

Avaliação do Registro de Medicamentos Nanotecnológicos

Assessment on Nanotechnology Medicines Registered

Rian Felipe Araújo¹, Victor Lopes Andrade¹, Hercília Maria Lins Rolim^{1,2}

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Brasil

² Laboratório de Nanossistemas Farmacêuticos de Liberação Modificada - NANOSFAR, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Brasil

* Correspondência:
E-mail: rianfmelo@gmail.com

RESUMO

A nanotecnologia é a aplicação da nanociência para o controle e manipulação da matéria estruturada no nível atômico e molecular. As aplicações da nanotecnologia englobam todas as vértices do conhecimento, onde várias áreas como a indústria farmacêutica, já utilizam as técnicas nanotecnológicas. (a) Objetivos: consiste em realizar a análise dos medicamentos registrados na ANVISA que utilizam a plataforma da nanotecnologia. (b) Materiais e Métodos: Foi realizada análise documental no sítio eletrônico da ANVISA. Além disso, foi realizada uma revisão bibliográfica de artigos científicos encontradas nas bases de dados *Pub-Med*, *SciELO*, *Web of Science* e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando as palavras-chave: nanobiotecnologia, nanofármacos, nanomedicina e nanotecnologia. (c) Resultados: a maior parte dos estudos tem focado no desenvolvimento de formulações nanotecnológicas destinadas ao tratamento de neoplasias, sendo a plataforma lipossomal a mais utilizada. (d) Conclusão: embora a utilização da nanotecnologia seja uma tendência, no Brasil estes medicamentos não são registrados como nanotecnológicos.

Palavras-chave: Nanotecnologia; Nanomedicina; Vigilância Sanitária

ABSTRACT

Nanotechnology is the application of nanoscience to the control and manipulation of matter at the atomic and structured molecular level. The applications of nanotechnology include all the vertices of knowledge, where several areas such as pharmaceuticals, already use nanotechnology techniques. (A) Purpose: is to conduct the analysis of drugs registered with ANVISA using the nanotechnology platform. (B) Materials and Methods: document analysis was performed in ANVISA's website. In addition, literature review was performed of scientific articles found in databases *Pub-Med*, *SciELO*, *Web of Science* and *Virtual Health Library (VHL)*, using the keywords: nanobiotecnology, nanomedicine and nanotechnology. (C) Results: Most studies have focused on developing nanotechnology formulations for the treatment of cancer, liposomal platform being the most used. (D) Conclusion: Although the use of nanotechnology is a tendency, in Brazil these medications are not recorded as nanotechnology.

Keywords: Nanotechnology; Nanomedicine; Health Surveillance

INTRODUÇÃO

O crescente interesse em pesquisas relacionadas à nanociência e nanotecnologia coloca esta área em um novo patamar do conhecimento, com imensos impactos científicos e econômicos. Países como os EUA, Japão e os da Comunidade Europeia lideram financiamentos para o desenvolvimento desse setor. Estima-se que o mercado mundial de produtos para a saúde de base nanotecnológica movimentará cerca de 160 bilhões de dólares no ano de 2015 (POHLMANN et al, 2013).

A nanotecnologia está impactando de forma positiva praticamente todos os setores industriais, inclusive na saúde. A aplicação à esta área específica, também chamado de nanomedicina, requer o envolvimento interdisciplinar de profissionais das áreas de biologia, química, física, engenharia mecânica, ciências dos materiais e medicina (LANGER, 1998).

Um dos objetivos desta promissora ciência é melhorar as propriedades de terapias e diagnósticos já existentes. No entanto, novas modalidades têm surgido através do desenvolvimento e aperfeiçoamento de componentes supramoleculares pela engenharia em nanoescala (RABINOW, 2004).

Talvez um dos maiores impactos da nanotecnologia nas terapias farmacológicas seja na área de delineamento de novas formas farmacêuticas, em especial a “*drug delivery*”. O índice terapêutico da grande maioria dos fármacos, em especial daqueles destinados ao tratamento do câncer, é o objeto de estudo da nanomedicina. O objetivo é a farmacocinética dos princípios ativos, melhorando sua chegada aos sítios biológicos ativos (VASIR; REDDY; LABHASETWAR, 2005).

