG reduziu a adsorção de proteínas na superfície da NPs, favorecendo o tempo de circulação plasmática e biodistribuição. A funcionalização potencializou a interação das NPs com as células alvo, indicando potencial para direcionamento. NPs mostraram segurança a nível plaquetário e hemorrágico, com baixa toxicidade.

**Palavras-chave:** nanopartícula polimérica; ácido betulínico; direcionamento; câncer; transferrina; ligante peptídico

### Referências:

[1] KUMAR R, et al. Nanoparticle-Based Drugs and Formulations: Current Status and Emerging Applications. *ACS Appl. Nano Mater.* 3, 6 2020; 4944–4961.

[2] GHOSH S, et al. Combinatorial nanocarriers against drug resistance in hematological cancers: Opportunities and emerging strategies. *Journal of Controlled Release.* 2019; 296:114–39.

## Efeito do Galato de Metila na artrite induzida por Chikungunya em camundongos

Oliveira, Thamiris A. L.<sup>1</sup>; Correa, Luana B.<sup>1</sup>; Nunes, Priscila C. G.<sup>2</sup>; Azeredo, Elzinandes L.<sup>2</sup>; Rosas, Elaine C.<sup>1</sup>.

1) Laboratório de Farmacologia Aplicada. Instituto de Tecnologia de Fármacos (Farmanguinhos/Fiocruz).

2) Laboratório de Imunologia Viral. Instituto Oswaldo Cruz (LIV/IOC/Fiocruz).

**Introdução:** A infecção pelo Chikungunya vírus (CHIKV) induz uma doença chamada Chikungunya, comumente é associada a dores nas articulações. Até o momento, não há uma terapia específica descrita para a infecção por CHIKV e patologias derivadas. O galato de metila (GM), é um composto fenólico encontrado em algumas espécies vegetais, reconhecido por suas propriedades antiinflamatória e antioxidante. De fato, o GM reduziu a inflamação articular induzida por zimosan e por antígeno [1]. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da GM no processo inflamatório presente após a infecção pelo CHIKV. **Metodologia:** Células Vero foram previamente tratadas com diferentes concentrações de GM (10-100 µM) e após 24 e 48 horas a viabilidade celular foi avaliada por MTT. Em seguida, as células Vero infectadas com CHIKV foram pré-tratadas com GM (100 µM) e uma reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR) foi realizada para analisar a infecção viral. Camundongos C57BL/6 foram inoculados via subcutânea na face ventral da pata direita, com 10<sup>5</sup> p.f.u de CHIKV e como controle receberam Mock (20 µl) na pata esquerda. Após diferentes períodos de tempo (0 a 7 dias) o aumento do volume das patas foi avaliado pelo paquímetro. No sétimo dia os animais foram submetidos à eutanásia e foi avaliado o número de células sanguíneas e linfáticas e quantificação de citocinas. Além disso, as patas inflamadas foram retiradas para posterior análise. O GM foi administrado por gavagem nas doses 3, 10, 30 e 100 mg/Kg diariamente nos camundongos infectados com CHIKV e para avaliar a ação deste polifenol conforme metodologia descrita. **Resultados:** Nossos resultados mostraram que o GM alterou a viabilidade celular na concentração de 100 µM e nem redução do RNA viral nas células Vero infectadas pelo CHIKV in vitro. O estudo da cinética em camundongos C57BL/6j mostrou aumento no diâmetro da pata a partir de 6 h, atingindo seu máximo entre o sexto e sétimo dias após a inoculação do CHIKV. O homogeneizados das patas infectadas com CHIKV mostraram um aumento na concentração de IL-6 nas primeiras 48 horas e CCL2/MCP-1 e CCL3/MIP-1α a partir das primeiras 24 horas. Um aumento no número de leucócitos periféricos e de células dos linfonodos inguinais foi observado entre o quinto e sétimo dia pós-infecção com CHIKV. A administração do GM por via oral foi capaz de reduzir o diâmetro das patas a partir do quinto dia nas doses de 30 e 100 mg/Kg. **Conclusão:** Nossos resultados sugerem que a injeção de CHIKV na pata de camundongos induziu uma reação inflamatória que foi reduzida após o pré-tratamento com galato de metila em diferentes tempos. CEUA: LW 32/23. Suporte Financeiro: CNPq, FAPERJ, CAPES.

**Palavras-chave:** inflamação, artrite, CHIKV.

### Referências:

[1] Correa, L. B. Jour. Nat. Prod., v. 79(6), 1554, 2016.

## Estudo da bioatividade de triazóis na forma epimastigota do *Trypanosoma cruzi*

Barcellos, Júlia Aguiar<sup>1</sup>; Vidal, Vitor Nascimento<sup>1</sup>; Gonzaga, Daniel Tadeu Gomes<sup>2</sup>; Faria, Robson Xavier<sup>1</sup>.

1) Laboratório de Avaliação e Promoção da Saúde Ambiental, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2) Laboratório de síntese orgânica, Universidade do Estado do Rio de Janeiro campus Zona Oeste.

O *Trypanosoma cruzi* é o agente etiológico da doença de Chagas, uma infecção parasitária de grande relevância em regiões endêmicas da América Latina. A busca por novos tratamentos é fundamental devido às limitações das terapias atuais, que consiste no uso do benzonidazol e nifurtimox. Esses medicamentos apresentam uma alta toxicidade e eficácia reduzida nas fases crônicas da doença. Neste estudo, investigamos a bioatividade de compostos triazólicos na forma epimastigota do *T. cruzi*, um estágio crucial do ciclo de vida do parasita. Ao todo 32 moléculas que serão nomeadas de NF1 a NF32, por motivos de futuras patentes, foram testadas. A atividade antiparasitária foi avaliada através de ensaios *in vitro*, utilizando culturas da cepa Y de epimastigotas. Foi avaliada a viabilidade dos parasitas após a exposição aos compostos triazólicos no período de 72 horas, a uma concentração inicial de 10 µg/ml. Os compostos que apresentaram efeitos tripanocidas nessa fase inicial de triagem serão testados em outras concentrações futuramente. Os resultados de 3 experimentos distintos mostram que dos 32 compostos triazólicos, 11 apresentaram ação tripanocida. Porém apenas as moléculas NF6, NF8, NF10, NF11 e NF16, tiveram atividade equivalente ou superior ao benzonidazol, reduzindo em 97% da viabilidade do parasita. As demais 21 moléculas não apresentaram ação contra a fase epimastigota. Concluímos que vale a pena investir tempo para focar na otimização das moléculas NF6, NF8, NF10, NF11, E NF16 e na avaliação de sua citotoxicidade em células de mamíferos, assim como sua eficácia em outros estágios do ciclo de vida do parasita. Estes compostos podem possuir potencial como candidatos a novos agentes terapêuticos contra o *Trypanosoma cruzi*. A descoberta de novos fármacos é essencial para melhorar o tratamento da doença de Chagas e reduzir o impacto dessa doença negligenciada.

**Palavras-chave:** *Trypanosoma cruzi*, doença de Chagas, triazóis, atividade antiparasitária, citotoxicidade.

### Referências:

- [1] CASTRO, J. A.; MECCA, M. M.; BARTEL, L. C. Toxic side effects of drugs used to treat Chagas' disease (American Trypanosomiasis). *Human & Experimental Toxicology*, 2006.
- [2] COLOSIO, R. C.; FALAVIGNA-GUILHERME, A. L.; GOMES, M. L.; MARQUES, D. S. O.; LALA, E. R. P.; ARAÚJO, S. M. Conhecimentos e atitudes sobre a doença de Chagas entre profissionais de saúde - Paraná, Brasil. *Revista Ciência e Saúde*, 2007.
- [3] FARIA, Ana Flavia Martins. Avaliação do efeito de compostos híbridos de pirazóis e triazóis sobre o *Trypanosoma cruzi* e sua infecção em células de mamíferos *in vitro*. 2020. Tese de Doutorado. Universidade Federal Fluminense.
- [4] LINARDI, Pedro Marcos et al. *Parasitologia Humana*. 15. ed. [S.l.]: Atheneu, 2022. 616 p.
- [5] MONTEL, Adão Lincon Bezerra. Estudo de mecanismo e desenvolvimento de medicamentos tripanocidas. 2012.

## **Padronização do uso da linhagem celular HL-60 para a avaliação do efeito anti-inflamatório do $\beta$ -cariofileno.**

Mascarenhas, Ellen<sup>1</sup>; Seito, Leonardo<sup>1</sup>; Costa, Thadeu<sup>2</sup>; Cruz, Elaine<sup>1</sup>; Pádua, Tatiana<sup>1</sup>.

1) Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos), Vice-diretoria de Educação, Pesquisa e Inovação. Rio de Janeiro – RJ, Brasil.

2) Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Centro de Desenvolvimento de Tecnologia em Saúde (CTDS). Rio de Janeiro -RJ Brasil

Os neutrófilos desempenham um papel crucial na amplificação da resposta inflamatória durante processos inflamatórios agravando a condição patológica [1]. As células da linhagem HL-60 se diferenciam em células semelhantes a neutrófilos sendo usadas em experimentos que avaliam ação de substâncias sobre a viabilidade e/ou atividade de neutrófilos [2]. O sistema endocanabinoide, tem sido descrito como um alvo terapêutico para modular processos inflamatórios. O  $\beta$ -cariofileno (BCP), um agonista do receptor canabinoide CB2, foi capaz de reduzir o acúmulo de neutrófilos na cavidade torácica em modelo murino de inflamação pulmonar [3]. Entretanto, por quais mecanismos o BCP desempenha essas ações, ainda precisa ser elucidado. Investigar o efeito do  $\beta$ -cariofileno em células HL-60 diferenciadas em neutrófilos e ativadas por diferentes mediadores inflamatórios. A diferenciação da linhagem HL-60 em células semelhantes a neutrófilos (dHL-60) foi realizada de acordo com (Millius A., 2010) [2]. Para isso,  $1,5 \cdot 10^6$  células/mL foram cultivadas em meio RPMI 1640 contendo 1,3% DMSO por 6 dias em estufa a 37°, 5% de CO<sub>2</sub>. Para a avaliação da quimiotaxia, a HL-60 ou dHL-60 ( $5 \times 10^5$  células/poço) foram adicionadas em placas de 24 poços com transwell e estimuladas com os quimiotáticos rhIL-8 (12,5; 25 e 50 ng/mL) ou fMLP (10  $\mu$ M) por 1 hora. A migração foi avaliada pela contagem das células na câmara de Neubauer. Para o estudo da ação do  $\beta$ -cariofileno na viabilidade celular da dHL-60, foi realizado o ensaio de metabolismo celular por lactado desidrogenase (LDH) utilizando placa de 96 poços através da leitura de absorbância em espectrofotômetro (490/690 nm). Durante o processo de diferenciação celular foram observadas mudanças morfológicas como diminuição de tamanho celular e formação de grumos. O ensaio de quimiotaxia mostrou que a diferenciação tornou as células responsivas aos quimiotáticos IL-8 e fMLP. A avaliação da viabilidade celular com o LDH mostrou que o  $\beta$ -cariofileno não é citotóxico nas concentrações estudadas.

**Palavras-chave:** Inflamação, neutrófilo,  $\beta$ -cariofileno, receptor CB2.

### **Referências:**

- [1] Kolaczowska E, Kuberski P. Neutrophils and NETs in modulating acute and chronic inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2013;
- [2] Millius A, Weiner OD. Manipulation of neutrophil-like HL-60 cells for the study of directed cell migration. *Methods Mol Biol*. 2010;
- [3] Andrade-Silva M et al. The cannabinoid 2 receptor agonist  $\beta$ -caryophyllene modulates the inflammatory reaction induced by *Mycobacterium bovis* BCG by inhibiting neutrophil migration. *Inflamm Res*, 2016.



## **Panorama dos ensaios clínicos para câncer de mama triplo negativo (CMTN): potenciais tratamentos e correlação com biomarcadores**

Obadia, Renata de Castro Moura<sup>1</sup>; Penido, Carmen<sup>2</sup>

1) Instituto Nacional de Câncer (INCA). Coordenação de Pesquisa e Inovação (CPQI), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2) Laboratório Farmacologia Aplicada. Programa de Pós-Graduação Acadêmico em Pesquisa Translacional em Fármacos e Medicamentos (PPG-PTFM) – Farmanguinhos/Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde (CDTS), Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

O câncer de mama triplo negativo (CMTN) é um subtipo particularmente agressivo, tem poucas opções de tratamento, maiores taxas de recidiva e metástases, e média de sobrevida de 9 a 17 meses, quando metastático [1]. A quimioterapia tem sido o tratamento padrão, geralmente baseado em antraciclinas ou taxanos [2]. Novas terapias direcionadas à subtipagem molecular [3] e à imunoterapia também tem sido estratégias promissoras para o CMTN [2]. Neste contexto, diferentes ensaios clínicos têm sido desenvolvidos, em busca de terapias mais eficazes contra o CMTN. O objetivo deste estudo é traçar um panorama dos ensaios clínicos de fármacos e/ou imunobiológicos para o tratamento de CMTN depositados em bancos de dados nacionais e internacionais e realizar a sua correlação com biomarcadores. A metodologia adotada foi a exploratória e descritiva, baseada no levantamento de base de dados das plataformas nacionais e internacionais ClinicalTrials.gov, Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos e Plataforma Brasil. Os dados estão sendo tabulados em planilhas do Microsoft Excel®, expressos em gráficos e tabelas e correlacionados com a literatura vigente. O período de coleta foi janeiro de 2018 a julho de 2024. Foram selecionados 314 estudos, dentre os quais 94 estavam em fase I, 68 na fase I/II, 123 na fase II, 2 na fase II/III, 26 na fase III e 1 na fase IV. Os estudos ativos totalizaram 240 e 74 estudos estavam com status “finalizado”. Até o momento, dos 240 estudos ativos, 24 em fase II/III e III foram avaliados, sendo agrupados conforme o alvo terapêutico. Foram identificados 5 estudos com inibidores de checkpoint imunológico (anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA), 6 inibidores das vias de sinalização, 1 com alvo no ciclo celular, 7 com duplo mecanismo (anticorpo-droga conjugado), 1 com alvo na angiogênese (inibidor de VEGF), 2 com drogas citotóxicas (quimioterapia) e 2 com alvo inespecífico/biespecífico. Além disso, 21 estudos combinaram seus tratamentos à quimioterapia, e 17 estudos tinham como critério a identificação de biomarcadores, como PD-1/PD-L1 e/ou mutação de BRCA (14), mutação da via PIK3CA e/ou PTEN (2) e da via PI3K/AKT/mTOR (1). Observou-se que tratamentos com alvos terapêuticos combinados a quimioterápicos foram mais expressivos, sugerindo que a quimioterapia associada a outras abordagens pode oferecer novas perspectivas para o tratamento de CMTN, enquanto a identificação de biomarcadores pode contribuir para selecionar a população que poderá se beneficiar.

**Palavras-chave:** Câncer de Mama Triplo Negativo, Ensaios Clínicos, Biomarcadores, Imunobiológicos, Terapias alvo-moleculares

### **Referências:**

[1] Kumar, P, Aggarwal, R. An Overview of triple negative breast cancer. Archives of Gynecology and Obstetrics, Berlim, v. 293, p. 247-269, 2015. DOI: 10.007/s00404-015-3859-y.

[2] Li S, Bao C, Huang L, Wei JF. Current Therapeutic Strategies for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: From Pharmacists' Perspective. J Clin Med. 2022 Oct 12;11(20):6021. doi:10.3390/jcm11206021. PMID: 36294342; PMCID: PMC9604829.

[3] Lyons, TG. Targeted Therapies for Triple-Negative Breast Cancer. Current Treatment Options in Oncology, v. 20, p. 82, 2019. DOI: 10.1007/s11864-019-0682-x. PMID: 31754897.

## Perfil farmacocinético em camundongos e avaliação da inibição enzimática *in vitro* do citocromo P450 pelo sal sódico do ácido perílico

Rolim, Thais de Sousa<sup>1</sup>; Siani, Antonio Carlos<sup>1</sup>; Moreira, Davyson de Lima<sup>2</sup>; Mazzei, José Luiz<sup>1</sup>

1) Laboratório de Tecnologia para a Biodiversidade em Saúde, TECBIO, Instituto de Tecnologia em Fármacos, Fiocruz, Rio de Janeiro/ RJ, Brasil.

2) Laboratório de Produtos Naturais e Bioquímica, DIPEQ, Instituto de Pesquisas Jardim Botânico do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro/RJ, Brasil.

Em estudos *in vivo* e clínicos, limoneno é metabolizado a álcool perílico, e este sucessivamente a aldeído perílico e ácido perílico (AP). AP e seu sal sódico correspondente (PNA) apresentam potenciais atividades antimicrobiana e antiproliferativa de células cancerígenas [1-2]. Considerando a promissora aplicabilidade anticâncer do composto hidrossolúvel PNA, este projeto aborda o estudo inicial de seu perfil farmacocinético *in vivo* (com roedores) e interação *in vitro* com enzimas citocromos P450 (CYPs). PNA foi obtido a partir da reação de troca iônica do isômero S comercial de AP com o metóxido de sódio [2]. Camundongos Swiss foram tratados por via oral com (S)-perilato de sódio a 30 mg/kg (autorização CEUA/Fiocruz LW-60/19). O sangue coletado por punção cardíaca a 5, 15, 30, 60, 90 e 120 min, foi destinado à quantificação do PNA no plasma, contra curva de calibração, por CLAE-DAD [3] e os metabólitos principais tentativamente identificados por CLAE-EM. A atividade enzimática *in vitro* foi avaliada utilizando fração microsomal (FM) do homogenato de fígado de camundongo Swiss e iniciada com adição de NADPH. A atividade de FM foi verificada pelas taxas de desalquilação (cinética enzimática CYP/mg de proteína) de substratos específicos: etoxiresorufina (subfamília CYP1A), metoxiresorufina (CYP1A2), pentoxiresorufina (CYP2B) e N-desmetilase (CYP3A), com fator de indução (FI) calculado a partir da razão das taxas obtidas nos ensaios envolvendo a FM induzida em relação ao grupo não tratado [4]. A absorção por via oral atingiu concentração plasmática máxima (C<sub>max</sub>) de 500 µg/mL em 15 min, decaindo a abaixo do LQ (3 µg/mL) em 120 min, o que sugere rápida disponibilidade, absorção e eliminação do PNA no organismo. Os FIs dos substratos específicos atingiram valores esperados de 2,02 (EROD), 2,66 (MROD), 2,92 (PROD) e 1,76 (ERMd), indicando a atividade da FM [5]. O PNA inibiu significativamente a atividade apenas da CYP1A2 em 44% (p < 0,05) e não afetou significativamente (p > 0,05) as demais enzimas, sugerindo baixas interações entre o PNA e enzimas hepáticas destoxicantes de xenobióticos no organismo. Dos metabólitos observados há a formação de um possível epóxido. Esses estudos com o PNA fazem parte do estudo toxicológico em apoio ao seu desenvolvimento como um potencial fármaco e os estudos farmacocinéticos apresentados demonstraram uma rápida absorção e eliminação, além de baixa interação com enzimas hepáticas, exceto pela inibição da CYP1A2.

**Palavras-chave:** Ácido perílico, Toxicologia, Farmacocinética, Citocromo 450, CYP

### Referências:

- [1] Ferrara, M. A. et al. Bioconversion of R-(+)-limonene to perillic acid by the yeast *Yarrowia lipolytica*. *Braz J Microbiol*, v. 44, n. 4, 1075-1080, 2013.
- [2] Siani, A. C. et al. Perillic acid derivative, method for preparing a perillic acid derivative, pharmaceutical composition, use of a perillic acid derivative and cancer treatment method. Patente P3184503A4, 2018.
- [3] Rolim, T. S. et al. Estudo farmacocinético do sal sódico do ácido perílico, um monoterpene derivado do óleo essencial de cítrico. In: Simpósio Brasileiro de Farmacognosia, São Luís/MA, 2023.
- [4] De-Oliveira, A. C. A. X.; Fidalgo-Neto, A. A.; Paumgartten, F. J. R. *In vitro* inhibition of liver monooxygenases by  $\beta$ -ionone, 1,8-cineole, (-)-menthol and terpineol. *Toxicology*, v. 135, n. 1, p. 33-41, 1997.

## **Sistema alternativo de cultivo celular em esteroide como modelo pré-clínico alternativo ao uso de animais: aplicação na plataforma de ensaios antitumorais RPT11M**

Fontão, Ana Paula Gregório Alves<sup>1</sup>; Barroso, Wanise Borges Gouvea<sup>2</sup>; Sampaio, André Luiz<sup>1</sup>

1) Laboratório de Farmacologia Molecular, Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2) Vice Diretoria de Ensino Pesquisa e Inovação, Instituto de Ciências e Tecnologia em Biomodelos (ICTB)/ Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

A pesquisa, desenvolvimento e produção de medicamentos e vacinas envolvem atividades complexas e multidisciplinares, que devem atender a recomendações e requisitos regulatórios na fase pré-clínica [1]. Os ensaios começam com testes bioquímicos e celulares simples e avançam para sistemas mais complexos, como cultura de células e modelos animais. Há um esforço internacional para reduzir o uso de animais, com destaque para os modelos tridimensionais de células, especialmente nos estudos de câncer [2]. A cultura de células 3D em esferoides imita tumores sólidos em sua arquitetura, oferecendo métodos alternativos ao uso de animais e promovendo ensaios mais rápidos e econômicos para acelerar a PD&I de insumos para a saúde [3]. O objetivo deste trabalho é estabelecer e padronizar o sistema de cultivo celular em esferoides 3D na Plataforma RPT11M, oferecendo-o como serviço em testes de eficácia e toxicologia. Foi realizada uma prospecção científica com revisão sistemática da literatura sobre metodologias de cultivo celular tridimensional. A partir dessa análise, foi feito um mapeamento das metodologias mais utilizadas, considerando critérios como custo, complexidade e reprodutibilidade. A metodologia escolhida foi a de suspensão forçada. Em seguida, iniciou-se a padronização experimental e, na segunda fase, será realizada a documentação conforme a ISO17025. O ensaio de MTT foi utilizado para avaliar a proliferação celular da linhagem de câncer de mama MCF7 nos modelos 2D e 3D, utilizando compostos da biblioteca da Plataforma RPT11M. Os resultados mostraram diferenças significativas nos valores de IC<sub>50</sub> entre os modelos 2D e 3D. As moléculas RPT11M\_10330 e RPT11M\_10332 demonstraram atividade dependente de concentração, sendo mais eficazes do que o ácido betulínico, conhecido no modelo 2D (IC<sub>50</sub>=26,63µM), mas ineficaz no modelo 3D. O modelo 3D apresentou resistência intrínseca maior em relação ao 2D, conforme descrito na literatura, já que os valores de IC<sub>50</sub> foram maiores no modelo 3D. Os modelos 3D têm grande potencial na avaliação da eficácia e segurança de fármacos. Agências reguladoras destacam a importância da reprodutibilidade, padronização e boas práticas em métodos de cultivo entre laboratórios [4]. A Plataforma RPT11M segue trabalhando para aumentar a relevância dos resultados gerados, contribuindo para a descoberta e desenvolvimento de novos fármacos. Apoio financeiro CNPq PROEPFAR II Proc 440018/2022-6.

**Palavras-chave:** Métodos alternativos ao uso de animais, Cultivo 3D, Esferoide, Cancer, Testes pré-clínicos.

### **Referências:**

- [1] WANG, H. et al. 3D cell culture models: Drug pharmacokinetics, safety assessment, and regulatory consideration. *Clinical and translational science*, v.14, n.5, p.1659-1680, 2021.
- [2] FREITAS DE MORAIS, E. et al. Use of Three-Dimensional Cell Culture Models in Drug Assays for Anti-Cancer Agents in Oral Cancer: Protocol for a Scoping Review. *Journal of Personalized Medicine*, v. 13, n. 11, p. 1618, 2023.
- [3] CHAICHAROENAUDOMRUNG, N; KUNHORM, P; NOISA, P. Three-dimensional cell culture systems as an in vitro platform for cancer and stem cell modeling. *World journal of stem cells*, v. 11, n. 12, p. 1065, 2019.
- [4] HABANJAR, O. et al. 3D cell culture systems: tumor application, advantages, and disadvantages. *International journal of molecular sciences*, v. 22, n. 22, p. 12200, 2021.

**EIXO TEMÁTICO - TECNOLOGIA  
FARMACÊUTICA**

## **Analytical Quality by Design (AQbD) e modelagem farmacocinética baseada em fisiologia no desenvolvimento de um método de dissolução biopreditivo para comprimidos de benznidazol 100 mg**

de Oliveira, Maria Luiza Raimundo Azevedo<sup>1</sup>; da Silva, Thalita Martins<sup>2</sup>; Lopes, Ivone de Jesus do Nascimento<sup>1</sup>; de Oliveira, Camila Areias<sup>1</sup>; Nascimento, Diogo Dibo<sup>1</sup>; Prado, Livia Deris<sup>1</sup>.

