

## IMPACTOS DA NANOTECNOLOGIA NA SAÚDE: PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS

Frantiescoli A. Dimer, Rossana B. Friedrich, Ruy C. R. Beck e Sílvia S. Guterres

Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 90610-000 Porto Alegre – RS, Brasil

Adriana R. Pohlmann\*

Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 90610-000 Porto Alegre – RS, Brasil / Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 91501-970 Porto Alegre – RS, Brasil

Recebido em 4/7/13; aceito em 14/10/13; publicado na web em 24/10/13

IMPACT OF NANOTECHNOLOGY ON PUBLIC HEALTH: PRODUCTION OF MEDICINES. Several studies have described the benefits of nanoscience and nanotechnology (N&N) in different sectors such as agriculture, energy, environmental preservation, and public health. The rapid evolution of N&N can be shown through a panoramic analysis of scientific papers and patents. In the area of public health, it is estimated that the global market for nanotechnology products will expand to 160 billion U.S. dollars in 2015. The Brazilian government has also strengthened its innovative potential in N&N through economic subsidies, as observed for other countries. This review is focused on the current landscape of N&N in a therapeutic context, highlighting the development of nanotech-products produced with biocompatible and biodegradable materials that are already commercially available or under investigation. Most studies under investigation are focused on the development of nanotechnology-based formulations intended for treatment of cancer, inflammatory, cardiovascular, and neurological diseases. Although there are several advantages of N&N in healthcare, many challenges have to be conquered to increase the availability of nanotechnology products in toxicological, preclinical and clinical studies, scale-up, regulatory, and private investments.

Keywords: pharmaceutical nanotechnology; nanomedicine; drug.

### INTRODUÇÃO

O crescente interesse em pesquisas relacionadas à nanociência e nanotecnologia (N&N) torna esta área um novo patamar do conhecimento, com imensos impactos científicos e econômicos.<sup>1</sup> Cabe salientar que políticas de Ciência e Tecnologia, C&T, estão sendo continuamente refletidas e discutidas gerando novas propostas de ações com o objetivo de superar desafios globais apresentados em escala municipal, estadual, regional e/ou nacional. Dentre os temas centrais destas políticas, destacam-se os relacionados à saúde, incluindo o desenvolvimento de fármacos e medicamentos, e matérias-primas e materiais “inovadores e tradicionais”, abrangendo a ciência de nanomateriais.<sup>2</sup>

Dados relacionados aos investimentos em N&N mostram que países como os EUA, Japão e os da Comunidade Europeia lideram financiamentos para o desenvolvimento desse setor, aumentando a competitividade de suas empresas. Estima-se que o mercado mundial de produtos para a saúde de base nanotecnológica crescerá até 160 bilhões de dólares em 2015.<sup>3</sup> Apesar de financiamentos mais modestos, vários países em desenvolvimento como o Brasil também investem no grande potencial da N&N e, em decorrência disso, têm apoiado iniciativas nacionais para a promoção dessa área, que poderão se traduzir em melhorias na qualidade de vida de suas populações. Enquanto a nanociência corresponde ao estudo dos fenômenos naturais que regem o comportamento de átomos, moléculas e estruturas na escala nanométrica, a nanotecnologia consiste na aplicação da nanociência para o controle e manipulação da matéria estruturada no nível atômico e molecular, permitindo o desenvolvimento de dispositivos, materiais funcionais e sistemas com propriedades significativamente diferentes daquelas observadas na escala micro- ou macroscópica.<sup>4</sup> Estudos envolvendo N&N têm sido direcionados para o desenvolvimento de setores como agricultura, energia, preservação ambiental, saúde pública, entre outros.<sup>4</sup>

Inúmeros trabalhos científicos descrevem os benefícios da nanotecnologia na terapêutica. A maior parte dos estudos tem sido focada no desenvolvimento de formulações nanotecnológicas destinadas ao tratamento do câncer, de doenças inflamatórias, cardiovasculares, neurológicas e ao combate do vírus da imunodeficiência adquirida (AIDS). Na atualidade, existem mais de uma centena de estudos clínicos com nanomedicamentos em andamento, sendo que a doença-alvo mais recorrente é o câncer de mama, as nanopartículas mais estudadas são as de albumina e o fármaco mais estudado é o paclitaxel.<sup>5</sup> Contudo a N&N na área da saúde apresenta inúmeros desafios atuais a serem enfrentados como estudos toxicológicos, pré-clínicos e clínicos, *scale-up*, regulamentação e de investimentos privados.

Neste contexto, o objetivo desta revisão é analisar o atual panorama da N&N no âmbito mercadológico e terapêutico, dando destaque aos principais tipos de nanocarreadores utilizados nos produtos nanotecnológicos já comercializados ou em fase de investigação, obtidos a partir de materiais biocompatíveis e biodegradáveis.