Hoje, praticamente todos os setores industriais, se valem de processo nanotecnológico: medicamentos, cosméticos, alimentos, roupas, construção civil, agricultura, metalurgia etc. Uma das áreas de crescente desenvolvimento é a relacionada aos medicamentos, chamada de nanotecnologia farmacêutica, que abrange mais especificamente o desenvolvimento, caracterização e aplicação de novos sistemas de liberação de fármacos em escala nanométrica, tendo em vista as vantagens que apresentam em relação à liberação convencional (BATISTA e PEPE, 2014; MELO, 2010). Com isso, um número significativo de nanocarreadores de fármacos foram desenvolvidos pela indústria farmacêutica, dentre eles, lipossomas, nanopartículas poliméricas, ciclodextrinas e nanopartículas

lipídicas. Listam-se ainda as nanopartículas nas quais os fármacos podem estar associados: do tipo metálica, fulerenos, dendrímetros ou nanotubos de carbono (FAHNING e LOBÃO, 2011; GARCIA, 2014).

Embora a aplicação da nanotecnologia em medicamentos pareça uma tendência relativamente recente, as abordagens básicas dessa tecnologia na área médica datam de várias décadas atrás. O primeiro exemplo de vesícula lipídica, que viria a ser mais tarde denominado de lipossoma, foi descrito em 1965 (BANGHAM, 1995), enquanto que o primeiro sistema micromolecular polimérico para liberação controlada de fármacos foi desenvolvido em 1994 (GREF, 1994).

Ao longo dos anos, os fatores farmacocinéticos foram os maiores limitadores na utilização de potenciais fármacos como medicamentos comerciais. Dentre estes, destacam-se os efeitos adversos indesejados e a baixa solubilidade aliadas com a impossibilidade de aumentar a dose do fármaco no sangue (MACHADO, 2007).

Cerca de 40% das moléculas farmacologicamente ativas descobertas não chegam ao mercado devido a problemas farmacocinéticos, relacionados principalmente à biodisponibilidade e solubilidade reduzida (PALEOS, et al., 2013). A fim de contornar tais dificuldades, nanocarreadores estão sendo desenvolvidos, destacando-se os lipossomas, que podem aumentar o tempo de meia-vida e diminuir os efeitos colaterais comuns nos tratamentos tradicionais (STEICHEN, 2013).

Muitos fármacos que falharam na triagem clínica, podem ser reexaminadas sob a ótica das abordagens nanotecnológicas. Um grande número de obstáculos podem ser contornados com a aplicação das ferramentas desenvolvidas pela nanomedicina (KIPP, 2004). Um dos exemplos clássicos, são os fármacos pouco solúveis que dificultam a administração em doses terapêuticas. Estes podem ser solubilizados utilizando formulações que possuem nanosuspensões cristalinas estabilizadas por surfactantes, ou através da combinação com nanopartículas lipídicas ou orgânicas, que os mantém na circulação por longos períodos de tempos (BRANNON-PEPPAS; BLANCHETTE, 2004).

A melhor forma de aumentar a eficácia e reduzir a toxicidade de um fármaco é direcioná-lo e manter sua concentração no sítio de ação por tempo suficiente para ação terapêutica (SHAH; BHALODIA; SHELAT, 2010).

Os lipossomas são excelentes carreadores para uma grande variedade de fármacos, sendo utilizados extensamente em protocolos de terapias

gênicas e sistemas carreadores para o tratamento de câncer (TORCHILIN, 2005). Com as tecnologias atuais dos lipossomas não é difícil transfectar uma célula para fins de terapias gênicas, protegendo inclusive da degradação endossomal (NIE, et al. 2007).

Anticorpos monoclonais estão figurando como um dos mais promissores veículos para nanopartículas. Ligantes de ácidos nucleicos, chamados aptâmeros podem se ligar a praticamente qualquer antígeno em um sistema in vitro. Esta estratégia tem sido aplicada para o direcionamento de nanopartículas revestidas de PEG para a membrana de células cancerígenas da próstata (QI, et al, 2009).