1) Laboratório de Desenvolvimento e Validação Analítica, Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

2) Programa de Pós-graduação acadêmico em Pesquisa Translacional de Fármacos e Medicamentos

Para desenvolver um método de dissolução adequado, é necessário considerar seu uso pretendido no ciclo de vida do medicamento. O Analytical Quality by Design (AQbD) foi adotado para o desenvolvimento de métodos analíticos, no entanto, a aplicação do AQbD aos métodos de dissolução é escassa na literatura [1,2,3]. Para desenvolver um método de dissolução, idealmente, um elo deve ser estabelecido entre a liberação *in vitro* e *in vivo*. Isso leva à definição de um espaço seguro para justificar a especificação clinicamente relevante [4,5]. De forma inovadora, este trabalho visa integrar a AQbD com a Modelagem Biofarmacêutica Baseada em Fisioterapia (PBBM) para o desenvolvimento de um método de dissolução para comprimidos de benznidazol (BZN) de 100 mg, a fim de garantir o poder discriminativo e, ao mesmo tempo, garantir a relevância clínica. O modelo PBBM foi estabelecido e refinado usando o software GastroPlus com base em observações clínicas. Para o desenvolvimento do método de dissolução, o teste de solubilidade foi realizado. O Perfil de Alvo Analítico (ATP) foi estabelecido e a avaliação de risco foi realizada usando um diagrama de Ishikawa. Posteriormente, uma matriz de causa e efeito, utilizando a ferramenta heat map, foi construída. O design dos experimentos (DoE) foi usado para estudar os parâmetros críticos e um design de triagem fatorial fracionada foi realizado usando o software DDDPlus para modelar perfis de dissolução *in silico*. Foi possível observar que o modelo *in silico* de dois compartimentos mostrou o melhor ajuste ao perfil inserido, em função do maior valor de  $r^2$  e menor valor de AIC. A partir do teste de solubilidade foi observado que o BZN não possui solubilidade dependente do pH, e a condição sink é mantida em meios com pH 1,2, 4,5 e 6,8. A partir do ATP foi possível identificar que o aparato, tipo de meio, rotação e volume de meio são críticos para o método. Com o DoE, entendeu-se que o tipo de aparato e a velocidade de rotação impactam na porcentagem de dissolução. As condições do método foram definidas, como: 900 mL de meio HCl pH 1,2, aparato pá e 75 rpm de velocidade de rotação, sendo investigadas para fornecer a região de design operável do método (MODR). As abordagens integradas de AQbD e PBBM permitiram garantir um método de dissolução adequado para o ciclo de vida do produto que fornece resultados de qualidade e clinicamente relevantes.

**Palavras-chave:** método de dissolução biopreditivo, AQbD, PBBM, benznidazol, space face.

### **Referências:**

- [1] RAMAN et al. Analytical quality by design approach to test method development and validation in drug substance manufacturing. *Journal of chemistry*, 2015.
- [2] TERZIĆ, Jelena et al. Application of Analytical Quality by Design concept for bilastine and its degradation impurities determination by hydrophilic interaction liquid chromatographic method. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, v. 125, p. 385-393, 2016.
- [3] JACKSON, Patrick et al. Using the analytical target profile to drive the analytical method lifecycle. *Analytical chemistry*, v. 91, n. 4, p. 2577-2585, 2019.
- [4] ABEND, Andreas et al. Dissolution and translational modeling strategies enabling patient-centric drug product development: the M-CERSI workshop summary report. *The AAPS Journal*. 2018.
- [5] WU, Di et al. Physiologically based pharmacokinetics modeling in biopharmaceutics: case studies for establishing the bioequivalence safe space for innovator and generic drugs. *Pharmaceutical Research*, v. 40, n. 2, p. 337-357, 2023.

## **Anéis vaginais poliméricos como sistema de liberação de fármacos: uma revisão integrativa da literatura**

Rademaker, Julia<sup>1,2</sup>; dos Santos Matos, Ana Paula<sup>1</sup>; Pietroluongo, Márcia<sup>1</sup>; Viçosa, Alessandra Lifschit<sup>1</sup>.

1) Laboratório Farmacotécnica Experimental, Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2) Faculdade de Farmácia, Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil.

Os anéis vaginais são produzidos a base de polímeros e tem sido foco de estudo para aplicações farmacêuticas, uma vez que proporciona uma liberação localizada de fármacos, trazendo mais efetividade nos tratamentos. Além disso, possui versatilidade, podendo trazer em sua composição um ou mais fármacos diferentes, com funções diferentes [1,2]. Baseado nisso, esse trabalho teve como objetivo realizar uma busca integrativa da literatura em diferentes bases de dados sobre o uso do anel vaginal em diferentes tipos de tratamentos e quais polímeros estão sendo usados para sua produção. A busca foi realizada nas bases de dados Pubmed, Web of Science e Scopus, usando as palavras “vaginal ring”, “vaginal ring” AND “drug” e “vaginal ring” AND “polymer”, dos artigos publicados até 05 de agosto de 2024. Foram adotados como critério de exclusão, duplicatas, artigos de revisão, artigos que retratavam aceitabilidade dos anéis em determinadas populações, relatos de caso, uso de anéis como método contraceptivo, interação com outro fármaco e comparação entre dois tipos de anéis, sendo utilizado do software para revisão sistemática, Rayyan [3], para auxiliar esse processo. Como critérios de inclusão foram selecionados artigos que continham informações sobre a produções desses anéis, polímeros e fármacos utilizados, e doenças tratadas. Foram encontrados 2843 artigos no total e, após a aplicação dos critérios de exclusão e inclusão, foram selecionados 27 artigos para a sequência do trabalho. Após revisão desses artigos, foi possível perceber que atualmente, essa forma farmacêutica vem sendo muito utilizada no tratamento do HIV, incorporando fármacos como Dapivirine e/ou Tenofovir para uma profilaxia pré- exposição. Entretanto também foi descrito seu uso para outras doenças como vaginose bacteriana, dentre outras. Os principais polímeros apresentados foram elastômero de silicone e poliéter uretano. Dado o cenário atual, o emprego dos anéis vaginais pode ser uma forma de tratamento alternativa para outras doenças como por exemplo, a esquistossomose vaginal. Agradecimentos: Faperj e Fiocruz.

**Palavras-chave:** Anéis Vaginais, Polímeros, Revisão Integrativa.

### **Referências:**

[1] McFoy, Clare F. et al. Mechanical testing methods for drug-releasing vaginal rings. *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 559, pg. 182-191, 2019.

[2] Willem de Laat, Lisa P. et al. First-in-human study to assess the pharmacokinetics, tolerability, and safety of single-dose oxybutynin hydrochloride administered via a microprocessor-controlled intravaginal ring. *Journal of Drug Delivery*, vol. 30 (1), 2023.

[3] Mourad Ouzzani, Hossam Hammady, Zbys Fedorowicz, and Ahmed Elmagarmid. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* (2016) 5:210, DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4.

## Atividade anti-ZIKV das bis-naftoquinonas: uma análise *in silico*

de Souza, Pamella Macedo<sup>1,2</sup>; Geraldo, Reinaldo Barros<sup>3,4</sup>; Gonzaga, Daniel Tadeu Gomes<sup>5,6</sup>; dos Santos, Adriany Lucas; de Souza<sup>2</sup>, Laís Cavalcanti dos Santos Velasco<sup>2</sup>; Baptista, Andréa Regina de Souza<sup>2</sup>; de Freitas, Zaida Maria Faria<sup>1,2</sup>.

1) Laboratório de Desenvolvimento Galênico - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2) Programa de Pós-graduação em Microbiologia e Parasitologia Aplicadas. Universidade Federal Fluminense, Niterói-RJ, Brasil.

3) Faculdade União Araruama de Ensino, Araruama, RJ, Brasil;

4) Programa de Pós-graduação em Ciências e Biotecnologia - Instituto de Biologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

5) Departamento de Química Orgânica - Instituto de Química, Universidade Federal Fluminense, Niterói-RJ, Brasil.

6) Departamento de Pesquisa Farmacêutica - Universidade Estadual do Rio de Janeiro, campus Zona Oeste, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

O Zika vírus (ZIKV) é um Flavivírus transmitido por mosquitos do gênero *Aedes*, considerado ameaça significativa à saúde global, é causador de distúrbios neurológicos e malformações congênitas [1]. O vírus codifica proteínas estruturais (proteína de capsídeo, de membrana e glicoproteína de envelope) e não estruturais (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5) que desempenham papéis essenciais em sua replicação e patogênese [2]. Apesar desse conhecimento e da relevância em Saúde Pública, não há vacina ou tratamento específico disponíveis [3]. As naftoquinonas representam um grupo de metabólitos secundários com anel aromático, e sua atividade contra vírus vem sendo descrita nos últimos anos, com resultados promissores anti-ZIKV [4]. Recentemente, nosso grupo efetuou screening *in vitro* de uma série de bis-naftoquinonas, com resultados promissores para três delas. Este estudo tem como objetivo prever *in silico* a atividade anti-ZIKV de três bis-naftoquinonas (3g, 3h e 3i), quanto à capacidade de atingirem as proteínas não estruturais NS3 e NS5 do ZIKV. Para tanto, simulações de docking molecular realizadas usando estruturas cristalinas de protease, metiltransferase (5WZ2.PDB) e helicase (5MFX.PDB) do ZIKV. Todos os três ligantes exibiram interações favoráveis com as proteínas NS3 e NS5, ambas essenciais para a replicação viral e produção de vírions. Dentre os três compostos, a interação NS3-3i foi a de maior afinidade, seguida da NS3-3h. NS5-3h apresentou a interação mais forte, possivelmente devido à posição meta de seu grupo nitro, que reduz o impedimento estérico, melhora a liberdade conformacional, minimiza a interferência com a ligação de hidrogênio e aumenta potencialmente as interações hidrofóbicas, além do empilhamento  $\pi$  com resíduos de proteína [5]. Os resultados obtidos sugerem que essas três bis-naftoquinonas, especialmente 3h e 3i, são potenciais inibidores da replicação do ZIKV e, portanto, dignos de futuros experimentos de validação. Agradecimentos: CIM, LADEG, PPGMPA, CAPES, CNPq, FAPERJ.

**Palavras-chave:** Arboviroses, Atividade antiviral, Naftoquinonas.

### Referências:

[1] Pielnaa P et al. Zika virus-spread, epidemiology, genome, transmission cycle, clinical manifestation, associated challenges, vaccine and antiviral drug development. *Virology*. 2020 Apr; 543:34-42.01.015; 2020.

[2] Cáceres-Munar B.A. et al. High prevalence of dengue, Zika, and chikungunya viruses in blood donors during a dengue outbreak and an endemic period in Colombia. *Front Med (Lausanne)*. 1;11:1380129; 2024.

[3] Antonelli A C, Almeida V P, da Fonseca S G. Immunoinformatics Vaccine Design for Zika Virus. *Methods Mol Biol*. 2673:411-429; 2023.

[4] Gonzaga, D T G et al. Inhibition of Zika Virus Replication by Synthetic Bis- Naphthoquinones. *J. Braz. Chem. Soc*, 30(8), 1697-1706; 2019.

[5] Li P et al. The RNA polymerase of cytoplasmically replicating Zika virus binds with chromatin DNA in nuclei and regulates host gene transcription. *Proc Natl Acad Sci USA*. 6;119(49); 2022.

## **Avaliação físico-química do curativo bionanotecnológico incorporado com Clorexidina.**

Santos, Maria Luiza<sup>1,2</sup>; Reis, Mariana<sup>1,2</sup>; Tavares, Maria Inês<sup>1,2</sup>; Palácio, Sarah<sup>1</sup>; Penello, Simone<sup>1</sup>

1) Laboratório Químico-Farmacêutico da Aeronáutica – Estrada do Galeão 4001, RJ.

2) Universidade Federal do Rio de Janeiro – Av. Carlos Chagas Filho 373, Ilha do Fundão, RJ.

O tratamento de feridas de difícil cicatrização como de doença vascular, queimados e feridas cirúrgicas tem sido alvo de muitos estudos na pesquisa pura e aplicada, visando melhorar a condição de vida do paciente, otimizar tempo de tratamento e reduzir custos hospitalares [1]. A aplicação da Celulose Bacteriana (CB) no mercado brasileiro de curativos poliméricos se mostra promissora frente a tais questões. A CB é um polímero sintetizado através da fermentação do mosto de cana de açúcar, por diferentes gêneros de bactérias aeróbicas [3]. Atualmente há diversos tipos de curativos como estratégia terapêutica combinando polímeros (scaffolds) funcionalizados com ativos farmacêuticos naturais ou sintéticos, que funcionam como curativos bioativos criando um ambiente favorável para a regeneração tecidual [1]. O presente projeto de tecnologia farmacêutica descreve a incorporação do antisséptico clorexidina em polímeros de CB, a partir da imersão em solução de clorexidina a 2% com a intenção de desenvolver um curativo biotecnológico capaz de inibir a infecção de feridas crônicas [2]. Serão realizadas caracterizações físico-químicas com ensaio de molhabilidade (WA) e difratometria por raios-x (DRX). Assim como o ensaio da atividade antisséptica com um antibiograma adaptado, que mostrará a capacidade de inibição do crescimento da cepa *Staphylococcus aureus*, encontrada comumente em culturas de secreção de feridas infectadas. O esperado é que a incorporação do antisséptico na membrana de CB mantenha suas propriedades físico-químicas de hidrofiliabilidade e permeabilidade. Além disso, espera-se encontrar através da DRX, a estrutura cristalina da clorexidina pela identificação dos seus respectivos picos de difração e, também, que sua concentração incorporada seja suficiente para inibir a atividade bacteriana no ensaio de antibiograma. Diante do preocupante cenário do alto índice de pacientes com feridas infectadas, torna-se necessário o desenvolvimento de curativos nacionais com ativos capazes de inibir tais infecções. O ensaio de antibiograma elucidará a inibição do crescimento microbiano pelo cálculo do halo de inibição, demonstrando o desenvolvimento de um curativo biotecnológico incorporado com a clorexidina mantendo suas características importantes para cicatrização como permeabilidade, hidrofiliabilidade e flexibilidade preservadas.

**Palavras-chave:** Curativos bioativos; celulose bacteriana; caracterização de polímeros; cicatrização de feridas; incorporação de antissépticos; clorexidina.

### **Referências:**

[1] PALÁCIO, S. B. et al. Application of wound dressings based on bacterial cellulose in the healing of chronic and complex wounds: Trends and perspectives. *Research, society and development*. v. 13, n. 2, 2024.

[2] INOUE, B. S. et al. Bioactive bacterial cellulose membrane with prolonged release of chlorhexidine for dental medical application. *International Journal of Biological Macromolecules*. 148 (2020) 1098 - 1108

[3]- SILVA, L. G. et al. Bacterial cellulose na effective material in the treatment of chronic venous ulcers of the lower limbs. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine (Biomaterials synthesis and characterization)*, 32-79, 2021.



## **Avaliação físico-química do curativo bionanotecnológico incorporado com PHMB.**

Reis, Mariana<sup>1</sup>; Santos, Maria Luiza<sup>1</sup>; Tavares, Maria Inês<sup>1</sup>; Palácio, Sarah<sup>2</sup>; Penello, Simone<sup>2</sup>

1) Universidade Federal do Rio de Janeiro, Av. Carlos Chagas Filho 373, Ilha do Fundão, RJ, Brasil.

2) Laboratório Químico-Farmacêutico da Aeronáutica - Estrada do Galeão 4001, Ilha do Governador, RJ, Brasil.

O tratamento de feridas crônicas é geralmente baseado em curativos sintéticos ou naturais [1]. Recentemente, os curativos não são apenas utilizados como barreira, também podem funcionar como scaffolds e conter substâncias bioativas, como antissépticos, antibióticos ou células, que ajudam a estimular e modular o microambiente da ferida [2]. Pesquisas com curativos de biopolímero de celulose bacteriana (CB), mostraram que são atóxicos, biocompatíveis e eficazes na cicatrização [3]. Porém, a elevada contaminação inerente às feridas crônicas tem direcionado a pesquisa para associação de ativos farmacêuticos de base química sintética ou natural e base biológica ao biopolímero, capaz de manter o ambiente da ferida menos propício à infecção e diminuir o tempo de cicatrização [1]. O presente projeto de tecnologia farmacêutica descreve a incorporação do antisséptico polihexametileno de biguanida (PHMB) no biopolímero a partir da imersão em solução de PHMB a 0,1% e 0,2% com a intenção de desenvolver um curativo biotecnológico capaz de inibir a infecção de feridas crônicas mantendo suas propriedades físicas e químicas. Serão realizadas caracterizações físico-químicas com ensaio de molhabilidade (WA) e difratometria por raios-x (DRX). Assim como o ensaio da atividade antisséptica com um antibiograma adaptado para elucidação da capacidade de inibição do crescimento da cepa *Staphylococcus aureus*, bactéria comum em culturas de secreção de feridas crônicas. Espera-se que a incorporação do antisséptico na membrana de CB mantenha as propriedades de hidrofiliabilidade e permeabilidade inerentes da CB. Além disso, espera-se encontrar através da DRX, a estrutura cristalina do PHMB pela identificação dos picos de difração e, também, que a concentração de antisséptico incorporado seja suficiente para inibir a atividade bacteriana no ensaio de antibiograma. Diante do preocupante cenário de grande número de pacientes com doença vascular crônica com feridas infectadas, torna-se necessário a funcionalização de curativos capazes de inibir o crescimento bacteriano. A incorporação do antisséptico PHMB no biopolímero de CB será realizada e, espera-se, manter suas propriedades físico-químicas, como hidrofiliabilidade e permeabilidade. Além disso, a inibição do crescimento microbiano será avaliada pelo cálculo do halo de inibição no ensaio de antibiograma, demonstrando o desenvolvimento de um curativo biotecnológico incorporado com PHMB permeável, hidrofílico e flexível.

**Palavras-chave:** Curativos bioativos; celulose bacteriana; caracterização de polímeros; cicatrização de feridas; incorporação de antissépticos; PHMB.

### **Referências:**

[1] MATTOS, I. B. et al. Uptake of PHMB in a bacterial nanocellulose-based wound dressing: A feasible clinical procedure. *Burns*, volume 45, Issue 4, p. 898-904, 2019.

[2] PALÁCIO, S. B. et al. Application of wound dressings based on bacterial cellulose in the healing of chronic and complex wounds: Trends and perspectives. *Research, society and development*. v. 13, n. 2, 2024.

[3] SILVA, L. G. et al. Bacterial cellulose as an effective material in the treatment of chronic venous ulcers of the lower limbs. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine (Biomaterials synthesis and characterization)*, 32-79, 2021.

## **Avaliação *in vitro* das ações antiangiogênica, antioxidante e anti-inflamatória de produtos vegetais do cédrat (*Citrus medica L.*)**

Ferreira, Juliana Alves<sup>1</sup>; de Souza, Maria Eduarda Lopes<sup>1</sup>; da Silva, Luiz Cláudio Rodrigues Pereira<sup>1</sup>

1) Laboratório de Nanoteranósticos, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

A insuficiência venosa crônica (IVC) é uma condição prevalente que impacta negativamente a qualidade de vida dos pacientes devido a sintomas debilitantes. O tratamento tópico com produtos naturais, como o extrato e o óleo essencial de cédrat, oferece uma abordagem inovadora e ainda pouco explorada para o manejo dos sintomas da IVC. Este estudo tem como objetivo investigar as propriedades antiangiogênica, antioxidante e anti-inflamatória do cédrat em formulações tópicas, buscando elucidar seu potencial efeito terapêutico na IVC. A metodologia envolve a avaliação das atividades antiangiogênica e antioxidante por meio de ensaios de migração celular e quantificação de MDA (TBARS) em células hCMEC/D3. A atividade anti-inflamatória será medida através de ensaios de ELISA para quantificação de citocinas, após indução de resposta inflamatória com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Resultados esperados incluem a redução da migração celular, a apresentação de efeito antioxidante e a diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias pelos produtos de cédrat. Os dados obtidos poderão estabelecer novas perspectivas para o tratamento tópico da doença. A conclusão do estudo sugere que a aplicação tópica de produtos de cédrat pode representar um avanço significativo no manejo da IVC, contribuindo para a qualidade de vida dos pacientes e oferecendo suporte adicional aos tratamentos orais convencionais.

**Palavras-chave:** produtos vegetais, cédrat, insuficiência venosa crônica, *Citrus medica*

### **Referências:**

- [1] De Maeseneer, M. G.; Kakkos, S. K.; Aherne, T. et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, v. 63, n. 2, p. 184-267, 2022.
- [2] Lu, Y.; Zhang, C.; Bucheli, P.; Wei, D. Citrus flavonoids in fruit and traditional Chinese medicinal food ingredients in China. *Plant Foods Hum Nutr*, v. 61, n. 2, p. 57-65, 2006.

## Curativos Poliméricos para o tratamento da leishmaniose cutânea

Couto, Lílian Rodrigues Moreira Fraga<sup>1</sup>; Lima, Danilo de Albuquerque<sup>2</sup>; Júnior, Eduardo Ricci<sup>1</sup>; Monteiro, Mariana Sato de Souza Bustamante<sup>1</sup>

1) Laboratório de Desenvolvimento Galênico, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro

2) Curso de Farmácia, UNIGRANRIO.

A leishmaniose tegumentar americana é uma doença infecciosa, não contagiosa, causada por um protozoário do gênero *Leishmania*, que acomete pele e mucosas [1]. No Brasil, a leishmaniose cutânea (LC) é a manifestação mais frequente. As lesões podem ser únicas ou em pequeno número e, em casos mais raros, podem se apresentar numerosas e evoluir para deformidades (leishmaniose cutânea disseminada), em que as lesões estão sujeitas às infecções secundárias [2]. A anfotericina B (AMB) é um dos fármacos mais utilizados no tratamento da LC [3]. Ela se liga ao ergosterol da membrana celular, provocando danos oxidativos, induzindo a morte celular [4]. Sua alta toxicidade e efeitos colaterais são as principais dificuldades atribuídas à sua aplicação [3]. Uma das estratégias para melhorar os resultados clínicos, reduzir os riscos toxicológicos e custo é o desenvolvimento de novos sistemas terapêuticos, como membranas poliméricas eletrofiadas contendo fármacos tradicionais, como a AMB, para o tratamento tópico da LC [5]. Desenvolver e caracterizar curativos multifuncionais formados por nanofibras poliméricas eletrofiadas de poli (ácido láctico) (PLA), colágeno, nanopartículas de óxido de zinco (ZnO) e AMB para serem utilizadas no tratamento tópico de lesões de LC. Foram preparados seis sistemas, dispersos em clorofórmio e N,N- dimetilformamida: 1) PLA; 2) PLA/AMB; 3) PLA/ZnO/AMB; 4) PLA/AMB/COLÁGENO/ZnO; 5) PLA/AMB/COLÁGENO/ZnO; 6) PLA/COLÁGENO/ZnO. Na eletrofiação, a vazão será de 0,5 mL/h, tensão de 17,5 kV e distância de 10 cm entre agulha e coletor, a uma temperatura entre 20-22 °C e umidade de 50%. Os curativos foram caracterizados pelas técnicas de microscopia eletrônica de varredura (MEV), espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), análise termogravimétrica (TG) e teste de captação de água. As membranas eletrofiadas apresentaram característica homogênea e coloração branca. As MEVs dos sistemas 1, 4 e 5 apresentaram, na escala nanométrica, superfície lisa, sem contatos; o sistema 2 apresentou inúmeras contatos; os sistemas 3 e 6 apresentaram raras contatos em suas superfícies. Com a execução desse trabalho, espera-se desenvolver curativos multifuncionais, seguros e eficazes, democratizando os tratamentos, com foco na medicina personalizada e empregando nanotecnologia, para o tratamento da LC.

**Palavras-chave:** Nanotecnologia, curativos poliméricos, anfotericina B, leishmaniose cutânea, eletrofiação.

### Referências:

- [1] BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Ações Estratégicas de Epidemiologia e Vigilância em Saúde e Ambiente. Guia de vigilância em saúde: v 2. Leishmaniose Tegumentar Americana. 6ª ed. rev.-Brasília, 2024. p.885-889.
- [2] BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar-Brasília: 2017. 189p.
- [3] FALCI, D. R.; PASQUALOTTO, A. C.-Anfotericina B: uma revisão sobre suas diferentes formulações, efeitos adversos e toxicidade. *Clinical and Biomedical Research*, 2015;35(2).
- [4] LANIADO-LABORÍN, R.; CABRALES-VARGAS, M. N. Amphotericin B: side effects and toxicity. *Revista Iberoamericana de Micología*, 2009; 26(4):223-7.
- [5] SAQIB, M. et al. Amphotericin B Loaded Polymeric Nanoparticles for Treatment of Leishmania Infections. *Nanomaterials*, 2020,10.

