



**CRF SP**  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO

## **XX Congresso Farmacêutico de São Paulo**

**III SIMPÓSIO “FRONTEIRAS NAS CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS”  
10 e 11 de Outubro de 2019**



**CRF SP**  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO

# A evolução da farmacologia ocular e avanços da tecnologia

RAUL DINIZ RAGAZZI  
Mestre em Ciências Visuais – UNIFESP/EPM



**CRF SP**  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO

NEVER SAY NEVER

**ROHTO**

**OPHTHALMOS**

## Raul Diniz Ragazzi

- Graduado em Farmácia pela Universidade Bandeirante de São Paulo (2009).
- Pós-graduado em Gestão da Qualidade no Segmento Farmacêutico pelo Centro Universitário SENAC (2013).
- Mestrado Profissional em Oftalmologia e Ciências Visuais pela UNIFESP
- 18 anos de experiência na área Industrial e de Qualidade.
- Experiência em microbiologia clínica e ambiental.
- Atualmente Gerente de Qualidade e responsável técnico na Indústria Ophthalmos – Rohto.



CRF SP  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO

# Primeiro medicamento genuinamente brasileiro Triága Brasília (1700)

- Criado pela Botica do Colégio dos Jesuítas da Bahia em 1700, e era usado como antídoto e contraveneno para picadas de animais peçonhentos e doenças febris.
- 21 extratos de raízes
- 19 extratos de sementes e cascas;
- 18 gomas diversas;
- 08 óleos essenciais; e
- 11 sais químicos.
- Total: 77 “drogas”





**CRF SP**  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO

# A natureza como fonte de fármacos oculares



***Pilocarpus jaborandi* Pilocarpina –  
 $C_{11}H_{16}N_2O_2$  - Miótico - 1897**



Papa João XXI – Pedro Hispano  
(1.250 d.C.)



***Atropa Belladonna*  
Midriático - 1831**



***Melaleuca alternifolia* - 1920  
Tea tree - antimicrobiano**

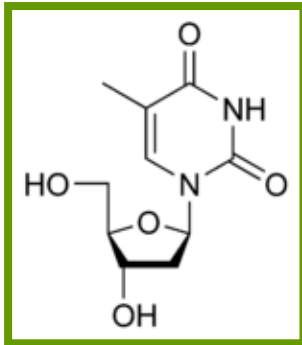
## Colírio do Papa:

20 vegetais triturados em  
vinho  
+  
Urina de mulher virgem  
+  
Destilação em alambique

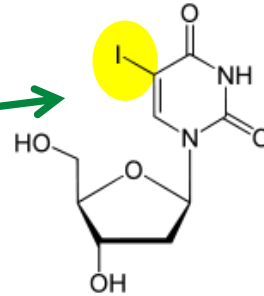


***Erythroxylon coca* - Cocaína  
Anestésico- 1859**

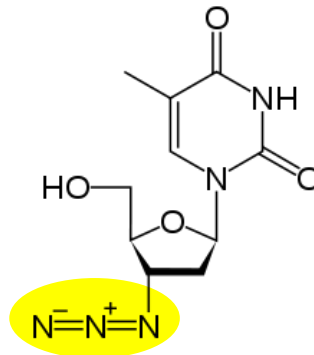
# Sínteses Orgânicas e Patentes



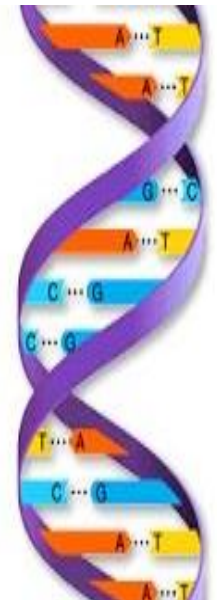
**TIMIDINA**



**IDOXURIDINA**  
(IDU) Prusoff 1959



**(AZT) ZIDOVUDINA**  
Jerome Horwitz 1974



**Após 1980:** surge a Biotecnologia



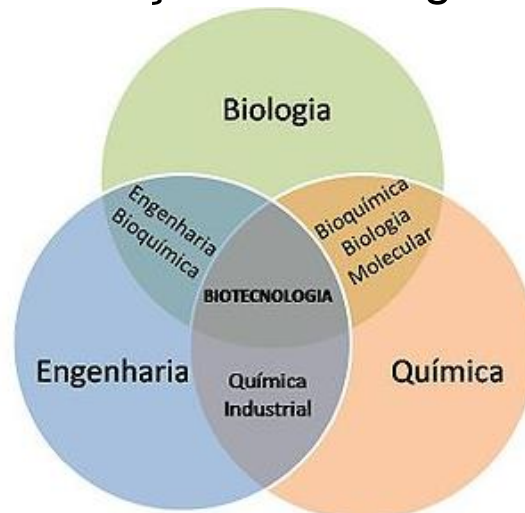
**CRF SP**  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO

# Biofármacos

**Biotecnologia:** processo tecnológico que permite a utilização de material biológico para fins científicos, tecnológicos e industriais. Desenvolvimento de produtos por processos biológicos, utilizando tecnologia do DNA/RNA recombinante.

**DNA/RNA recombinante:** Molécula artificial constituída pela agregação de segmentos naturais ou sintéticos de DNA/RNA.

**Engenharia Genética:** Conjunto de metodologias envolvendo o DNA/RNA Recombinante utilizado na construção de transgênicos.



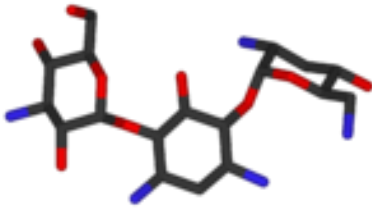


**CRF SP**  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO

# Biofármacos

## Tobramicina

Peso molecular: 467,51 daltons



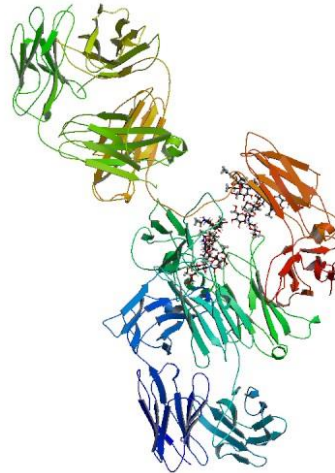
## Avastin (bevacizumabe)

Peso molecular: 149.000 Daltons

(C<sub>6638</sub>H<sub>10160</sub>N<sub>1720</sub>O<sub>2108</sub>S<sub>44</sub>)

471 X maior

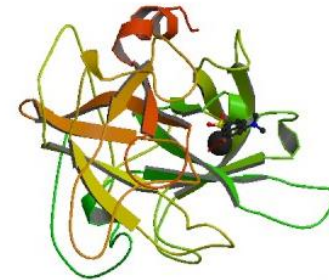
- Maior complexidade
- Maior dificuldade de produção



## Alteplase (TPA)

PM: 70.000 Daltons

(572 aa)







**CRF SP**  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO

# Uso *Off Label* segundo a Anvisa

## Registro de Medicamentos

Como a Anvisa vê o uso *off label* de medicamentos  
Brasília, 23 de maio de 2005

Cada medicamento registrado no Brasil recebe aprovação da Anvisa para uma ou mais indicações, as quais passam a constar na sua bula, e que são as respaldadas pela Agência. O registro de medicamentos novos é concedido desde que sejam comprovadas a qualidade, a eficácia e a segurança do medicamento, sendo as duas últimas baseadas na avaliação de estudos clínicos realizados para testá-lo para essas indicações.