Assim, numa perspectiva do processo de investigação e desenvolvimento de novos medicamentos, estas nanotecnologias podem ser vistas como uma importante estratégia para viabilizar a otimização de tratamentos hoje pouco eficientes (MELO, 2010). Entretanto, segundo a própria Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), as repercussões desta tecnologia para a saúde ainda não estão claras para nenhum país, ou seja, existe uma gama de aplicações promissoras, as quais se devem observar os impactos sobre a saúde. Além disso, o registro desses medicamentos nanotecnológicos, como quaisquer outros novos medicamentos, deve ser feito pela ANVISA com avaliação da eficácia, a segurança e também do ganho terapêutico (BATISTA e PEPE, 2014).

Diante disto, o objetivo do trabalho consiste em realizar uma análise dos medicamentos registrados na ANVISA que utiliza a plataforma da nanotecnologia, classificando-os de acordo com a via de administração, classificação terapêutica e sistema de liberação.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada análise documental, tendo como fonte de dados o sítio eletrônico da ANVISA. Foi também realizada revisão bibliográfica de artigos científicos encontradas nas bases de dados Pub-Med, SciELO, *Web of Science* e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando as palavras-chave: nanobiotecnologia, nanofármacos, nanomedicina e nanotecnologia.

A existência de medicamentos nanotecnológicos registrados na ANVISA foi considerada quando relatado em artigos e/ou quando constatado, no banco de registros pesquisados, medicamento com a presença de um constituinte nanométrico. A busca do medicamento foi realizada pelo nome comercial, a partir das informações de medicamentos

nanotecnológicos registrados no exterior.

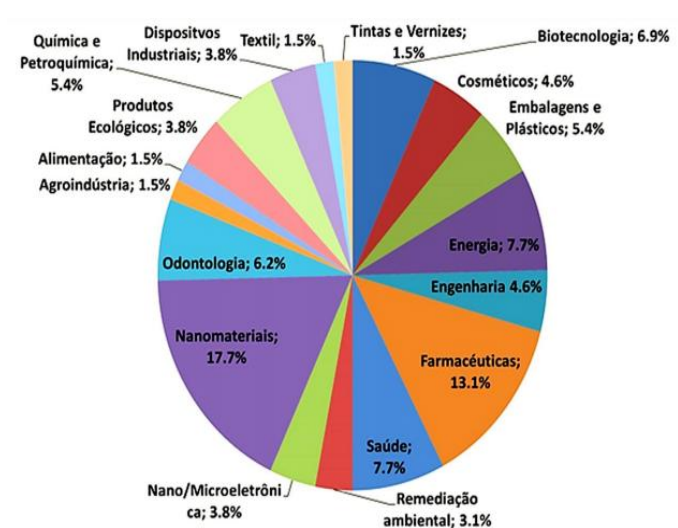
RESULTADOS E DISCUSSÃO:

O investimento nacional em nanomedicina, assim como em outros países em desenvolvimento, tem crescido de forma expressiva, traduzindo o reconhecimento de que tais produtos desenvolvidos poderão se transformar em melhorias na qualidade de vida da população.

Através de um levantamento no Diretório dos Grupos de Pesquisa no Brasil (CNPq), observou-se a existência de 70 grupos de pesquisas trabalhando na área de nanotecnologia aplicada à saúde, contando com 718 pesquisadores. Verifica-se que 69% dos grupos estão na região sul e sudeste, refletindo o maior incentivo dos estados dessa região ao fomento da pesquisa (DIMER, 2013).

Os investimentos governamentais não se restringem apenas às instituições públicas, como as universidades e os centros de pesquisa. Há um considerável montante sendo direcionado à empresas privadas na forma de subvenções econômicas. Dentre estas empresas, destacam-se os investimentos à BiolabSanus Farmacêutica, Natura Cosméticos Ltda, Biocâncer – Centro de Pesquisa e Tratamento de Câncer Ltda, Biosintética Farmacêutica (Aché Laboratórios Farmacêuticos), Chemyunion Química Ltda., EMS S.A., Cristália Produtos Químicos, ChronEpigen Indústria e Comércio Ltda.

Figura 1 – Distribuição dos setores que receberam subvenções econômicas para o desenvolvimento de produtos nanotecnológicos.



Fonte: MCTI, 2014.

