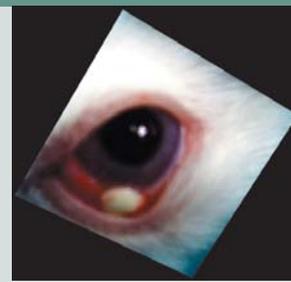


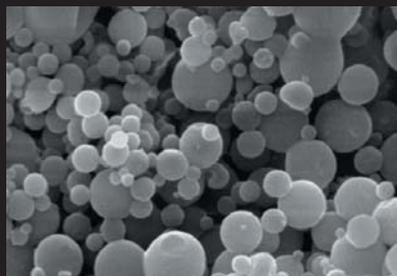
Uma equipe de pesquisadores brasileiros, coordenada por um farmacêutico, conseguiu desenvolver a liberação controlada do antiinflamatório Triancinolona, no vítreo, interior do olho, por até mais de um ano, tempo cinco vezes maior que o alcançado por laboratórios multinacionais. O produto é acondicionado em micropartículas e *micropellets*. A pesquisa está chamando a atenção de cientistas internacionais e da grande indústria.

Brasileiros revolucionam nos medicamentos *microscópicos*

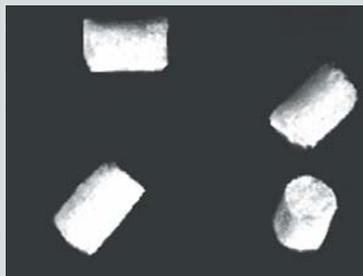


Detalhe da administração de microsferas de liberação prolongada de Ciprofloxacino no olho de coelho, por processo minimamente invasivo.

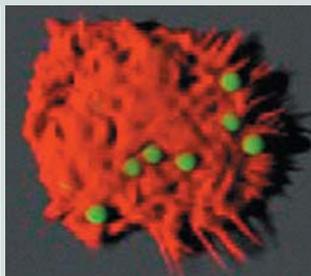
Pelo jornalista Aloísio Brandão,
Editor desta revista



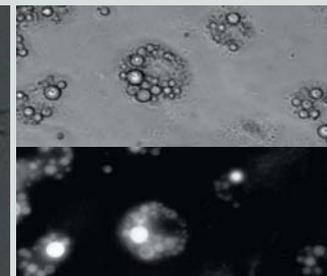
Micropartículas carregadas com o antiinflamatório Triamcinolona



Micropellets obtidos, a partir de micropartículas de Triamcinolona



Fagocitose de micropartículas por células dendríticas



Fagocitose de micropartículas por macrófagos humanos. Acima, microscopia de contraste; abaixo, microscopia de fluorescência

A pesquisa estende-se aos antibióticos Vancomicina e Ciprofloxacino, ambos com indicação também para doenças do olho. O endereço da pesquisa é a Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Unesp (Universidade Estadual Paulista), campus de Araraquara (SP).

Mais de 500 pessoas, entre cientistas e representantes de laboratórios farmacêuticos multinacionais, lotavam um dos auditórios do Centro de Convenções de *Fort Lauderdale* (EUA), quando o farmacêutico brasileiro Anselmo Gomes de Oliveira, professor doutor, docente da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Unesp (Universidade Estadual Paulista), campus de Araraquara, apresentou um verdadeiro tesouro científico: o trabalho de pesquisa que ele está coordenando sobre a liberação controlada do antiinflamatório Triancinolona no vítreo (interior do olho). A parte clínica da pesquisa é realizada pelos médicos oftalmolo-

gistas José Augusto Cardillo, Fernando Paganelli e Mirian Skaf, do Hospital de Olhos de Araraquara, público municipal.

O que essa pesquisa, iniciada, há cerca de cinco anos e envolvendo a mais avançada tecnologia, traz de novo? Traz aquilo com que sonham pesquisadores de todo o

mundo: a permanência do princípio ativo de um medicamento, num determinado órgão, por longo tempo e de maneira controlada.

O processo de liberação produzido pelo grupo da Unesp/Hospital de Olhos é cinco vezes maior que o já alcançado pelas grandes indústrias do Planeta. E mais: as micro-partículas que desenvolveram para abrigar o anti-inflamatório Triancinolona são cinco vezes menores que as já existentes e possuem tamanho homogêneo.

A boa nova que tanto encantou os congressistas, em *Fort Lauderdale*, vai melhorar a qualidade de vida de portadores de doenças do segmento posterior do olho. A exposição oral do pesquisador brasileiro foi acompanhada, com enorme curiosidade, pelas centenas de cientistas e representantes de indústrias multinacionais presentes. Muitos destes últimos manifestaram interesse em comprar os direitos de comercialização e de continuidade da pesquisa.