Quando um medicamento é aprovado para uma determinada indicação isso não implica que esta seja a única possível, e que o medicamento só possa ser usado para ela. Outras indicações podem estar sendo, ou vir a ser estudadas, as quais, submetidas à Anvisa quando terminados os estudos, poderão vir a ser aprovadas e passar a constar da bula. Estudos concluídos ou realizados após a aprovação inicial podem, por exemplo, ampliar o uso do medicamento para outra faixa etária, para uma fase diferente da mesma doença para a qual a indicação foi aprovada, ou para uma outra doença, assim como o uso pode se tornar mais restrito do que inicialmente se aprovou.

Uma vez comercializado o medicamento, enquanto as novas indicações não são aprovadas, seja porque as evidências para tal ainda não estão completas, ou porque a agência reguladora ainda as está avaliando, é possível que um médico já queira prescrever o medicamento para um seu paciente que tenha uma delas. Podem também ocorrer situações de um médico querer tratar pacientes que tenham uma certa condição que, por analogia com outra semelhante, ou por base fisiopatológica, ele acredite possam vir a se beneficiar de um determinado medicamento não aprovado para ela.

Quando o medicamento é empregado nas situações descritas acima está caracterizado o uso *off label* do medicamento, ou seja, o uso não aprovado, que não consta da bula. O uso *off label* de um medicamento é feito por conta e risco do médico que o prescreve, e pode eventualmente vir a caracterizar um erro médico, mas em grande parte das vezes trata-se de uso essencialmente correto, apenas ainda não aprovado. Há casos mesmo em que esta indicação nunca será aprovada por uma agência reguladora, como em doenças raras cujo tratamento medicamentoso só é respaldado por séries de casos. Tais indicações possivelmente nunca constarão da bula do medicamento porque jamais serão estudadas por ensaios clínicos.

O que é uso *off label* hoje pode vir a ser uso aprovado amanhã, mas nem sempre isso ocorrerá. O que é *off label* hoje, no Brasil, pode já ser uso aprovado em outro país. Não necessariamente o medicamento virá a ser aprovado aqui, embora frequentemente isso vá ocorrer, já que os critérios de aprovação estão cada vez mais harmonizados internacionalmente.

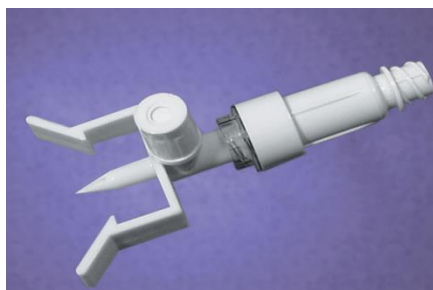
A aprovação no Brasil, porém, pode demorar, por vários motivos, entre os quais o de que o pedido de registro pode ser feito muito mais tarde aqui do que em outros países. Também pode ocorrer que o medicamento receba aprovação acelerada em outro país, baseada na apresentação de estudos preliminares ou incompletos, o que, via de regra, não é aceito pela Anvisa. Por fim, um uso autorizado no Brasil pode ser uso *off label* em outros países.

A classificação de uma indicação como *off label* pode, pois, variar temporalmente e de lugar para lugar. O uso *off label* é, por definição, não autorizado por uma agência reguladora, mas isso não implica que seja incorreto.

Brasília, 23 de maio de 2005

Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaios Clínicos

## Exemplo de uso *off label*: Avastin



## Mini Spiking Dispensing Pin



## Fracionamento



**CRF SP**  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO

# Reciclando Moléculas Antigas

MOLÉCULA	INOVAÇÃO
Pilocarpina - 1897	nanopartículas, lipossomos
Tobramicina - 1967	Nanopartículas
Dexametasona - 1958	Iontoforese
Gentamicina - 1963	microesferas
Timolol - 1969	Lipossoma com colesterol
Ciclosporinas - 1983	implantes intra-vítreo de nanopartículas + PVA + silicone
Vaccinium-Mirtillus (Purpuralin, Antomiopic) - 1970	<i>punctal plug</i>
Latanoprost - 1993	





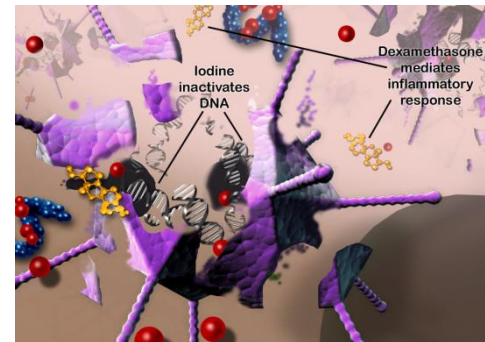
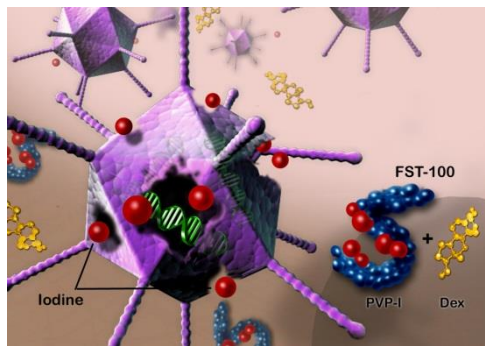
**CRF SP**  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO

# Evolução Terapêutica Ocular

Fármaco	Ano
Penicilina G	1929
Cefalosporina	1945
Cloranfenicol	1947
Tetraciclina	1945
Polimixina	1947
Neomicina	1949
Nistatina	1951
Eritromicina	1952
Anfotericina B	1955
Vancomicina	1956
Gentamicina (Garamicina)	1963
Tobramicina (Tobrex®)	1971
Azitromicina	1981
Fluorquinolona de 3ª geração	1987
Bevacizumabe (Avastin®)	1997
Moxifloxacino	2003
Gatifloxacino	2003
Besifloxacino (Besivance®)	2009
Anthracimycin (MRSA e Anthrax)	2013

## A volta dos antissépticos?

- PVPI 0,4% + dexametasona 0,1%
  - Indicado para Adenovirose
  - Iodo penetra na cápsula e inativa o DNA viral, enquanto a Dexametasona intermedia a resposta inflamatória

