



As fronteiras da Tecnologia Farmacêutica

Desenvolver um novo fármaco não é suficiente; ele tem que ser entregue ao seu alvo no organismo, e é a tecnologia farmacêutica que permite, através de diversas e modernas estratégias, convertê-lo em uma forma farmacêutica apta para esta tarefa.

Tecnologia (do grego τεχνη – "técnica, arte, ofício" e λογια – "estudo") é a aplicação do conhecimento técnico-científico por meio de sua transformação no uso de processos e serviços. No que diz respeito aos medicamentos, a tecnologia farmacêutica se refere aos métodos, técnicas e instrumentação empregados na formulação e produção de medicamentos envolvendo aspectos como composição, embalagem e armazenamento. Concretamente, é através da tecnologia farmacêutica que os fármacos são formulados como medicamentos, capazes de veicular e entregar corretamente o benefício ao local de ação de forma cineticamente controlada, para obtenção do efeito terapêutico. Trata-se de uma área dinâmica, e a busca do aperfeiçoamento terapêutico leva ao surgimento constante de novas tecnologias, cada vez mais inovadoras e eficazes para a administração de fármacos.

Entre as modernas tecnologias para a entrega de fármacos, a nanotecnologia se consolida como uma das mais promissoras para o aprimoramento terapêutico, situando-se à fronteira do conhecimento. Há uma trajetória de mais de 40 anos de

pesquisas no tema. Em 1978, foi publicado o primeiro artigo científico envolvendo nanopartículas para o carreamento de fármacos pelo Prof. Speiser, sendo que nessa mesma década, as bases do funcionamento das nanopartículas carreadoras de fármacos foram elucidadas e, em 1992, o primeiro nanomedicamento, o Taxol (paclitaxel nanoencapsulado) entra no mercado.

Os nanomedicamentos trazem soluções para muitas das limitações relacionadas à terapêutica e apresentam na sua composição diferentes tipos de nanocarreadores. Os nanocarreadores são partículas de tamanho nanométrico (1 nanometro corresponde a 1 bilionésimo do metro), responsáveis pelas propriedades biológicas diferenciadas da formulação em comparação com aquelas observadas pelo uso de medicamentos convencionais.

Existem diferentes tipos de nanocarreadores, entre eles, os lipossomas, as nanopartículas poliméricas, as nanoemulsões. Eles têm em comum o tamanho nanométrico, mas diferem em termos de composição e arquitetura (estrutura supramolecular). As principais vantagens dos nanomedita-

mentos são o direcionamento de fármacos ao local de ação, o aumento da biodisponibilidade, o aperfeiçoamento do transporte por meio de barreiras biológicas, a liberação controlada do fármaco, a redução de dose e diminuição da toxicidade do fármaco e, finalmente, o aumento de eficácia do medicamento.

Para entender como funcionam as nanopartículas para o tratamento do câncer, sua principal aplicação comercial até o momento, é importante compreender o que acontece no organismo após a sua administração parenteral. Na presença de tumores sólidos, as nanopartículas extravasam da corrente sanguínea, acumulando-se no tumor, havendo um direcionamento passivo preferencial para o tumor, o que pode levar à redução de dose administrada e/ou aumento da eficácia terapêutica do tratamento.

Mais recentemente, as pesquisas evoluíram para o que se chama direcionamento ativo de fármacos. A superfície das nanopartículas é modificada com ligantes específicos, que visam ao reconhecimento molecular. Os ligantes atingem moléculas ou receptores de superfície superexpressos em órgãos, tecidos, células ou domínios subcelulares específicos. Ou seja, há o reconhecimento do ligante por seu substrato-alvo, o que pode reduzir a captação não específica de nanocarreadores para outros tecidos, tornando o tratamento mais seletivo. Ainda é importante mencionar as nanopartículas responsivas a estímulos, que desencadeiam a liberação do fármaco encapsulado, mediante à aplicação de diferentes gatilhos: alterações no pH, temperatura, luz, ultrassom, força magnética, entre outros.

Toda essa evolução da ciência acerca do desenvolvimento de nanopartículas cada vez mais especializadas e especificamente planejadas para desempenho específico, tem feito com que a nanotecnologia de consolide como uma das tendências mais promissoras da tecnologia farmacêutica. A título de exemplo, a FDA já aprovou mais de 100 nanomedicamentos, grande parte para o tratamento de diferentes tipos de cânceres, entre eles o câncer de mama metastático, o câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de pâncreas metastático e a leucemia mieloide aguda. Porém, há uma ampla gama de nanomedicamentos para

Entre as modernas tecnologias para a entrega de fármacos, a nanotecnologia se consolida como uma das mais promissoras para o aprimoramento terapêutico, situando-se à fronteira do conhecimento.

outras aplicações terapêuticas, como o tratamento de infecções fúngicas, anestésicos, entre outros.