## **Desenvolvimento, caracterização e avaliação do potencial biológico de nanofibras contendo extrato de *Viscum album***

Nogueira, Karolayne Montenegro; Melo, Michelle N. O; Campos, Vânia E. B. de; Quaresma, Carla Holandino; Dias, Marcos Lopes.

1) Curso de Mestrado em Ciência e Tecnologia Farmacêutica – Universidade Federal do Rio de Janeiro

*Viscum album* L. (VA) é uma planta semiparasita da família Santalaceae utilizada há mais de cem anos pela medicina complementar para o tratamento do câncer. Atualmente, existem no mercado alguns medicamentos preparados a base de extratos aquosos desta espécie vegetal para aplicação subcutânea em pacientes oncológicos [1]. Entretanto, essa via de administração não é recomendada para crianças e gera muitos efeitos adversos. Neste sentido, o desenvolvimento de novas formas de administração dos ativos contidos em extratos de VA faz-se necessária. O objetivo deste trabalho foi desenvolver e caracterizar nanofibras de PLA/Pluronic® F127 contendo extrato etanólico de VA coletado da árvore hospedeira *Abies alba* [1]. A proposta visa oferecer uma alternativa inovadora e eficaz para a administração de VA, superando as limitações das formas tradicionais de tratamento e promovendo uma entrega controlada e menos invasiva das substâncias bioativas. As nanofibras foram produzidas por eletrofiação e caracterizadas quanto à morfologia e estrutura interna empregando técnicas como Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) e Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET). Diferentes parâmetros instrumentais de eletrofiação e de concentração dos excipientes foram analisados. A análise por MEV confirmou a formação de fibras a partir das soluções poliméricas, permitindo a determinação precisa dos diâmetros das nanofibras [2]. As imagens de MET proporcionaram uma visualização detalhada da estrutura das fibras, revelando a presença do Pluronic® F127 e do VA na fase interna em contraste com o PLA na fase externa, além de oferecer respostas sobre a distribuição dos polímeros ao longo das fibras. Observou-se que, em uma das concentrações testadas, a morfologia desejada foi alcançada, formando assim a estrutura núcleo-casca, evidenciando o potencial do sistema proposto. Esta é a primeira vez que nanofibras de VA são desenvolvidas e espera-se que estas possam liberar o extrato de VA de maneira controlada ao longo do tempo, potencializando os efeitos terapêuticos do VA e minimizando os efeitos colaterais comumente associados às formas tradicionais de administração. Estudos *in vitro* de liberação, de citotoxicidade e de cicatrização estão em desenvolvimento.

**Palavras-chave:** Nanofibras, *Viscum album*.

### **Referências:**

- [1] Ostermann T, Appelbaum S, Poier D, Boehm K, Raak C, Büssing A. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Survival of Cancer Patients Treated with a Fermented *Viscum album* L. Extract (Iscador): An Update of Findings. *Complement Med Res.* 2020, 27(4):260-271. doi: 10.1159/000505202.
- [2] Batista, J.V.D.C.; Matos, A.P.S.; Oliveira, A.P.; et al. Thermoresponsive Hydrogel Containing *Viscum album* Extract for Topic and Transdermal Use: Development, Stability and Cytotoxicity Activity. *Pharmaceutics*, v. 14, p. 37, 2022.
- [3] Silva, I.C. da. Desenvolvimento de nanofibras de PLA para liberação controlada de vancomicina. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Biofísica, Rio de Janeiro, 2023.

## **Desenvolvimento de comprimidos multicamada de liberação imediata contendo Dissulfiram e Benznidazol visando o tratamento da doença de Chagas**

De Oliveira, Luiz Felipe Santolia<sup>1</sup>; Vannier, Marcos André<sup>2</sup>; Kelly, Luiz Augusto Deodoro<sup>1</sup>; da Silva, Felipe Melo<sup>3</sup>; Borges, Evanil Gomes<sup>3</sup>; Matos, Ana Paula dos Santos<sup>1</sup>; Viçosa, Alessandra Lifschit<sup>1</sup>.

- 1) Laboratório de Farmacotécnica Experimental (LabFE), Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
- 2) Laboratório de Inovações, Terapias, Ensino e Bioprodutos (LITEB) – Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil
- 3) Laboratório de Tecnologia Farmacêutica (LTF), Instituto de Tecnologia em Fármacos- Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

A doença de Chagas, é predominante em algumas regiões da América Latina e os tratamentos atuais são considerados pouco efetivos e frequentemente apresentam efeitos colaterais significativos [1]. Estudos pré-clínicos demonstraram efeito sinérgico positivo entre a associação de Dissulfiram (DSF) e Benznidazol (BZD) contra cepas do parasito [2]. Com isso, o objetivo deste trabalho foi desenvolver comprimidos multicamada de liberação imediata contendo 100mg de BZD+250mg de DSF com base em estudos de compatibilidade entre estes fármacos e excipientes feito pelo nosso grupo de pesquisa [3] e em bulas dos medicamentos comerciais. As formulações foram preparadas a base dos Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA's) e seus excipientes, sendo eles com as seguintes funcionalidades: aglutinantes, diluentes, desintegrantes e lubrificantes. Após a caracterização dos IFA's, as formulações foram preparadas e submetidas ao processo de compressão em compressora instrumentada Fette Compacting 102i, no modo de punção único de 10,5mm e formato côncavo liso. O estudo de compatibilidade prévio indicou possíveis interações entre os IFA's e desta forma delineou-se formulações orais multicamada para minimizar problemas futuros de estabilidade [3]. A compressão foi realizada em 2 etapas, a primeira foi o preparo do comprimido bicamada onde a compressão de massa equivalente a 250 mg de DSF, formou a primeira camada, seguida de compressão da segunda camada de massa equivalente a 100 mg de BZD. A segunda etapa consistiu no preparo do comprimido tricamada, onde a primeira camada foi de massa equivalente a 250mg de DSF, seguida de compressão da segunda camada composta apenas por celulose microcristalina (camada inerte), seguida de compressão da terceira camada de massa equivalente a 100mg de BZD. O objetivo da camada inerte foi de isolar completamente os dois IFA's na mesma unidade farmacotécnica. Para avaliação dos comprimidos, foram realizados testes físico-mecânicos como: aspecto, peso médio, dureza, desintegração e friabilidade. Para os resultados de peso médio dos comprimidos de bi e tricamada, obteve-se respectivamente: 512mg e 561mg. Da mesma forma para dureza: 173,90N e 192,25N, friabilidade: 0,80% e 0,25%, e desintegração: 5 minutos e 21 segundos e 10 minutos e 2 segundos. Todos os resultados ficaram de acordo com o preconizado pela Farmacopeia Brasileira [4]. Novos lotes de comprimidos serão produzidos para o andamento do projeto. Agradecimentos: Capes, Fiocruz e Farmanguinhos.

**Palavras-chave:** Doença de Chagas; Comprimidos; Associação de fármacos; Benznidazol; Dissulfiram

### **Referências:**

- [1] Pérez-Molina, J.Á.; Molina, I. Chagas Disease. *Lancet*. 2018. v.391, p.82-94.
- [2] Almeida-Silva, J.; Menezes, D.S.; Fernandes, J.M.P.; Almeida, M.C.; Vasco-dos-Santos, D.R.; Saraiva, R.M.; Vannier Santos, M.A. The repositioned drugs disulfiram/diethyldithiocarbamate combined to benznidazole: Searching for Chagas disease selective therapy, preventing toxicity and drug resistance. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2022. v.12, p. 926699.
- [3] Vinagre, N.F. Estudo de compatibilidade fármaco-fármaco e fármaco-excipientes de associação em dose fixa para o tratamento da doença de chagas. Trabalho de conclusão de curso (Especialização em Tecnologias Industriais farmacêuticas), Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Rio de Janeiro, 2020.

## Desenvolvimento de filme transdérmico de Rivaroxabana

Stersi, Maria<sup>1</sup>; de Sousa, Heloisa<sup>1</sup>; de Sá, Vitor Manoel<sup>1</sup>; Viana, Gil<sup>1</sup>; Simon, Alice<sup>2</sup>; Cabral, Lucio<sup>1</sup>; Sathler, Plinio<sup>3</sup>; Almada, Flavia<sup>1</sup>

1) Laboratório de Tecnologia Industrial Farmacêutica, Faculdade de Farmácia – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2) Laboratório de Controle de Qualidade de Fármacos e Medicamentos, Faculdade de Farmácia – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

3) Laboratório de Hemostasia Experimental, Faculdade de Farmácia – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

O tromboembolismo venoso (TEV) é uma condição patológica grave, amplamente prevalente em todo o mundo, que inclui a trombose venosa profunda e a embolia pulmonar [1]. A rivaroxabana, um anticoagulante oral inibidor direto do fator Xa, é aprovada para várias indicações, como o tratamento e a prevenção secundária do TEV em adultos [2]. Atualmente, a rivaroxabana é administrada por via oral, o que pode resultar em problemas de biodisponibilidade reduzida e aumento do risco de eventos hemorrágicos [3]. Com o objetivo de buscar uma alternativa vantajosa para a administração deste fármaco, este estudo propõe o desenvolvimento de filmes na forma de nanofibras para administração transdérmica. Essa abordagem visa eliminar os efeitos adversos gastrointestinais e a baixa biodisponibilidade resultante do metabolismo de primeira passagem, além de beneficiar pacientes que utilizam o medicamento de forma crônica, especialmente àqueles com dificuldades na administração oral, podendo aumentar a adesão ao tratamento. Foram preparadas membranas pela técnica de eletrofição, a partir de soluções contendo os polímeros ácido polilático e Eudragit E100 nas concentrações totais entre de 5% e 30% (m/v), o fármaco na concentração de 0,03 a 0,06% (m/v), o plastificante triacetina de 3% a 4,5% m/v. Para o processo de fabricação dos filmes, foi utilizado equipamento de eletrofição XPpower e bomba de injeção de precisão; seringa de 10 mL com agulha de 0,6 mm de diâmetro. Os parâmetros de processo utilizados foram tensão 14 a 20 kV; distância até o coletor de 10 cm e fluxo de injeção de 0,75 a 1,00 mL/h. Para caracterização inicial dos filmes fabricados foram realizadas análises pelas técnicas de microscopia eletrônica de varredura (MEV), difração de raio X (DRX) e calorimetria exploratória diferencial (DSC). Até o momento, foram obtidas 6 diferentes membranas, apresentado diferentes características de acordo com sua composição, tendo sido selecionadas duas formulações mais promissoras para prosseguimento nos testes. Por meio da análise de MEV foi possível observar fibras homogêneas, na escala nanométrica, dispersas de forma aleatória e retilínea. As caracterizações por DRX e DSC indicaram formação das nanofibras com a incorporação do fármaco amorfizado. Os estudos serão continuados visando a complementação dos testes físico-químicos, estudo in vitro de permeação e avaliação de biodisponibilidade.

**Palavras-chave:** rivaroxabana, filme transdérmico, nanofibras, eletrofição, anticoagulante.

### Referências:

[1] Chernysh, IN, et al. The distinctive structure and composition of arterial and venous thrombi and pulmonary emboli. *Sci. Rep.* v.10, p. 5112-5124, 2020.

[2] Carter, NJ; Plosker, GL. Rivaroxaban: a review of its use in the prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation. *Drugs.* v. 73, p.715-739, 2013.

[3] Piccini, JP, et al. Management of major bleeding events in patients treated with rivaroxaban vs. warfarin: results from the ROCKET 9 AF trial. *Eur. Heart J.* v. 35, p. 1873–1880, 2014.

## Desenvolvimento de formulação antianêmica pediátrica à base de chocolate por Impressão 3D

Correa, Beatriz Borges<sup>1</sup>; De Santana, Julia Ribeiro<sup>1</sup>; Moreira, Amanda de Oliveira Esteves<sup>1,2</sup>; Azevedo-Neta, Lêda Maria Santana<sup>1</sup>; Dávilla, José Luis<sup>3</sup>; Ramos, Rodrigo Fonseca da Silva<sup>1</sup>; Viçosa, Alessandra Lifitsch<sup>1</sup>.

1) Laboratório de Farmacotécnica Experimental, Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2) Laboratório de Tecnologia Farmacêutica (LabTIF) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

3) Empresa 593ICAN - Parque Científico e Tecnológico UNICAMP, Campinas, SP, Brasil.

A anemia ferropriva afeta 33% das crianças brasileiras com até 7 anos [1]. O sulfato ferroso (SF) é uma forma de suplemento amplamente utilizada para tratar e prevenir a deficiência de ferro, porém seu sabor metálico reduz a adesão ao tratamento, principalmente pelas crianças [2]. A tecnologia de impressão tridimensional (I3D) viabiliza a produção de medicamentos com formulações específicas e personalizadas [3]. O chocolate é uma excelente base excipiente de formulações farmacêuticas obtidas por I3D devido às suas propriedades sensoriais e de processabilidade [4]. Diante disso, esse estudo teve como objetivo desenvolver e caracterizar protótipos à base de chocolate produzidos por I3D, contendo SF. Inicialmente, foi realizada uma análise reológica do chocolate ao leite e da cobertura de chocolate para determinar a melhor base excipiente a ser empregada no processo de I3D por extrusão semissólida. Após a definição do material de partida, incorporou-se o SF nessa base, e o intermediário de produção resultante também foi submetido a análises reológicas. O processo de I3D inicia-se com a fabricação digital do formato desejado. A estratégia utilizada para mascarar o sabor envolveu a criação de um formato similar a uma trufa para reter a formulação contendo SF em seu interior. Esse modelo foi tratado digitalmente para gerar o Código G, o qual é interpretado pelo software da impressora M3DIMAKER®, própria para manipulações farmacêuticas e a impressão ocorreu camada por camada. Os protótipos impressos foram caracterizados quanto ao aspecto, peso, dimensões, atividade de água e textura. Como resultado, todos os materiais analisados reologicamente apresentaram comportamento pseudoplástico. O chocolate ao leite foi selecionado como base excipiente para evitar a solidificação prematura durante a impressão. A incorporação direta do SF no chocolate fundido mostrou-se a abordagem mais promissora. Os protótipos apresentaram alta fidedignidade em relação ao modelo virtual 3D desenvolvido e demonstraram reprodutibilidade de peso e dimensões. O valor da atividade de água mostrou-se dentro da faixa esperada para chocolates. O perfil de textura foi avaliado através de teste de penetração, porém são necessários ensaios complementares para uma caracterização mais completa. O estudo evidencia o potencial da I3D em criar medicamentos personalizados e mais palatáveis. As perspectivas do projeto envolvem avaliar teor, dissolução e palatabilidade. Agradecimentos: FAPERJ e 593ICAN.

**Palavras-chave:** Impressão 3D; Sulfato ferroso; Anemia; Medicamentos pediátricos.

### Referências:

- [1] NOGUEIRA-DE-ALMEIDA, C. A. et al. Prevalence of childhood anaemia in Brazil: still a serious health problem: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutrition*, v. 24, n. 18, p. 6450–6465, dez. 2021.
- [2] SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Departamentos de Nutrologia e Hematologia. Consenso sobre anemia ferropriva: mais que uma doença, uma urgência médica. SBP, 2018. Disponível em: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/21019f-Diretrizes\\_Consenso\\_sobre\\_anemia\\_ferropriva-ok.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/21019f-Diretrizes_Consenso_sobre_anemia_ferropriva-ok.pdf). Acesso em: 01 jul. 2024.
- [3] GOYANES, A. et al. Patient acceptability of 3D printed medicines. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 530, n. 1–2, p. 71–78, 15 set. 2017.
- [4] CHACHLIOUTAKI, K. et al. Quality control evaluation of paediatric chocolate-based dosage forms: 3D printing vs mold-casting method. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 624, p. 121-129, 2022.

## Desenvolvimento de hidrogel por impressão 3D contendo paromomicina para tratamento da leishmaniose cutânea

Ortiz, Beatriz Hecht<sup>1</sup>; da Silva, Beatriz Andrade<sup>1,2</sup>; Kelly, Luiz Augusto Deodoro<sup>1</sup>; Matos, Ana Paula dos Santos<sup>1</sup>; Viçosa, Alessandra Lifstitch<sup>1</sup>.

1) Laboratório de Farmacotécnica Experimental, Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2) Faculdade de Farmácia - Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil.

Leishmaniose é uma doença negligenciada, transmitida pela picada de flebotomíneos vetores, causada por protozoários do gênero *Leishmania*. Está presente em 99 países, com cerca de 12 milhões de infectados, considerada um problema de saúde pública. Existem três formas clínicas da doença: visceral, cutânea (LC) e mucocutânea [1]. Na LC é comum formação de lesões/úlceras cutâneas, com possibilidade de cicatrizes e estigma para o paciente. O Brasil está entre os nove países com maior número de casos. A primeira linha de tratamento da LC baseia-se na administração intravenosa, intramuscular ou intralesional de antimoniais pentavalentes, mas esses fármacos apresentam alta toxicidade [2]. A paromomicina (PM), um antibiótico aminoglicosídeo, vem sendo estudada para tratamento tópico da LC. PM pertence a classe III do Sistema de Classificação Biofarmacêutica e possui instabilidade química, estudos para aumentar sua permeabilidade e estabilidade estão em desenvolvimento [3]. Diante disso, a tecnologia de impressão 3D (I3D) surge como uma inovação na área farmacêutica, permitindo produzir medicamentos personalizados, sob demanda, de acordo com a necessidade do paciente. A I3D por extrusão semissólida (ESS) usando hidrogéis é uma opção para desenvolver formulações tópicos e curativos para tratar feridas, incluindo LC [4]. O objetivo deste estudo foi desenvolver hidrogéis obtidos por I3D, incorporando PM, para o tratamento tópico da LC. As formulações de hidrogéis foram produzidas usando goma xantana e gelatina, com e sem PM 10%, e caracterizadas quanto a análise visual, pH e viscosidade. As amostras sem e com PM apresentaram cor amarelo claro, pH de  $6,18 \pm 0,03$  e  $6,02 \pm 0,01$  e viscosidade de 82.000 cP e 140.000 cP, respectivamente. Os protótipos foram impressos com impressora 3D farmacêutica M3DIMAKER™, módulo de ESS, usando os parâmetros: padrão de preenchimento 100% retilíneo, formato de disco (0,3 cm de altura x 3,0 cm de largura x 3,0 cm de comprimento) e velocidade de impressão de 20 mm/s. Durante a extrusão, foi observado que o filamento formado era contínuo, o que contribuiu para diminuição de possíveis falhas na resolução dos impressos. O formato obtido foi arredondado, de acordo com arquivo digital, com peso e tamanho semelhantes entre as réplicas. Os hidrogéis 3D demonstraram resultados promissores para uso como curativo para LC. No entanto, mais estudos, como teor e estabilidade, devem ser realizados para caracterizá-los. Agradecimentos: CAPES, CNPq–PROEPFAR\_II.

**Palavras-chave:** Leishmaniose cutânea; Paromomicina; Impressão 3D; Hidrogéis.

### Referências:

- [1] ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). Leishmaniose. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/leishmaniose#:~:text=A%20leishmaniose%20cut%C3%A2nea%20e%20visceral,de%2052.645%20casos%20por%20ano.>
- [2] SANTANA E.S. et al. Nanotechnology as an alternative to improve the treatment of cutaneous leishmaniasis: A systematic review of the literature. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 75, 103622, 2022.
- [3] MATOS, A.P. et al. A review of current treatments strategies based on paromomycin for leishmaniasis. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 57, 101664, 2020.
- [4] SEOANE-VIAÑO, I. et al. Translating 3D printed pharmaceuticals: From hype to real-world clinical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews* 174, 553–575, 2021.



## Desenvolvimento e caracterização de nanopartículas lipídicas-poliméricas de Itraconazol

Pereira, Luisa Nery da Costa Maia<sup>1</sup>; de Oliveira, Rafael Portugal Rizzo Franco<sup>1</sup>; Ferreira, Patrícia Garcia<sup>1</sup>; de Souza, Acácio Silva<sup>1</sup>; Ferreira, Vitor Francisco<sup>1</sup>; Futuro, Débora Omena<sup>1</sup>.

1) Laboratório de Inovação em Química e Tecnologia Farmacêutica (Lab IQTF), Departamento de Tecnologia Farmacêutica – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal Fluminense, Niterói – RJ

A esporotricose é uma micose subcutânea causada pelo fungo do gênero *Sporothrix* sp., e a infecção ocorre quando o fungo penetra na pele por meio de inoculação traumática decorrente de arranhadura ou mordedura de animais doentes. O itraconazol é o fármaco utilizado no tratamento de primeira linha da esporotricose felina e humana. No entanto, o uso desse antifúngico é limitado por sua baixa solubilidade aquosa, resultando em baixa biodisponibilidade oral. Uma alternativa promissora para a solução deste problema consiste no desenvolvimento de nanopartículas lipídico-poliméricas contendo itraconazol, para a veiculação transdérmica deste fármaco, possibilitando que este alcance a circulação sanguínea. As nanopartículas lipídico-poliméricas (NLP) tem a capacidade de melhora a biocompatibilidade, prevenir a expulsão do fármaco e retardar a liberação do fármaco. As nanopartículas lipídico-poliméricas (NLP) foram preparadas a partir da técnica de homogeneização a quente empregando um homogeneizador de alto cisalhamento (sonicador) e foram caracterizadas quanto à distribuição do tamanho das partículas e índice de polidispersão por espalhamento de luz dinâmico (DLS – Dynamic Light Scattering). Primeiramente foi feito um estudo de solubilidade do ativo em diversos lipídios sólidos e líquidos, onde constatou-se que o itraconazol foi solúvel em triestearato de glicerila (TG) e em soluphor. Para a determinação das porcentagens ideais de ativo e polímero a serem empregadas na formulação, buscou-se determinar em que concentrações de polímero e ativo levaria a uma formulação mais estável com tamanho de partícula e índice de polidispersão menores. Para tanto foram propostas formulações contendo 2% de soluphor, 3% de TG e variando as concentrações de Itraconazol (0,5 e 1,0%) e polímero (0,25 e 0,5%) utilizando dois tipos diferentes de PVA: 56:98 e 20:98. Analisando-se os valores de tamanho de partícula (TP) e índice de polidispersão (PDI) encontrados para as diferentes formulações propostas, observou-se que a formulação contendo 1% ativo e 0,25% de polímero apresentou os melhores índices de TP e PDI. Com base nos resultados obtidos foi possível propor duas formulações contendo 1% de Itraconazol; 2% de Soluphor; 3% de Triestearato de Glicerila; 3% de Kolliphor® HS 15 e 0,25% de polímero (a primeira formulação sendo preparada com PVA 56-98 e a segunda com PVA 20-98).  
AGRADECIMENTOS: FAPERJ, CNPq, CAPES e UFF.

**Palavras-chave:** Nanopartículas lipídico-poliméricas; Itraconazol, Esporotricose, *Sporothrix* sp

### Referências:

- [1] BRASIL. Ministério da Saúde. Esporotricose Humana. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/e/esporotricose-humana>. Acesso em: 30 jul. 2024.
- [2] CAZEDEY, E. C. L.; AZEVEDO, R. C. P.; SILVA, E. F.; ARAÚJO, M. B. Desenvolvimento e validação de metodologia analítica para determinação de itraconazol em produtos farmacêuticos por CLAE. *Quim. Nova*, v. 30, p. 774-776, 2007.
- [3] WAKASKAR, R. R. General overview of lipid-polymer hybrid nanoparticles, dendrimers, micelles, liposomes, spongosomes and cubosomes. *Journal of Drug Targeting*, 26(4), 311-318, 2017.
- [4] MOHANTY, A.; UTHAMAN, S.; PARK, IK. Utilization of Polymer-Lipid Hybrid Nanoparticles for Targeted Anti-Cancer Therapy. *Molecules*, v. 25, art. 4377, 2020.

## Dissolução de nanocristais farmacêuticos: o papel do pH e da saturação

Santos, Milena da Silva<sup>1</sup>; Alexandrino Júnior, Francisco<sup>1</sup>; Rocha, Helvécio Vinicius A.<sup>1</sup>

1) Laboratório de Micro e Nanotecnologia (LMN) - Vice-presidência de Produção e Inovação em Saúde (VPPIS) – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Os estudos de dissolução são essenciais para avaliar a quantidade de fármaco que se dissolve ao longo do tempo, desempenhando um papel crucial no desenvolvimento e no controle de qualidade de medicamentos [1]. Esse processo torna-se particularmente desafiador para fármacos das classes II e IV do Sistema de Classificação Biofarmacêutica, os quais caracterizam-se por possuírem baixa solubilidade aquosa. Nesse contexto, sistemas nanoestruturados, como nanocristais, emergem como uma abordagem promissora para superar essa limitação. Devido ao reduzido tamanho de partícula, esses sistemas aumentam tanto à velocidade quanto a fração máxima de fármaco dissolvida [2,3]. Contudo, embora seja amplamente reconhecido que fatores como pH e concentração do soluto influenciam diretamente a dissolução, os dados atualmente disponíveis na literatura não permitem determinar a magnitude desse efeito, muito menos prever o perfil da dissolução de nanocristais farmacêuticos. Assim, o presente estudo tem como objetivo avaliar a influência do pH e do grau de saturação no perfil de dissolução *in vitro* de nanocristais, utilizando praziquantel (PZQ) como fármaco modelo. Nessa etapa inicial, foi elaborado um delineamento experimental do tipo metodologia de superfície de resposta, e realizados ensaios de solubilidade para o PZQ, em dissolutor, com aparato pá, a 37 °C e 100 rpm, em diferentes valores de pH (1,2; 2,3; 4,9; 7,4 e 8,5). Os resultados demonstraram que a solubilidade do PZQ apresentou uma média de  $1,12 \pm 0,18$  mg/mL, independente do pH, com exceção do pH 4,9 que apresentou indícios de instabilidade no meio. Além disso, os perfis de solubilidade foram adequadamente descritos por um modelo cinético de primeira ordem ( $R^2 > 0,99$ ), permitindo prever a solubilidade ao longo do tempo. Assim, a abordagem matemática proposta neste estudo se apresenta como uma ferramenta promissora na predição do perfil de dissolução de fármacos, assim como de seus nanocristais.