### TIPOS DE NANOCARREADORES BIODEGRADÁVEIS

O conceito de nanotecnologia vem sendo aprimorado de acordo com os avanços da ciência, por isso ainda não há um conceito internacional consensual para o termo. Na área da saúde, a *European Medicines Agency* define a nanotecnologia como o uso de pequenas estruturas menores de 1.000 nanômetros de diâmetro que são projetadas para apresentar propriedades específicas. Particularmente nas áreas de nanotecnologia farmacêutica e de nanomedicina, os esforços em pesquisa e desenvolvimento (P&D) visam principalmente projetar nanomedicamentos para oferecerem vantagens em relação aos seus homólogos na forma bulk, principalmente pelo seu tamanho reduzido, ou seja, um aumento na área de superfície em relação ao seu volume. Para tanto, diferentes nanopartículas estão em desenvolvimento, seja para terapêutica ou para diagnóstico, sendo que a tendência

\*e-mail: adriana.pohlmann@ufrgs.br

mais recentemente é o uso combinado dessas funções a partir dos dispositivos “teranósticos”.<sup>6</sup>

Os materiais utilizados na obtenção de formulações nanotecnológicas são selecionados de acordo com suas características de biodegradabilidade, biocompatibilidade, capacidade para funcionalização de superfície, conjugação, complexação e encapsulamento.<sup>7</sup> Os fármacos podem ser encapsulados por diferentes mecanismos, que incluem solubilização ou retenção na nanopartícula, conjugação ou adsorção.<sup>8</sup> Em uma situação ideal as nanopartículas, atuando como nanocarreadores, são capazes de transportar o fármaco para um local de destino específico (receptor, sítio ativo) para exercer a sua atividade terapêutica com o máximo de segurança. Os principais nanocarreadores engenheirados aplicados na terapêutica são: os lipossomas, as nanopartículas lipídicas, as micelas e as nanopartículas poliméricas.<sup>7,9</sup> Por sua vez, os nanocristais representam uma estratégia de nanomização de fármacos pouco solúveis em água, de forma a aumentar a biodisponibilidade e propiciar vias de administração injetáveis.<sup>10</sup>

### Lipossomas

Lipossomas são estruturas vesiculares formadas por uma ou mais bicamadas concêntricas de lipídeos intermediadas por compartimentos aquosos. Estes sistemas possuem natureza anfifílica, elevada biocompatibilidade e biodegradabilidade, especialmente quando são formulados a partir de lipídeos naturais. Além disso, podem ter seu tamanho, composição lipídica e aquosa, lamelaridade e propriedades de superfície facilmente modificadas de acordo com requisitos farmacêuticos e farmacológicos.<sup>11</sup> Estas características tornam os lipossomas sistemas altamente versáteis atraindo a atenção dos pesquisadores desde os anos 1970, o que já resultou na introdução de diversos produtos no mercado. Dentre esses, destaca-se o Doxil<sup>®</sup>, que foi um dos primeiros medicamentos com nanotecnologia aprovado nos Estados Unidos pelo FDA em 1995. Este nanomedicamento contém o antitumoral doxorubicina que é passivamente vetorizado até as células tumorais, após uma diminuição da captação pelo sistema mononuclear fagocitário e aumento no seu tempo de meia-vida na circulação plasmática.<sup>12</sup> Outros nanomedicamentos utilizando este mesmo fármaco como o DaunoXome<sup>®</sup> e o Mycet<sup>®</sup> também já possuem sua aprovação para comercialização. Adicionalmente, o Ambisome<sup>®</sup> indicado no tratamento de infecções fúngicas, por meio da encapsulação da anfotericina B, é comercialmente disponível desde 1997. Este nanomedicamento possui como vantagem em relação à formulação convencional, a diminuição na incidência de efeitos adversos, possibilitando um aumento da dose administrada.<sup>12</sup>

### Nanopartículas lipídicas

As nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) são formadas por uma dispersão de lipídeos com alto ponto de fusão, como, por exemplo, o palmitato de cetila, em meio aquoso. Estudos relatam que uma das vantagens das NLS é o não requerimento de uso de solventes orgânicos na sua produção. Adicionalmente, essas nanopartículas demonstram grande capacidade de encapsular fármacos hidrofílicos e lipofílicos em sua matriz lipídica.<sup>13</sup> A preparação destes sistemas pode ser realizada por diferentes técnicas, sendo a homogeneização à alta pressão a mais utilizada devido ao seu fácil *scale-up* e curto tempo de processo.<sup>13</sup> Apesar de serem utilizadas por diversas vias de administração, as NLS são muito empregadas em cosméticos e medicamentos de uso dermatológico, devido às suas vantagens que incluem: a) excelente biocompatibilidade, pois são compostas por lipídios com baixa toxicidade e citotoxicidade; b) eficiente *delivery* transdérmico, devido ao pequeno tamanho que garante uma grande área de contato com o estrato córneo, aumentando a quantidade de

fármaco que penetra através da pele; e c) alta hidratação da pele, proporcionada devido às propriedades oclusivas deste sistema decorrentes da sua elevada área específica.

No entanto, as formulações de NLS possuem algumas desvantagens, entre elas: o alto teor de água (70 – 99 %), que pode levar a vários problemas de estabilidade dos produtos finais que as contém. Como alternativa, em algumas aplicações tópicas, são utilizados os carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN). Estes sistemas tem uma menor temperatura de fusão, pois contém uma adição de óleos (lipídeos líquidos), resultando em um maior teor lipídico (40 – 50 %), que reduz consideravelmente o teor de água na formulação.<sup>13</sup> Apesar das características das nanopartículas lipídicas, até o momento não existem no mercado medicamentos que as contém. Por outro lado, esse tipo de nanocarreador é empregado em cosméticos e cosmecêuticos, havendo inúmeros produtos nos mercados internacional e nacional.