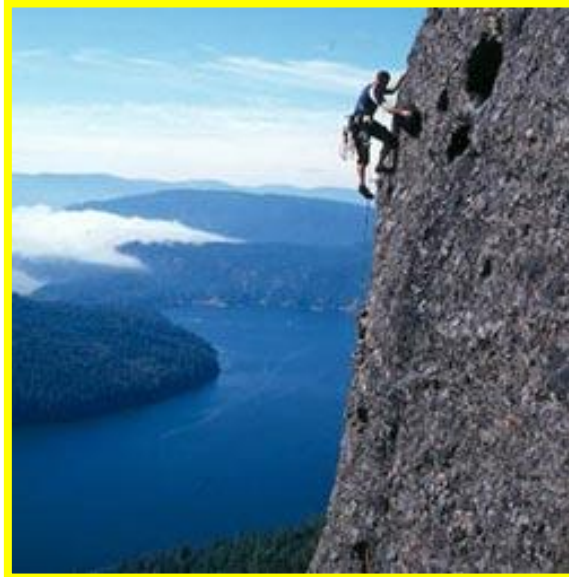


Pelletier JS, Stewart K, Trattler W, Ritterband DC, Braverman S, Samson CM, Liang B, Capriotti JA. A combination povidone-iodine 0.4%/dexamethasone 0.1% ophthalmic suspension in the treatment of adenoviral conjunctivitis. Adv. Ther. 2009 Aug;26(8):776-83.



**CRF SP**  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO

## Os grandes desafios farmacotécnicos



**- Atingir locais de difícil acesso**

**- Adequada concentração**

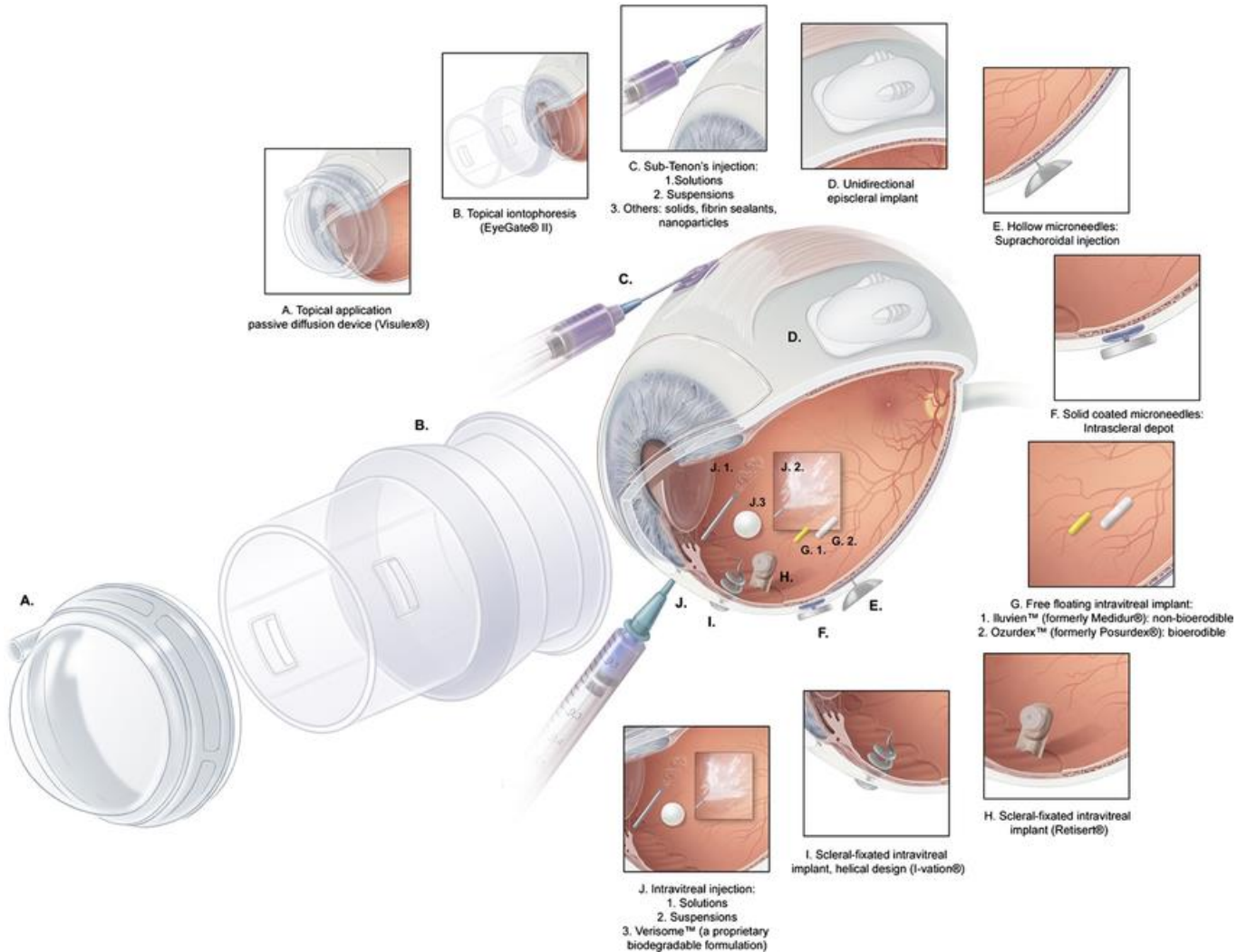
**- Tempo de permanência**





**CRF SP**  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO

# Uma nova via de administração: Injeções Intra-oculares e Implantes



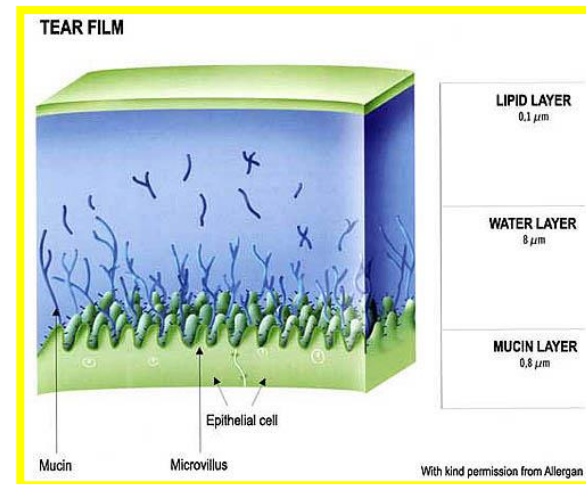
## Inovações Tecnológicas:

**Colágeno e inserts** podem ser usados para controle de liberação de droga, já tendo sido testados com vários ATB: tobramicina, ofloxacino, gentamicina e vancomicina.

## Mucoadesivos e géis

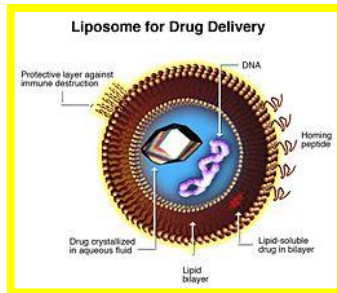
promovem a adesão entre fármacos e a camada de mucinando através de ligações tipo pontes de hidrôgenio.