**Palavras-chave:** Solubilidade, dissolução, nanocristais, saturação, pH.

### Referências:

- [1] HEIMBACH, T.; et al. Dissolution and Translational Modeling Strategies Toward Establishing an In Vitro-In Vivo Link-a Workshop Summary Report. *American Association of Pharmaceutical Scientists Journal*, 21, p. 29, Feb 2019.
- [2] CHE, J.; et al. Eudragit L100-coated nintedanib nanocrystals improve oral bioavailability by reducing drug particle size and maintaining drug supersaturation. *International Journal of Pharmaceutics*, 658, p. 124-196, Jun 2024.
- [3] WANG, Y.; et al. Stability of nanosuspensions in drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 172, p. 1126–1141, Dec 2013.

## Eficiência de encapsulação do galato de metila em carreadores lipídicos nanoestruturados

Lúcio, Amanda Tomé<sup>1,4</sup>; Tavares, Yasmin Lutz O.<sup>1</sup>; Vaucher, Arianne Cunha dos Santos<sup>1,2</sup>; Mazzei, José Luis<sup>3</sup>; Ramos, Mônica Freiman de Souza<sup>1</sup>

1) Laboratório P&D Farmacotécnico e Sistemas Micro-nanoestruturados, Faculdade de Farmácia, CCS, UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2) Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano, IMA, UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

3) Instituto de Tecnologia em Fármacos, Farmanguinhos, Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

4) Instituto Federal do Rio de Janeiro (IFRJ)

O galato de metila (GM) é um composto fenólico e encontrado em diversas espécies do reino vegetal [1,2]. O GM demonstrou atividade na artrite reumatoide, pois inibiu a inflamação e o edema articular em camundongos (DE50 7 mg/kg), inibindo também o influxo de neutrófilos e a produção de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , CXCL-1/KC, PGE2 e LTB4 [3,4]. Frente a estes resultados foram desenvolvidos carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN) para veicular o GM em uma forma farmacêutica oral. Os CLN foram obtidos pela técnica de microemulsão à quente contendo 0,1% de GM. Uma das etapas no desenvolvimento destes sistemas é a eficiência de encapsulação (EE). Assim, o objetivo deste estudo foi determinar a EE de GM nos CLN. Para a quantificação do GM nos CLN, inicialmente os CLN foram ultrafiltrados (400  $\mu$ L, 5.800 x g, 10 min) em dispositivos Amicon ultra 10 kDa. Alíquotas de 100  $\mu$ L dos ultrafiltrados foram diluídas até 5 mL em metanol e filtradas (PTFE 0,2  $\mu$ m). As análises foram conduzidas em cromatógrafo Nexera XR (Shimadzu) com detector de fotodiodos (270 nm), coluna Supelcosil LC-18 (4,6 x 150 mm x 5  $\mu$ m) e pré-coluna Supelcosil LC-18 (2 cm). Para a análise foi utilizado um sistema gradiente de eluição (metanol/tampão fosfato de potássio 50 mM (1:9, pH 3,3) até metanol/água (98:2) com programação de 45 min a 25 °C, fluxo de 0,6 mL/min e injeção de 20 de  $\mu$ L. O GM foi detectado em 9,66  $\pm$  0,01 min e neste tempo de retenção não houve interação com os componentes da formulação. Os resultados apresentaram uma excelente repetibilidade da integração (CV  $\leq$  3%) demonstrando a eficiência do método no doseamento do GM nos CLN. No entanto, a análise dos CLN após 24h de preparo demonstrou que somente 13% de GM permanecia no interior dos CLN e 87% estava na parte externa do nanosistema. Após 14 dias de preparo 100% de GM estava na parte externa. Esses resultados indicaram que o CLN desenvolvido não foi capaz de reter o GM no interior do nanosistema. Acredita-se que o tamanho molecular e sua parcial solubilidade em água podem ter favorecido o GM a se deslocar para a parte externa do CLN. Esta hipótese é suportada por resultados anteriores obtidos pelo grupo que obteve uma excelente EE (> 99%) para este mesmo CLN contendo um extrato rico triterpenos de alto peso molecular e insolúveis em água [5]. Novos nanosistemas estão sendo desenvolvidos para a veiculação do GM. PIBIC-CNPq, PR2-UFRJ.

**Palavras-chave:** sistema nanoencapsulado; carreador lipídico; galato de metila; eficiência de encapsulação; cromatografia líquida de alta eficiência.

### Referências:

[1] Avila-Roman, J. et al. Phenolic compounds and biological rhythms: Who takes the lead? Trends Food Sci. Technol. v. 113, p. 77–85, 2021.

[2] Dias, C.N. et al. Methyl gallate: Selective antileishmanial activity correlates with host-cell directed effects, Chem. Biol. Interact., v. 320, p. 109026, 2020.

[3] Corrêa, L. B. et al. Nanoparticle conjugated with aptamer anti-MUC1/Y for inflammatory arthritis. Coll. Surf. B-Biointerf., 211:112280, 2022.

[4] Correa, L. B. et al. Anti-inflammatory effect of methyl gallate on experimental arthritis: inhibition of neutrophil recruitment, production of inflammatory mediators, and activation of macrophages. J. Nat. Prod., 6(79):1554-1566, 2016.

[5] Vaucher, A.C.S. Desenvolvimento e avaliação da atividade cicatrizante de sistemas nanoestruturados contendo triterpenos obtidos de *Malus domestica* Borkh. Dissertação-Ciências Farmacêuticas-UFRJ, 2017.

## **Estudo de bases poliméricas para preparo de hidrogéis contendo paromomicina visando o tratamento tópico da leishmaniose cutânea**

Da Silva, Beatriz Andrade<sup>1,2</sup>; Ortiz, Beatriz Hecht<sup>1</sup>; Kelly, Luiz Augusto Deodoro<sup>1</sup>; Matos, Ana Paula dos Santos<sup>1</sup>; Viçosa, Alessandra Lifstitch<sup>1</sup>

1) Laboratório de Farmacotécnica Experimental (LabFE), Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, RJ, Brasil;

2) Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil

Leishmaniose é uma doença tropical negligenciada, causada por parasitas do gênero *Leishmania*. Apresenta-se clinicamente como Leishmaniose cutânea (LC), muco-cutânea e visceral. A LC é a forma mais comum da doença e caracterizada pelo aparecimento de lesões ulcerativas, arredondadas no local da picada do inseto vetor. O tratamento de primeira escolha é administração intramuscular, intravenosa ou intralesional de antimonial pentavalentes, que causa graves efeitos adversos [1]. Paromomicina (PM) é um antibiótico aminoglicosídeo que apresenta efeito leishmanicida pertencente a classe biofarmacêutica III (baixa permeabilidade e alta solubilidade). Devido aos efeitos adversos dos fármacos usados para LC e das dificuldades de adesão do tratamento atual, estudos buscando novas vias de administração como a tópica representam uma estratégia interessante [1,2]. Os hidrogéis são uma opção de formulação tópica para tratar LC, pois são biodegradáveis, biocompatíveis, absorvem água e são muito usados para tratar feridas [3]. O objetivo deste estudo foi avaliar bases poliméricas para desenvolver hidrogéis contendo PM, visando o tratamento tópico da LC. Foram preparados hidrogéis usando: Alginato de sódio (ALG) 4% [4], Hidroxietilcelulose (HEC) 5% [5], Carboximetilcelulose (CMC) 4%, e Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) 20% [6] com e sem PM 10%. As formulações de ALG e CMC foram preparadas com dispersão dos polímeros e PM em água à temperatura ambiente. Já os hidrogéis de HEC e HPMC foram preparados sob aquecimento, com posterior adição de PM. As formulações foram mantidas sob agitação mecânica até dispersão completa dos polímeros e caracterizadas visualmente em relação à aparente viscosidade, cor e pH. Foi observado que todas as bases poliméricas testadas foram incompatíveis com PM, sendo incapazes de formar hidrogel. Nas formulações contendo HEC e CMC foi observada sinérese. As formulações com ALG e HPMC apresentaram um aspecto com grumos e separação de fases na presença de PM. Todas as formulações apresentaram coloração amarelo-claro. Essas incompatibilidades refletem o desafio farmacotécnico relacionado à incorporação de PM em bases poliméricas clássicas. Dadas as circunstâncias atuais do tratamento da LC, são necessários mais estudos com outras bases poliméricas visando a compatibilidade dos polímeros com PM para o desenvolvimento de uma formulação de uso tópico. Agradecimentos: Fiocruz, CNPq – PROEPFAR\_II e Merck.

**Palavras-chave:** leishmaniose cutânea, paromomicina, hidrogel, polímeros.

### **Referências:**

- [1] MATOS, A.P.S. et al. A review of current treatments strategies based on paromomycin for leishmaniasis. *J Drug Deliv Sci Tecv.* 57, p. 101664, 2020.
- [2] DAVIDSON, R. N. et al. Paromomycin. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* v. 103, n. 7, p. 653-660, 2009.
- [3] AHMED, E. M. Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review. *J. Adv. Res.* v. 6, p. 105-121, 2015.
- [4] MOREIRA FILHO, R. N. F. et al. Papain immobilized on alginate membrane for wound dressing application. *Colloids Surf. B Biointerfaces* v. 194, p. 111-222, 2020
- [5] GONÇALVES, G. S. et al. Activity of a paromomycin hydrophilic formulation for topical treatment of infections by *Leishmania (Leishmania) amazonensis* and *Leishmania (Viannia) braziliensis*. *Acta Trop* v. 93, n. 2, p. 161-167, 2005.
- [6] ROWE, R.C; SHESKEY, P. J; QUINN, M. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Pharmaceutical Press, 6 ed., London, 2009.

## **Formulação cosmética contendo minoxidil e óleo de alecrim para o tratamento da queda capilar**

Oliveira, Ana C. J<sup>1</sup>; Lorca, Bárbara S.S.<sup>1</sup>; De Campos, Vânia E. B<sup>1</sup>.

1) Departamento de Farmácia, Faculdade de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade do Estado do Rio de Janeiro - Campus Zona Oeste (UERJ-ZO).

A alopecia androgenética é causada pelo aumento da enzima 5-alfa-redutase, que converte testosterona em diidrotestosterona (DHT), que induz a degeneração dos folículos pilosos. A sensibilidade excessiva ao DHT e/ou aumento desse hormônio também contribuem para essa queda [1,2,3]. O uso tópico do minoxidil é indicado no tratamento de queda capilar das mais variadas origens, tendo sua eficácia comprovada em até 60% dos casos [4]. Em suas apresentações comerciais estão incorporadas altas concentrações de álcool que conferem eventos indesejados. O objetivo do trabalho foi desenvolver e caracterizar uma base para o minoxidil, mantendo segurança, eficácia e qualidade, além de sensorial agradável. Foram realizados levantamentos bibliográficos (PubMed, Google Acadêmico e SciELO) para verificação de óleos essenciais ou vegetais que promovessem o crescimento capilar. A avaliação da solubilidade do minoxidil, em diferentes óleos, foi realizada na concentração de 5% (p/p) e a observação visual avaliou a homogeneidade e a transparência das dispersões. Também foram utilizados tensoativos não-iônicos ou misturas destes, para determinar valores do Equilíbrio Hidrófilo-Lipófilo (EHL) mais próximos ao dos óleos selecionados. Até o presente momento o minoxidil apresentou melhor solubilidade em propilenoglicol verde. A literatura apresenta resultados positivos deste óleo em tratamentos para o crescimento capilar. No ensaio de EHL, utilizando óleo essencial de alecrim e tensoativos não-iônicos, o valor de EHL 11 representou melhor homogeneidade e compatibilidade entre os componentes da formulação. Para estabelecer a melhor proporção entre os componentes da formulação será utilizada a técnica do Diagrama Ternário de Fases (DTF). Os resultados obtidos até o momento apontam para uma formulação cosmética promissora para tratamento de alopecia, contendo o minoxidil e o óleo de alecrim em sua composição. Espera-se que essa nova formulação apresente os critérios de segurança, qualidade, eficácia e sustentabilidade.

**Palavras-chave:** minoxidil, óleos essenciais, queda de cabelos, crescimento capilar

### **Referências:**

- [1] Macedo, C. L. A.; et al. Androgenetic alopecia (New capillary protocol in androgenic alopecia). *Research, Society and Development*, [S. l.], v. 9, n. 9, p. e989997457, 2020.
- [2] Adil, A; Godwin, M. The effectiveness of treatments for androgenetic alopecia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 77, p.136–141, 2017.
- [3] Ntshingila, S, et al. Androgenetic alopecia: An update. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v, 13, p150-158, 2023.
- [4] Brasil. Farmacopeia Brasileira. Resolução da diretoria colegiada- RDC nº 17, de 16 de abril de 2010, v 1, n 5ª Ed. Brasília, 2010.

## **Impressão 3D de medicamentos: Desenvolvimento de formulação pediátrica antirretroviral dose fixa combinada de lamivudina, zidovudina e nevirapina.**

Ramos, Rodrigo Fonseca da Silva<sup>1</sup>; Correa, Beatriz Borges<sup>1</sup>; Moreira, Amanda de Oliveira Esteves<sup>1</sup>; Viçosa, Alessandra Lifstich<sup>1</sup>; Costa, Jorge Carlos Santos da<sup>2</sup>.

1) Laboratório de Farmacotécnica Experimental, Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2) Vice-Presidência de Produção e Inovação em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Medicamentos obtidos por impressão 3D tem potencial como solução para resolver muitos problemas encontrados com os medicamentos convencionais e obter impressos personalizados de acordo a necessidade do paciente [1]. No Brasil, de acordo com o boletim epidemiológico HIV/AIDS 2020 do Ministério da Saúde, foram identificados em crianças até 14 anos, 6.293 óbitos tendo a aids como a causa básica, no período de 1980 a junho de 2020 [2]. No mundo, estima-se que mais de 5 milhões de crianças morrem antes dos 5 anos de idade, pois os medicamentos ofertados são inadequados ao tratamento prescrito, não são palatáveis e levam a baixa adesão e efetividade [3]. O objetivo do trabalho é desenvolver um medicamento oral protótipo de dose fixa combinada contendo lamivudina, zidovudina e nevirapina para pacientes pediátricos utilizando a tecnologia de impressão 3D. A metodologia utilizada se baseia em uma formulação semissólida contendo os 3 insumos farmacêuticos ativos (IFAs) pela técnica de gelificação dos hidrocolóides carragena e gelatina, com a dosagem de cada fármaco baseada no protocolo do Ministério da Saúde para pacientes com idade entre 14 dias e 3 anos [4]. Essa formulação foi envasada em seringa e extrusada na impressora farmacêutica 3D, M3DIMAKER®, com bico de 1,2 mm para formação da pastilha gomosa. Esta foi avaliada por suas características físico-mecânicas como aspecto, peso e dimensões e físico-químicas, como teor dos IFAs. Os resultados encontrados indicam que o produto impresso apresentou formato e dimensões adequadas, coerente com o modelo virtual, e peso conforme definido no desenvolvimento. Os resultados preliminares de teor para lamivudina e zidovudina apresentaram valores superiores ao limite especificado. As análises para nevirapina ainda estão em andamento. Uma avaliação do processo de fabricação foi realizada com base nos resultados encontrados e foi identificada a necessidade de maior controle da taxa de evaporação da água, de forma a garantir que o teor dos IFAs corresponda ao especificado. Dessa forma, melhorias no processo e ensaios físico-químicos complementares devem ser realizados de forma a obter o impresso de acordo com os requisitos de qualidade definidos.

**Palavras-chave:** Impressão 3D; AIDS; Medicamento Pediátrico.

### **Referências:**

[1] Krueger et al. 3D printing: potential clinical applications for personalised solid dose medications. *The Medical Journal of Australia*, volume 216, 07/02/2022. Acesso em: 15/06/2023. Disponível em: <https://doi.org/10.5694/mja2.51381>

[2] BRASIL. Boletim epidemiológico – HIV/Aids 2020. Ministério da Saúde, dez. 2020. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-hiv-aids-2020>.

[3] WORLD HEALTH ORGANIZATION AND UNITAID. Innovative delivery systems for paediatric medicines: technology landscape. Geneva, 2020. Disponível em: <https://unitaid.org/assets/Innovative-deliverysystems-for-paediatric-medicines-technology-landscape.pdf>.

[4] BRASIL. Protocolo clínico e diretrizes terapêutica para manejo da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes. Ministério da Saúde, Brasília – DF, 2018. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/ptbr/pub/2017/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-criancas-e>.

## Influência de distintos quimiotipos de *Lippia alba* na estabilização de nanoemulsões

Flexa, Bruna Nascimento; Fernandes, Caio Pinho.

1) Mestrado em Ciências Farmacêuticas - Universidade Federal do Amapá

*Lippia alba* (Mill.) N.E.Br., popularmente conhecida como erva-cidreira e pertencente à família Verbenaceae, é amplamente distribuída pelo Brasil. A espécie é notável pela variabilidade química de seu óleo essencial. A análise desse óleo é crucial, pois seus constituintes influenciam suas propriedades físico-químicas. Nanoestruturas, como nanoemulsões (NEs), surgem como alternativas eficazes para otimizar essas características, melhorando o desempenho do óleo essencial (OE) [1]. Investigar como a composição química dos quimiotipos citral (QCI) e carvona (QCA) de *L. alba* influencia a formação e estabilização de nanoemulsões. Os OEs foram extraídos pela técnica de hidrodestilação em aparato do tipo Clevenger e caracterizados por CG-EM e CG-DIC. NEs dos QCI e QCA foram produzidas com baixo aporte de energia, utilizando glicerina e água deionizada. As NEs foram avaliadas macroscopicamente e a análise de distribuição de tamanho de gotículas foi realizada por espalhamento dinâmico da luz em um equipamento Zetasizer Malvern NanoZS [2]. Os OEs dos distintos quimiotipos de *L. alba* tiveram em torno de 91% de suas composições químicas determinadas. O QCI teve a predominância de geranial e neral e o QCA teve a predominância de carvona, seguido do 1,8-cineol e limoneno. As análises macroscópicas mostraram que os sistemas contendo glicerina apresentaram característica iridescente. As NEs preparadas com QCI e QCA foram consideradas semelhantes, sendo observada uma ligeira maior transparência para o QCA após adição em água dos sistemas dispersos formados com glicerina [3]. A transparência da NE QCA facilitou a análise direta, enquanto a NE QCI precisou de diluição. A análise da amostra concentrada do QCA indicou aumento de gotícula em torno de 160%, enquanto a análise da amostra diluída apresentou aumento de gotícula em torno de 65%. A NE QCI apresentou aumento de gotícula em torno de 20% após 24h. Embora uma menor tendência ao aumento do tamanho de gotícula tenha sido observada para o QCI, o seu tamanho de gotícula foi 2,4 x maior no dia 0 e 1,7 x maior no dia 1 quando comparado a QCA [4]. A composição do quimiotipo influencia a formação e a estabilidade das nanoemulsões, com componentes de baixa solubilidade ajudando a prevenir fenômenos de instabilidade. A metodologia proposta se mostrou simples, de baixo custo e de fácil reprodutibilidade.

**Palavras-chave:** Carvona, citral, monoterpenos, nanoemulsificação, óleo essencial.

### Referências:

- [1] SALIMENA, F. R. G.; CARDOSO, P. H. *Lippia* in Flora e Funga do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB15171>. Acesso em: 20 abr. 2022.
- [2] RAO, J.; McCLEMENTS, D. J. Impact of lemon oil composition on formation and stability of model food and beverage emulsions. *Food chemistry*, v. 134, n. 2, p. 749-757, 2012.
- [3] SABERI, A. H.; FANG, Y.; McCLEMENTS, D. J. Effect of glycerol on formation, stability, and properties of vitamin-E enriched nanoemulsions produced using spontaneous emulsification. *Journal of colloid and interface science*, v. 411, p. 105-113, 2013.
- [4] DUARTE, J. L. et al. Self-nano-emulsification of chamomile essential oil: A novel approach for a high value phytochemical. *Colloid and Interface Science Communications*, v. 34, p.100225, 2020.

## Nanoemulsões à base de monoterpenos: influência da estrutura química no comportamento coloidal

Ferreira, Mikaela Amaral<sup>1,2</sup>; Machado, Francisco Paiva<sup>2</sup>; Fernandes, Caio Pinho<sup>1,2</sup>

1) Laboratório de Nanobiotecnologia Fitofarmacêutica – Universidade Federal do Amapá. Rod. Josmar Chaves Pinto, km 02 Jardim Marco Zero, Macapá - AP, Brasil.

2) Laboratório de Tecnologia de Produtos Naturais, Faculdade de Farmácia – Universidade Federal Fluminense. R. Dr. Mario Vianna, 523 - Santa Rosa, Niterói - RJ, Brasil.

Quimicamente, óleos essenciais (OEs) são misturas complexas de substâncias orgânicas voláteis e lipofílicas de baixo peso molecular originadas pelo metabolismo secundário das plantas [1]. Dentre os principais constituintes de OEs pode-se destacar os monoterpenos, que apresentam variadas estruturas [2]. Devido suas propriedades, os monoterpenos são vastamente utilizados pelas indústrias alimentícia e cosmética, demonstrando potencial para o desenvolvimento de produtos inovadores. Contudo, a baixa solubilidade em água intrínseca, torna difícil sua incorporação em meios aquosos. Investigar a geração e estabilização de nanoemulsões (NEs) a base dos seguintes monoterpenos: citronelal, citral e citronelol. Foram empregados diferentes tensoativos não iônicos: polisorbato 85 (P85), polisorbato 20 (P20) e polissorbato 80 (P80). O método de nanoemulsificação por baixo aporte de energia consistiu na adição de água deionizada sobre uma mistura (1:1) de tensoativo:monoterpeno. A distribuição do tamanho de gotículas foi obtida por espalhamento dinâmico de luz. Elevados tamanhos de gotícula (TG) e índice de polidispersão (IP) (>0,500) foram observados com o tensoativo mais lipofílico (EHL P85 = 11). Apesar do P20 (EHL = 16,7) ter promovido a redução de TG e IP, gotículas com tamanhos >200 nm e ampla distribuição foram observados para citral e citronelol, que apresentam maior solubilidade em água. Já os sistemas preparados com P80 (EHL = 15) apresentaram melhor performance, destacando-se a nanoemulsão (NE) de citronelal (<100nm). O EHL dos tensoativos foi um fator determinante para obtenção e estabilização dos sistemas, sendo mais eficaz o de EHL intermediário (P80), uma vez que NEs O/A são preferencialmente revestidas por tensoativos mais hidrofílicos [3,4]. As melhores características e estabilidade da NE com citronelal+P80 podem ser explicadas pelo tensoativo e pela menor solubilidade em água desse monoterpeno, comparado aos demais, fatores que associados podem reduzir a maturação de Ostwald [4,5]. Este trabalho agrega conhecimentos acerca da influência de parâmetros físico-químicos da fase orgânica e de diferentes tensoativos no comportamento coloidal de nanoemulsões O/A à base de monoterpenos, por uma metodologia de baixo aporte de energia. Agradecimentos: Laboratório de Nanobiotecnologia Fitofarmacêutica, UNIFAP, CNPQ, e ao meu orientador.

**Palavras-chave:** coloide, monoterpenos, produtos naturais

### Referências:

- [1] SADGROVE, N. J.; PADILLA-GONZÁLEZ, G. F.; PHUMTHUM, M. Fundamental chemistry of essential oils and volatile organic compounds, methods of analysis and authentication. *Plants*, v. 11, n. 6, p. 789, 2022.
- [2] MAURYA, A. et al. Essential oils and their application in food safety. *Front. in Sustain. Food Syst.*, v. 5, p. 653420, 2021.
- [3] MCCLEMENTS, D. J.; GUMUS, C. E. Natural emulsifiers—Biosurfactants, phospholipids, biopolymers, and colloidal particles: Molecular and physicochemical basis of functional performance. *Advances in Colloid and interface Science*, v. 234, p. 3-26, 2016.
- [4] TADROS, T. et al. Formation and stability of nano-emulsions. *Advances in colloid and interface science*, v. 108, p. 303-318, 2004.
- [5] RAO, J.; MCCLEMENTS, D. J. Impact of lemon oil composition on formation and stability of model food and beverage emulsions. *Food chemistry*, v. 134, n. 2, p. 749-757, 2012.