### Micelas

Micelas são estruturas anfifílicas amplamente estudadas como sistemas de liberação de fármacos para administração tópica, oral e intravenosa.<sup>14</sup> A literatura relata diversos tipos de sistemas carreadores baseados em micelas, destacando-se os sistemas micelares mistos, as nanopartículas micelares e as micelas poliméricas. Os sistemas micelares mistos são formados a partir de misturas de fosfolipídeos e tensoativos, geralmente ácidos biliares, organizados em torno de um núcleo hidrofóbico contendo a substância lipossolúvel molecularmente dispersa. Esses sistemas possuem tamanhos na faixa de 5 a 60 nm apresentando boa estabilidade e biocompatibilidade.<sup>15</sup> No mercado farmacêutico, esta tecnologia está disponível para o fármaco diazepam com o nome comercial de Valium MM<sup>®</sup> e como suplemento nutricional de vitamina K<sub>1</sub> e complexo multivitamínico, os quais possuem os nomes comerciais de Kanakion MM<sup>®</sup> e Cerenevit<sup>®</sup>, respectivamente.<sup>16</sup>

As nanopartículas micelares, outro sistema de liberação baseado em micelas, foram desenvolvidas e patenteadas em 2003 pela empresa Novavax, originando o produto comercial Estrasorb<sup>®</sup> que consiste de uma loção tópica para liberação transdérmica do estradiol. Em termos gerais, esses sistemas constituem-se de uma nanoemulsão multifásica formada após mistura em alta pressão do fármaco, de um solvente, um estabilizante, um óleo e água. O resultado é uma formulação composta por diferentes micro/nanoestruturas que consistem de cristais de fármaco livre, fármaco associado a gotas de óleo, a micelas ou solubilizado na fase contínua.<sup>17</sup>

Em adição, as micelas poliméricas são sistemas autoestruturados anfifílicos que possuem tamanho entre 10 a 200 nm. Caracterizam-se por blocos de copolímeros hidrofílicos e hidrofóbicos organizados ao redor de um núcleo contendo um fármaco lipossolúvel encapsulado, o qual pode interagir de forma não específica ou estar covalentemente ligado aos domínios hidrofóbicos do copolímero. Além disso, macromoléculas hidrofílicas possuindo carga, como ácidos nucleicos, peptídeos e proteínas, também podem ser encapsuladas no núcleo micelar, por meio de interações eletrostáticas com os domínios de carga oposta do polímero, formando os complexos de políons.<sup>14,18</sup> A composição do bloco hidrofóbico é altamente variável, o que permite a encapsulação de moléculas com diferentes estruturas, solubilidade e carga iônica, contribuindo para a versatilidade dos sistemas. Por outro lado, o bloco hidrofílico é quase exclusivamente formado por poli(etilenoglicol) (PEG) devido à sua excelente biocompatibilidade e às propriedades furtivas que minimizam interações indesejáveis com proteínas séricas e componentes celulares. Os polímeros em bloco mais estudados são PEG-poli(aminoácidos), PEG-poli(D,L-lactídeo) (PEG-PLA), PEG-poli(ε-caprolactona) (PEG-PCL) e PEG-poli(óxido

de propileno)-PEG (PEG-PPO-PEG, Pluronic<sup>®</sup>). Apesar dos resultados promissores obtidos em relação às micelas poliméricas, o mercado ainda não dispõe comercialmente de produtos baseados nesses materiais, porém há vários produtos que se encontram em estudos clínicos de fase I, II e III.<sup>18</sup>

### Nanopartículas poliméricas

Nanopartículas poliméricas representam uma alternativa tecnológica com excelente biocompatibilidade, não imunogênica, não tóxica e biodegradável.<sup>8</sup> Estes sistemas são transportadores coloidais compostos de polímeros sintéticos ou naturais. Nanopartículas poliméricas são uma classe ampla de nanocarreadores. A mais importante classificação dessas nanopartículas consiste em separá-las em dois grandes grupos: os sistemas vesiculares (nanocápsulas) e os matriciais (nanoesferas).<sup>8</sup> Diversos polímeros naturais como gelatina, alginato e albumina são utilizados para preparar as nanopartículas, no entanto, eles têm desvantagens, como a difícil reprodutibilidade lote a lote. Por sua vez, os polímeros sintéticos são poliésteres alifáticos, derivados dos ácidos acrílico e metacrílico ou derivados de cianoacrilato de alquila. Os principais exemplos de polímeros pré-formados são: a poli(-caprolactona), o PLA, o poli(glicolídeo) (PLGA) ou PLA-co-PLGA. Por outro lado, como exemplos de monômeros para polimerização *in situ*, destacam-se os derivados de cianoacrilato de alquila. O fármaco pode encontrar-se dissolvido, retido ou adsorvido na matriz polimérica, ou ainda, no caso de nanocápsulas no núcleo oleoso.

As principais técnicas de preparação das nanopartículas poliméricas são: polimerização *in situ*, polimerização interfacial, nanoprecipitação, deposição interfacial de polímero, emulsificação-difusão, emulsificação-evaporação de solvente, *salting out*, e ainda coacervação complexa.<sup>19</sup> Recentemente, as nanocápsulas de núcleo lipídico, um tipo híbrido de nanopartícula, foram desenvolvidas no Brasil, sendo preparadas por deslocamento de solvente e formadas por auto-organização de seus materiais, lipídicos e poliméricos.<sup>20</sup>

Entre os polímeros naturais, a albumina apresenta várias características únicas que a tornam um ótimo veículo para *drug delivery*, especialmente na área oncológica. Esta proteína é um transportador natural de moléculas hidrofóbicas, tais como: vitaminas, hormônios e outros constituintes do plasma. A ligação de substâncias hidrofóbicas à albumina é reversível e permite o transporte de fármacos até a superfície das células. Além disso, a albumina facilita a transcitose endotelial dos constituintes acoplados à albumina para o espaço extravascular. Um exemplo de produto no mercado é o Abraxane<sup>®</sup> (Abraxis BioScience), que contém paclitaxel. Nessa formulação o fármaco encontra-se eficientemente encapsulado em nanopartículas de albumina para a utilização no tratamento do câncer de mama, de células não pequenas do pulmão e de ovário. Anteriormente, já se encontrava disponível o medicamento Taxol<sup>®</sup> (Bristol-Myers Squibb), que utiliza o Cremophor EL<sup>®</sup>, como adjuvante na formulação. Entretanto, esse adjuvante pode causar severa alergia, hipersensibilidade e até mesmo choque anafilático. Desta forma, há necessidade da pré-utilização de esteróides e anti-histamínicos para a prevenção destes efeitos adversos. Além disso, outra vantagem do Abraxane<sup>®</sup> é o seu início de ação mais rápido (30 minutos) em relação ao Taxol (3 horas), aliada à vetorização do fármaco até o tecido tumoral, devido ao carreador.<sup>21</sup>