Aproximadamente 150 drogas com base nanotecnológica já foram desenvolvidas, sendo algumas já aprovadas e outras ainda em estágios de desenvolvimento (CAIXETA e BINSFELD, 2013). Deste total, foi possível identificar ao menos 61 medicamentos nanotecnológicos utilizados mundialmente até novembro de 2014. Estes novos medicamentos nanotecnológicos utilizam sistemas de nanocarreadores para melhorar a eficácia terapêutica de certos fármacos. Entre esses nanocarreadores, estão ilustrados na Figura 2 os principais sistemas de nanopartículas dos medicamentos estudados, entre os quais destacam-se as ciclodextrinas, micelas, lipossomas e as nanopartículas poliméricas.

Com relação à via de administração apresentada na Figura 3, verifica-se que 56% dos medicamentos nanotecnológicos apresenta a forma injetável como via de administração, sendo a via intravenosa a mais utilizada.

Embora haja uma priorização constante com a oncologia, o fármaco com o maior número de medicamento nanotecnológicos é a anfotericina B, pertencente a classe dos antibióticos. Este princípio ativo é um antibiótico macrocíclico, poliênico, com atividade fungistática ou fungicida, dependendo da concentração alcançada nos fluidos corporais e da suscetibilidade dos fungos (CASTAGNETO, 2009/2010). No entanto, o tratamento com anfotericina B quase sempre resulta em algum grau de disfunção renal, que varia em gravidade de um paciente para outro, sendo claramente uma função da dose total. A fim de se evitar tais problemas, recorre-se ao desenvolvimento de formas farmacêuticas nanotecnológicas (FILIPPIN e SOUZA, 2006).

Nolevantamento realizado foram identificados 26 medicamentos registrados na ANVISA que fazem referência ao uso de nanotecnologia. Entretanto, até o momento não há processo específico relativo ao registro de medicamento nanotecnológico, e a falta de regulamentação é um empecilho para a regulação dessa nova classe de medicamentos, que por consequência não há como saber quais testes devem ser feitos a fim de garantir a segurança necessária (BATISTA e SOUZA, 2014).

Figura 2 – Porcentagem de medicamentos registrados que contém sistemas de nanopartículas utilizados em medicamentos.