## Nanoemulsões contendo agentes antifúngicos e fotossensibilizantes para o tratamento de infecções fúngicas cutâneas

Silva, Gabriela Lopes Gama e; Almeida, Bruna Coelho de; Martins, Isabella da Costa; Ricci-Júnior, Eduardo

1) Faculdade de Farmácia – Universidade Federal do Rio de Janeiro

A terapia fotodinâmica (PDT) é uma forma de combater diversos tipos de doenças que acometem a pele e as mucosas. Os desafios da PDT estão relacionados com problemas de solubilidade dos fotossensibilizantes e entrega sítio-específica que impede seu uso pela via intravenosa [1,2]. Uma forma de contornar os problemas de solubilidade dos agentes fotossensibilizantes é através da sua encapsulação em nanossistemas, como as nanoemulsões (NE). Neste trabalho, optou-se por utilizar nanoemulsões de óleo de cravo contendo tensoativo não iônico, um agente antifúngico (AF) e o fotossensibilizante ftalocianina de zinco (ZnPc). Foram realizados os ensaios de produção, determinação de tamanho de partícula e índice de polidispersividade (PDI), estabilidade a longo prazo, teor e liberação *in vitro* de ZnPc. O tamanho médio das NE ZnPc, NE ZnPc + AF 0.5% e NE ZnPc + AF 0.25% ficou em  $35,99 \pm 2,3$  nm,  $36,32 \pm 4,4$  nm e  $37,52 \pm 2,8$  nm, respectivamente. O PDI das NE ZnPc, NE ZnPc + AF 0.5% e NE ZnPc + AF 0.25% ficou em  $0,2 \pm 0,03$ ,  $0,257 \pm 0,035$  e  $0,196 \pm 0,031$ , respectivamente. Os ensaios de estabilidade demonstraram que, ao longo de seis meses, todas as nanoemulsões se mantiveram estáveis em 25°C e 5°C sem apresentar separação de fases ou mudanças macroscópicas. O armazenamento em 40°C foi realizado até o quinto mês, onde se observou gelificação da formulação, alterações de cor e precipitação de ZnPc. Isso pode ter acontecido devido à evaporação da água presente na fase aquosa, devido à degradação do fotossensibilizante com o passar do tempo ou devido à própria natureza termodinamicamente instável das nanoemulsões [3]. O teor de ZnPc nas nanoemulsões foi de  $10,946 \pm 1,146$  µg/mL,  $13,34 \pm 1,95$  µg/mL e  $14,8 \pm 1,53$  µg/mL para NE ZnPc, NE ZnPc + AF 0.5% e NE ZnPc + AF 0.25%, o que equivale a uma encapsulação de 54,73%, 66,7% e 73,9%, respectivamente. Ao longo de 21 horas, foi liberado 66,25% de ZnPc da formulação NE ZnPc + AF 0.5% e 32,26% da formulação NE ZnPc, onde possivelmente houve interações entre AF e ZnPc que favoreceram sua liberação para o meio receptor. Dessa forma, conclui-se que as nanoemulsões contendo AF e ZnPc obtiveram um tamanho nanométrico com boa estabilidade e eficiência de encapsulação, além de terem mantido uma liberação sustentada e sem picos por 21 horas. Futuramente, serão realizados ensaios em células fúngicas. Agradecimentos: CNPq, CAPES, FAPERJ.

**Palavras-chave:** Nanoemulsões; terapia fotodinâmica; infecções; nanotecnologia.

### Referências:

[1] L.M. Moreira, F.V. Dos Santos, J.P. Lyon, M. Maftoum-Costa, C. Pacheco-Soares, N. Soares Da Silva, Photodynamic therapy: Porphyrins and phthalocyanines as photosensitizers, *Aust. J. Chem.* 61, 741–754, 2008.

[2] A.G. Niculescu, A.M. Grumezescu, Photodynamic therapy—an up-to-date review, *Appl. Sci.* 11, 1–18, 2021.

[3] McClements, D. Nanoemulsions versus microemulsions: terminology, differences, and similarities. *Soft Matter*, 8 (6), 1719-1729, 2012.

## **Nanoestruturamento de iodoquinol como estratégia terapêutica para o tratamento da esporotricose**

Souza, Gabriel<sup>1</sup>; Ferreira, Patricia<sup>1</sup>; Ferreira, Vitor<sup>1</sup>; Futuro, Débora<sup>1</sup>.

1) Laboratório de Inovação em Química e Tecnologia Farmacêutica (LabiQTF), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil.

A esporotricose humana é uma micose subcutânea causada pelo fungo do gênero *Sporothrix*, transmitido principalmente por contato com a pele ou mucosa, através de traumas, arranhaduras ou mordeduras de animais, especialmente gatos. O tratamento atual é limitado a poucas opções de antifúngicos, como o itraconazol (fármaco padrão). O iodoquinol, originalmente utilizado no tratamento de amebíase, demonstrou excelente atividade antifúngica *in vitro*, com eficácia comparável ao itraconazol. No entanto, sua baixa solubilidade e absorção gastrointestinal limitada (aproximadamente 10%) tornam necessárias novas estratégias tecnológicas. Assim, o objetivo principal deste trabalho é desenvolver carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN) contendo iodoquinol, visando melhorar sua solubilidade e aumentar a absorção gastrointestinal. Os CLN foram desenvolvidos utilizando a técnica de ultrassom de ponteira e caracterizados por espalhamento dinâmico de luz (DLS), permitindo a análise do tamanho médio de partículas e do índice de polidispersão. Os CLN obtidos possuem 0,5% de iodoquinol com tamanho médio de partícula de 209,4 nm e índice de polidispersão (IPD) de 0,36. Fármacos com baixa solubilidade aquosa, como o iodoquinol, podem ser encapsulados em uma matriz lipídica, que facilita sua dissolução em fluidos biológicos. O ambiente lipídico dos nanocarreadores mimetiza a natureza das membranas biológicas, permitindo uma melhor interação e dispersão do fármaco. As nanopartículas, por sua pequena dimensão, são capazes de aumentar a superfície de contato entre o fármaco e os fluidos intestinais, facilitando a absorção por difusão passiva e outros mecanismos. O baixo IPD significa que as partículas são relativamente homogêneas, resultando em uma distribuição de tamanho estreita. Isso é desejável para muitas aplicações, pois garante maior consistência e previsibilidade no comportamento e desempenho das nanopartículas. Dessa forma, os CLN contendo iodoquinol se mostraram uma alternativa promissora, sendo necessária a avaliação da absorção intestinal em células Caco-2, etapa prevista para a continuidade deste trabalho. Agradecimentos à FAPERJ, CNPq, UFF e Fiocruz pelo apoio concedido e pela oportunidade de apresentar este trabalho.

**Palavras-chave:** esporotricose, iodoquinol, carreadores lipídicos nanoestruturados

### **Referências:**

[1] XAVIER M.O.; POESTER, V.R.; TRÁPAGA, M.R.; STEVENS, D.A. *Sporothrix brasiliensis*: Epidemiology, Therapy, and Recent Developments. *Journal of Fungi*, v. 9, n. 9, p. 921, 2023.

## Tecnologia de Impressão 3D no tratamento da Infecção Latente por Tuberculose em crianças

Moreira, Amanda de Oliveira Esteves<sup>1</sup>; Neta, Lêda Maria Santana Azevedo<sup>2</sup>; Pietroluongo, Márcia<sup>2</sup>; Matos, Ana Paula dos Santos<sup>2</sup>; Kelly, Luiz Augusto<sup>2</sup>; Guimarães, André da Silva<sup>3</sup>; Nele, Marcio<sup>3</sup>; de Lima, Rafael Coelho<sup>3</sup>; Maniglia Bianca Chierigato<sup>4</sup>; Santos, Carollyne Maragoni<sup>5</sup>; Fai, Ana Elizabeth Cavalcante<sup>5</sup>; Cabral, Lucio Mendes<sup>1</sup>; Viçosa, Alessandra Lifitsch<sup>2</sup>.

1) Laboratório de Tecnologia Industrial Farmacêutica (LabTIF), UFRJ, Brasil.

2) Laboratório de Farmacotécnica Experimental, FIOCRUZ, Farmanguinhos, Brasil.

3) Faculdade de Química, UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

4) Instituto de Química de São Carlos (IQSC), USP São Carlos, Brasil.

5) Laboratório Multidisciplinar de Práticas Sustentáveis (LAMPS), UERJ, Brasil.

A erradicação da tuberculose como problema de saúde pública tem como foco a redução da incidência e mortalidade da TB até o ano 2035 [1]. Entre os principais desafios está o tratamento da infecção latente por tuberculose (ILTB), especialmente entre crianças menores de 5 anos. Formulações de doses e sabores adequados para crianças não estão disponíveis no Brasil, o que dificulta o tratamento da ILTB [2]. Além disso, os casos anuais de ILTB não atingem as quantidades mínimas exigidas para a produção tradicional de medicamentos, resultando em excesso de produção e desperdício. A impressão 3D (I3D) promete revolucionar a prototipagem de medicamentos pediátricos, personalizando o tratamento, melhorando o sabor e reduzindo desperdícios. Este trabalho utiliza a isoniazida (INH) como fármaco modelo e a aplicação da tecnologia I3D por extrusão semissólida (ESS) para gerar pastilhas gomosas personalizadas [3]. O objetivo é desenvolver um medicamento palatável contendo INH utilizando a I3D/ESS a fim de melhorar o tratamento da ILTB pediátrica. As pastilhas gomosas foram preparadas contendo 50 mg/g de INH, edulcorantes e polímeros (gelatina e goma carragena). O bulk teve seu perfil reológico caracterizado utilizando curva de fluxo, rampa de temperatura e teste de recuperação para prever o desempenho durante a impressão das pastilhas. A I3D foi executada utilizando a impressora farmacêutica com módulo de ESS Medimaker®. As pastilhas produzidas foram caracterizadas por análises de aparência física, controle de massa, análise do perfil de textura (TPA), atividade de água (aw), teor e perfil de dissolução. O bulk apresentou características pseudoplásticas e tixotrópicas dependentes de temperatura na análise reológica, sendo adequado para I3D a  $70^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ . Durante a I3D a extrusão do material fundido foi contínua e gerou pastilhas fiéis ao modelo virtual, com reprodutibilidade de peso e tamanho entre unidades. O peso médio foi de  $0,994 \pm 0,05$  g. O TPA apresentou  $2,4 \pm 0,62$  N de F Max (n=23). O teor de INH foi de 103,4 % e a dissolução foi maior que 80 % em 30 minutos. A aw teve média de  $0,76 \pm 0,04$  após 35 dias (n=9). As pastilhas estavam de acordo com os padrões da farmacopeia brasileira [4] e perfil preliminar adequado de reprodutibilidade e estabilidade. As pastilhas gomosas geradas possuem bom desempenho, entretanto, são necessários mais testes de caracterização como a palatabilidade e estabilidade acelerada para tornar-se seguro na prática clínica.

**Palavras-chave:** Tuberculose Latente, Formulações pediátricas, Impressão 3D, Extrusão semissólida, Pastilha gomosa.

### Referências:

[1] BRASIL. MS. Brasil Livre da Tuberculose. Brasília 2021. Disponível em: [www.saude.gov.br/tuberculose](http://www.saude.gov.br/tuberculose).

[2] BRASIL. MS. Doses Fixas Pediátricas - comprimidos dispersíveis para tratamento da tuberculose em crianças menores de 10 anos. Brasília, 2019. Disponível em: [http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Relatorios/2019/RELATORIO\\_RH-E-RHZ\\_DOSE-FIXA-COMBINADA\\_TB-474\\_2009\\_FINAL.pdf](http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Relatorios/2019/RELATORIO_RH-E-RHZ_DOSE-FIXA-COMBINADA_TB-474_2009_FINAL.pdf).

[3] SEOANE-VIAÑO, I. et al. Semi-solid extrusion 3D printing in drug delivery and biomedicine: personalised solutions for healthcare challenges. J Of C R, v. 332, p. 367-389, abr. 2021.

[4] BRASIL. ANVISA. Farmacopeia Brasileira. v. 2. Brasília, 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira>

## Uso de impressão 3D como alternativa para melhorar a adesão ao tratamento com Oseltamivir em crianças: uma revisão integrativa

Silva, Patrícia Oliveira<sup>1,2</sup>; Neta, Lêda Maria Santana Azevedo<sup>1,3</sup>; Moreira, Amanda de Oliveira Esteves<sup>1,4</sup>; Matos, Ana Paula dos Santos<sup>1</sup>; Pietrolungo, Márcia<sup>1</sup>; Viçosa, Alessandra Lifitsch<sup>1</sup>.

1) Laboratório de Farmacotécnica Experimental, Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2) Curso de Farmácia, Centro Integrado de Ciências da Saúde, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, Brasil.

3) Faculdade de Farmácia, Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil.

4) Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

O Oseltamivir (OSR) é um antiviral utilizado no tratamento e prevenção de infecções por influenza A e B. Embora não substitua a vacinação, é eficaz e seguro para adultos e crianças [1]. Em pacientes pediátricos, há desafios como ajuste de dose, adesão ao tratamento e aceitação do sabor [2]. A impressão 3D (I3D) de formulações é uma alternativa atraente para formas farmacêuticas tradicionais, devido à possibilidade de mascaramento do sabor, administração sem água, formatos diversos e usabilidade em crianças de 2 anos ou mais [3,4]. O objetivo deste estudo foi conduzir uma revisão integrativa da literatura, buscando técnicas e metodologias inovadoras sobre I3D associado ao medicamento OSR. Para a busca, foi feita uma tabela no Excel onde foram dispostos os dados das pesquisas realizadas nas bases de dados Web of Science, Pubmed e Scopus, usando os seguintes conjuntos de palavras-chave: "Chewable printlets"; "chewable" AND "3D"; "chewable" AND "3D printer"; " Oseltamivir" AND "treatment" IN "Brazil" FOR "children"; "Oseltamivir" AND "formulation" FOR "children". Para as palavras-chave "chewable" AND "Formulation" e "Oseltamivir " AND "stability" foram utilizados somente Web of Science e Pubmed, pois forneceram quantidade suficiente de artigos relevantes para leitura. A pesquisa foi realizada utilizando filtro de 10 anos nas bases de dados, com exceção da palavra-chave "chewable" AND "Formulation" o qual foi necessário afinar a busca para 5 anos. Foram selecionados 363 artigos para leitura do resumo. Para a exclusão, foram utilizados os seguintes critérios: duplicatas, artigos de revisão, capítulos de livro, diretrizes e artigos fora do tema proposto. Restaram 35 artigos para leitura integral. Essa revisão não encontrou resultados sobre I3D ou formulações de gomas contendo OSR. No entanto, os artigos revisados ressaltam a necessidade de desenvolver novas formas farmacêuticas do OSR, buscando melhorar a adesão ao tratamento em crianças e idosos. A técnica de I3D baseada em extrusão semissólida pode ser uma alternativa promissora para a produção de medicamentos personalizados, oferecendo dosagens específicas e diferentes formas farmacêuticas, o que favorece significativamente a adesão ao tratamento, principalmente em pacientes pediátricos. Entretanto, apesar de seu potencial promissor, essa tecnologia ainda é recente e disruptiva, com um vasto campo de pesquisa a ser explorado, especialmente, em relação ao OSR. Agradecimentos: FAPERJ, Fiocruz.

**Palavras-chave:** Impressão 3D, Oseltamivir, personalização de medicamentos, tratamento pediátrico.

### Referências:

- [1] HASSON, K. J. Innovated formulation of oseltamivir powder for suspension with stability study after reconstitution using a developed ion-pair reversed phase high-performance liquid chromatography method. *Journal of advanced pharmaceutical technology & research*, v. 13, n. 3, p. 177–181, 2022.
- [2] JANUSKAITE, P. et al. I spy with my little eye: A pediatric visual preferences survey of 3D printed tablets. *Pharmaceutics*, v. 12, n. 11, p. 1100, 2020.
- [3] KEAN, E. A.; ADELEKE, O. A. A child-friendly anti-infective gummy formulation: Design, physicochemical, micromechanical, and taste sensory evaluation. *Drug delivery and translational research*, v. 14, n. 5, p. 1319–1337, 2024
- [4] ZHU, C. et al. Semisolid extrusion 3D printing of propranolol hydrochloride gummy chewable tablets: An innovative approach to prepare personalized medicine for pediatrics. *AAPS PharmSciTech*, v. 23, n. 5, 2022.

## Uso de polímeros para o preparo de microagulhas de dissolução: uma revisão de escopo

de Matos, Carlos Alexandre Maciel<sup>1</sup>; dos Santos, Amanda Novaes<sup>1</sup>; de Freitas, Zaida Maria Faria<sup>2</sup>; Matos, Ana Paula dos Santos<sup>1</sup>; Viçosa, Alessandra Lifitsch<sup>1</sup>

1) Laboratório de Farmacotécnica Experimental, Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2) Laboratório de Desenvolvimento Galênico, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

O uso de microagulhas em diversas áreas como a dermatologia e cosmética é uma inovação que tem como vantagens aumentar a adesão ao tratamento e a alta capacidade de contornar a barreira cutânea, permitindo que a pele seja tanto a via de administração, quanto o local de ação, sem ação sistêmica do ativo quando utilizados tamanhos de agulha de 50 a 1500  $\mu\text{m}$  [1,2]. Essa tecnologia pode ser fabricada a partir da utilização de polímeros biodegradáveis que incorporam ativos em uma matriz polimérica solúvel, pois a liberação do mesmo é dependente da degradação deste na pele, possibilitando a liberação do ativo no fluido intersticial em apenas uma etapa de administração, caracterizando as microagulhas de dissolução (MADs) [3,4]. Este presente trabalho de revisão teve como objetivo mapear as evidências científicas sobre a fabricação e utilização das MADs para o tratamento de doenças, lesões ou manifestações cutâneas. Esta revisão de escopo foi realizada seguindo as etapas de seleção dos estudos incluídos de acordo com o Preferred Reporting Items for Scoping Reviews [5]. A seguinte pergunta foi utilizada para guiar a pesquisa “Como são fabricadas e utilizadas as MADs para a administração de fármacos em afecções cutâneas?”. As bases de dados utilizadas nessa revisão são: MEDLINE (pubmed), Web of Science, Scopus, Embase e Google Acadêmico (Literatura cinzenta), sem restrição de ano e idioma até maio de 2024. A busca nas bases de dados e registros recuperou um total de 504 artigos. Após remoção das duplicatas e artigos fora dos critérios de inclusão, um total de 44 estudos foram incluídos nesta revisão de escopo. A partir dos dados obtidos, notou-se a presença majoritária dos seguintes polímeros: ácido hialurônico, polivinilpirrolidona, álcool polivinílico e carboximetilcelulose, sendo esses polímeros capazes de conferir propriedades mecânicas adequadas para a administração cutânea, destacando a viscoelasticidade ajustável, alta biocompatibilidade e baixa imunogenicidade do ácido hialurônico [2]. Além disso, a técnica de micromoldagem foi majoritariamente utilizada pelos estudos, empregando moldes de elastômero composto de silicone e polidimetilsiloxano. Esta revisão permitiu a análise das principais metodologias e materiais utilizados para a preparação das MADs, assim como a avaliação da eficácia dos sistemas desenvolvidos, podendo auxiliar na condução de pesquisas primárias futuras. AGRADECIMENTOS: Fiocruz.

**Palavras-chave:** Revisão de escopo; Microagulhas de dissolução; Polímeros biodegradáveis; Administração cutânea

### Referências:

- [1] DAWUD, H; AMMAR, AA. Rapidly Dissolving Microneedles for the Delivery of Steroid-Loaded Nanoparticles Intended for the Treatment of Inflammatory Skin Diseases. *Pharmaceutics*, v. 15, n. 2, p. 526-541, 2023.
- [2] CHI, Y. et al. The effects of molecular weight of hyaluronic acid on transdermal delivery efficiencies of dissolving microneedles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 168, 2022.
- [3] AL-JAPAIRAI, K. et al. Current trends in polymer microneedle for transdermal drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 587, 2020.
- [4] SARTAWI, Z; BLACKSHIELDS, C; FAISAL, W. Dissolving microneedles: Applications and growing therapeutic potential. *Journal of Controlled Release*, v. 348, p. 186-205, 2022.
- [5] TRICCO, AC, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med*, v. 169, p. 467–473, 2018.

## **Utilização de microagulhas obtidas por impressão 3D para o tratamento de feridas tópicas: uma revisão integrativa da literatura**

Santos, Amanda Novaes dos<sup>1,2</sup>; Ortiz, Beatriz Hecht<sup>2</sup>; Freitas, Zaida Maria Faria de<sup>3</sup>; Matos, Carlos Alexandre Maciel de<sup>2,3</sup>; Matos, Ana Paula dos Santos<sup>2</sup>; Viçosa, Alessandra Lifitsich<sup>2</sup>.

1) Faculdade de Farmácia, Universidade Federal Fluminense

2) Laboratório de Farmacotécnica Experimental, Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

3) Laboratório de desenvolvimento galênico (Ladeg), Departamento de Fármacos e medicamentos, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro

A impressão 3D é uma nova tecnologia que vem sendo estudada na área de medicamentos com uma forma de personalização de tratamento, liberação modificada de fármacos e ajustes de dose [1]. Uma das formas farmacêuticas que vem sendo estudadas utilizando essa tecnologia são as microagulhas. As microagulhas apresentam como vantagens ser de fácil aplicação, pouco invasiva e pode promover uma liberação prolongada de fármacos no local de aplicação [2]. Estudos tem avaliado a performance de microagulhas para tratamento antimicrobiano de feridas, proliferação de células endoteliais e tratamento de feridas crônicas e queimaduras [3]. Baseado neste cenário, o objetivo deste trabalho consistiu em realizar uma busca integrativa da literatura em diferentes bases de dados sobre o uso de microagulhas 3D de resina para o tratamento de feridas tópicas. A busca foi realizada nas bases de dados Pub Med, Scopus e Web of Science, usando as seguintes palavras-chave: “3D printing” AND “microneedles” AND “skin treatment” AND “wound treatment” dos artigos publicados até 31 de julho de 2024. Foram adotados como critérios de exclusão duplicatas, resumos de congressos, capítulos de livros e artigos de revisão. Como critérios de inclusão foram selecionados artigos envolvendo o preparo de microagulhas de resina por impressão 3D visando utilização tópica para tratamento de feridas. A aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foi realizada utilizando a ferramenta de inteligência artificial Rayyan [4]. Foram encontrados 917 artigos no total e após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 9 artigos para o andamento do trabalho. Informações sobre diferentes formulações, tipos de resina empregadas, técnicas de impressão 3D, e propriedades mecânicas e estruturais das microagulhas após impressas foram coletadas dos artigos. Foi observado que a técnica de impressão 3D mais descrita foi a estereolitografia que possibilita a impressão de diversas geometrias e com alta precisão [1]. A resina mais utilizada foi do tipo acrílica fotopolimérica para tratamento dentário e conhecida como “class I” [5]. Apesar de ainda ser pouco estudado, foi predominante o uso de microagulhas para tratamento de infecções cutâneas, empregando a moldagem oca, que facilita a incorporação da formulação. Com isso, a impressão 3D de microagulhas se apresenta como uma alternativa interessante e promissora para o tratamento de feridas tópicas. Agradecimentos: Fiocruz, CNPq – PROEPFAR\_II, FAPERJ.

**Palavras-chave:** impressão 3D; microagulhas; feridas tópicas e revisão integrativa

### **Referências:**

[1] UDDIN, M. J. et al. 3D printed microneedles for anticancer therapy of skin tumours. *Materials Science & Engineering C*, v. 107, 2020.

[2] Ren, Y. et al. Customized flexible hollow microneedles for psoriasis treatment with reduced-dose drug. *Bioengineering Translational Medicine*, v. 8, 2023.

[3] Farias, C. et al. Three-Dimensional (3D) Printed Microneedles for Microencapsulated Cell Extrusion. *Bioengineering*, 2018.

[4] Mourad Ouzzani, Hossam Hammady, Zbys Fedorowicz, and Ahmed Elmagarmid. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews *Systematic Reviews*, 2016.

[5] Economidou, S. N. et al. A novel 3D printed hollow microneedle microelectromechanical system for controlled, personalized transdermal drug delivery. *Additive Manufacturing*, v. 38, 2021.

## **EIXO TEMÁTICO – CONTROLE E GARANTIA DA QUALIDADE**

## **A importância da Qualificação de Equipamentos: Um Estudo de Caso na Realocação de Equipamentos Produtivos**

Costa, Andressa de Oliveira<sup>1</sup>; dos Santos, Valquiria Kopke<sup>2</sup>

1) Centro de Ciências da Saúde (CCS), Faculdade de Farmácia – UFRJ.