Nanotecnologia - A pesquisa, realizada no Laboratório de Tecnologia Farmacêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Unesp, tem na nanotecnologia a sua âncora. A nanotecnologia emprega uma medida equivalente a um trilhão de vezes menor que o metro. Um nanômetro (nm) corresponde a dez elevado a menos nove. Escrevê-lo é fazer um exercício de acuidade, tantos são os zeros necessários: 0,0000000001m. É uma medida invisível a olho nu.

Os tamanhos medidos em nanômetro só passaram a ser conhecidos, a partir dos experimentos com o espalhamento da luz no laser. A ciência farmacêutica, por sua vez, passou a aplicar a nanotecnologia, nos anos 80, dando início a uma revolução na administração de medicamentos no organismo.

A nanotecnologia faz com que um fármaco incorporado num sistema nano-estruturado consi-



Vista geral do laboratório de equivalência farmacêutica, na Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Unesp, onde a maior parte da pesquisa está sendo realizada

ga atingir doenças, como infecções e inflamações que jamais seriam atingidas, através de medicamentos convencionais. As doenças do segmento posterior do olho são um exemplo dessas aplicações. Essas doenças são o foco das pesquisas do grupo da Unesp/Hospital de Olhos.

As pesquisas não estão restritas à Triancinolona, mas também aos antibióticos Vancomicina e Ciprofloxacino, com a mesma indicação terapêutica. Para combater as doenças do olho nas quais estão focados os estudos realizados, na Unesp, as nanopartículas, os lipossomas e os *micropellets*, e em forma de microcilindros de polímero biodegradável associados ao fármaco, são injetados ou implantados, no interior do corpo vítreo e, aí, liberam o antibiótico ou o anti-inflamatório que combate diretamente as bactérias, ou atua nos tecidos inflamados.

Os *micropellets* ficam presos entre a conjuntiva e a esclera, liberando, continuamente, substância ativa para o corpo vítreo. Eles são implantados diretamente no local onde se busca o efeito farmacológico, longe da barreira da córnea. Assim, a substância passa a fazer contato com todo o interior do olho.

Esses cilindros ficam liberando substância ativa por um período prolongado, que vai de semanas a mais de um ano. Aliás, este longo e inusitado tempo de liberação é o atrativo da pesquisa, pelos inúmeros benefícios que traz. Uma injeção de Ciprofloxacino e Vancomicina tradicional age, num tempo curto, jamais superior a 12 horas, e são extremamente dolorosas, quando aplicadas no olho.

Essa tecnologia de produção não é nenhuma

“Essa pesquisa traz de novo aquilo com que sonham pesquisadores de todo o mundo: a permanência do princípio ativo de um medicamento, num determinado órgão, por longo tempo e de maneira controlada”
(Redação).

novidade no universo farmacêutico internacional, diga-se de passagem. O seu domínio na área industrial está restrito, entretanto, a poucas empresas farmacêuticas. A novidade é que nenhuma delas conseguiu obter tão longo tempo de liberação quanto o grupo da Unesp. Isso faz a diferença.

Aplicação - Anselmo Gomes, coordenador da pesquisa, informa que consegue desenvolver uma partícula de um micrometro, o que corresponde a um milésimo de milímetro. Para abrigar um miligramma de Triancinolona, são necessárias dezenas de milhares de partículas. Elas são envasadas em ampolas estéreis, na forma de pó seco, no qual é introduzido um líquido dispersante, no momento da aplicação.

“A pesquisa, realizada na Unesp, tem na nanotecnologia a sua âncora. A nanotecnologia emprega uma medida equivalente a um trilhão de vezes menor que o metro. É uma medida invisível a olho nu” (Redação).

casas, até então conhecidas, não conseguem obter.

Pelo processo convencional, geralmente, os antibióticos não conseguem, em sua inteireza, ultrapassar a membrana celular e atingir as bactérias abrigadas no interior das células. Resultado: a doença vence, porque os microrganismos multiplicam-se, no interior das células, rompem as suas membranas e extravasam-se para a corrente circulatória.

Uma parte dos microrganismos é novamente fagocitada, iniciando-se um círculo vicioso perigo-



O médico José Augusto Cardillo e o farmacêutico Anselmo Gomes de Oliveira, Coordenador da pesquisa, vêem o médico Fernando Paganelli (sentado) realizando cirurgia no olho de um coelho, para a coleta de material para análise.