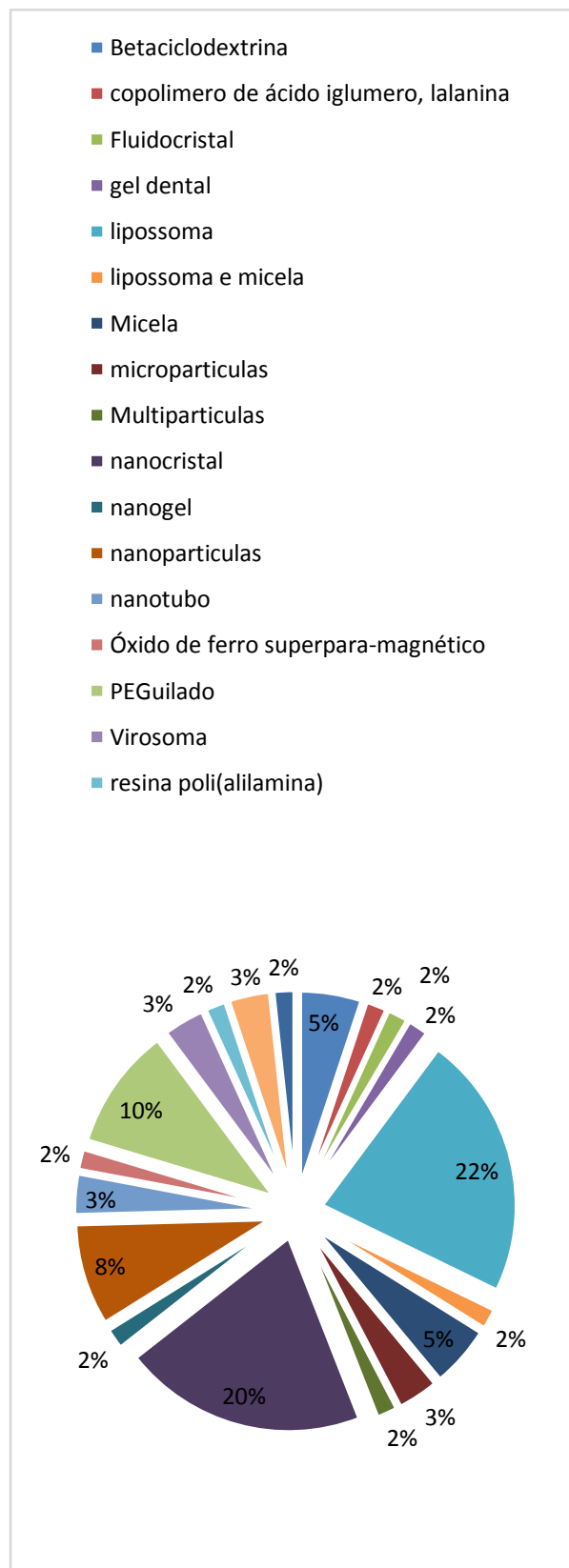
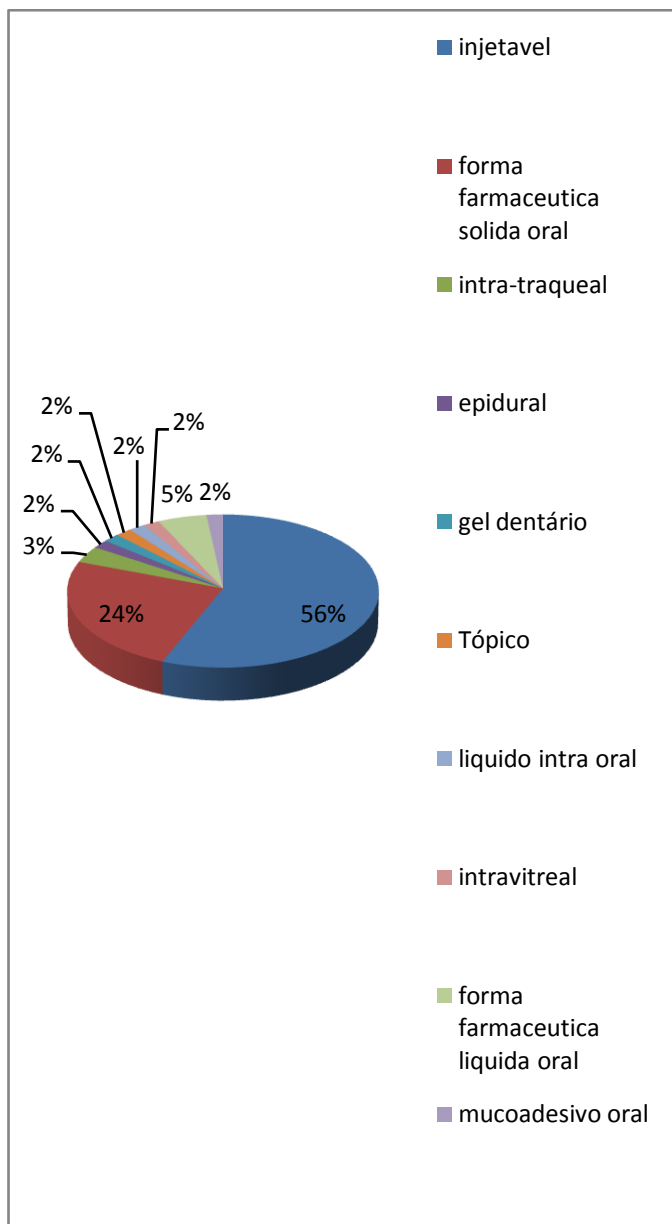


Figura 3 – Principais vias de administração dos medicamentos nanotecnológicos



CONCLUSÕES:

As aplicações da nanotecnologia englobam todas as vértices do conhecimento, onde várias áreas como a indústria farmacêutica, utilizam as técnicas nanotecnológicas. Atualmente, diversos produtos contendo nanopartículas são objetos de estudos pré-clínicos e clínicos nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, confirmando a grande promessa dos últimos anos de pesquisa. A maior parte dos estudos tem sido focada no desenvolvimento de formulações nanotecnológicas destinadas ao tratamento do câncer, de doenças inflamatórias e desenvolvimento de novas formulações para antibióticos. Dentre as plataformas tecnológicas, a mais utilizada é a lipossomal, seguida pelos nanocristais.