2) Laboratório de Química Farmacêutica da Aeronáutica - LAQFA.

Para atender a sua demanda produtiva o Laboratório Químico e Farmacêutico da Aeronáutica (LAQFA) precisou realocar os equipamentos de produção para uma nova área fabril. Essa movimentação pode ocasionar a geração de riscos como: danos físicos e falhas na instalação. Para mitigá-los, foi realizada uma avaliação de riscos detalhada e requalificação dos equipamentos, para assegurar que as operações estão dentro dos parâmetros exigidos e em conformidade com as regulamentações [1]. As Boas Práticas de Fabricação (BPF) desempenham um papel central ao estabelecer diretrizes para a qualificação de equipamentos e instalações e para a validação de processos e sistemas [2]. A Instrução Normativa IN nº 138/2022 da ANVISA preconiza que a requalificação seja realizada sempre que ocorrerem mudanças significativas, como a realocação [3]. Este trabalho aborda a importância da qualificação de equipamentos nas etapas de Instalação (QI), Operação (QO) e Desempenho (QD). Avaliar os riscos da realocação dos equipamentos produtivos e realizar as qualificações de Instalação e Operação dos mesmos. Os equipamentos realocados foram: compressora, misturador em V, envelopadora e granulador. Foi realizada uma avaliação de riscos com a ferramenta FMEA a fim de verificar os riscos potenciais e traçar estratégias para mitigá-los através da qualificação. A QI foi feita seguindo um roteiro de teste predefinido realizando verificações das especificações funcionais e do sistema elétrico, além de testes de segurança e ergonomia. A QO incluiu verificações de alarmes, intertravamento, velocidade de operação, proteção e segurança. A finalidade desses testes é garantir que o sistema opere dentro dos parâmetros estabelecidos e sob condições extremas. Os testes realizados durante a QI e a QO obtiveram resultados satisfatórios, e não foram observados desvios. A QI foi concluída após a verificação de todos os itens, confirmando que a instalação dos equipamentos realocados estava adequada e não oferecia riscos para o seu funcionamento. A QO assegurou que os sistemas e equipamentos funcionassem conforme o projeto após a mudança de local de instalação. Os potenciais riscos identificados na realocação de equipamentos foram mitigados através da realização do QI e do QO, conferindo assim segurança para o processo produtivo. A QD será realizada concorrente a produção.

**Palavras-chave:** Qualificação de Instalação, Qualificação de Operação, Avaliação de Riscos, Boas Práticas de Fabricação, Equipamentos.

### **Referências:**

[1] BRASIL, Ministério da Saúde Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Guia nº 62/2023 – versão 1 ANVISA de 19 de julho de 2023 - Guia de Gerenciamento de Riscos da Qualidade, publicada no Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, dia 19 de julho de 2023.

[2] BRASIL, Ministério da Saúde Agência Nacional de Vigilância Sanitária, RDC no 658 ANVISA de 30 de março de 2022 - Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, publicada no Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, dia 30 de março de 2022.

[3] BRASIL, Ministério da Saúde Agência Nacional de Vigilância Sanitária, IN no 138 ANVISA de 30 de março de 2022 - Boas Práticas de Fabricação de Qualificação e Validação, publicada no Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, dia 30 de março de 2022.



## Abordagem AQBD para otimização de método analítico em HPLC-CAD através do estudo de uma formulação semissólida contendo sulfato de paromicina

Furtado, Maria Eduarda Correia<sup>1</sup>; Gonçalves, Mariana Silva<sup>1</sup>; Santos, Monique Silva<sup>1</sup>; de Sousa, Flávia Furtado Mendonça<sup>1</sup>; Camargo, Wilson<sup>1</sup>; Mendes, Thamara de Carvalho<sup>1</sup>; Nascimento, Diogo Dibo<sup>1</sup>; Prado, Livia Deris<sup>1</sup>; de Oliveira, Camila Areias<sup>1</sup>

1) Laboratório de Desenvolvimento e Validação Analítica – CDT – Instituto de Tecnologia em Fármacos, Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

A paromomicina, um aminoglicosídeo usado o tratamento de leishmaniose tegumentar, apresenta desafios na análise quantitativa devido à ausência de grupos cromóforos [1]. Monografias frequentemente descrevem ensaios microbianos que não atendem aos critérios exigidos por agências reguladoras [2]. Assim, desenvolver um método analítico para quantificar a paromomicina é essencial, e a cromatografia líquida com detector de aerossol carregado (HPLC-CAD) é uma opção viável [3]. A abordagem de Qualidade Analítica por Design (AQbD), combinada com a incerteza de medição (IM), assegura um método HPLC-CAD confiável, avaliando sua viabilidade para controle de qualidade [4]. Este estudo visa otimizar um método analítico pré-existente para paromomicina e estabelecer sua IM. O estudo foi iniciado com a definição do perfil analítico alvo (ATP), determinando metas para sensibilidade, seletividade, precisão e exatidão. Com o ATP estabelecido, foi realizada uma fase prospectiva, na qual a IM do método existente foi estimada através dos valores de precisão e exatidão e a tecnologia para a otimização do método foi selecionada. Então, uma análise de risco foi conduzida para identificar respostas críticas para alcançar um desempenho adequado do método, e os parâmetros de procedimento analítico que podem afetá-lo foram representados por um mapa mental e uma matriz de risco, englobando todas as variáveis relacionadas a um método analítico. O ATP foi definido tendo como objetivo dosar o teor de paromomicina e suas impurezas no medicamento, para análise de liberação e estabilidade. A estimativa da IM mostrou que a incerteza obtida estava acima do valor alvo estabelecido, e com maior impacto da precisão nos resultados em comparação com a exatidão. Essas divergências demonstram a necessidade de otimização do método, portanto, a aplicação do AQbD foi iniciada. Foi observada a necessidade de troca de coluna cromatográfica devido ao sangramento apresentado pela fase estacionária previamente utilizada, que prejudicava a sensibilidade do método. Na análise de risco, foram selecionados alguns parâmetros que serão avaliados em um Design de Experimentos de triagem através de uma matriz de Plackett-Burman para testar quais variáveis afetam os resultados analíticos. Os resultados permitirão a construção de uma região de design operável do método que, juntamente com a avaliação da incerteza, irão as limitações da tecnologia analítica e sua melhor implementação na indústria farmacêutica.

**Palavras-chave:** ciclo de vida analítico; analytical quality by design; incerteza de medição; charged aerosol detector; leishmaniose tegumentar.

### Referências:

- [1] Soto, J., et al. (2018). Topical 15% Paromomycin-Aquaphilic for Bolivian Leishmania braziliensis Cutaneous Leishmaniasis: A Randomized, Placebo-controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases*, 68(5), 844–849.
- [2] Almeling, S., Ilko, D., & Holzgrabe, U. (2012). Charged aerosol detection in pharmaceutical analysis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 69, 50–63.
- [3] Schilling, K., Holzgrabe, U. (2020). Recent applications of the Charged Aerosol Detector for liquid chromatography in drug quality control. *Journal of Chromatography A*, 1619, 460911.
- [4] Moreira, C. S., Lourenço, F. R. (2020). Development and optimization of a stability-indicating chromatographic method for verapamil hydrochloride and its impurities in tablets using an analytical quality by design (AQbD) approach. *Microchemical Journal*, 154, 104610.

## **Certificação de Fornecedores: Qualidade Assegurada e Amadurecimento de Parcerias.**

Carrara, Carolina Beatriz<sup>1</sup>; Oliveira, Bruna Rodrigues<sup>1</sup>; Alves, Clara Ribeiro<sup>2</sup>; Domingos, Kesia dos Santos Ferreira<sup>1</sup>; Viter, Juliana Drumond<sup>2</sup>; Gambarra, Maraísa Martinha<sup>2</sup>.

1) Programa de Residência em Tecnologias Aplicadas à Indústria Farmacêutica - Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2) Vice-Diretoria de Gestão da Qualidade, Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Observando o cenário da indústria farmacêutica no Brasil, a luz das Boas Práticas de Fabricação (BPF), a qualificação de Fornecedores de matéria prima (MP) é um dos processos críticos, onde o status de Certificado é o superior e o mais desejado. A certificação é sinônimo de confiança e entre os parceiros, que vem acompanhada de benefícios, como qualidade assegurada e otimização de processos de análise da MP. Para isso, alguns pré-requisitos são exigidos [1,2]. Projeto de pesquisa do Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos que visa acompanhar o processo de certificação de fornecedores de um Laboratório Farmacêutico Oficial (LFO) com base na regulamentação sanitária vigente, identificando potenciais benefícios. A elaboração deste trabalho se deu em três etapas: 1. Leitura e análise crítica dos procedimentos de qualificação, avaliação de desempenho e certificação dos fornecedores. 2. Levantamento do histórico de qualificação de fornecedores certificados. 3. Avaliação dos ganhos alcançados pelo programa de certificação de fornecedores. Neste estudo de caso, conforme o fabricante alcançava os requisitos para certificação, por meio de avaliação periódica de um relatório de monitoramento de fornecedor (RMF) e, por estar de acordo com as disposições da RDC 658/2022, lhe foi atribuído a graduação de certificado, o que traz ganhos significativos para as rotinas industriais do LFO. Dentre elas, a redução do tempo de análise, onde não é mais necessário a realização de todos os testes físico-químicos, apenas o de identificação. No levantamento histórico realizado, já foram certificados 5 fornecedores, contemplando 9 matérias-primas do catálogo de materiais utilizados. Além disso, pôde-se ainda amadurecer a parceria entre as partes, aumentando o nível de confiança fornecedor-LFO. A redução de testes de qualidade acarreta economia não só de tempo, mas também de recursos. Os fornecedores certificados continuarão a ser monitorados, mas em intervalos mais espaçados. Atingir esse nível indica amadurecimento de parcerias e qualidade assegurada para o fornecimento célere de medicamentos à população.

**Palavras-chave:** qualificação de fornecedores, certificação de boas práticas de fabricação, qualidade assegurada.

### **Referências:**

[1] (BRASIL, RDC nº 658, de 30 de março de 2022. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União. Brasília, DF, 2022). Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-658-de-30-de-marco-de-2022-389846242>. Acesso em: 14 de agosto, 2024.

[2] (ZHANG, M.; HU, H.; ZHAO, X. Developing product recall capability through supply chain quality management. International Journal of Production Economics, v. 229, p. 107795, nov. 2020.

## **Desenvolvimento da Estratégia de Controle Baseada no *Analytical Quality by Design* para Método Cromatográfico de Determinação de Ritonavir e suas Impurezas**

Sousa, Flavia Furtado de Mendonça<sup>1</sup>; Nascimento, Diogo Dibo<sup>1</sup>; Oliveira, Camila Areias<sup>1</sup>; Prado, Livia Deris<sup>1</sup>

1) Laboratório de Desenvolvimento e Validação Analítica - Farmanginhos/ FIOCRUZ.

O Analytical Quality by Design (AQbD) é uma abordagem de desenvolvimento analítico que permite identificar e mensurar riscos associados um método analítico. Sua aplicação possibilita o desenvolvimento de métodos robustos e confiáveis, ao controlar os fatores críticos que podem afetar a qualidade dos resultados, garantindo maior segurança e consistência nos processos analíticos [1]. O objetivo deste trabalho foi propor uma estratégia de controle para monitorar, controlar e indicar ações corretivas em um método cromatográfico, utilizando ferramentas específicas de análise de riscos, visando reduzir a variabilidade dos resultados ao longo do seu ciclo de vida. Um método cromatográfico foi desenvolvido e validado usando AQbD, começando pela definição do perfil analítico alvo e a avaliação de riscos. O Design of Experiments (DoE) foi aplicado para triagem e otimização das condições analíticas, utilizando os delineamentos Plackett-Burman e composto central rotacional [2]. Os riscos foram mitigados e uma estratégia de controle foi estabelecida, embasada na avaliação de riscos e na ferramenta Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle (HACCP) [3]. Com o uso do diagrama de Ishikawa e brainstorming, foram identificados oito fatores críticos no método analítico. Após a triagem, concluiu-se que o volume de injeção, temperatura, pH e a vazão da fase móvel não apresentaram efeito estatisticamente relevante nas respostas críticas ( $p > 0,05$ ). A taxa de gradiente da fase móvel e a concentração do tampão foram otimizadas, estabelecendo a MODR (região ótima de operação). A validação analítica comprovou linearidade, precisão e exatidão adequadas, além de fornecer a incerteza analítica. As condições de adequação dos is tem a foram determinadas e uma planilha HACCP foi elaborada como uma estratégia de controle, identificando cada risco associado ao método, com ações corretivas e monitoramento ao longo do ciclo de vida. O uso do AQbD proporcionou um conhecimento profundo do método analítico. A aplicação de ferramentas adequadas de análise de riscos permitiu a criação de uma estratégia de controle eficaz, capaz de monitorar e controlar os pontos críticos do procedimento, viabilizando intervenções proativas que asseguram o funcionamento consistente do método, minimizando variabilidades nos resultados e aumentando a confiabilidade, além de reduzir riscos regulatórios e sanitários. Agradecimento: À FINEP.

**Palavras-chave:** AQBD, Estratégia de Controle, Ciclo de Vida do Método Analítico.

### **Referências:**

- [1] MOREIRA, S.; LOURENÇO, F. R. Development and optimization of a stability-indicating chromatographic method for verapamil hydrochloride and its impurities in tablets using an analytical quality by design (AQbD) approach. *Microchemical Journal*, v. 154, n. November 2019, p. 104610, 2020.
- [2] RODRIGUES, M. I.; IEMMA, A. F. *Planejamento de Experimentos e Otimização de Processos*. 2a. ed. Campinas: [2009].
- [3] KHARUB, M. Integrating the HACCP and SPC for hazard control and process improvement: a case of pharmaceutical industry. *International Journal of Pharmaceutical and Healthcare Marketing*, v. 14, n. 4, p. 561–586, 2020.

## **Desenvolvimento de método analítico por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas para determinação de nitrosaminas em produtos contendo rifampicina**

Gomes, Ana Carolina Rodrigues Moreira<sup>1,2</sup>; Fujimori, Sérgio Kazumasa; Sousa<sup>1</sup>, Flávia Furtado de Mendonça<sup>1</sup>; Oliveira, Camila Areias<sup>1</sup>; Nascimento, Diogo Dibo<sup>1</sup>; Mendes, Thamara de Carvalho<sup>1</sup>; Prado, Livia Deris<sup>1</sup>.

1) Laboratório de Desenvolvimento e Validação Analítica, Coordenação de Desenvolvimento Tecnológico, Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2) Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

As nitrosaminas são compostos com propriedades mutagênicas e genotóxicas, potencialmente carcinogênicas e classificadas como pertencentes ao grupo de preocupação pelo guia ICH M7. Essas impurezas podem estar presentes em matérias-primas utilizadas na produção de medicamentos, como no insumo farmacêutico ativo (IFA). Desde 2018, as contaminações em medicamentos levaram o recolhimento de produtos do mercado, levando a ANVISA a elaborar diretrizes para mitigar os riscos de nitrosaminas em produtos farmacêuticos, exigindo dos fabricantes avaliação de risco, testes confirmatórios e controle dessas substâncias. Estudos relatam a presença da nitrosamina 1-metil-4- nitrosopiperazina (MNP) em medicamentos contendo o IFA rifampicina, um antibiótico essencial para o tratamento da tuberculose. Entretanto, a rifampicina continuou sendo comercializada devido à sua importância no tratamento da doença. Em 2023, a Agência Europeia de Medicamentos estabeleceu a ingestão diária aceitável da MNP em 400 ng/dia. Portanto, visando garantir a segurança e qualidade farmacêutica, o objetivo do trabalho foi desenvolver e validar um método analítico avaliando a seletividade, linearidade, exatidão, precisão, robutez e limite de quantificação segundo a RDC nº 166 de 2017, para detectar a MNP no IFA e em produtos contendo rifampicina. Foi empregada a cromatografia líquida acoplada a um espectrômetro de massas, utilizando o analisador de massas triplo quadrupolo (LC-MS/MS-QqQ) e ionização por eletrospray (ESI). Primeiramente, foram realizadas buscas na literatura científica e em sites de agência de saúde, para definir um método analítico base. O método desenvolvido apresentou curva de calibração que variou entre 1,5-300 ng/mL (ppb), a fase móvel foi composta por tampão formiato de amônia 1 mM pH 9,0 (A) e por metanol (B), que eluiu por gradiente. Na validação, foram realizados testes de recuperação de MNP em quatro níveis de concentração, testes de precisão através da repetibilidade e da precisão intermediária, testes de robutez por meio da avaliação do preparo da amostra, da coluna (duas colunas semelhantes) e da estabilidade das soluções.

**Palavras-chave:** Nitrosaminas; 1-metil-4- nitrosopiperazina; Rifampicina; LC-MS/MS; Método analítico; Validação.

### **Referências:**

[1] AGLIO, et al. N-nitrosaminas em medicamentos: um problema atual, uma realidade antiga. *Química Nova*, v. 45, n. 8, p. 959-976, 2022.

[2] EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). The European Medicines Agency (EMA) has assessed the risk of nitrosamine formation or presence during the manufacture of human medicines and has provided guidance to marketing authorization holders to avoid the presence of nitrosamine impurities. 2020.

[3] AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Brasil. Resolução da diretoria colegiada - RDC nº 677, de 28 de abril de 2022. Dispõe sobre avaliação de risco e controle de nitrosaminas potencialmente carcinogênicas em Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA) e medicamentos de uso humano. Publicada no Diário Oficial da União nº 83, de 4 de maio de 2022.

## **Desenvolvimento de método de dissolução para comprimidos em dose fixa combinada de isoniazida com rifampicina por *Analytical Quality by Design***

dos Santos, Monique Silva<sup>1</sup>; Lopes, Ivone de Jesus do Nascimento<sup>1</sup>; do Nascimento, Diogo Dibo<sup>1</sup>; de Oliveira, Camila Areias<sup>1</sup>; Prado, Livia Deris<sup>1</sup>.

1) Laboratório de Desenvolvimento e Validação Analítica, Coordenação de Desenvolvimento Tecnológico – Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

A dissolução de insumos farmacêuticos ativos (IFA) de um medicamento é um atributo crítico de qualidade e o teste de dissolução pode discriminar variações no material ou no processo de fabricação que impactam o desempenho do medicamento. Nesse contexto, é necessário o desenvolvimento de um método de dissolução, que convencionalmente envolve a variação de parâmetros do método, um de cada vez, como rotação, aparato, entre outros. O Analytical Quality by Design (AQbD) oferece uma abordagem sistemática, baseada na avaliação de risco, para estudar o impacto dos parâmetros do método de dissolução e suas interações na percentagem de dissolução. Assim, são exploradas várias etapas, tais como a definição de um perfil analítico alvo (ATP) e o emprego do Design of Experiments (DoE), sendo que o DoE permite o estabelecimento de uma região de trabalho ótima e segura para o método, conhecida como Method Operable Design Region (MODR)[1,2]. O objetivo deste trabalho foi apresentar de forma inovadora o desenvolvimento de um método de dissolução para comprimidos dispersíveis de dose fixa combinada de isoniazida (INH) e rifampicina (RMP). Metodologia: a partir da construção de um ATP considerando as características de desempenho tanto para a etapa de dissolução como para a etapa de quantificação. Os alvos relativos à seletividade, incerteza de medição e faixa de trabalho foram definidos no ATP [3,4]. Na fase prospectiva, a solubilidade e a estabilidade da solução foram determinadas em diferentes meios [5]. Além disso, observou-se preliminarmente o entupimento do aparato cesta durante o teste, o que levou a sua exclusão do desenvolvimento posterior. Foram também avaliadas a seletividade e a linearidade dos métodos de quantificação para cada IFA. A definição dos atributos e parâmetros do método foram efetuadas através da avaliação do risco, com o volume médio, o pH e a rotação investigados através de DoE. Resultados: O tampão fosfato pH 6,8 assegurou que as condições de dissolução foram cumpridas e que ambos os IFAs demonstravam uma boa estabilidade. As análises de superfície de resposta demonstraram que a dissolução da INH foi influenciada pela velocidade de rotação, enquanto a RMP foi predominantemente afetada pelo pH e pela velocidade de rotação. Discussão: o método desenvolvido permitiu a flexibilidade das condições a partir do MODR. Conclusões: Assegura-se o poder discriminativo do método para INH e RMP, garantindo a qualidade e eficácia do medicamento.

**Palavras-chave:** AQbD, Dissolução, MODR.

### **Referências:**

- [1] VERCH, T. et al. Analytical Quality by Design, Life Cycle Management, and Method Control. The AAPS Journal, [s.l.], v. 24, n. 34, 2022.
- [2] USP-NF1220. Analytical procedure life cycle. 2023
- [3] ICH Harmonised Tripartite Guideline. ICH Q2(R2): Validation of Analytical Procedures, 2022.
- [4] EURACHEM / CITAC. EURACHEM / CITAC Guide: Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement –3 ed, 2012.
- [5] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de Dissolução Aplicável a Medicamentos Genéricos, Novos e Similares, nº 14/2018 – versão 2, 2021.

## Diferenciação de espécies de *Bacillus licheniformis* e *Bacillus paralicheniformis* isoladas de uma indústria farmacêutica a partir do sequenciamento do gene rpoB

Dacio, Maria Luiza Souza Galvão<sup>1</sup>; Ferreira, Maria Giovanna de Araujo<sup>1</sup>; Caldeira, Nathália Gonçalves Santos<sup>2</sup>; Valadão, Talita Bernardo<sup>1</sup>; da Costa, Luciana Veloso<sup>1</sup>

1) Laboratório de Controle Microbiológico, Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2) Laboratório de Microbiologia de Alimentos e Saneantes, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde – INCQS, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Rígidas normas devem ser seguidas para reduzir os riscos de contaminação microbiana nas indústrias farmacêuticas. Para isso, microrganismos isolados destes locais devem ser corretamente identificados, para que haja controle da contaminação<sup>1</sup>. As espécies do gênero *Bacillus*, que são comumente isoladas destas áreas, são capazes de produzir esporos, o que dificulta a sua eliminação pelos processos de desinfecção. Além disso, algumas espécies apresentam muitas semelhanças genéticas e fenotípicas, o que dificulta a sua identificação<sup>2</sup>. Portanto, este estudo tem como objetivo diferenciar espécies de *Bacillus* isoladas em uma indústria farmacêutica, utilizando uma abordagem polifásica. Para isso, duas linhagens que foram isoladas de amostras de monitoramento ambiental do ar e de uma solução intermediária de processo, foram submetidas a análise bioquímica por VITEK®2, análise proteômica por espectrometria de massas (MS) MALDI-TOF com o uso do MALDI Biotyper® (Bruker) e sequenciamento dos genes 16S rRNA e rpoB. A partir dos dados dos sequenciamentos, foram elaboradas árvores filogenéticas contendo as sequências de cada uma das linhagens e das cepas tipo mais próximas. A linhagem B2455/21 foi identificada como *Bacillus licheniformis* por VITEK®2 e por MALDI-TOF MS, embora com baixa confiança com esta última metodologia. A linhagem B401/22 não foi identificada por ambas as metodologias. Já a análise do gene 16S rRNA identificou as duas linhagens somente ao nível de gênero, fornecendo cerca de 10 possibilidades de espécies (= 98,7% de identidade). No entanto, após a análise do gene rpoB e avaliação das árvores filogenéticas, as linhagens puderam ser identificadas até o nível de espécie: *Bacillus licheniformis* (B2455/21) e *Bacillus paralicheniformis* (B401/22). Pode-se concluir que o sequenciamento do gene rpoB foi mais preciso para a identificação de linhagens de *Bacillus* até o nível de espécie. No entanto, métodos genotípicos são laboriosos e de alto custo para a utilização em laboratórios de controle microbiológico, logo, a inclusão dos espectros gerados pela análise proteômica destas linhagens na base de dados do MALDI-TOF MS poder ser uma ferramenta importante para a identificação rápida e barata de futuras linhagens dessas espécies, o que é de suma importância para a indústria farmacêutica. Agradecimentos ao apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro e ao Instituto de Tecnologia.

**Palavras-chave:** Gene rpoB; *Bacillus licheniformis*; *Bacillus paralicheniformis*; Identificação Microbiana; Controle de Qualidade

### Referências:

[1] CALDEIRA, N. G. S. et al. Characterization by MALDI-TOF MS and 16S rRNA Gene Sequencing of Aerobic Endospore-Forming Bacteria Isolated from Pharmaceutical Facility in Rio de Janeiro, Brazil. *Microorganisms*, v. 12, n. 4, p. 724–724, 3 abr. 2024.

[2] COSTA, L. V. et al. Assessment of VITEK® 2, MALDI-TOF MS and full gene 16S rRNA sequencing for aerobic endospore-forming bacteria isolated from a pharmaceutical facility. *Journal of Microbiological Methods*, v. 194, p. 106419–106419, 1 mar. 2022.