### Nanocristais

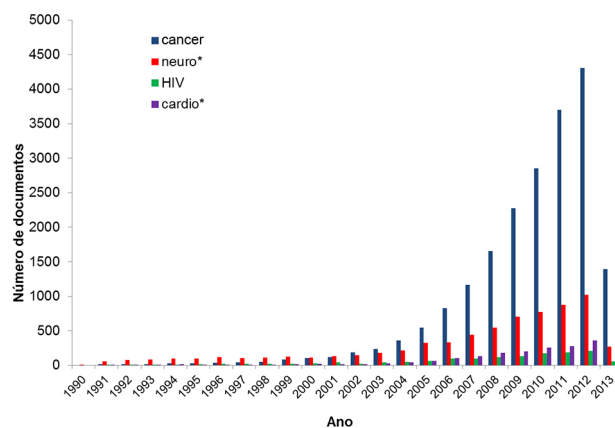
Novos medicamentos têm sido desenvolvidos utilizando nanocristais de fármacos, principalmente por meio da tecnologia NanoCrystal<sup>®</sup> (Elan Corporation, Ireland). Estudos relatam um aumento na solubilidade de fármacos pouco solúveis e a possibilidade de utilização em formulações pelas vias oral e parenteral. Os nanocristais são

produzidos por uma técnica de moagem sob alta energia, utilizando poli(estireno) altamente ramificado, e estabilizados por tensoativo. Esta técnica permite a redução das partículas para um tamanho inferior a 1.000 nm e, ainda, um aumento na área específica de superfície do fármaco. Por isto, esta tecnologia tem sido utilizada principalmente para um aumento significativo na biodisponibilidade oral de fármacos, reduzindo o tempo para atingir a concentração plasmática máxima. Uma vantagem em relação às nanopartículas poliméricas é a não utilização de matrizes poliméricas.<sup>10</sup>

O comprimido com o imunossupressor sirolimus (Rapamune<sup>®</sup>, Wyeth Pharmaceuticals) foi o primeiro produto comercial disponível no mercado, aprovado em 2000. Alguns outros medicamentos foram re-desenvolvidos empregando a tecnologia NanoCrystal<sup>®</sup> para uma maior biodisponibilidade e uma menor variação das concentrações plasmáticas do fármaco, quando o paciente está em jejum ou alimentado, como o fenofibrato (Tricor<sup>®</sup>, Abbott), verapamil (Verelan<sup>®</sup>, Alkermes Pharma) e o metilfenidato (Ritalin LA<sup>®</sup>, Novartis).

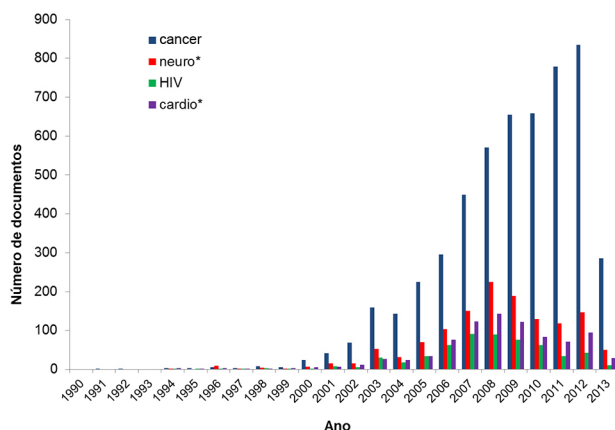
### MEDICAMENTOS NANOTECNOLÓGICOS: DESENVOLVIMENTO E COMERCIALIZAÇÃO

A evolução de novas tecnologias, inclusive da N&N, pode ser verificada de forma rápida a partir de uma análise do panorama de artigos científicos publicados e, ainda, de patentes depositadas envolvendo-as. Considerando as principais aplicações da nanotecnologia em saúde, um levantamento na *Web of Science*<sup>22</sup> revela o câncer como principal alvo dos estudos, seguido pelas aplicações direcionadas ao sistema nervoso central (Figura 1). Os estudos em N&N crescem exponencialmente na virada do século XXI, sendo que a partir de 2005, se observa um maior destaque para as aplicações relativas ao câncer.



**Figura 1.** Números de artigos publicados na base de dados Web of Science por ano considerando os cruzamentos: “nano\* and cancer”, “nano\* and neuro\*”, “nano\* and HIV” e “nano\* and cardio\*”

O depósito de patentes ou de modelos de utilidade representa uma forma de proteção da propriedade intelectual, visando futuras inovações no mercado. Uma das ferramentas utilizadas para levantar o número de patentes depositadas é a base de dados comercial fornecida pela AcclaimiP.<sup>23</sup> O levantamento de patentes internacionais, *World Intellectual Property Organization* (WIPO), evidencia que, embora as primeiras patentes datem do início da década de 1990, para todas as aplicações levantadas, o crescimento exponencial do número de documentos somente é observado a partir da virada do milênio. Cabe salientar que o número de documentos com aplicação em câncer segue crescendo, enquanto que para as demais aplicações levantadas verifica-se um pico em torno de 2008 (Figura 2).