Combate implacável - As nanopartículas contendo antibiótico chegam facilmente às células infectadas, que desencadeiam o processo de fagocitose, atraindo para dentro de si exatamente aquele que vai exterminar as bactérias que as devastam. Dá-se, aí, o combate implacável do fármaco com uma eficiência que as formas farmacêuticas, até então conhecidas, não conseguem obter.

casas, até então conhecidas, não conseguem obter.

Pelo processo convencional, geralmente, os antibióticos não conseguem, em sua inteireza, ultrapassar a membrana celular e atingir as bactérias abrigadas no interior das células. Resultado: a doença vence, porque os microrganismos multiplicam-se, no interior das células, rompem as suas membranas e extravasam-se para a corrente circulatória.

Uma parte dos microrganismos é novamente fagocitada, iniciando-se um círculo vicioso perigo-

so. “A única maneira de se quebrar este ciclo é colocar o antibiótico, lá no interior das células infectadas. É isso o que faz a nanotecnologia farmacêutica”, explica o professor da Unesp, lembrando a eficácia desse sistema no combate a outras doenças, como a tuberculose.

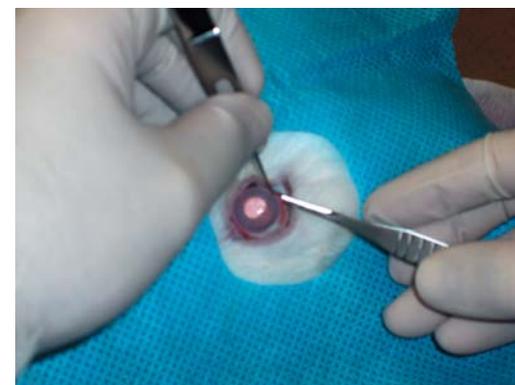
Mas o foco da pesquisa são as doenças do olho. Há algumas delas,

desenvolvidas no segmento posterior do órgão, de difícil combate, tamanha é a dificuldade de o medicamento chegar àquela região ocular. Segundo o farmacêutico pesquisador, de tudo o que se administra de medicamentos, por via sistêmica, apenas cerca de 1% chega à área posterior do olho.

No caso dos colírios, informa ele, o lacrimejamento remove rapidamente a substância ativa da superfície do olho. Além do mais, a córnea, com a sua membrana semipermeável, faz o papel de barreira protetora, não deixando passar cerca de 99% da concentração das substâncias medicamentosas.

Já a administração para efeito sistêmico, via oral ou injetável, não é muito viável em oftalmologia, vez que requer uma dose considerada alta para um aproveitamento pequeno demais, em consequência do fato de a substância ser distribuída por todo o organismo do paciente. Mais: o princípio ativo é rapidamente metabolizado e eliminado. Anselmo Gomes acrescenta que, além dessas inconveniências, as injeções intra-oculares são desconfortáveis, dolorosas e podem causar traumatismos irreversíveis ao olho.

As doenças - A maioria das doenças do segmento posterior do olho é de difícil tratamento, em



Detalhes da cirurgia no olho de coelho, para a coleta de material.

razão da dificuldade de se atingir concentrações adequadas de fármacos nessa região. Uma das doenças é a endoftalmite, uma infecção de ambiente hospitalar, contraída, durante o processo operatório.

O tratamento tradicional para o seu combate é a aplicação de dolorosas injeções intravítreo de antibióticos e antiinflamatórios, mas o reduzido tempo de liberação os torna pouco eficazes. As pesquisas desenvolvidas, em Araraquara, voltam-se ao acondicionamento dos antibióticos Vancomicina e Ciprofloxacino e do antiinflamatório Triancinolona em micropartículas aplicadas no vítreo, por um período programável que pode chegar a um ano, se for necessário, mas os estudos indicam que tempos maiores podem ser atingidos.

A uveíte também terá nos *pellets* um inimigo inclemente. Inflamação crônica da íris que requer dos seus portadores o uso permanente de colírios e outros medicamentos, a uveíte, com essa pesquisa, poderá ser atacada mais diretamente e com um grau de eficácia, até então, desconhecido. Os *pellets* in-

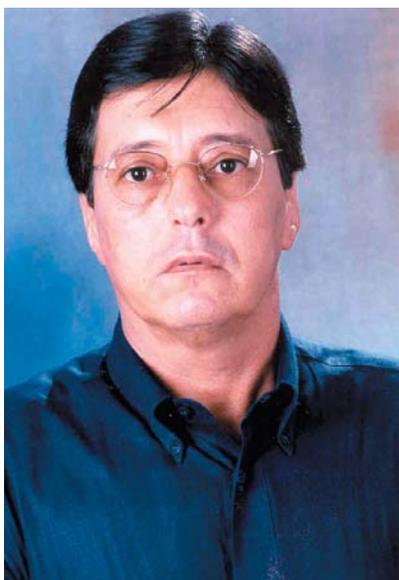
corporando corticóides serão usados, ainda, no caso da diabetes, evitando o edema macular que reduz a visão do paciente.