Exemplos: Metilcelulose, carbopol, ácido hialurônico e PVA

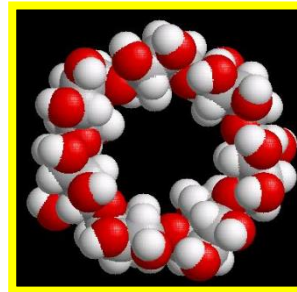


Filme lacrimal

## Facilitadores de penetração ocular



lipossomas

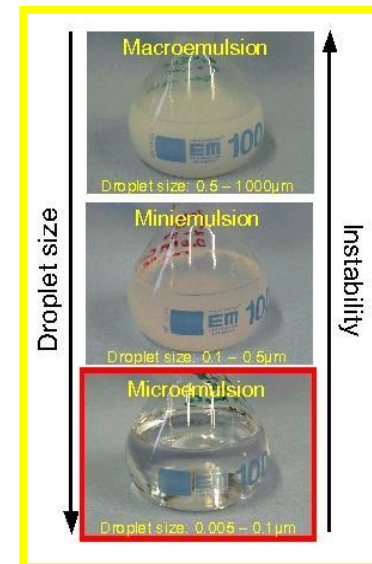


$\beta$ -ciclodextrina

## Microemulsões

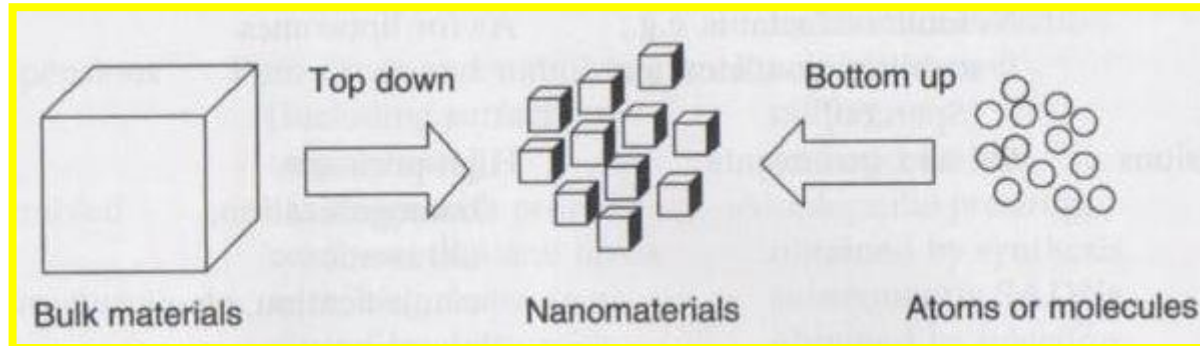
Importante para facilitar a penetração de fármacos solúveis em lípidos

Ex: Restasis

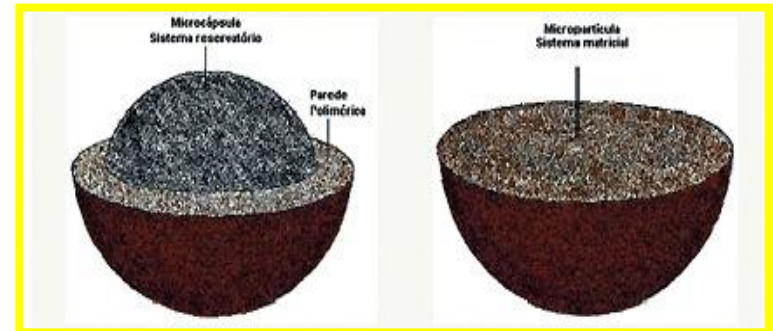




# Novas tecnologias: Nano e Micropartículas



- **PARTÍCULAS SÓLIDAS ESFÉRICAS (1-1000 $\mu$ m até alguns mm)**
- **MATRIZ POLIMÉRICA BIODEGRADÁVEL:**
  1. **Gelatina**
  2. **Albumina**
  3. **Quitosana**
  4. **Polímeros da ácido láctico**
  5. **Ácido Glicólico**
  6. **Ác. poli-lático-co-glicólico (PLGA)**



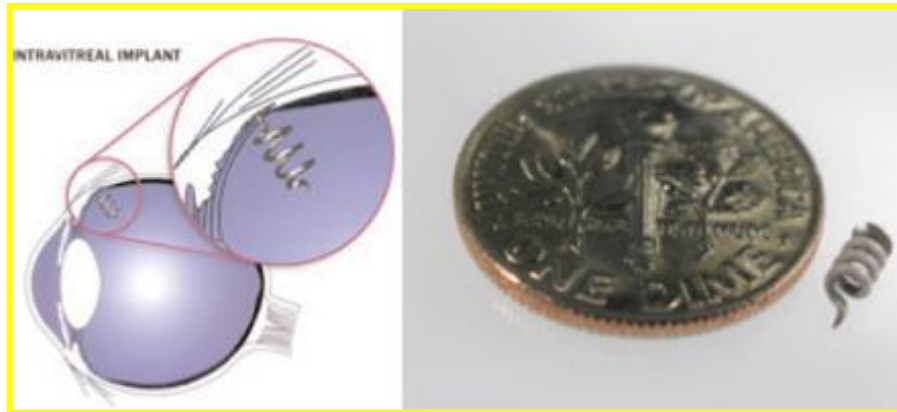
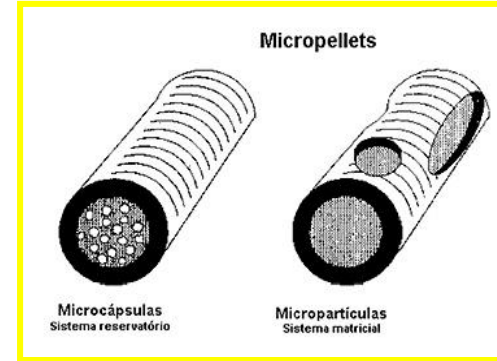