Um artigo publicado por nosso grupo de pesquisa¹ relata que há grandes perspectivas para que um número maior de doenças possa ser tratado com a nanotecnologia. Uma pesquisa realizada em 2021, no site Clinical Trials (Home - ClinicalTrials.gov) identificou que 244 formulações de base nanotecnológica estavam passando por estudos clínicos (fase 1 a fase 4) para o tratamento de doenças autoimunes, cardiovasculares, genéticas, doenças inflamatórias, entre outras. Igualmente, é relevante o fato de que empresas como Pfizer, Novartis, Sanofi e Moderna investir em pesquisas em nanomedicamentos e nanovacinas.

Uma das contribuições mais importantes da nanotecnologia aconteceu recentemente com o desenvolvimento de vacinas para a Covid-19, gerando imunidade contra o Sars-Cov-2. Trata-se de uma tecnologia segura, na qual o mRNA (RNA mensageiro sintético) do novo coronavírus é encapsulado em nanopartículas lipídicas, as quais o protegem da degradação biológica e o transportam até as células-alvo. A composição das nanopartículas lipídicas é bastante similar para as duas vacinas (Pfizer/BioNTech e Moderna): uma mistura de lipídio catiônico ionizável, lipídio PEGuilado, colesterol e diesteatrilfosfatidilcolina. Para além do impacto epidemiológico (redução no número de casos e/ou óbitos), os ótimos resultados abrem caminho para que esta tecnologia,

que é bastante flexível, tenha potencial para ser utilizada para veiculação de outros antígenos.

Outra tendência recente na área da nanomedicina é um desafio translacional: o uso das nanopartículas para o “tratamento personalizado”, por meio da seleção de estratégias nanotecnológicas precisas para obtenção de medicamentos customizados. A medicina de precisão se baseia na análise genética de um paciente, de forma a oferecer tratamentos adaptados aos perfis de cada organismo. É neste escopo que nanopartículas especializadas podem oferecer novos tratamentos para a entrega seletiva de imuno-oncológicos e terapias alvo, por exemplo.


Toda essa evolução da ciência acerca do desenvolvimento de nanopartículas cada vez mais especializadas e especificamente planejadas para desempenho específico, tem feito com que a nanotecnologia se consolide como uma das tendências mais promissoras da tecnologia farmacêutica.

A impressão 3D para a produção de medicamentos customizados é outra tecnologia recente que poderá alavancar a medicina personalizada. Vários parâmetros inerentes ao sucesso terapêutico podem ser modulados, como ajuste de dose e velocidade de dissolução do fármaco, de acordo com a necessidade específica do paciente. Em 2018, a FDA aprovou o primeiro medicamento produzido com tecnologia de impressão 3D, o Spritam® (levetiracetam), que apresenta elevada dose do fármaco com rápida liberação (11 segundos).

O uso de microagulhas para a administração de fármacos também é relatado como uma tecnologia portadora de futuro, de acordo com artigo recentemente publicado na Revista Nature². As microagulhas são matrizes com projeções minúsculas (10 a 50 micrômetros de diâmetro nas pontas) em um suporte sólido, que per-

mitem de forma minimamente invasiva e indolor a entrega de medicamentos pela pele. No momento, as microagulhas são comercialmente usadas apenas na área cosmeceútica, mas pesquisadores estão explorando o seu uso futuro como microreservatórios para a veiculação e administração cutânea de fármacos. A prospecção é de que poderiam ser comercializadas na forma de um ‘Band-Aid’ portátil, para administração prolongada, de uma gama de substâncias estabilizadas no dispositivo.

Por fim, mas não menos importante, é preciso mencionar o enorme potencial da inteligência artificial (IA). A inteligência artificial é uma ferramenta tecnológica que pode tornar a indústria farmacêutica mais eficiente, pois permite que os sistemas realizem as tomadas de decisões independentemente, de forma precisa. Esta habilidade é bastante útil, na medida em que as falhas diminuem e a gestão de operações e processos são otimizados. Neste contexto, a inteligência artificial pode aperfeiçoar praticamente todas as etapas, desde o desenvolvimento de um novo medicamento, sua produção, distribuição até a personalização dos tratamentos.

Finalmente, é importante mencionar que as fronteiras na tecnologia farmacêutica residem exatamente nas interfaces dessas novas abordagens, que trabalhando de forma colaborativa, geram inovações que vêm transformando a terapêutica. 

Referências

1. Frank, L. A.; Pohlmann, A. R. & Guterres, S. S. Os pequenos notáveis nanomedicamentos. *Ciência Hoje*. 15/08/2021. <https://cienciahoje.org.br/artigo/os-pequenos-notaveis-nanomedicamentos>
2. May, M. Why drug delivery is the key to new medicines. *Nature Medicine*. v 28. June 2022. 1100–11022. www.nature.com/naturemedicine

Silvia Stanisçuaski Guterres é Professora Titular Aposentada da Faculdade de Farmácia da UFRGS, e membro da Academia de Ciências Farmacêuticas do Brasil e da Academia Brasileira de Ciências.
E-mail: silvia.guterres@ufrgs.br