Mas pesquisas do porte das que estão sendo desenvolvidas na Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Unesp de Araraquara, voltadas à produção de lipossomas, microemulsões ou micropartículas contendo antitumorais, antifúngicos sistêmicos, antiinflamatórios e antibióticos oftalmológicos, ainda são tímidas, no Brasil, segundo o farmacêutico Anselmo Gomes. Poucos grupos de pesquisa estão realizando estudos, utilizando nanotecnologia, dentro de universidades, nesse campo, afirma o pesquisador.

O grupo - O grupo liderado por Anselmo Gomes reúne nove pesquisadores da Unesp, todos farmacêuticos, sendo três mestrandos, três doutorandos e três docentes pesquisadores. Fazem parte da equipe, ainda, dois médicos do Hospital de Olhos de Araraquara e mais um médico e um farmacêutico do Departamento de Oftalmologia da Unifesp (Universidade Federal de São Paulo).

ENTREVISTA / ANSELMO GOMES DE OLIVEIRA

O segredo é a liberação prolongada



Farmacêutico Anselmo Gomes de Oliveira, Coordenador do projeto de desenvolvimento de sistemas de liberação controlada para o segmento posterior do olho

O farmacêutico Anselmo Gomes, professor doutor, docente de Farmacotécnica e de Tecnologia Farmacêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, da Universidade Estadual Paulista (FCFAR/Unesp), campus de Araraquara, interior paulista, onde também é o Vice-coordenador do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, fala à revista PHARMACIA BRASILEIRA do destino dos produtos que resultarão de sua pesquisa e do apoio que a mesma recebe. Explica, ainda, o motivo de o setor privado não investir nesse trabalho. **Veja a entrevista.**

PHARMACIA BRASILEIRA – Quando os produtos advindos dessas pesquisas estarão à disposição dos médicos e da sociedade?

Anselmo Gomes de Oliveira – Estamos na fase pré-clínica dos estudos. Já desenvolvemos a

tecnologia, fizemos todo o controle da liberação da substância ativa “in vitro” e, agora, estamos usando o modelo animal (coelhos) “in vivo”. A fase clínica (utilização em humanos) deve iniciar-se, posteriormente, talvez, em torno de seis meses. Será desen-

ENTREVISTA / ANSELMO GOMES DE OLIVEIRA

volvida, na Unifesp e no Hospital de Olhos, aqui, em Araraquara. Estamos usando os antibióticos Vancomicina e Ciprofloxacino e o antiinflamatório Triancinolona.

É difícil prevermos quando concluiremos a fase clínica da pesquisa, porque teremos que recrutar pacientes que têm os problemas de visão suscetíveis de tratamento e nos submetermos aos rigorosos protocolos clínicos estipulados pelo Comitê de Ética. É uma etapa demorada e que não pode ser atropelada, apressada, porque estamos lidando com pacientes. Se for aplicável, virá a fase de licenciamento do produto junto à Anvisa para uso clínico.

PHARMACIA BRASILEIRA – Com quem ficará o direito de produção dos medicamentos?

Anselmo Gomes de Oliveira - Aí, há duas opções: transferir a tecnologia e o direito de produção para a iniciativa privada (contrato de venda), ou produzir o próprio medicamento.

PHARMACIA BRASILEIRA – O que mais chama a atenção em sua pesquisa, do ponto de vista científico?

Anselmo Gomes de Oliveira - O que mais impressiona em nosso trabalho, e que é o seu segredo, é o domínio da tecnologia de produção das micropartículas e dos *micropellets* a qual é responsável pelo efeito de liberação prolongada. Conseguimos um período programável

de liberação que ninguém conseguiu, ainda, no mundo inteiro. Grandes laboratórios multinacionais estão interessados em saber o que nós fizemos, para alcançar uma liberação tão prolongada.

PHARMACIA BRASILEIRA – Quem apóia a sua pesquisa?