**CRF SP**  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO

# Novas tecnologias: Implantes Oculares

## PELLETS ( $\mu\text{m}$ a mm)

- Compressão de micropartículas
- Esféricos ou cilíndricos

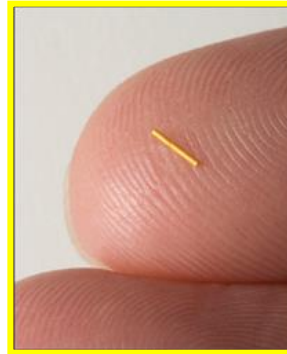


# Inovações Tecnológicas: Implantes Oculares

- Vitrasert



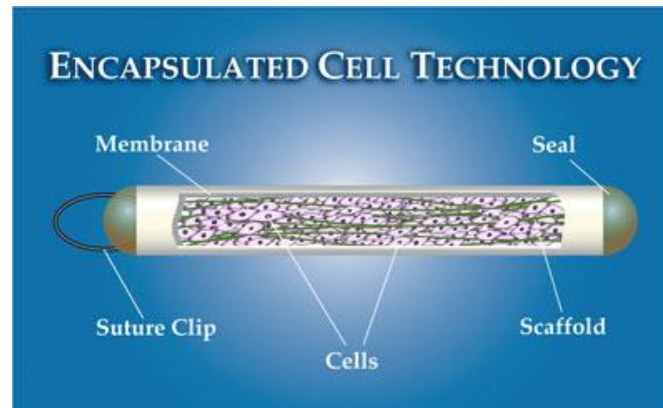
- Ozurdex



- Retisert



- Encapsulamento de células





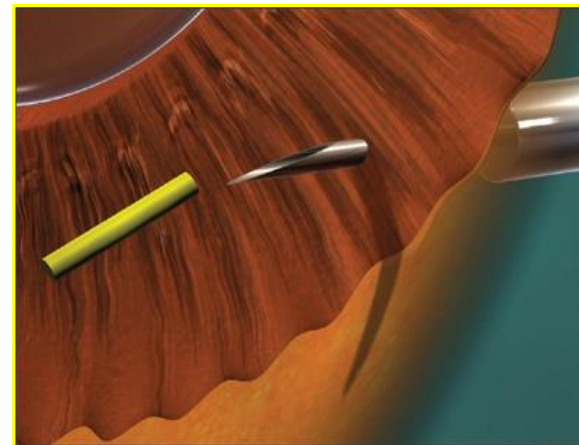
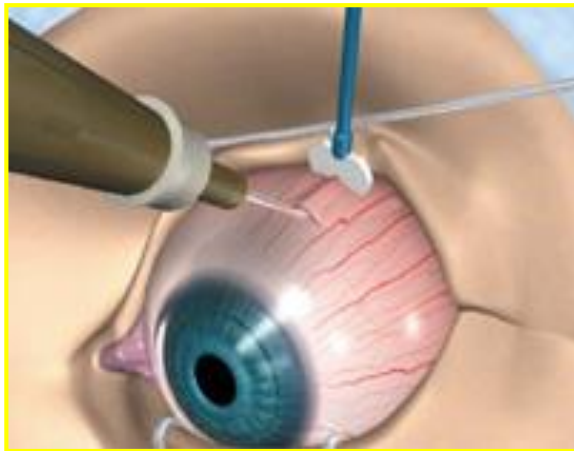
**CRF SP**  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO

# Novas tecnologias: Implantes Oculares



**Ozurdex<sup>®</sup> - dexametasona 700µg**

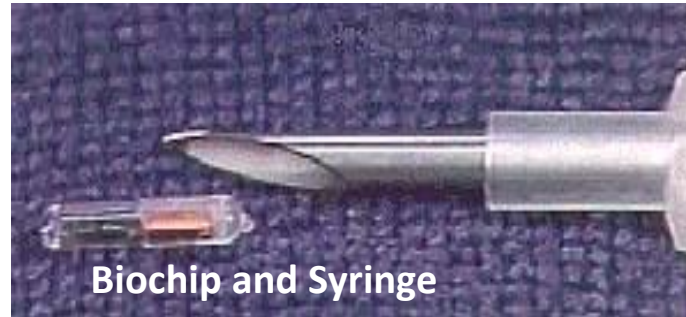
**Tempo de liberação: 4 – 6 meses**  
**US\$ 1.300,00**





**CRF SP**  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO

# Novas Tecnologias: BioChip e Liberação de Microfluidos



**The Reader or Scanner**



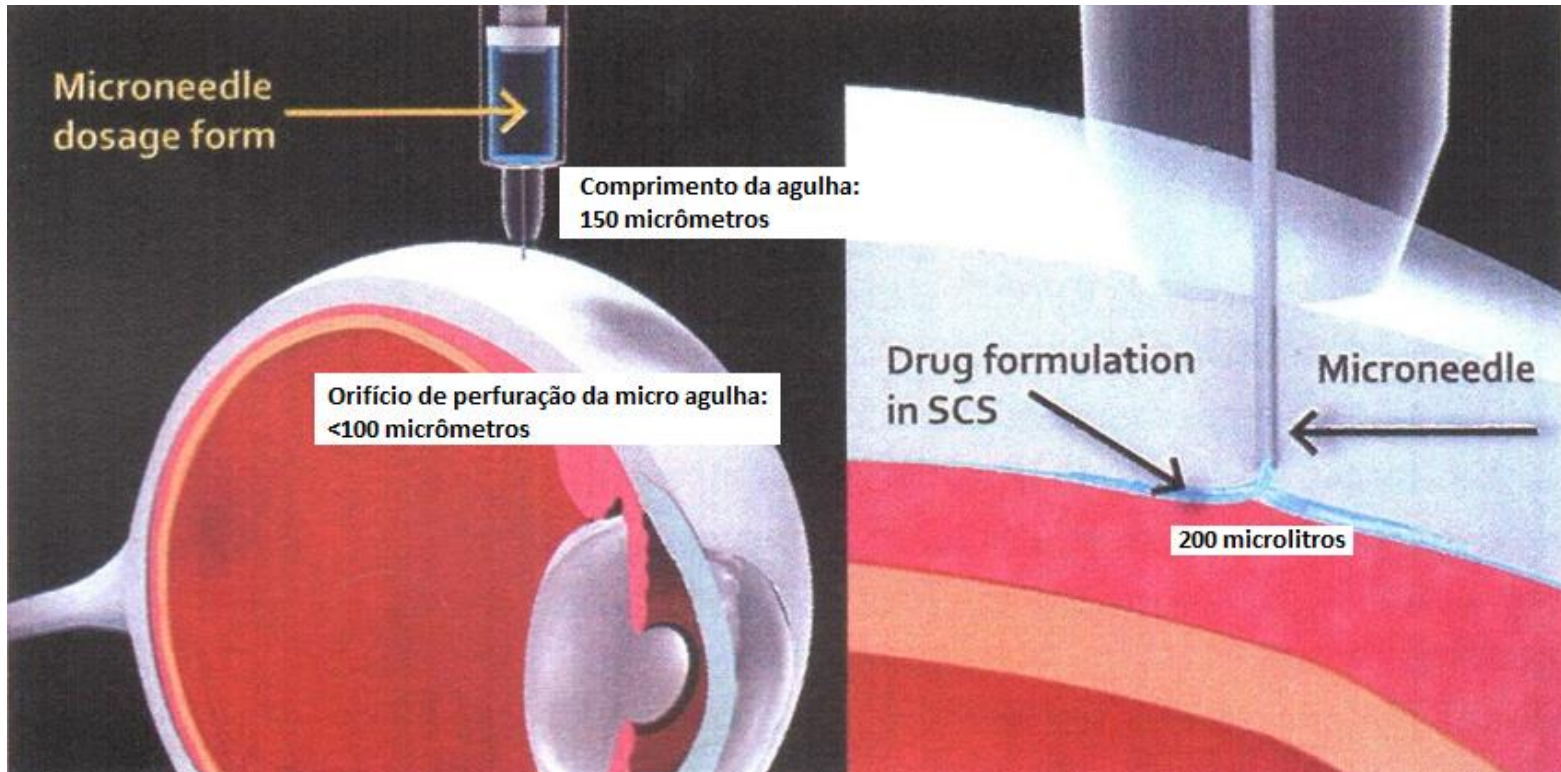
**Prototype microchips contain an array of sealed micro-reservoirs, each of which is filled with a chemical to be delivered. The technology has advanced to allow controlled chemical release from subcutaneously implanted microchip devices. This in vivo demonstration of chemical release from a microchip represents a significant step toward the development of "smart" drug delivery systems.**