## **Farmacovigilância ativa: estratégias para implementação na perspectiva de um laboratório farmacêutico oficial**

Vieira, Rebeca de Santana<sup>1</sup>; Martins, Carla Renata Pontes<sup>2</sup>; Carrara, Carolina Beatriz<sup>1</sup>; Domingos, Késia dos Santos Ferreira<sup>1</sup>; Silva, Camila Souza Carvalho<sup>1</sup>; Gambarra, Maraisa Martinha<sup>2</sup>.

1) Programa de Residência Multiprofissional de Tecnologias Aplicadas à Indústria Farmacêutica- Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2) Vice-Diretoria de Gestão da Qualidade, Instituto de Tecnologia em Fármacos- Farmanguinhos, Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

O monitoramento da segurança de um medicamento após o lançamento no mercado corresponde à fase IV do desenvolvimento. A obtenção de dados na fase de pós-comercialização contribui para a detecção precoce de Eventos Adversos a Medicamentos (EAMs), e de igual forma, para que os achados sejam comunicados de forma oportuna e subsidiem tomada de decisão por parte das agências regulatórias. A farmacovigilância (FGV) ativa se caracteriza como um processo contínuo que busca determinar o número de suspeitas de RAM [1]. O presente trabalho visa elaborar uma estratégia para implementação de Farmacovigilância ativa em um Laboratório Farmacêutico Oficial (LFO). A elaboração deste trabalho se deu em três etapas, a saber, a) Levantamento bibliográfico sobre FVG ativa; b) Mapeamento do público-alvo da FVG de um LFO; c) Elaboração de estratégia de implementação da FVG ativa em um LFO. A legislação sanitária pertinente, por meio da RDC 406/2020, traz o conceito de FVG ativa ao estabelecer que a tratativa dos EAMs notificados ao detentor do registro se dê por diferentes fontes. A normativa supracitada, além de regulamentar as ações de FGV no contexto dos produtores, dispõe sobre a obrigatoriedade da notificação de EAMs [2]. A FVG ativa é uma importante ferramenta no monitoramento de EAMs, correspondendo a 72,8% [3] dos registros de FVG em um estudo conduzido em uma unidade hospitalar. Outros estudos suportam esse achado. Nesse contexto, a implementação de um programa de FGV ativa em um LFO está em consonância com o compromisso de assegurar o uso seguro de medicamentos. Logo, como resultados esperados deste trabalho, está a construção de uma estratégia de aplicação da FVG ativa, contemplando o público-alvo do LFO estudado, a saber: Ministério da Saúde, Secretarias Estaduais, Secretarias Municipais, Unidades de Pronto Atendimento, Ambulatórios, Clínicas da Família e Centros de Alto Custo, atendendo às normativas do setor. Posto os dados de FVG apresentados, considera-se crucial que os produtores tenham em sua estrutura de FVG ativa uma metodologia bem estabelecida e implementada para a avaliação e acompanhamento do mercado atendido, no que tange aos EAMs dos medicamentos por estes produzidos e distribuídos.

**Palavras-chave:** Farmacovigilância ativa. Evento Adverso a Medicamentos. Detentor de Registro. Subnotificação.

### **Referências:**

[1]: ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Boletim de Farmacovigilância- Farmacovigilância Ativa. [Online] Acesso em: 20/08/2024]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/monitoramento/farmacovigilancia/boletins-de-farmacovigilancia/boletim-de-farmacovigilancia-no-10.pdf/view>.

[2]: ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC N° 406, de 22 de julho de 2020. Dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano, e dá outras providências. Diário Oficial da União [da] República Federativa do Brasil. 2020 jul 29.

[3] JOVITO, B.L., et al. Cross-sectional study of active pharmacovigilance in a private hospital of Distrito Federal during the first semester of 2021. Rev Bras Farm Hosp Serv Saude. v.12, n.4, 2021.

## Identificação de linhagens bacterianas isoladas da Indústria Farmacêutica por MALDI-TOF MS e Sequenciamento do Gene 16S rRNA

Ferreira, Maria Giovanna de Araujo<sup>1</sup>; Dacio, Maria Luiza Souza Galvão<sup>1</sup>; Caldeira, Nathália Gonçalves Santos<sup>2</sup>; Valadão, Talita Bernardo<sup>1</sup>; da Costa, Luciana Veloso<sup>1</sup>

1) Laboratório de Controle Microbiológico, Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2) Laboratório de Microbiologia de Alimentos e Saneantes, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde – INCQS, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Para garantir a qualidade na produção de medicamentos para o Sistema Único de Saúde, as companhias farmacêuticas têm adotado sistemas automatizados de identificação microbiana na tentativa de identificar possíveis contaminações em menos tempo 1. Contudo, esses sistemas frequentemente falham em identificar algumas espécies bacterianas, especialmente as de origem ambiental, devido às limitações dos bancos de dados, focados principalmente em microrganismos de interesse médico 2. Este estudo teve como objetivo realizar uma análise comparativa entre os resultados obtidos por sequenciamento do gene 16S rRNA e pela espectrometria de massas (MS) MALDI-TOF, por meio do sistema MALDI Biotyper (Bruker) e da base de dados externa Mabritec Central (Mabritec AG). Dez linhagens criopreservadas a <-70°C provenientes de diferentes etapas da cadeia produtiva de imunobiológicos foram semeadas em ágar tripton de soja, incubadas a 30-35°C por 24-48 horas e analisadas por sequenciamento do gene 16S rRNA, com o kit MicroSEQ™ 16S rDNA Full Gene Identification System (ThermoFisher) e pelo sistema MALDI Biotyper, cujos arquivos dos espectros obtidos foram enviados à Mabritec Central pelo site <https://mabriteccentral.com/all-about-the-database/>. O sequenciamento do gene 16S rRNA identificou 30% das linhagens ao nível de espécie e 70% ao nível de gênero, ao passo que o sistema MALDI Biotyper não foi capaz de identificar nenhuma das linhagens. Já a base de dados Mabritec Central identificou de forma confiável somente 20% das linhagens, sendo elas ao nível de gênero. Conclui-se que o sequenciamento do gene 16S rRNA se mostrou a técnica mais eficaz para a identificação de linhagens isoladas de ambientes de produção farmacêutica. No entanto, esta é uma técnica laboriosa, demorada e de alto custo. Por outro lado, MALDI-TOF MS é uma técnica mais rápida e de menor custo, embora a base de dados seja limitada quanto a linhagens ambientais. Portanto, a identificação por sequenciamento genético com a posterior inserção dos espectros dessas linhagens na base de dados do MALDI-TOF MS se apresenta como uma abordagem eficaz, aprimorando assim a identificação de linhagens oriundas de áreas de produção farmacêutica no Brasil. Agradecimentos ao apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) e ao Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (BioManguinhos/Fiocruz).

**Palavras-chave:** Identificação bacteriana; Controle de qualidade; MALDI-TOF MS; Gene 16S rRNA; Indústria Farmacêutica.

### Referências:

[1] AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Farmacopeia Brasileira. 6a Ed. Brasília: 2019.

[2] COSTA, L. V. et al. Assessment of VITEK® 2, MALDI-TOF MS and full gene 16S rRNA sequencing for aerobic endospore-forming bacteria isolated from a pharmaceutical facility. *Journal of Microbiological Methods*, p. 106419, 2022.



## Identificação fenotípica de linhagens de *Staphylococcus epidermidis* isoladas de uma indústria farmacêutica

Loureiro, Júlia Maria Peixoto Ourique<sup>1,2</sup>; Guimarães, Rhuan Carlos Coelho<sup>1</sup>; Valadão, Talita Bernardo<sup>1</sup>; Souza, Paula Araújo<sup>1,2</sup>; Costa, Amanda Silva<sup>1</sup>; Andrade, Joyce Modesto<sup>1</sup>; Costa, Luciana Veloso<sup>1</sup>; Brandão, Marcelo Luiz Lima<sup>1</sup>.

1) Seção de Desenvolvimento de Metodologias e Identificação de Micro-organismos (SEDIM) do Laboratório de Controle Microbiológico (LACOM) do Departamento de Controle de Qualidade (DEQUA) de Bio-Manguinhos/Fiocruz, RJ, Brasil.

2) Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS)/Fiocruz, RJ, Brasil.

Na indústria farmacêutica, muitos processos devem ser realizados de forma asséptica, seguindo os padrões estabelecidos nas legislações vigentes [1,2]. Testes microbiológicos são realizados para identificar potenciais contaminantes da cadeia produtiva, pois podem comprometer a qualidade e segurança dos produtos. *Staphylococcus epidermidis* é um coco Gram-positivo, coagulase-negativo e comensal que coloniza pele e membranas mucosas, sendo a espécie do gênero mais prevalente em humanos e considerada um patógeno oportunista muito frequentes em infecções nosocomiais [3]. O objetivo deste trabalho foi caracterizar e avaliar a diversidade fenotípica de linhagens de *S. epidermidis* isoladas de áreas de produção de uma unidade farmacêutica de imunobiológicos. Para isso, cinquenta linhagens foram isoladas de diferentes etapas do processo produtivo entre 2020-2023, e analisadas no sistema semiautomatizado VITEK®2. Os resultados do perfil bioquímico de 43 provas das linhagens identificadas como *S. epidermidis* com um nível de confiança  $\geq 89\%$  foram compilados em uma planilha no Programa Microsoft Excel® 365. Foram atribuídos valores a cada resultado: + = 1; (+) = 0.75; (-) = 0.25; - = 0. A similaridade das linhagens foi avaliada pelo cálculo do coeficiente de similaridade utilizando a correlação de Pearson e método de UPGMA com uso do software Bionumerics 8.1, e as linhagens que apresentaram similaridade  $\geq 85\%$  foram agrupadas no mesmo cluster [4]. O índice de diversidade (SI) de Simpson, o intervalo de confiança de 95%, o limite inferior de confiabilidade (LIC) e o limite superior de confiabilidade (LSC) foram calculados e utilizados para avaliar a diversidade fenotípica entre as linhagens. A análise do perfil bioquímico das 50 linhagens resultou em 47 perfis distintos codificados de I-XLVII (1,06 linhagens/perfil). A partir da análise de similaridade, que resultou em índices variando de 85,88 até 99,67%, foram identificados 11 clusters e sete singletons. O SI calculado foi de 0,998 (LIC = 0,994 e LSC = 1,000), o que demonstra uma grande diversidade de fenótipos. A avaliação dos clusters formados por estes perfis pode ser considerada uma ferramenta interessante para uma investigação rápida e determinação das possíveis fontes de contaminação. Porém, a similaridade fenotípica entre as linhagens deve ser comprovada com uso de outras metodologias moleculares de tipificação, como Multilocus sequence typing e a espectroscopia por infravermelho com transformada de Fourier.

**Palavras-chave:** VITEK®2; *Staphylococcus epidermidis*; Indústria farmacêutica.

### Referências:

- [1] EUROPEAN MEDICINES AGENCY. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4: European Union Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products. Bruxelles. 2022.
- [2] BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 658, de 30 de março de 2022. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. DOU. Brasília, p. 320, 2022.
- [3] SEVERN, M. M.; HORSWILL, A. R. *Staphylococcus epidermidis* and its dual lifestyle in skin health and infection. *Nature Reviews Microbiol.* v. 21, 97-111, 2023.
- [4] MIRANDA, R.V.D.S.L. et al. Evaluation of phenotypical and genotypical methods for the identification and typing of *Stenotrophomonas maltophilia* isolated from a Pharmaceutical facility. *J Appl Microbiol.* v. 134, p. 236, 2023.

## **Incerteza de medição e *Analytical Quality by Design* no gerenciamento de risco de falsa decisão na conformidade de comprimidos de primaquina**

de Almeida, Rayza Adrielle Dias<sup>1</sup>; Rosas, Jovana de Mello<sup>2</sup>; de Oliveira, Camila Areias<sup>1</sup>; do Nascimento, Diogo Dibo<sup>1</sup>; Lourenço, Felipe Rebello<sup>3</sup>; Prado, Livia Deris<sup>1</sup>

1) Laboratório de Desenvolvimento e Validação Analítica, Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2) Departamento de Controle de Qualidade, Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

3) Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Em controle de qualidade (CQ), os métodos indicativos de estabilidade (MIE) são usados para fornecer dados sobre teor e substâncias relacionadas em medicamentos. Tais dados devem apresentar qualidade adequada, uma vez que são usados em tomadas de decisão de conformidade na liberação de lotes. Por isso, espera-se que MIE apresentem adequação ao uso pretendido [1]. O Analytical Quality by Design (AQbD) é uma tendência regulatória farmacêutica que promove o desempenho adequado e o gerenciamento do procedimento analítico ao longo do seu ciclo de vida (CVPA) [2,3]. No AQbD, o conhecimento da incerteza de medição (IM) associada possibilita a estimativa dos riscos de falsa decisão de conformidade. Nosso estudo visa gerenciar os riscos de falsa decisão de conformidade de comprimidos de primaquina (PMQ) de 5 e 15 mg, em relação aos atributos de qualidade teor e substâncias relacionadas. O Perfil Analítico Alvo (ATP) do MIE foi definido. A IM foi estimada pelas abordagens top-down e bottom-up [4]. Os riscos globais do consumidor e produtor foram estimados pela abordagem bayesiana. O risco total do consumidor foi investigado para PMQ de 5 mg através da abordagem multiparamétrica de Couto e Lourenço [5]. Atributos e parâmetros críticos do MIE foram identificados através de análise de risco. O ATP foi definido como “O procedimento deve ser capaz de quantificar, inequivocamente, PMQ e impurezas nas respectivas faixas de 80 a 120% e 0,05% a 0,6%, considerando uma IM máxima aceitável do valor reportável”. Foram observadas IM superiores ao valor alvo para o atributo teor: 1,25 e 2,05% para PMQ de 5 e 15 mg. Os riscos globais do consumidor e produtor foram de 0,8% e 5,3% para PMQ de 5 mg e 0,6 e 12,0% para PMQ de 15 mg, respectivamente. Para a PMQ de 5 mg, a avaliação do risco total do consumidor forneceu dados interessantes: a quantificação do teor determina o risco total, o teor de PMQ no limite inferior da especificação leva a um risco do consumidor de 68,0%, reduzindo a IM à metade reduz-se o risco para 0,2%. A abordagem bottom-up indicou o peso médio da amostra como a maior fonte de incerteza, impossibilitando uma posterior otimização da IM. Portanto, os riscos foram aceitos. Através de uma matriz de risco, quatro parâmetros do MIE foram selecionados para investigação em um Delineamento Composto Central Rotacional para entender a região operacional do método e estabelecer uma estratégia de controle para monitoramento no CVPA.

**Palavras-chave:** AQbD, incerteza de medição; gerenciamento de risco, falsa decisão, abordagem bayesiana, ciclo de vida do procedimento analítico.

### **Referências:**

[1] SEPAROVIC, L.; LOURENÇO, F. R. Measurement uncertainty evaluation of na analytical procedure for determination of terbinafine hydrochloride in creams by HPLC and optimization strategies using Analytical Quality by Design. *Microchemical journal*, v. 178, 2022.

[2] ICH. ICH guideline Q14 on Analytical procedure development, 2023.

[3] UNITED STATES PHARMACOPEIA. General Chapter, (1220) Analytical Procedure Life Cycle. USP-NF. Rockville, MD: United States Pharmacopeia, 2024.

[4] EURACHEM/CITAC. Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement. 3. ed. Teddington, 2012.133p.

[5] COUTO, A. R.; LOURENÇO, F. R. Definition of medicine shelf-life based on the assessment of the total risk of false conformity decisions due to measurement uncertainty – A multiparameter approach. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, v. 229, 2022.

## **Metodologia para Classificação de Desvios de qualidade em um Laboratório Farmacêutico Oficial**

Silva, Camila Souza Carvalho<sup>1</sup>; Vieira, Rebeca de Santana<sup>1</sup>; Oliveira, Bruna Rodrigues<sup>1</sup>; Carrara, Carolina Beatriz<sup>1</sup>; Gambarra, Maraísa Martinha<sup>2</sup>

1) Programa de Residência Multiprofissional de Tecnologias Aplicadas à Indústria Farmacêutica- Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. camila.csilva@fiocruz.br

2) Vice-Diretoria de Gestão da Qualidade, Instituto de Tecnologia em Fármacos-Farmanguinhos, Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

A gestão de desvio de qualidade da indústria farmacêutica é um dos pilares da gestão da qualidade. Uma vez que os eventos inesperados ocorridos em algum processo ou área BPF relevante precisam ser registrados e dado a adequada tratativa, evitando que o impacto a qualidade, segurança e eficácia do produto se propague e chegue ao paciente final. A RDC 658/2022 preconiza que os eventos da Qualidade identificados devem ser registrados e os desvios descritos com clareza e determinação de sua extensão.[1] A classificação dos desvios da qualidade é uma metodologia adotada para que seja otimizado o tempo de trabalho e, a partir dela, tomadas decisões assertivas e posteriormente implementação de planos de ação. Esta classificação deve ser realizada a partir da identificação do tipo de ocorrência, sua recorrência e sua abrangência, sendo assim, faz-se necessário a estruturação de uma ferramenta para que esta classificação seja feita de forma padronizada e assertiva. Projeto de pesquisa do programa de residência em tecnologias aplicadas à indústria farmacêutica, do Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos, cujo objetivo é: Estruturação de uma ferramenta de padronização para que seja aplicada a metodologia de Classificação Desvios de qualidade em um LFO. A elaboração deste trabalho será em duas etapas: 1. Levantamento bibliográfico, em bases acadêmicas selecionadas, sobre gestão de desvios de qualidade. 2. Elaboração de uma ferramenta de padronização para aplicação da metodologia para classificação de desvios de qualidade, em menor, maior e crítico, considerando como fator norteador o risco à saúde do paciente. A literatura de gestão de riscos define que deve ser empenhado o nível de esforço equivalente ao nível de risco do evento [2], logo, como resultado esperado deste trabalho, está a construção de uma ferramenta de padronização da aplicação de metodologia para classificação de desvios de qualidade, em menor, maior e crítico, considerando como fator norteador o risco à saúde do paciente. Considerando que o nível de esforço deve ser equivalente ao nível do risco do evento, é de fundamental importância que as empresas produtoras de medicamentos, tenham em sua estrutura uma metodologia de classificação robusta para os desvios, onde será destinado para cada ocorrência o nível de esforço necessário, tratando assim, as ocorrências com risco maior, com a celeridade necessária.

**Palavras-chave:** desvios da qualidade, classificação, segurança do paciente.

### **Referências:**

[1] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 658 de 30 março de 2022.

[2] ICH. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH. Q9 Quality Risk Management. 2005.

[3] Grzona, G. “Ferramentas de melhoria para resolver problemas de desvio de qualidade”. SPE Latin America and Caribbean Petroleum Engineering Conference. SPE, 2001.

[4] LOMBARDO, M; ESERIAN, J.K. A análise da qualidade de medicamentos e o papel do laboratório oficial no context da saúde pública. Revista de Administração em Saúde, v. 17, n. 67, 2017.

## **Qualificação de fornecedores na Indústria Farmacêutica: evolução regulatória**

Oliveira, Bruna Rodrigues<sup>1</sup>; Alves, Clara Ribeiro<sup>2</sup>; Silva, Camila Souza Carvalho<sup>1</sup>; Vieira, Rebeca de Santana<sup>1</sup>; Viter, Juliana Drumond<sup>2</sup>; Gambarra, Maraisa Martinha<sup>2</sup>

1) Programa de Residência Multiprofissional em Tecnologias Aplicadas à Indústria Farmacêutica, Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2) Vice-Diretoria de Gestão da Qualidade, Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

As regulamentações farmacêuticas publicadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) são fundamentais para garantir a qualidade, segurança e a eficácia de medicamentos [1;2]. No que tange a qualificação de fornecedores na indústria farmacêutica, houve uma evolução regulatória focada em sistemas de qualidade mais robustos, tendo em vista a demanda da adequação da legislação nacional ao previsto pelo ICH, como com a necessidade de gerenciamento de riscos, aplicação das Boas Práticas de Fabricação (BPF) e rastreabilidade da cadeia de suprimentos [1;2;3]. O presente trabalho visa mapear e contextualizar o histórico e os conceitos envolvidos nas Boas Práticas de Fabricação relacionadas à Qualificação de fornecedores com destaque para as regulamentações atuais. Foi feito um mapeamento das Resoluções da Anvisa conforme a construção regulatória a respeito do tema, comparando as diferentes legislações e guias do International Council of Harmonization (ICH), desde 2001. A partir do mapeamento, foi discutido o crescimento do conceito e o impacto para o mercado regulado. Por meio da análise realizada, percebeu-se que o nível de complexidade envolvida no processo de qualificação de fornecedores aumentou, pois desde a primeira Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) no 134/2001 foi abordada a gestão de fornecedores, porém apenas no formato de necessidade de controle, avaliação e monitoramento [1]. Conforme o tempo, as RDCs no 210/2003 e no 17/2010, trouxeram obrigatoriedades mais robustas, até que com a RDC no 301/2019, revogada pela RDC no 658/2022, temos um marco regulatório significativo onde a seleção, qualificação, aprovação e manutenção de fornecedores de matéria prima passa a ser requisito [1;2]. Já a partir do ICH Q10, a legislação passa a impor a necessidade de gerenciamento de riscos e a rastreabilidade da cadeia de suprimentos [3]. Com esta evolução da legislação, o mercado regulado obteve ganhos como o aumento do nível de confiança na origem e qualidade dos produtos, possibilitando práticas mais robustas, econômicas e em conformidade com BPF [1;2]. Dessa forma, é notória a importância da evolução regulatória na indústria farmacêutica, visto que possibilitou diversas estratégias fundamentais para a qualificação de fornecedores, trazendo benefícios para garantir a qualidade nas indústrias farmacêuticas e integridade nos produtos.

**Palavras-chave:** Qualificação de fornecedor; Indústria Farmacêutica; Regulamentação.

### **Referências:**

[1]: BOFF, Vinícius André; BAZZO, Giovana Carolina. VALIDAÇÃO DE PROCESSOS PRODUTIVOS NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA: BREVE HISTÓRICO E ASPECTOS ATUAIS. *Infarma - Ciências Farmacêuticas*, [S. l.], v. 35, n. 4, p. 489–501, 2024. Disponível em: <<https://revistas.cff.org.br/infarma/article/view/3193>>. Acesso em: 25 de setembro, 2024.

[2]: BRASIL, RDC no 658, de 30 de março de 2022. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. *Diário Oficial da União*. Brasília, DF, 2022. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-658-de-30-de-marco-de-2022-389846242>>. Acesso em: 13 de agosto, 2024.

[3] INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. ICH Harmonised Tripartite Guideline, Pharmaceutical Quality System Q10, Step 4. 2008.

## **EIXO TEMÁTICO – GESTÃO TECNOLÓGICA**

## Da dispensação ao descarte: Estratégias para operacionalização da Logística Reversa de Medicamentos em Unidades Básicas de Saúde da Zona Oeste do RJ

Mota, Raquel Maria Ferreira<sup>1</sup>; Menezes, Sophia Settecerze Maciel<sup>1</sup>; Nascimento, Alessandra Micherla Rodrigues do<sup>1</sup>.

1) Curso de Farmácia, Faculdade de Ciências Biológicas e Saúde, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

As indústrias farmacêuticas avançaram no desenvolvimento de novas tecnologias medicamentosas. Apesar desse avanço, o descarte inadequado de fármacos ainda representa um grande desafio para a sociedade (Kümmerer, 2010). Segundo o Relatório 2023 do Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos de São Paulo, o volume de vendas de medicamentos no Brasil atingiu 5,32 bilhões de unidades (SINDUSFARMA, 2024). A cultura de acúmulo de medicamentos em domicílios aumenta o risco de descarte incorreto (Vaz, Freitas e Cirqueira, 2011). O Decreto nº 10.388/2020, instituiu o sistema de logística reversa de medicamentos (LRM) para fármacos vencidos ou em desuso, entretanto ainda faltam esforços para sua implementação e sensibilização sobre o descarte adequado (Guimarães e Alves, 2017). Este estudo busca identificar estratégias viáveis para a implementação da logística reversa de medicamentos (LRM) nas unidades básicas de saúde (UBS) da Zona Oeste do Rio de Janeiro, com foco na Área Programática (AP) 5.2. Será realizada uma pesquisa exploratória, utilizando questionários, que são apropriados para contextos com pouco conhecimento prévio sobre o problema (Silva, 2005, p. 47), após a coleta os dados serão tratados e analisados. A pesquisa será descritiva, visando registrar e interpretar o fenômeno em seu contexto atual (Marconi e Lakatos, 2010, p. 126). O projeto visa expandir o entendimento sobre estratégias para o descarte seguro e a sensibilização dos consumidores, além de propor iniciativas para auxiliar na implementação do sistema de LRM nas UBS estudadas. Pretende-se mapear as práticas utilizadas nas UBS da Zona Oeste do Rio e apresentar sugestões de implantação e melhorias para as unidades que ainda não contam com o sistema. Além disso, serão propostos a realização de treinamentos sobre descarte ambientalmente adequado para os profissionais das UBS da AP 5.2 e para a comunidade local. A implementação das estratégias de LRM nas UBS da AP 5.2 é essencial para reduzir os impactos ambientais, evitando a contaminação do solo e da água. Essa medida também trará benefícios à saúde pública, prevenindo intoxicações acidentais e o uso indevido de medicamentos descartados. As UBS desempenham um papel central, e a adoção de estratégias sustentáveis, como a LRM, pode promover um ambiente mais saudável e melhorar a qualidade de vida da população local.