**Figura 2.** Números de patentes depositadas por ano levantadas na base AcclaimiP considerando os cruzamentos: “nano\* and cancer”, “nano\* and neuro\*”, “nano\* and HIV” e “nano\* and cardio\*”

A utilização de patentes ou de artigos científicos como métodos indicadores de inovações pode apresentar algumas limitações, pois novos medicamentos nem sempre são detalhados em artigos científicos ou patentes e, ainda, as invenções patenteadas nem sempre irão possuir algum valor econômico ou tecnológico.<sup>24</sup> Portanto, muitos produtos não são patenteados e muitas patentes não geram produtos. Com isto, mesmo com as inúmeras patentes já depositadas, apenas pouco mais de 20 nanomedicamentos estão disponíveis no mercado mundial (Tabela 1), enquanto que inúmeros outros ainda encontram-se em estudos clínicos.<sup>9</sup>

O maior número de pesquisas direcionadas ao desenvolvimento de produtos nanotecnológicos para o tratamento do câncer já proporcionou, aproximadamente, um rendimento de US\$ 28 bilhões em 2011. Com uma taxa de crescimento anual de 10,8%, a expectativa é de um faturamento próximo a US\$ 50 bilhões em 2016. Por sua vez, os nanomedicamentos destinados às doenças do sistema nervoso central, que faturaram US\$ 14 bilhões em 2011, apresentam um crescimento anual ainda maior, em torno de 16,1%, com um faturamento projetado de US\$ 29,6 bilhões em 2016.<sup>25</sup>

## O CENÁRIO DA N&N VOLTADA À ÁREA DA SAÚDE NO BRASIL

O investimento do governo brasileiro em N&N tem crescido de forma expressiva. Em 2012, o Brasil já possuía 24 Redes de Cooperação em nanotecnologia nas diferentes áreas, 16 Institutos de Ciência e Tecnologia que desenvolvem nanotecnologia, 8 Laboratórios Nacionais, mais de 2.500 pesquisadores e 3.000 estudantes (MSc e PhD). O Brasil contribui com aproximadamente 1,9% da produção científica mundial, possuindo a maior e melhor infraestrutura da América Latina.<sup>26,27</sup> Por meio de um levantamento no Diretório dos Grupos de Pesquisa no Brasil (CNPq),<sup>28</sup> foram encontrados 69 grupos de pesquisa brasileiros trabalhando na área da nanotecnologia voltada para a área da saúde, contando com 718 pesquisadores, 999 estudantes e 61 técnicos (Tabela 2). Verifica-se que todas as Regiões do Brasil têm Grupos de Pesquisa atuantes em N&N na saúde. As Regiões Sudeste (40%) e Sul (29%) concentram a maior parte dos Grupos, sendo que 31% se distribuem nas Regiões Nordeste (16%), Centro-Oeste (9%) e Norte (6%).

**Tabela 1.** Nanomedicamentos aprovados pelo FDA para comercialização

Nome Comercial	Fármaco	Via de administração	Empresa	Indicação	Data de aprovação	Tipo de nanoestrutura
Lipile	Palmitato de Alprostadil	i.v.	Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation	Doença vascular periférica	1988	Nanoemulsão lipídica
Diprivan	Propofol	i.v.	Zeneca Pharma	Anestésico	1989	Lipossomas
Adagen	Pegamedase bovina	i.v.	Enzon	Reposição enzimática na deficiência de em pacientes com imunodeficiência grave	1990	Conjugado fármaco-proteína
Epaxal	Vírus inativado da hepatite A	i.m.	Berna Biotech	Vacina contra hepatite A	1993	Virossoma
Oncaspar	Pegascarpase	s.c.	Enzon	Leucemia linfoblástica aguda	1994	Conjugado proteína-polímero
Neoral	Ciclosporina	Oral	Novartis	Transplante de fígado	1995	Microemulsão
Doxil/Caelix	Doxorubicina	i.v.	OrthoBiotech e Schering-plough	Câncer de ovário com metastático, Sarcoma de Kaposi associado a AIDS	1995	Lipossomas peguados
Abelcet	Anfotericina B	i.v.	Enzon	Infecções fúngicas	1995	Complexo de fosfolípidos
DaunoXome	Daunorrubicina	i.v.	Gilead Sciences	Sarcoma de Kaposi associado a AIDS	1996	Lipossomas
Copaxone	Acetato de Glatirâmer	s.c.	Teva Pharmaceuticals	Esclerose múltipla	1996	Conjugados de copolímeros
Amphotec	Anfotericina B	s.c.	Sequus	Infecções fúngicas	1996	Dispersão coloidal de lípidos
Ambisome	Anfotericina B	i.v.	Gilead Sciences	Infecções fúngicas	1997	Lipossomas
Renagel	Sevelamer	Oral	Genzyme	Controlar níveis de fósforo em pacientes com doença crônica renal em hemodiálise	1998	Nanopartícula polimérica
Depocyt	Citarabina	i.v.	SkyePharma e Enzon	Meningite linfomatosa	1999	Lipossomas
PEGIntron	Peginterferon alfa-2b	s.c.	Enzon e Schering-Plough	Hepatite C	2001	Conjugado proteína-polímero

