

Menor e mais eficiente

FARMÁCIA

Nova
formulação
de fármaco
contra Aids
pode facilitar
o tratamento
para crianças
e idosos

YURI
VASCONCELOS

No lugar de um comprimido grande e difícil de engolir, alguns grânulos bem menores contendo o mesmo fármaco encapsulado em microsferas. Essa foi a saída tecnológica de um grupo de pesquisadores da Faculdade de Engenharia Química (FEQ) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). A solução poderá tornar mais eficiente o tratamento de Aids no país, principalmente entre pacientes idosos e crianças. Trata-se de uma formulação farmacêutica inédita do fármaco didanosina (DDI), largamente usado no combate à doença. O novo produto ainda em estágio experimental é formado por bolinhas de um milímetro (mm) de diâmetro com capacidade de aderir à mucosa do intestino. Elas são compostas de um aglomerado com centenas de microsferas de quitosana, um polímero natural obtido a partir do esqueleto de crustáceos como camarão, caranguejo e lagosta. Dentro dessas microsferas encontra-se encapsulado o fármaco antirretroviral didanosina.

A nova forma farmacêutica e o seu processo de produção já renderam ao grupo de pesquisadores um pedido de patente, depositado em 2007 no Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) com validade no exterior via Tratado para Cooperação em Patentes (PCT na sigla em inglês). A próxima etapa do estudo, de acordo com a engenheira química Maria Helena Andrade Santana, professora que coordenou os trabalhos, deverá ser a realização de testes em humanos, última etapa antes de o produto estar pronto para ser comercializado. A didanosina, um fármaco fabricado por laboratórios farmacêuticos nacionais, faz parte do coquetel antirretroviral administrado a pacientes com infecção em estágio avançado pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Sua função é inibir a replicação do HIV. Tomado por via oral, na forma de comprimidos distribuídos pelo SUS, o medicamento apresenta o inconveniente de ser grande demais, em torno de um centímetro, o que dificulta a ingestão por crianças e idosos, prejudicando a adesão ao tratamento. A fim de prevenir que seja degradado quando exposto ao pH ácido do estômago, o fármaco é administrado em comprimidos tamponados, que contêm substâncias, como o hidróxido de magnésio, que lhe conferem essa proteção. O uso do

tampão aumenta expressivamente seu tamanho, tornando difícil sua deglutição. Quebrar o comprimido, por sua vez, pode causar a desativação do fármaco, que deve chegar intacto ao intestino, onde será absorvido pelo organismo.

As principais vantagens do produto desenvolvido no Laboratório de Desenvolvimento de Processos Biotecnológicos da FEQ-Unicamp são a redução do tamanho do medicamento, a adesão à parede do intestino e a liberação gradativa do fármaco. “O medicamento que nosso grupo desenvolveu é um grânulo que, em vez de ser composto pelas moléculas livres dos ingredientes, contém embutidos na sua matriz esferas micrométricas (dois micrômetros) de quitosana com a didanosina encapsulada no seu interior”, explica Maria Helena. “O nosso produto é fácil de deglutir e, para que o paciente ajuste a dose, no lugar de quebrá-lo, basta contar o número de grânulos a serem ingeridos. Isso facilita a terapia para crianças e idosos.” Segundo ela, já existe um antirretroviral à base de didanosina revestido com polímero gastrorresistente que assegura a proteção do fármaco. Acontece que ele não pode ser partido – por exemplo, para fracionar a dose do remédio – porque quando isso ocorre as arestas criadas ficam desprotegidas. “Esses grânulos são caros e importados e são distribuídos restritamente na rede pública para pacientes com HIV-Aids.”

Uma vantagem adicional da nova formulação, cuja pesquisa integrou o doutorado do engenheiro químico Classius Ferreira da Silva, e o mestrado da farmacêutica Patrícia Severino, ambos na FEQ, é a liberação gradual e controlada da didanosina, o que aumenta a eficiência de absorção do fármaco pela mucosa do intestino e torna o tratamento mais eficaz. “Nossos grânulos são capazes de encapsular e liberar de modo mais

> O PROJETO

Caracterização do revestimento polimérico e farmacocinética in vivo de grânulos contendo micropartículas de quitosana incorporando didanosina