**Palavras-chave:** Descarte de Medicamentos, Logística reversa de medicamentos, Unidade Básica de Saúde.

### Referências:

- [1] BRASIL. Decreto nº 10.388, de 5 de junho de 2020. Institui o sistema de logística reversa de medicamentos descartados pelos consumidores. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 8 jun. 2020. Seção 1, p. 4.
- [2] GUIMARÃES, R.; ALVES, M. Logística reversa de medicamentos: o papel da educação ambiental. Revista Brasileira de Educação Ambiental, v. 12, n. 4, p. 73-82, 2017.
- [3] KÜMMERER, K. Pharmaceuticals in the environment: sources, fate, effects and risks. Berlin: Springer, 2010.
- [4] MARCONI, M. A.; LAKATOS, E. M. Fundamentos da metodologia científica. 7. ed. São Paulo: Atlas, 2010. p. 126-135.
- [5] SILVA, M. A. F. Métodos e técnicas de pesquisa. 2. ed. Curitiba: Ibpex, 2005. p. 47-51, 81-84.
- [6] SINDUSFARMA. SINDICATO DA INDÚSTRIA DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS DO ESTADO DE SÃO PAULO – SINDUSFARMA. Indicadores, 2024. Disponível em: [http://sindusfarma.org.br/cadastro/index.php/site/ap\\_indicadores](http://sindusfarma.org.br/cadastro/index.php/site/ap_indicadores). Acesso em: 16 jun. 2024.
- [7] VAZ, K. V.; FREITAS, M. M.; CIRQUEIRA, J. Z. Investigação sobre a forma de descarte de medicamentos vencidos. Cenario Farmacêutico, Brasília, ano 4, n. 4, p. 25-35, mai./nov. 2011.

## **EIXO TEMÁTICO – OUTROS**

## **Integridade em Pesquisa - Educação em Conduta Responsável em Pesquisa nos programas *Stricto sensu* da área de farmácia no Brasil**

Lanzarini, Cíntia<sup>1,2</sup>; Silva, Sofia Carvalho<sup>3</sup>; Armond, Anna Catharina<sup>4</sup>; Conceição, Mariana<sup>1,5</sup>; Penido, Carmen<sup>1,6</sup>.

1) Laboratório de Farmacologia Aplicada, Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2) Núcleo de Ensaios Clínicos, Divisão de Pesquisa Clínica e Desenvolvimento Tecnológico, Coordenação de Pesquisa e Inovação, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

3) Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

4) Metaresearch and Open Science Program, University of Ottawa Heart Institute, Ottawa, ON, Canada.

5) Coordenação Geral de Educação, Vice-presidência de Educação, Informação e Comunicação, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

6) Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

A Conduta Responsável em Pesquisa (CRP) abrange a ética e integridade em pesquisa e é essencial para a promoção das boas práticas na pesquisa<sup>1</sup>. Desta forma, a educação em CRP tem um importante papel na formação de pesquisadores<sup>2,3</sup>. Os programas *Stricto sensu* de farmácia no Brasil são caracterizados pela formação de futuros pesquisadores e geração de conhecimento científico e tecnológico. Nesse contexto, este estudo tem o objetivo de identificar a abrangência e o conteúdo do ensino em CRP nos programas *Stricto sensu* de farmácia no Brasil. Foram utilizados os requerimentos para ensino em CRP do National Institute of Health (NIH)<sup>4</sup> como referência para a identificação dos conteúdos de CRP nas ementas das disciplinas desses programas. Também consideramos tópicos adicionais contemplados em CRP e descrições gerais na temática, como “ética em pesquisa” e “aspectos éticos da pesquisa”. Os dados foram coletados da Plataforma Sucupira entre dezembro de 2023 e janeiro de 2024. Foram incluídas disciplinas com conteúdo relacionado à CRP na ementa, com título/ementa contendo palavras-chave pré-definidas, sem data de término ou com término entre janeiro de 2020 e janeiro de 2024. Dos 69 programas na área de farmácia, apenas 26,1% ofertam “disciplinas dedicadas” à CRP. Entretanto, a maioria dos programas (62,3%) ofertam disciplinas que contém CRP na ementa, apesar de dedicadas a outro tema (consideradas “disciplinas integradas”), tais como disciplinas de escrita científica e farmacologia. Disciplinas dedicadas obrigatórias são ofertadas em 4,3% dos programas, enquanto disciplinas integradas obrigatórias, em 13,0%. Pesquisa envolvendo animais foi o tópico identificado em um maior número de programas (44,9%), seguido de pesquisa envolvendo seres humanos (29,0%), má conduta em pesquisa (13,0%) e autoria e publicação (11,6%). Dos 9 programas que ofertam disciplinas que contém conteúdo sobre má conduta em pesquisa, a maior parte cita apenas o plágio. Disciplinas com descrição geral sobre CRP foram identificadas em 23,2% dos programas. Considerando i) a importância da CRP para a realização de pesquisas confiáveis, ii) a educação em CRP como meio fundamental para a formação de pesquisadores responsáveis, e iii) o número pouco expressivo de disciplinas no tema, nossos achados sugerem uma necessidade de ampliação na oferta de disciplinas dedicadas à CRP nos programas *Stricto sensu* de farmácia no Brasil e, ainda, que suas ementas contemplem uma maior gama de conteúdos relacionados.

**Palavras-chave:** Conduta Responsável em Pesquisa. Integridade em Pesquisa. Má conduta em pesquisa. Ética em pesquisa. Educação.

### **Referências:**

[1] Steneck, N.H. Fostering integrity in research: definitions, current knowledge, and future directions. *Sci Eng Ethics*, v. 12, n. 1, p. 53-74, 2006.

[2] Kalichman, M.W. Responding to challenges in educating for the responsible conduct of research. *Acad Med*, v. 82, n. 9, p. 870-5, 2007.

[3] Kalichman, M. Responsible Conduct of Research Education (What, Why, and Does It Work?). *Acad Med*, v. 9, n. 12, p. e10, 2016.

[4] National Institutes of Health. NIH. FY 2022 Updated Guidance: Requirement for Instruction in the Responsible Conduct of Research. Disponível em: <https://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-OD-22-055.html>.



## **Integridade em Pesquisa - Percepção da Integridade em Pesquisa por profissionais que atuam em pesquisa na Fundação Oswaldo Cruz**

Lanzarini, Cíntia<sup>1,2</sup>; Krahe, T.E.<sup>3</sup>; Anunciação, Luís<sup>3</sup>; Conceição, Mariana<sup>4</sup>; Penido, Carmen<sup>1,5</sup>.

1) Laboratório de Farmacologia Aplicada, Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2) Laboratório de Neurociência e Comportamento, Departamento de Psicologia, PUC-Rio.

3) Núcleo de Ensaios Clínicos, Divisão de Pesquisa Clínica e Desenvolvimento Tecnológico, Coordenação de Pesquisa e Inovação, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

4) Coordenação Geral de Educação, Vice-presidência de Educação, Informação e Comunicação, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

5) Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Ética e integridade em pesquisa são cruciais para Boa Prática na Pesquisa, que é ameaçada pela má conduta, definida como Fabricação, Falsificação ou Plágio, e pelas práticas questionáveis à pesquisa (QRP) [1]. Compreender a cultura de integridade em pesquisa e incentivar ações para a sua promoção são importantes para a robustez da ciência. No entanto, estudos sobre uma maior compreensão da cultura de integridade em pesquisa, no contexto nacional, são escassos. Dessa forma, este estudo teve como objetivo avaliar a percepção dos profissionais atuantes em pesquisa na Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) sobre Integridade em Pesquisa. Os critérios de elegibilidade dos participantes incluíram possuir idade maior que 18 anos, ser profissional atuante em pesquisa na Fiocruz e consentir com a participação no estudo. O estudo recebeu aprovação do CEP-IOC antes de seu início. No período de julho a dezembro de 2023, 310 voluntários elegíveis responderam o questionário virtual (REDCap®). A maior parte dos respondentes foi composta por profissionais com mais de 10 anos de experiência em pesquisa (78,1%), doutores (76,1%) e docentes (53,2%). Os respondentes, em sua maioria, relataram ter familiaridade com o tema “Integridade em Pesquisa” (51,9%) e conhecer a definição de má conduta (75,8%). Ainda, a maior parte dos respondentes concorda que QRPs ameaçam a Integridade em Pesquisa. A “publicação salame” foi a QRP na qual um menor número de respondentes concordou ser uma prática que possa comprometer a Integridade em Pesquisa (55,8%). Os respondentes relataram que receberam conhecimento sobre “Integridade em Pesquisa” em sua maioria por meio de informações da Internet (n=120), realização de capacitações no assunto (n=119) e participação em eventos científicos (n=108), e em menor através de orientações de colegas (n=73) ou orientadores (n=89) durante a prática da pesquisa. Os resultados desta pesquisa sugerem que este tema está bem inserido na Fiocruz. Entretanto ações estratégicas podem ser necessárias para maior fortalecimento da Integridade em Pesquisa, principalmente no contexto de QRPs. Ainda, ações educativas institucionais contínuas e direcionadas a públicos-alvo específicos, podem ser importantes para o fortalecimento da discussão dentro de ambientes de pesquisa. Como outras ações institucionais podemos sugerir o incentivo às pesquisas sobre Integridade nas pós-graduações, assim como a inclusão da temática nas disciplinas das pós-graduações.

**Palavras-chave:** Conduta Responsável em Pesquisa. Integridade em Pesquisa. Má conduta em pesquisa. Ética em pesquisa.

### **Referências:**

[1] All European Academies - ALLEA. The European Code of Conduct for Research Integrity. Berlim: mar. 2023 (edição revisada). Disponível em: <https://allea.org/wp-content/uploads/2023/06/European-Code-of-Conduct-Revised-Edition-2023.pdf>. Acesso em: 25 set.2023.

## **Integridade em Pesquisa - Uso Indevido de Inteligência Artificial Generativa em Publicações Científicas nas Áreas de Farmácia e Farmacologia**

Carvalho, Sofia<sup>1</sup>; Lanzarini, Cíntia<sup>2,3</sup>; Penido, Carmen<sup>2,4</sup>.

1)Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2)Pós-graduação em Pesquisa Translacional em Fármacos e Medicamentos, Instituto de Tecnologia em Fármacos - Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

3)Divisão de Pesquisa Clínica e Desenvolvimento Tecnológico - Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

4) Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde (CDTS) - Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Recentemente, pesquisadores têm usado a Inteligência Artificial (IA) generativa em publicações científicas em desacordo com as boas práticas definidas pelo International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) [1]. Tais irregularidades são apontadas por leitores em plataformas públicas, como o PubPeer [2], nas quais são realizadas revisões pós-publicação. Esse processo pode facilitar a correção da literatura científica, por aumentar a visibilidade destes artigos, contribuindo para a confiabilidade do conhecimento científico. Embora o uso indevido de IA em publicações tenha sido identificado, sua frequência em áreas específicas do conhecimento ainda é desconhecida. O objetivo deste estudo é: i) identificar no PubPeer publicações com uso impróprio de IA nas Grandes Áreas de conhecimento “Farmácia” e “Farmacologia” do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e ii) identificar, dentre estes artigos, os que foram corrigidos, retratados ou removidos [3]. Para tal, foi feita uma busca no PubPeer de agosto a setembro de 2024 utilizando palavras-chave que remetem ao uso de chatbots, como “As an AI language model, I...” e “As of my last knowledge update in...”. Identificamos 74 publicações com comentários que sugerem uso impróprio de IA, publicadas de novembro de 2022 a agosto de 2024. Dentre essas, selecionamos as das áreas de Ciências da Saúde e Biológicas, a partir de uma análise dedutiva da leitura do título e resumo e do escopo do periódico, resultando em 16 publicações. Em seguida, identificamos quais eram da “Farmácia” e “Farmacologia”, por busca de palavras-chave predeterminadas no título e resumo, identificando 6 artigos. Para confirmar as áreas, utilizamos o software Chat GPT-4o mini [4] com o comando: “Esse artigo se enquadra em qual área e subárea de conhecimento do CNPq?”, seguido do título do artigo e nome do periódico. O software confirmou que 3 artigos são da “Farmácia” e 3 da “Farmacologia”. Destes, 2 foram corrigidos (“Erratum”), um de cada área e suas notas de correção (“Erratum note”) confirmam o uso inadequado de IA. Assim, demonstramos que há publicações em que o uso impróprio de IA não foi detectado no processo de revisão por pares. Este estudo preliminar identifica que essa conduta ocorre nas áreas de farmácia e farmacologia, destacando a importância das boas práticas de publicação científica e a necessidade de diretrizes robustas para o uso responsável de IA em publicações.

**Palavras-chave:** Integridade em Pesquisa, Inteligência Artificial, Ética em Pesquisa, Publicação Científica, Correção da Literatura.

### **Referências:**

[1] ICMJE Recommendations. ICMJE recommendations for the conduct, reporting, editing, and publication of scholarly work in medical journals. Disponível em: [https://www.icmje.org/news-and-editorials/icmje-recommendations\\_annotated\\_may23.pdf](https://www.icmje.org/news-and-editorials/icmje-recommendations_annotated_may23.pdf).

[2] PubPeer: The online journal club. Disponível em: <https://pubpeer.com/>.

[3] COPE. Retraction guidelines. Disponível em: <https://publicationethics.org/sites/default/files/retraction-guidelines-cope.pdf>.

[4] ChatGPT: Optimizing language models for dialogue. OpenAI. Disponível em: <https://openai.com/chatgpt/>.

## **Química Medicinal - Estudo do comportamento dinâmico da enzima cruzaina complexada com inibidores da classe dos 2-acetamidotiofeno-3-carboxamida**

de Souza, Hellen Valério Chaves Moura<sup>1</sup>; Reis, Caroline Rodrigues Chaves<sup>1</sup>; Fernandes, Tácio Vinício Amorim<sup>1</sup>; Hoelz, Lucas Villa-Bôas<sup>2</sup>.

1) Laboratório de Modelagem Molecular de Farmanguinhos, Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2) Laboratório Computacional de Química Medicinal, Instituto Federal do Rio de Janeiro - Campus Pinheiral, Pinheiral, RJ, Brasil.

A doença de Chagas é uma enfermidade negligenciada que causa aproximadamente 10 mil mortes anuais, sendo o protozoário *Trypanosoma cruzi* o agente etiológico. Os tratamentos disponíveis, como nifurtimox e benznidazol, têm eficácia limitada na fase crônica e estão associados a sérios efeitos adversos, evidenciando a necessidade urgente de desenvolver novos fármacos mais eficazes [1]. Nesse contexto, a cruzaina (CRZ) surge como um alvo terapêutico promissor, por ser essencial para a sobrevivência do parasito [2]. Inibidores não covalentes da enzima, pertencentes à classe dos 2-acetamidotiofeno-3-carboxamida, demonstraram atividade tripanocida com baixa toxicidade para mamíferos [3]. No entanto, o mecanismo de inibição em escala atômica promovido por esses inibidores ainda não é totalmente compreendido. O objetivo deste trabalho é estudar o mecanismo de inibição da enzima CRZ mediado por cinco inibidores dessa classe, utilizando técnicas de Modelagem Molecular. Os complexos inibidor-enzima foram construídos por meio de docking molecular e, em seguida, utilizados como ponto de partida para simulações de dinâmica molecular (DM). As análises subsequentes focarão no comportamento dinâmico da enzima e nas interações entre a enzima e os ligantes. Espera-se que as simulações de DM forneçam insights detalhados sobre o perfil de inibição dos complexos, elucidando o mecanismo de ação desses inibidores na CRZ. Este estudo pode contribuir significativamente para a compreensão do mecanismo de inibição da CRZ, facilitando o planejamento de novos inibidores com potencial atividade antichagásica.

**Palavras-chave:** Cruzaina, Modelagem Molecular, Docking Molecular, Dinâmica Molecular.

### **Referências:**

[1] Martín-Escolano, J. et al. An Updated View of the *Trypanosoma cruzi* Life Cycle: Intervention Points for an Effective Treatment. *ACS Infectious Diseases*, v. 8, n. 6, p. 1107, 2022.

[2] Morais, P. A. B.; Trossini, G. H. G. Cruzain Inhibitors: State-of-Art of Novel Synthetic Strategies. *Current Organic Chemistry*, v. 27, n. 4, p. 243–247, 2023.

[3] Wiggers, H. J. et al. Non-peptidic Cruzain Inhibitors with Trypanocidal Activity Discovered by Virtual Screening and In Vitro Assay. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 7, n. 8, p. e2370, 2013.

## Química Medicinal - Técnicas computacionais para otimização estrutural de inibidores da enzima cruzaina da classe carbamoil-imidazol na busca por novos agentes terapêuticos contra a doença de Chagas

Reis, Caroline Rodrigues Chaves<sup>1</sup>; Souza, Hellen Valério Chaves Moura<sup>1</sup>; Fernandes, Tácio Vinício Amorim<sup>1</sup>; Hoelz, Lucas Villas Bôas<sup>2</sup>

1) Laboratório de Modelagem Molecular, Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2) Laboratório Computacional de Química Medicinal, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro, Pinheiral, RJ, Brasil.

A doença de Chagas (DC) é causada pelo parasito *Trypanosoma cruzi*, uma enfermidade com altos índices de mortalidade e morbidade, provocando um enorme impacto no sistema de saúde global. Dentre os potenciais alvos, destaca-se a cruzaina (CRZ), pois desempenha um papel essencial no ciclo de vida do parasito [1]. Portanto, o trabalho visa mapear o comportamento dinâmico da CRZ complexada com 5 inibidores da classe carbamoil-imidazol, e sugerir modificações estruturais para aumentar sua potência e segurança. A classe foi selecionada por se ligar de modo não covalente à CRZ, demonstrar atividade tripanocida e perfil terapêutico promissor [2]. As estruturas 3D da CRZ foram extraídas do banco de dados de proteínas (códigos: 6N3S e 3KKU) e dos 5 inibidores foram construídas no Spartan. Os processos de redocking e docking molecular desses inibidores foram realizados no programa Molegro, e os complexos de menor energia foram usados como estruturas de partida para simulações por dinâmica molecular no programa Gromacs. O processo de otimização estrutural gerou 9078 novas moléculas, propostas com o apoio do servidor SwissBioisostere, uma vez que possui uma biblioteca com mais de 5,5 milhões de transformações bioisostéricas. Para identificar os compostos de maior afinidade pela CRZ, foi realizada uma triagem virtual com os programas Dock6, Molegro e Autodock Vina. Os compostos mais promissores serão submetidos a simulações computacionais e análises semelhantes às aplicadas aos 5 inibidores da classe carbamoil-imidazol. Além disso, o perfil de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (ADMET) será calculado nos servidores SwissADME, pkCSM e ADMETlab. Os resultados preliminares do docking molecular dos 5 inibidores indicam que interações do tipo ligação hidrogênio são estabilizadas com os resíduos de Gly66 e/ou Asp161, ambos cruciais para o reconhecimento molecular no sítio ativo da CRZ [2,3]. As interações estéricas foram similares entre os sistemas, envolvendo resíduos do subsítio S2, região importante para a seletividade enzimática [4]. Embora os estudos de dinâmica molecular com a estrutura 6N3S já tenham sido realizados, as análises dos sistemas complexados ainda estão em andamento. A predição do perfil ADMET dos 5 inibidores, sugere que são potenciais candidatos a fármacos, embora seja necessário melhorar algumas propriedades farmacocinéticas. Espera-se que as otimizações estruturais possam reduzir a toxicidade e melhorar o perfil geral dos compostos.

**Palavras-chave:** *Trypanosoma cruzi*. Cruzaina. Docking molecular. Simulação de dinâmica molecular. Triagem virtual. ADMET in silico.

### Referências:

[1] Sousa et al. Chagas disease. *The Lancet*, v. 403, p. 203-218, 2024.

[2] Souza et al. Discovery of Potent, Reversible, and Competitive Cruzain Inhibitors with Trypanocidal Activity: A Structure-Based Drug Design Approach. *J. Chem. Inf. Model.*, v. 60, p. 1028-1041, 2020.

[3] Reis et al. Study of the dynamic behavior of the cruzain enzyme in free and complexed forms with competitive and noncovalent benzimidazole inhibitors. *J. Biomol. Struct. Dyn.*, v. 41, n. 10, p. 4368-4382, 2022.

[4] Herrera-Mayorga et al. Structure-Based Virtual Screening and In Vitro Evaluation of New *Trypanosoma cruzi* Cruzain Inhibitors. *Int. J. Mol. Sci.*, v. 20, p. 1742, 2019.

## Química Medicinal - Triagem virtual de compostos como potenciais inibidores da enzima BCR-ABL1 contendo a mutação T315I

Parra, Lidia Corrêa<sup>1</sup>; Fernandes, Tácio Vínicio Amorim<sup>1</sup>; Hoelz, Lucas Villas Bôas<sup>2</sup>.

1) Laboratório de Modelagem Molecular, Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2) Laboratório Computacional de Química Medicinal, Instituto Federal do Rio de Janeiro – IFRJ, Campus Pinheiral, Pinheiral, RJ, Brasil.

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é um tipo de câncer caracterizado pela multiplicação anormal de glóbulos brancos, o tratamento é realizado principalmente através de inibidores de tirosina cinase (ITC) de 1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup> geração, como imatinibe e nilotinibe. Entretanto, esses inibidores têm demonstrado ineficácia diante de algumas mutações no domínio da cinase, como a mutação do resíduo gatekeeper T315I (BCR-ABL1 T315I), que induz resistência medicamentosa [1,2]. Atualmente, o tratamento de pacientes com LMC que apresentam a mutação BCR-ABL1 T315I é realizado com um ITC de 3<sup>a</sup> geração chamado ponatinibe (PTB). Contudo, o uso deste tratamento é limitado devido ao alto custo e, principalmente, aos efeitos adversos [3]. Portanto, existe uma demanda urgente por novas terapias que ofereçam um tratamento eficaz e seguro. Nesse contexto, abordagens *in silico*, como simulações de docking molecular associadas ao reposicionamento de fármacos e a busca por compostos bioativos em bancos de dados têm se mostrado promissoras. Essas abordagens facilitam a identificação de redes de interação entre fármacos e biomacromoléculas-alvo, proporcionando velocidade e redução de custos ao processo, além de disponibilizar recursos de livre acesso [4]. Este projeto tem como objetivo selecionar potenciais inibidores da enzima ABL1 T315I, a partir de técnicas de Modelagem Molecular, tais como Triagem Virtual, usando simulações de Docking Molecular em conjunto com as abordagens consensus-docking e consensus-scoring, de estruturas presentes em banco de dados, uma vez que essas abordagens visam aumentar a confiabilidade dos resultados através de pesos estatísticos [4]. O estudo empregará simulações de docking molecular utilizando três programas (Autodock Vina, GOLD e Molegro Virtual Docker), que abordam os principais tipos de algoritmos de busca, em conjunto com as abordagens consensus. A Triagem Virtual será realizada utilizando dois sub-bancos de dados do ZINC20, o world, que contém dados de fármacos aprovados pelas principais agências reguladoras, e o investigational-only, que apresenta compostos químicos em fase de ensaios clínicos. Além disso, será utilizado o banco de dados de produtos naturais da flora brasileira, NuBBE. Espera-se identificar, de forma *in silico*, as propriedades farmacocinéticas e toxicológicas dos compostos melhor ranqueados, assim como, compostos bioativos com potencial para inibir a cinase ABL1 T315I, propondo assim o reposicionamento de fármacos para melhor tratamento dos pacientes.

**Palavras-chave:** BCR-ABL1, Docking Molecular, Inibidores de Tirosina Cinase, Leucemia Mieloide Crônica, Triagem Virtual, T315I

### Referências:

[1] Vener et al. First-line imatinib vs second- and third-generation TKIs for chronic-phase CML: a systematic review and meta-analysis. *Blood Advances*, v. 4, n. 12, p. 2723-2735, 2020.

[2] Ayaz et al. Structural mechanism of a drug binding process involving a large conformation change of the protein target. *Nature Communications*, v. 14, n. 1, p. 1885, 2023.

[3] O'Hare et al. AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance. *Cancer Cell*, n. 16, v. 5, p. 401-412, 2009.

[4] Masuda et al. Drug repositioning in cancer: The current situation in Japan. *Cancer Science*, v. 111, n. 4, p. 1039-1046, 2020.