**Tabela 1.** continuação

Nome Comercial	Fármaco	Via de administração	Empresa	Indicação	Data de aprovação	Tipo de nanoestrutura
Neelasta	Pegfilgrastim	s.c.	Amgen	Neutropenia	2002	Conjugado proteína-polímero
Visudyne	Verteporfin	i.v.	QLT e Novartis	Degeneração macular senil	2002	Lipossomas
Ritalin LA	Metilfenidato	Oral	Novartis	Estimulante do Sistema Nervoso Central	2002	Nanocristal
Pegasys	Peginterferon alfa-2a recombinante	s.c.	Nektar e Hoffmann-La Roche	Hepatite B e C	2002	Conjugado proteína-polímero
Somavert	Pegvisomanto	s.c.	Nektar e Pfizer	Acromegalia	2003	Conjugado fármaco-proteína
Estrasorb	Hemihidrato de estradiol	Transdérmica	Novavax	Tratamento da menopausa	2003	Micelas
Macugen	Pegaptanibe sódico	Intravitreal	OSI Pharmaceuticals e Pfizer	Degeneração macular	2004	Oligonucleotídeo peguado
Abraxane/Taxol	Paclitaxel	i.v.	Abraxis, BioScience e Astrazeneca	Câncer de mama	2005	Conjugado fármaco-albumina
Triglide	Fenofibrato	Oral	SkyePharma e First Horizon	Desordens lipídicas (colesterol e triglicerídeos)	2005	Nanocristal
Elestrin	Estradiol	Transdérmica	BioSanté	Sintomas da menopausa	2006	Nanopartícula de fosfato
Cimzia	Certolizumabe pegol	i.m.	Enzon	Artrite reumatóide e doença de Crohn	2008	Nanopartícula polimérica
Durezol	Difluprednate	Tópico	Sirion Therapeutics	Anti-inflamatório oftálmico	2008	Microemulsão
Ferumoxytol	Suplemento de Ferro	i.v.	Amag Pharmaceuticals	Anemia	2009	Nanopartículas magnéticas

**Tabela 2.** Grupos de Pesquisa Diretório CNPq voltados à nanotecnologia para a terapêutica no Brasil

Grupo de Pesquisa	Instituição	Estado	Pesquisadores	Estudantes	Técnicos
Avaliação de Fármacos, Medicamentos e Serviços Farmacêuticos	UEPG	PR	6	18	1
Avaliação Farmacológica e Modelagem PK/PD	UFRGS	RS	6	23	1
Biomateriais e Nanotecnologia	UNESP	SP	5	10	0
Biomateriais para Odontologia	UFF	RJ	4	6	1
Biomateriais: Preparação, Caracterização, Modelagem Teórica e Aplicações Biomédicas	CBPF	RJ	14	4	2
Biotecnologia Ambiental e Saúde Pública	UTFPR	PR	11	11	2
Biotecnologia aplicada à Saúde	UNP	RN	9	9	0
Biotecnologia e Inovação Terapêutica	UFS	SE	30	47	0
Biotecnologia Farmacêutica	UNICAMP	SP	3	5	0
Caracterização e Desenvolvimento de Biomateriais	UFPEL	RS	25	79	1
Células-tronco e Nanotecnologia para a Engenharia de Tecidos	UFRGS	RS	16	19	0
Correlação entre a estrutura e as propriedades de materiais com aplicação em farmácia	UNESP	SP	2	5	0
Desenvolvimento de Medicamentos	UFRN	RN	25	61	0
Desenvolvimento de Novas Formulações Farmacêuticas.	UFRJ	RJ	5	5	2
Desenvolvimento de sistemas multiparticulados	UFSC	SC	5	14	2
Desenvolvimento de sistemas nanoparticulados contendo fitoterápicos com atividade biológica	UFRJ	RJ	2	2	0
Desenvolvimento e Análise de Produtos para a Saúde	UNIPAR	PR	15	23	4
Desenvolvimento e Avaliação Biológica de Medicamentos	UFOP	MG	21	11	0
Desenvolvimento e avaliação de formas farmacêuticas e cosméticas	USP	SP	5	3	1
Desenvolvimento galênico e nanotecnologia de produtos naturais	UFF	RJ	6	10	0
Desenvolvimento Tecnológico de Medicamentos/Cosméticos e Métodos Analíticos	UFMS	MS	6	9	0
Desenvolvimento Tecnológico e Controle da Qualidade de Fármacos e Medicamentos	Unicentro	PR	2	5	0
Doenças Infecciosas e Resistência Microbiana	UFPE	PE	12	15	2
DPLF - Núcleo de Desenvolvimento de Dispositivos Poliméricos de Liberação de Fármacos	UFMG	MG	18	10	0