Anselmo Gomes de Oliveira – O apoio financeiro que temos – o básico – vem da Fapesp (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo). Somos apoiados, ainda, por um programa interno de nossa própria Faculdade, chamado de PADC (Programa de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico). Outros apoios vêm da Capes (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) e do CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento científico e Tecnológico), ambos de bolsas de estudos para os alunos que participam do projeto. Vale salientar que o CNPq ainda nos apóia com auxílio à pesquisa e também com bolsas de produtividade científica para pesquisadores.

PHARMACIA BRASILEIRA – Esses apoios são suficientes?

Anselmo Gomes de Oliveira – Suficientes, não são. Eles cobrem apenas o mínimo necessário para a gente continuar a pesquisa. Que fique claro que ainda não há nenhum apoio especial.

PHARMACIA BRASILEIRA – O setor privado não os apóia?

Anselmo Gomes de Olivei-

“ O que mais impressiona em nosso trabalho é o domínio da tecnologia de produção das micropartículas e dos *micropellets* a qual é responsável pelo efeito de liberação prolongada. Conseguimos um período programável de liberação que ninguém conseguiu, ainda, no mundo inteiro ”

(Anselmo Gomes de Oliveira, farmacêutico pesquisador).

ra – O problema do setor privado, no Brasil, está no fato de que este tipo de pesquisa envolve alta tecnologia que, normalmente, é explorada pelas multinacionais. Portanto, as multinacionais que aqui estão não nos apóiam, porque elas já desenvolvem as suas pesquisas básicas, em seus países de origem. Já as nossas empresas pequenas, de capital nacional, têm dificuldades de investir num campo que, no futuro, vai requerer ainda mais recursos, para enfrentar a concorrência das multinacionais.

Tratamento sem depender da adesão do paciente

O médico oftalmologista Fernando Paganelli, do Hospital de Olhos de Araraquara (SP) e associado da Unifesp (Universidade Federal de São Paulo), é um dos médicos responsáveis pela parte clínica da pesquisa com as micropartículas e *micropellets* de antibióticos e anti-inflamatórios. Ele concorda com que a pesquisa da qual participa poderá revolucionar o tratamento de algumas doenças do olho. **Veja a entrevista.**



Médico Fernando Paganelli atua na parte clínica da pesquisa

PHARMACIA BRASILEIRA – O que virá com o domínio dessa tecnologia e dessa pesquisa dos senhores será uma revolução na aplicação de medicamentos?

Fernando Paganelli – Sim, principalmente, no tratamento da uveíte e nos pós-operatórios. Mas em relação à diabetes e à degeneração macular, há uma concorrência muito grande com os

laboratórios multinacionais, que dispõem de muitos recursos, enquanto nós carecemos dos mesmos.

PHARMACIA BRASILEIRA – Pacientes do SUS poderão ter acesso aos produtos estudados pelos senhores?

Fernando Paganelli – Sim. A tecnologia que nós desenvolvemos não permitirá que o produto fique mais encarecido que um produto convencional. Os *micropellets* são mais caros, porque a sua produção está restrita a poucas empresas, que colocam os preços que querem. Mas nós não temos os mesmos interesses de uma multinacional. Hoje, um implante de *pellets* custa em torno de U\$ 2 mil. Os produtos advindos desta pesquisa, portanto, serão muito mais baratos que uma ampola de Verterporfina, que custa, hoje, R\$ 4 mil. Certamente, as micropartículas poderão ser prescritas e dispensadas, no SUS.

PHARMACIA BRASILEIRA – Qual a vantagem clínica da uti-

lização das micropartículas na medicina?

Fernando Paganelli – A vantagem está no fato de que, com uma única aplicação, consegue-se manter a droga no olho por um tempo programável. Poderemos programar micropartículas ou *micropellet* para agir, durante 120 dias, por exemplo. E, também, é mais eficaz, porque não depende da adesão do paciente ao tratamento. A regularidade da liberação da droga no olho é muito grande e isso é também uma grande vantagem.

Se alguém pingar uma gota de colírio no olho, a concentração será grande, apenas naquele momento, no segmento anterior, mas, depois, não. Já com o *pellet* ou com a micropartícula, a concentração será constante e duradoura. Ou seja, a eficácia independe da adesão ou de outros fatores externos. No pós-cirúrgico, é grande a falta de adesão do paciente, principalmente, quando se refere ao uso de colírios.

“ A vantagem é que poderemos programar micropartículas ou micropellets para agir, durante 120 dias, por exemplo. E, também, é mais eficaz, porque não depende da adesão do paciente ao tratamento ”

(Fernando Paganelli, médico pesquisador).