MODALIDADE

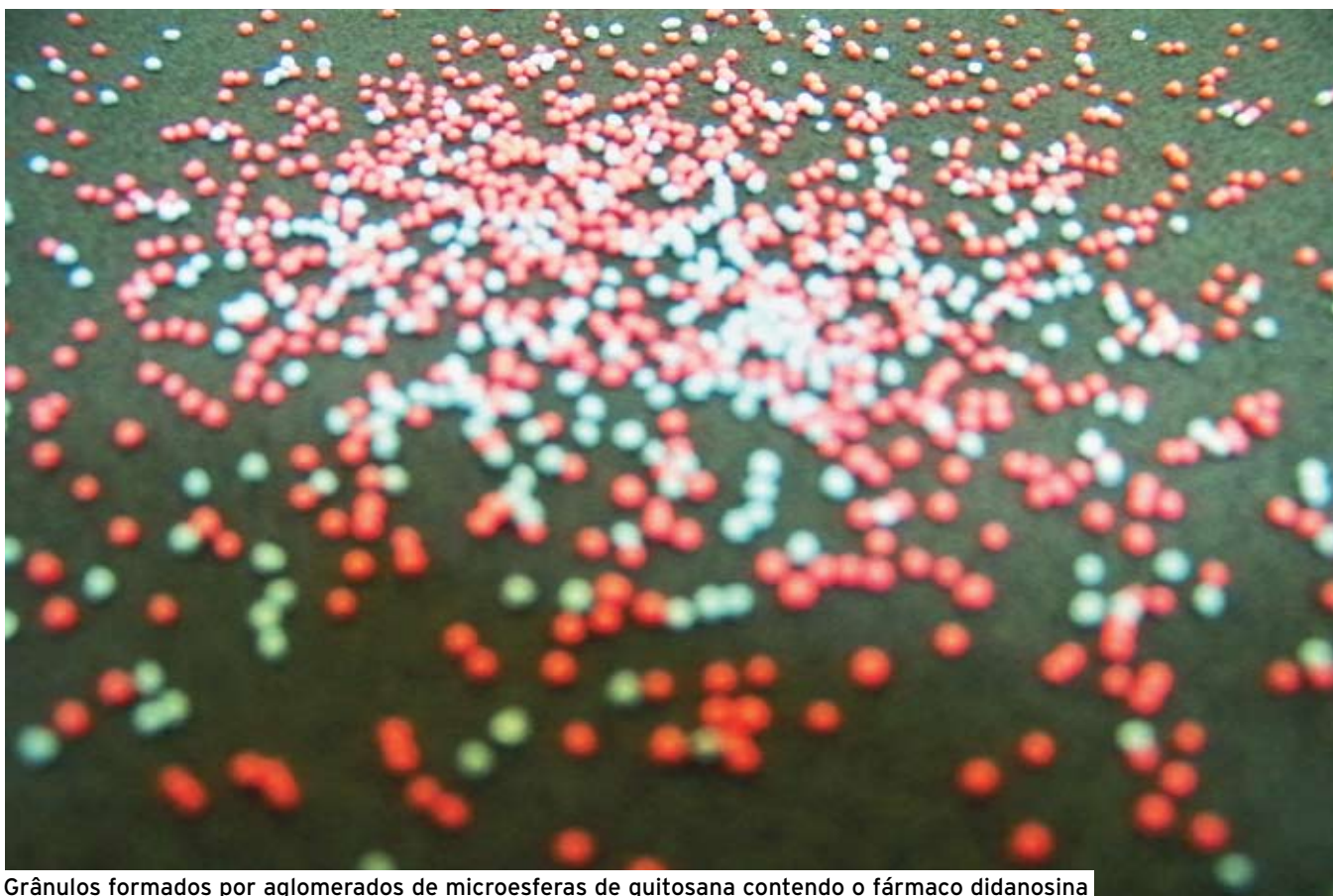
Auxílio Regular a Projeto de Pesquisa

COORDENADORA

MARIA HELENA ANDRADE SANTANA – Unicamp

INVESTIMENTO

R\$ 57.632,50 (FAPESP)



Grânulos formados por aglomerados de microesferas de quitosana contendo o fármaco didanosina

lento e controlado o composto ativo do medicamento”, diz Maria Helena. Resultados experimentais a partir de ensaios com cachorros mostraram que a liberação da didanosina ocorreu num período longo, de 36 horas, e que a quantidade de fármaco absorvida pelo organismo neste tempo é o dobro quando comparado com os comprimidos convencionais e grânulos comerciais. Os autores do estudo destacam, ainda, que os grânulos de quitosana podem ser revestidos com polímeros gastrorresistentes, de forma a protegerem a atividade de compostos ativos sensíveis ao pH do estômago.

Outro diferencial da patente é o processo de fabricação da formulação. Durante os estudos em laboratório, a produção avançou em relação às suas variáveis operacionais, tornando-a passível de escalonamento e de aplicação no setor industrial. O processo envolve tanto a produção das micropartículas que encapsulam o fármaco como os grânulos mucoadesivos. Inicialmente, o composto ativo é encapsulado em

micropartículas de quitosana, em dispersão aquosa. Em seguida, essas partículas são separadas por centrifugação e removido o meio aquoso. As partículas úmidas são secas e a própria quitosana é adicionada à massa para produção dos grânulos.

Liberação gradual - Um estudo de farmacocinética, que é o tempo de permanência da droga na corrente sanguínea, desses grânulos foi realizado durante o mestrado de Patrícia Severino com apoio da professora Teresa Dalla Costa, da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), e mostrou a superioridade dos grânulos em relação ao comprimido revestido comercial. “Com isso será possível reduzir a frequência de administração do fármaco e, provavelmente, a dose”, diz Maria Helena. Segundo a pesquisadora, em função da associação de suas três propriedades – proteção do fármaco ou ingrediente ativo, liberação gradual e direcionamento específico para a mucosa intestinal –,

esses grânulos poderão ser usados para outras aplicações nas áreas farmacêutica, médica e veterinária, além da produção do medicamento antirretroviral.

A etapa final de desenvolvimento do novo medicamento, essencial para sua comercialização, depende do estabelecimento de uma parceria com uma indústria farmacêutica que se encarregue da realização dos ensaios clínicos em humanos, complexos e principalmente caros para serem realizados no âmbito da universidade. “Repassar a tecnologia para uma empresa interessada é a nossa ideia, mas ainda não temos negociações em andamento”, diz Maria Helena. ■

➤ Artigo científico

DA SILVA, Classius Ferreira; SEVERINO, Patrícia; MARTINS, Fernanda; CHAUD, Marco Vinicius; SANTANA, Maria Helena Andrade. The intestinal permeation of didanosine from granules containing microspheres using the everted gut sac model. *Journal of Microencapsulation*. v. 26, p. 523-28. 2009.