Tabela 2. continuação

Grupo de Pesquisa	Instituição	Estado	Pesquisadores	Estudantes	Técnicos
Farmacotecnica	UFPR	PR	12	45	0
Fotoquímica e Saúde	UNB	DF	2	13	1
Grupo de Desenvolvimento de Materiais estratégicos para processamento de Biomassa em Biorefinarias e de Nanomateriais aplicados a Nanomedicina e Virologia	UNESP	SP	13	9	0
Grupo de Pesquisa em Ciências Farmacêuticas e Saúde Pública	UFAM	AM	10	23	0
Grupo de Pesquisa em Cirurgia Experimental	UFRN	RN	5	4	2
Grupo de Pesquisa em Fármacos	UNIFAP	PA	26	13	1
Grupo de Pesquisa em Nanobiotecnologia e Nanotoxicologia	UNIPAMPA	RS	6	9	0
Grupo de Pesquisa em Nanoestruturas e Interfaces Biológicas	UFPE	PE	7	4	1
Grupo de Pesquisas em Nanotecnologia e Nanomateriais	CEFET	MG	5	9	1
Inflamação Intestinal	USP	SP	3	5	4
Laboratório de Compostos Bioativos	UFABC	SP	3	13	0
Laboratório de Micro e Nanopartículas Aplicadas na Terapêutica	UFRGS	RS	15	18	0
Medicamentos Oftálmicos	UNIFESP	SP	15	8	5
Micro e Nanotecnologia Farmacêutica	UNESP	SP	5	8	4
NanoBioMAv	UFABC	SP	12	8	0
Nanobiotecnologia Aplicada à Saúde	UFMG	MG	17	19	0
Nanobiotecnologia e Saúde	UNB	DF	8	14	0
Nanociência, Nanotecnologia e Nanobiotecnologia (NNNb)	UFAC	AC	13	17	0
Nanomaterias para aplicações biomédicas	UNIFESP	SP	2	4	0
Nanorradiofármacos e Novos Radiofármacos	UFRJ	RJ	41	24	0
Nanotecnologia	UEM	PR	2	1	0
Nanotecnologia, Biotecnologia e Cultura de Células - NBC	UFPE	PE	6	4	0
Nanotecnologia e Sistemas de Liberação de Fármacos	IFRJ	RJ	5	7	0
Núcleo de Estudos em Cariologia e Odontopediatria - NECO	FURB	SC	4	1	0
Núcleo de Pesquisa e Inovação em Ciências da Saúde	UFJF	MG	5	7	1
Núcleo de Pesquisa em Nanociências	UNICENTRO	PR	3	11	1
Pesquisa e Desenvolvimento de Sistemas de Liberação de Fármacos	FUNED	MG	16	2	0
Pesquisa, Desenvolvimento, Produção e Controle de Qualidade de Fármacos, Medicamentos e Cosméticos	UFMT	MT	6	3	0
Pesquisa e Desenvolvimento de Sistemas de Liberação Transdérmica de Drogas	USP	SP	24	6	2
Pesquisa e Desenvolvimento de sistemas para liberação modificada de fármacos	UEM	PR	7	2	0
Pesquisa e Desenvolvimento de Sistemas de Liberação de Fármacos Baseados em Nanotecnologia	UNESP	SP	4	6	2
Pesquisa in Pharma	UEPG	PR	10	6	2
Planejamento e Desenvolvimento de Fármacos em Doenças Tropicais, Estresse Oxidativo e HIV.	UFPA	PA	9	18	1
Produtos Naturais Aplicados à Saúde	UNIFOR	CE	25	12	0
QUITECH	UFSC	SC	4	5	0
Sistemas de liberação controlada de fármacos e de outras substâncias ativas	UNESP	SP	7	5	0
Sistemas de liberação controlada de fármacos e vacinas: Nanotecnologia Farmacêutica	UFPE	PE	25	26	1
Sistemas de Liberação de Fármacos e Biofarmácia	UEPB	PB	9	10	1
Sistemas de liberação de fármacos para tratamento de doenças tropicais e emergentes	UNESP	SP	9	10	0
Sistemas micro- e nanoparticulados contendo substâncias de interesse farmacêutico	UFMS	RS	7	34	0
Sistemas nanoestruturados para administração de fármacos	UFRGS	RS	11	25	0
Tecnologia dos Alimentos e Farmacêutica	UNB	DF	18	28	5
Tecnologia e Controle de Qualidade de Medicamentos e Alimentos	UFAL	AL	4	61	3
Tecnologia e Nanotecnologia Farmacêutica	UFG	GO	9	18	3
Toxicologia Analítica e Metabólica - LATOX	UFRGS	RS	16	20	1
<b>TOTAL: 69 grupos de pesquisa</b>			<b>718</b>	<b>999</b>	<b>61</b>

O Governo brasileiro tem fortalecido o seu potencial inovador em N&N principalmente por meio de editais do CNPq e da Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP), voltados à inovação de produtos ou processos tecnológicos, inclusive para o desenvolvimento da

nanotecnologia. Entre 2000 e 2007, o Governo investiu por meio de suas universidades e centros de pesquisa, R\$ 160 milhões em nanotecnologia.<sup>4</sup> Somando os investimentos do setor privado, estima-se um total de R\$ 320 milhões neste período. Os recursos, ainda que

modestos quando comparados ao investimento de outros países, como os Estados Unidos, que investiram mais de \$ 15 bilhões nos últimos 10 anos em nanotecnologia,<sup>29</sup> permitiram que diversas redes de pesquisa em nanotecnologia no Brasil se consolidassem.

Entre os recursos alocados em subvenção econômica para a inovação em nanotecnologia em empresas privadas destacam-se os investimentos recebidos pelas empresas Biolab Sanus Farmacêutica Ltda., Biosintética Farmacêutica (Aché Laboratórios Farmacêuticos), Natura Cosméticos, Biocancer – Centro de Pesquisa e Tratamento de Câncer Ltda, Chemyunion Química Ltda., EMS S.A., Cristália Produtos Químicos, Chron Epigen Indústria e Comércio Ltda. Em um futuro próximo, novos investimentos ainda serão recebidos por estas e outras empresas por meio do edital publicado em Agosto de 2013 (FINEP/MCTI/MS/CNPq), que conta com apoio à inovação tecnológica no setor de saúde – Inova Saúde. Com estes investimentos, existe a tendência de uma maior agilidade da implementação de novos produtos farmacêuticos relacionados à N&N.