**CRF SP**  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO

# Novas Tecnologias: Injeção Supra Coroidal





**CRF SP**  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO

## Novo implante Allergan para olho seco



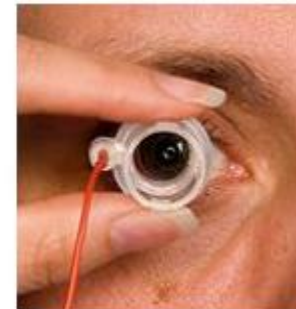
- Implante neuro-estimulador que aumenta a produção natural de lágrimas de forma indolor.
- Promove pulsos micro-elétricos, controlados à distância nas glândulas lacrimais.



**CRF SP**  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO

# Inovações Tecnológicas: Ionforese

## The *EyeGate*® II Delivery System



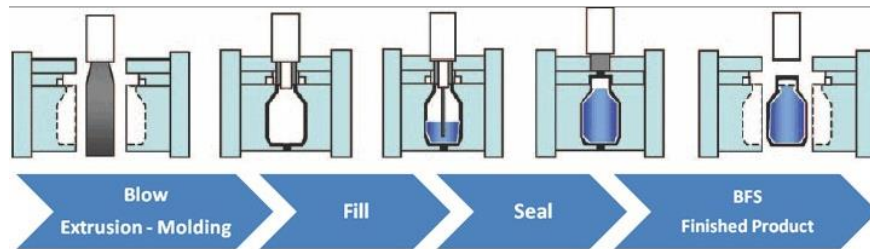
- EGP-437 fosfato de dexametasona
- Em pesquisa clínica – fase III para olho seco/ uveíte





**CRF SP**  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO

# Inovação: *Blow-fill-seal*

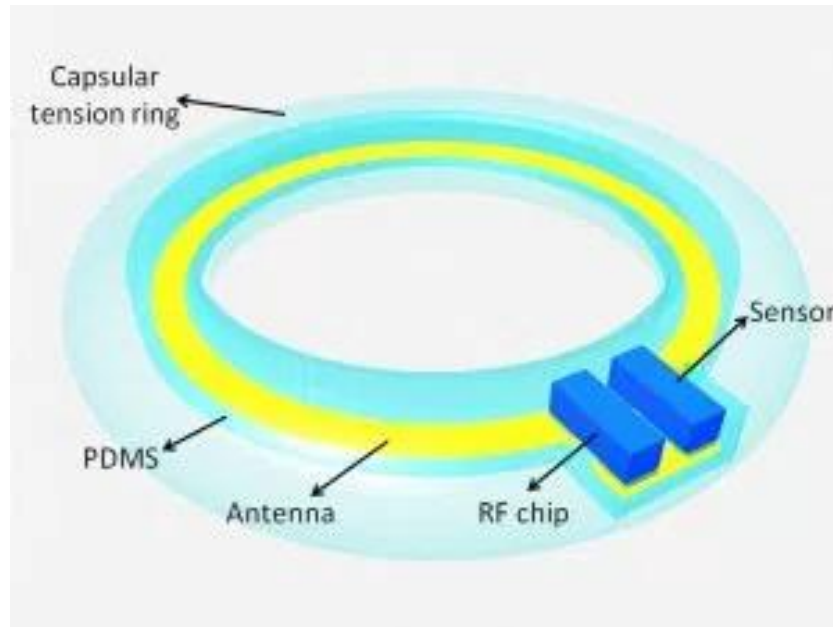




**CRF SP**  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO

# Sensor de Monitorização para Glaucoma

- Universidade de Washington. Karl Bohringer, professor de engenharia elétrica e bioengenharia;
- Implante em conjunto com LIO durante cirurgia de catarata;
- Monitoramento da pressão intraocular;
- Transmissão dos dados via ondas de rádio frequência

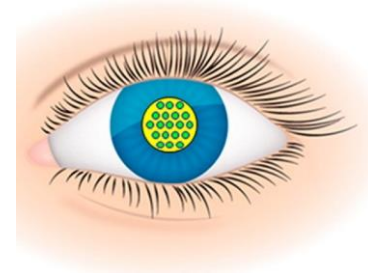




**CRF SP**  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO

# ACS Nano: novo sistema terapêutico

- Espessura correspondente a 1/10 de uma lente de contato normal;
- Aplicação pelo próprio paciente;
- 1 vez ao dia;
- Liberação linear do fármaco durante 24 horas;
- Antiinflamatórios, antibióticos, antiglaucomatosos, etc



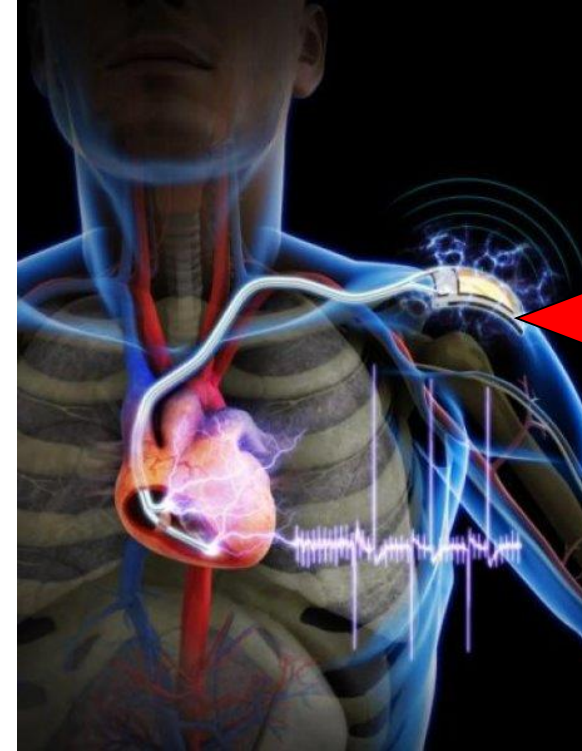
*Referência: Ghanashyam Acharya, Stephen C. Pflugfelder*



CRF SP  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO

# Película Elástica Piezoeétrica

- Produção de energia elétrica devido à compressão sobre determinados materiais



*Professor Keon Jae Lee do Departamento de Ciências Materiais e Engenharia do Instituto de Ciências e Tecnologias da Coreia*



**CRF SP**  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO

# Sistema de Liberação Verisome

Icon Biosciens Inc. (Sunnyvale, CA, USA)

- Agulha de 30 gauge;
- Em teste com cerca de 32 aplicações oftálmicas;
- Pequenas moléculas, peptídeos e anticorpos monoclonais;
- Transformação do líquido em esférulas de liberação controlada que se depositam.