Embora a utilização da nanotecnologia seja

uma tendência, existem 26 medicamentos registrados na ANVISA que fazem referência, porém não são registrados como nanotecnológicos. Enquanto nos EUA, a FDA apresenta 19 medicamentos registrado como nanotecnológico, mostrando claramente que existe leis específicas sobre o registro de medicamentos nanotecnológicos, ao contrário do Brasil.

REFERÊNCIAS:

BATISTA, A.J.S., PEPE, V. L. S.. Os desafios da nanotecnologia para a vigilância sanitária de medicamentos. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 19, n.7, 2014;

BANGHAM, A.D., STANDISH, M.M., WATKINS, J.C.. Diffusion of univalent ions across the lamellae of swollen phospholipids, *J. Mol. Biol.* 13, 238–252, 1965;

BRANNON-PEPPAS L., BLANCHETTE J.O.. Nanoparticle and targeted systems for cancer therapy. *Adv Drug Deliv Rev* 56:1649- 59, 2004;

CAIXETA, A. V., BINSFELD, P. C.. Nanomedicamentos e Nanocarreadores de drogas para o uso terapêutico de Câncer. 8ª Mostra de Produção Científica da Lato Sensu da PUC Goiás, 2013;

DIMER, F.A.. Impactos da nanotecnologia na saúde: produção de medicamentos. *Quím. Nova*, v. 36, n. 10, 2013;

POHLMANN, A.R. et al. Impactos da nanotecnologia na saúde: produção de medicamentos. *Quim. Nova*, V. 36, N. 10, p. 1520-1526, 2013;

FAHNING, B.M., LOBÃO, E.B. Nanotecnologia aplicada a fármacos. Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade Católica Salesiana do Espírito Santo, VITORIA, 2011;

FELIPPIN, F. B., SOUZA, L. C..Eficiência terapêutica das formulações lipídicas de anfotericina B. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. v. 42, n. 2, abr./jun., 2006;

GARCIA, F.M. Avanços da nanomedicina: a nova fronteira da medicina – artigo de atualização. *Rev. Ciênc. Saúde Nova Esperança*. v.12, n.1. p.110-117, 2014;

GRAF, R. MINAMITAKE, Y. PERACCHIA, M.T. TRUBETSKOY, V. TORCHILIN, V. LANGER, R. Biodegradable long - circulating polymeric nanospheres, *Science*, 263, 1600–1603, 1994;

KIPP, J.E.. The role of solid nanoparticle technology in the parenteral delivery of poorly

water-soluble drugs. *Int J Pharm*; 284: 109- 22, 2004;

LANGER R., Drug delivery and targeting, *Nature* 392, 5–10, 1998;

MACHADO, L.C., GNOATTO, S.A., KLÜPELL, M.L.W. Lipossomas Aplicados em Farmacologia: Uma Revisão da Literatura, 29; 215-24; 2007;

MELO, A.R.L. et al. A terapêutica com nanomedicamentos: um olhar para o envelhecimento. 13º Congresso Brasileiro dos Conselhos de Enfermagem, 2010;

NIE, S., XING, Y., KIM, G.J., SIMONS, J.W. Nanotechnology applications in cancer. *Biomed Engin*; 9:257-88 2007;

PALEOS, C.M., TSIOURVAS, D., SIDERATOU, Z., PANTOS, A. Formation of artificial multicompartiment vesosome and dendrosome as prospected drug and gene delivery carriers. *Journal of Controlled Release*.. 170; 141-52; 2013;

QI, X., CHU, Z., MAHLLER, Y.Y., STRINGER, K.F., WITTE, D.P., CRIFE, T.P. Cancer selective targeting and cytotoxicity by liposomal-coupled lysosomal saposin C protein. *Clin Cancer Res*; 15(18):5840-51; 2009;

RABINOW, B.E. Nanosuspensions in drug delivery. *Nat Rev Drug Discov*; 3:785 – 96; 2004;

SHAH, P., BHALODIA, D., SHELAT, P. Nanoemulsion: a pharmaceutical review. *Syst Rev Pharm*;1(1):24, 2010;

TORCHILIN, V.P. Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers. *Nat Rev Drug Discov*; 4:145 – 60 2005;

VASIR, J.K., REDDY, M.K., LABHASETWAR, V. Nanosystems in drug targeting: opportunities and challenges. *Curr Nanosci*; 1:47 – 64; 2005;