### DESAFIOS, GARGALOS E TENDÊNCIAS

Embora os investimentos em N&N no Brasil sejam modestos quando comparados aos países desenvolvidos, observa-se claramente a formação de uma massa crítica de pesquisadores bastante produtivos, distribuídos em várias universidades brasileiras. Os resultados dos ensaios pré-clínicos brasileiros mostram uma capacidade inventiva, sendo que produtos de base nanotecnológica de aplicação dermatológica destinados à terapêutica já se encontram em fase I. O crescimento das interações universidade-empresa envolvendo transferência de tecnologia poderá resultar no aumento da inovação em produtos nanotecnológicos. A cultura de proteção da produção intelectual é uma das chaves para o aumento dessas interações. Por outro lado, os principais desafios nacionais para o crescimento da inovação estão relacionados com os gargalos de: a) criar infraestrutura para a produção de lotes-piloto para ensaios clínicos em fase I; b) incrementar os investimentos para P,D&I e N&N; e c) estabelecer marco regulatório brasileiro para N&N na perspectiva internacional.

### CONCLUSÕES

Os medicamentos nanotecnológicos oferecem comodidade e maior eficiência terapêutica para os pacientes. Além disso, para as empresas, são capazes de estender a rentabilidade econômica dos medicamentos patenteados e criar uma nova fonte de receita. 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.

### AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o financiamento de pesquisa das Agências Brasileiras: CNPq/MCTI, FAPERGS, PRONEX e PRONEM FAPERGS/CNPq e CAPES/MEC.

### REFERÊNCIAS

- Pohlmann, A. R.; Beck, R. C.; *J. Biomed. Nanotechnol.* **2012**, *8*, 191.
- Pinto, A. C.; Zucco, C.; Galembeck, F.; de Andrade, J. B.; Vieira, P. C.; *Quim. Nova.* **2012**, *35*, 2092.
- Shi, J.; Votruba, A. R.; Farokhzad, O. C.; Langer, R.; *Nano Lett.* **2010**, *10*, 3223.
- ABDI; *Panorama nanotecnologia*, disponível em <http://www.abdi.com.br/Estudo/Panorama%20de%20Nanotecnologia.pdf>, acessada em Junho de 2013.
- <http://www.clinicaltrial.gov>, acessada em Outubro de 2012.
- Lammers, T.; Aime, S.; Hennink, W. E.; Storm, G.; Kiessling, F.; *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 1029.
- Moghimi, S. M.; Hunter, A. C.; Murray, J. C.; *The FASEB Journal* **2005**, *19*, 311.
- Schaffack, S. R.; Guterres, S. S.; Freitas, L. de L.; Pohlmann, A. R.; *Quim. Nova* **2003**, *26*, 726.
- Etheridge, M. L.; Campbell, S. A.; Erdman, A. G.; Haynes, C. L.; Wolf, S. M.; McCullough, J.; *Nanomed. Nanotechnol. Biol. Med.* **2013**, *9*, 1.
- Durán, N.; Durán, M.; Tasic, L.; Marcato, P. D.; *Quim. Nova* **2010**, *33*, 151.
- Santos, N. C.; Castanho, M. A. R. B.; *Quim. Nova* **2002**, *25*, 1181.
- Barenholz, Y.; *J. Controlled Release* **2012**, *160*, 117.
- Pardeike, J.; Hommoss, A.; Müller, R. H.; *Int. J. Pharm.* **2009**, *366*, 170.
- Torchilin, V. P.; *Pharm. Res.* **2007**, *24*, 1.
- Almgren, M.; *Biochim. Biophys. Acta, Biomembr.* **2000**, *1508*, 146.
- Rupp, C.; Steckel, H.; Müller, B. W.; *Int. J. Pharm.* **2010**, *395*, 272.
- Lee, R. W.; Shenoy, D. B.; Sheel, R.; *Handbook of Non-Invasive Drug Delivery Systems*; Vitthal, S. K., ed.; William Andrew Publishing: Boston, 2010, cap. 2.
- Miyata, K.; Christie, R. J.; Kataoka, K.; *React. Funct. Polym.* **2011**, *71*, 227.
- Mora-Huertas, C. E.; Fessi, H.; Elaissari, A.; *Int. J. Pharm.* **2010**, *385*, 113.
- Jornada, D. S.; Fiel, L. A.; Bueno, K.; Gerent, J. F.; Petzhold, C. L.; Beck, R. C. R.; Guterres, S. S.; Pohlmann, A. R.; *Soft Matter* **2012**, *8*, 6646.
- Hawkins, M. J.; Soon-Shiong, P.; Desai, N.; *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **2008**, *60*, 876.
- <http://apps.webofknowledge.com>, acessada em Junho de 2013.
- <https://www.acclaimip.com/>, acessada em Junho de 2013.
- Sant'Anna, L. de S.; Alencar, M. S. de M.; Ferreira, A. P.; *Quim. Nova* **2013**, *36*, 348.
- BCC\_Research; *Nanotechnology in Medical Applications: The Global Market*, disponível em <http://www.etp-nanomedicine.eu/public/news-events/news-archive-1/new-market-research-report-nanotechnology-in-medical-applications-the-global-market>, acessada em Junho de 2013.
- Silva, F. B.; *Iniciativa Brasileira de Nanotecnologia* disponível em [http://www.desenvolvimento.gov.br/arquivos/dwnl\\_1336677327.pdf](http://www.desenvolvimento.gov.br/arquivos/dwnl_1336677327.pdf), acessada em Junho de 2013.
- Pohlmann, A. R.; Beck, R. C. R.; *J. Biomed. Nanotechnol.* **2012**, *8*, 191.
- <http://dgp.cnpq.br/buscaoperacional/>, acessada em Junho de 2013.
- Sargent, J. F.; *The National Nanotechnology Initiative: Overview, Reauthorization, and Appropriations Issues* disponível em <http://www.fas.org/sgp/crs/misc/RL34401.pdf>, acessada em Junho de 2013.