## Investigational Product

- Designation: IBI 20089
- Active Ingredient:  
Triamcinolone  
Acetonide, USP
- 2 Dosage Forms:
  - ~ 6 month duration  
20089 6.9 mg/25- $\mu$ l
  - ~ 12 month duration  
20089 13.8 mg/50- $\mu$ l
- Both should provide  
same concentrations of  
drug (~1.75 $\mu$ g/ml) with  
duration dependent on  
volume given.



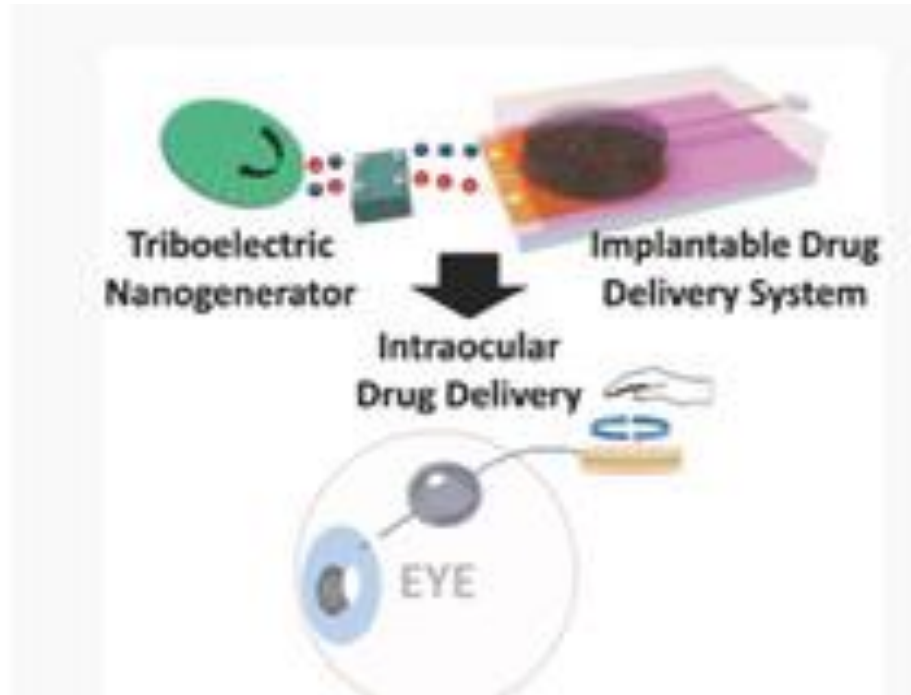




**CRF SP**  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO

# Sistema de Liberação Intraocular de fármacos com energia biocinética

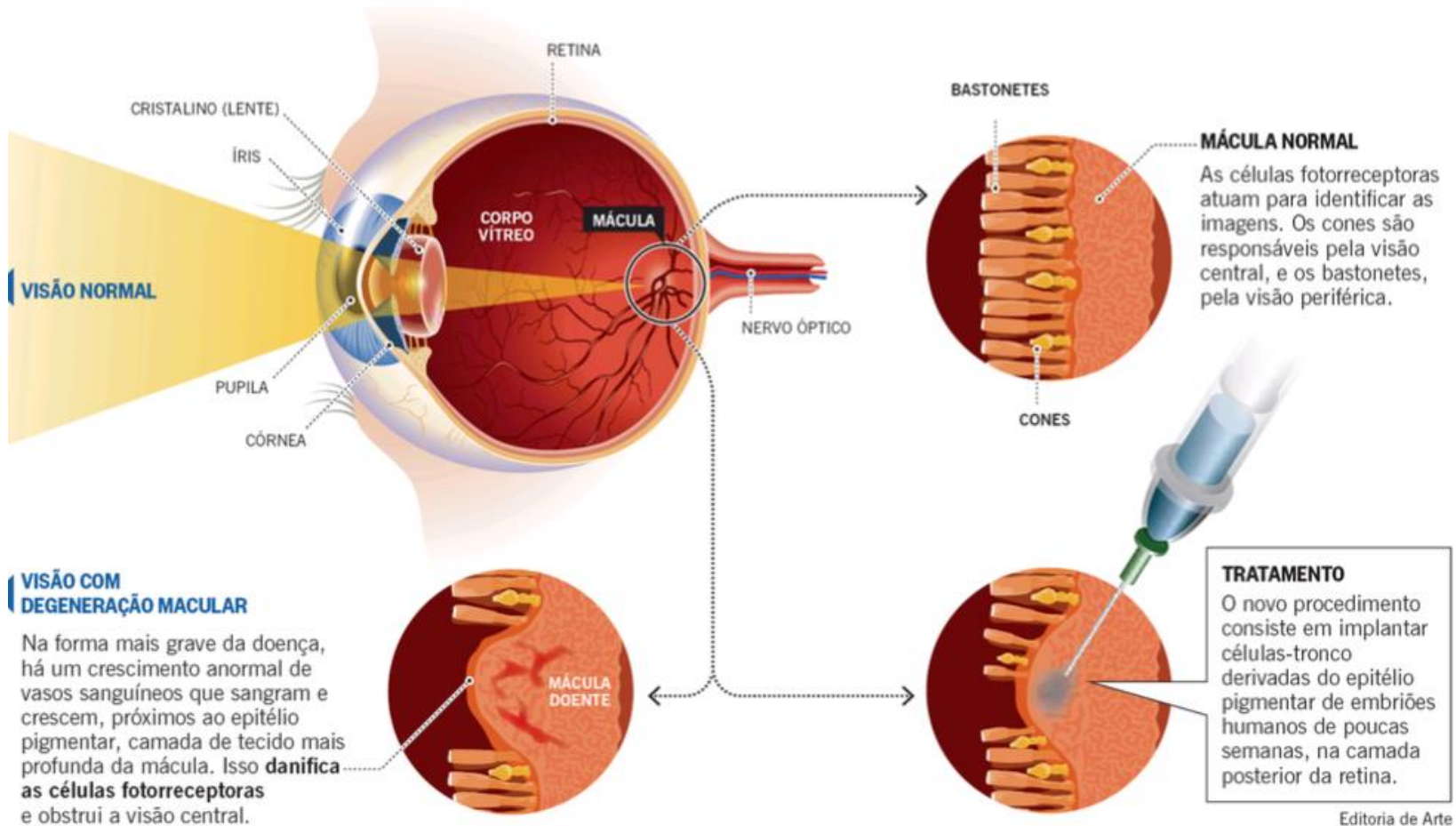
- Energia gerada pela movimentação das mãos.



- Liberação de 5.3 a 40  $\mu\text{L}$ / 6 seg;

# A Tecnologia auxiliando a visão do idoso

## Implante de células tronco

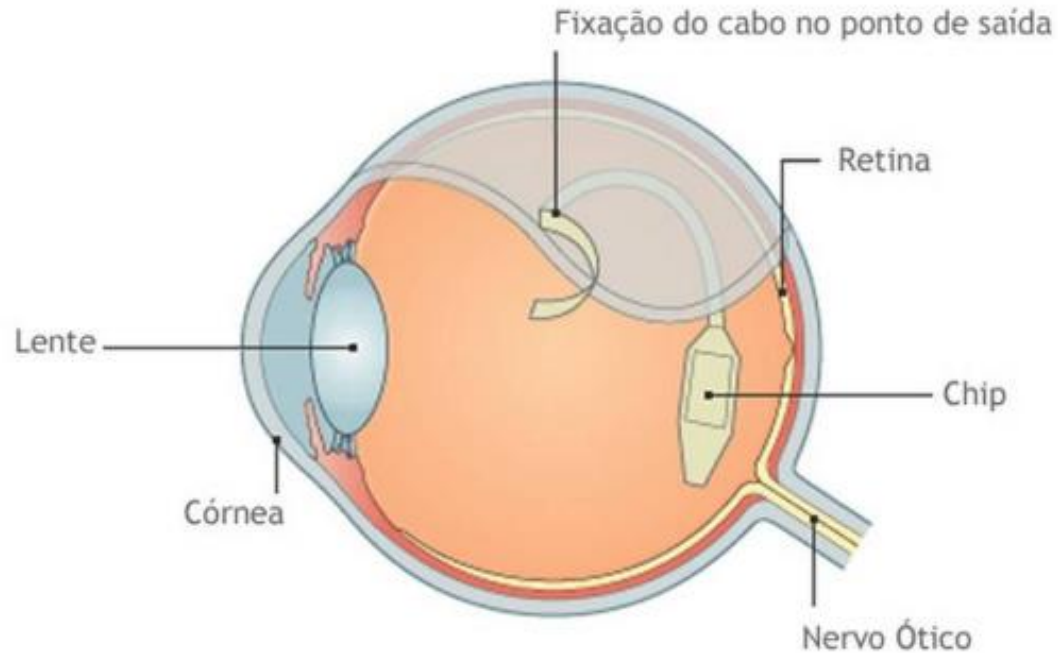




**CRF SP**  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO

# A Tecnologia auxiliando a visão do idoso

## O implante do chip de retina



Fonte: Retina Implant AG

O chip ajudou cegos a enxergar. Foto: Reprodução

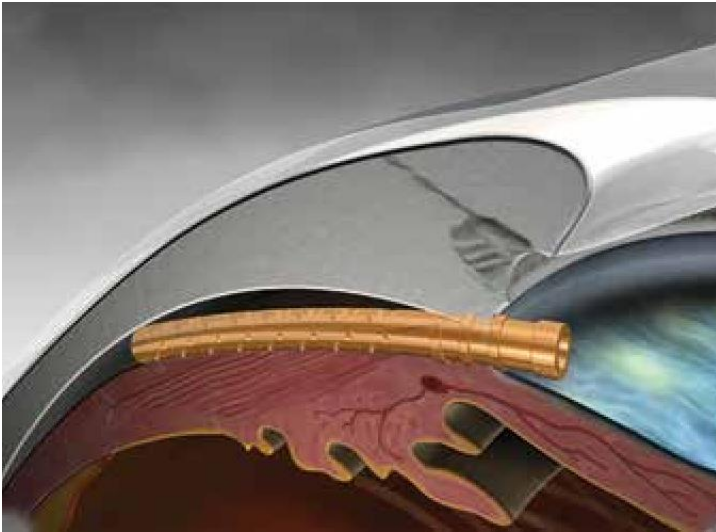




**CRF SP**  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO

# A Tecnologia auxiliando a visão do idoso

## Micro stent para glaucoma

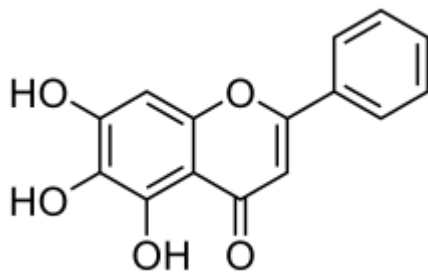




CRF SP  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO

# Baicaleína: novo fármaco para Glaucoma? (ARVO 2015)

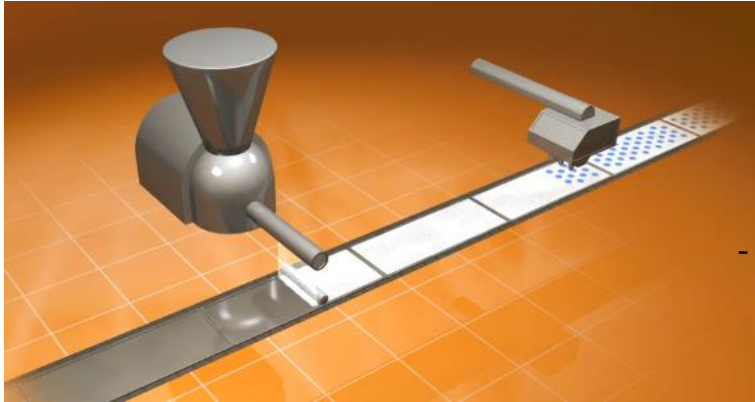
**Baicaleína** (5,6,7-trihidroxiflavona) -  
Flavonóide, extraído originalmente dos  
fungos *Scutellaria baicalensis* e *Scutellaria  
lateriflora*





**CRF SP**  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO

# Powder-liquidi three-dimensional printing (3DP) technology



## Powder Liquid 3 DP

ZipDose<sup>®</sup> Technology is Aprecia's unique delivery platform that serves as the foundation of our orodispersible formulations of highly prescribed high-dose medications. It creates premeasured, spill-proof unit-doses designed to disintegrate in the mouth with just a sip of liquid.



[-https://www.aprecia.com/zipdose-platform/3d-printing.php#zipdose\\_3d\\_video](https://www.aprecia.com/zipdose-platform/3d-printing.php#zipdose_3d_video)

[-https://www.aprecia.com/zipdose-platform/zipdose-technology.php#zipdose\\_video](https://www.aprecia.com/zipdose-platform/zipdose-technology.php#zipdose_video)





**CRF SP**  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO

NEVER SAY NEVER



**OPHTHALMOS**

- Osaka, Japan



- Brazil



- Kyoto, Japan



- U.S.A.



- Ueno, Japan





**CRF SP**  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO

NEVER SAY NEVER

**ROHTO**



**OPHTHALMOS**



**Obrigado!**

[raul.diniz@ophthalmos.com.br](mailto:raul.diniz@ophthalmos.com.br)

[www.ophthalmos.com.br](http://www.ophthalmos.com.br)