

Pedro Miguel Marques Dias Santos

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Medicamentos de base nanotecnológica na terapia anti-tumoral, no mercado e em ensaios clínicos”

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Medicamentos de base nanotecnológica na terapia anti-tumoral, no mercado e em ensaios clínicos” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Doutora Sónia Heleno, Doutora Cláudia Silvestre e da Professora Doutora Olga Borges, e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Pedro Miguel Marques Dias Santos, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2013156852, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Medicamentos de base nanotecnológica na terapia anti-tumoral, no mercado e em ensaios clínicos” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 6 de Setembro de 2018

(Pedro Miguel Marques Dias Santos)



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

UM AGRADECIMENTO ESPECIAL...

Às Dr^{as}. Sónia Heleno, Anaísa, Catarina e Beatriz, aos engenheiros Hugo Moreira, Pedro Varandas, Márcio e Hélio, e à restante equipa da secção de Produção da FARMALABOR que, pela partilha de conhecimentos, conselhos e apoio incondicional, me proporcionaram uma oportunidade única de aprendizagem e um estágio de excelência.

À Dr^a. Cláudia Silvestre, Diretora Técnica da Farmácia de Celas, pela exigência e forte visão empreendedora que me transmitiu, à Dr^a. Catarina, por todos os ensinamentos e simpatia que foram essenciais ao meu estágio, à Dr^a. Rita Teixeira, pela amizade e ajuda nos momentos de maior pressão, à Cristina, pela boa disposição e atitude positiva, à Isabel, pela paciência e desabafos e, por fim, aos meus colegas de estágio, Márcia, Diogo e Joana, por todo o apoio e cumplicidade partilhada.

À Professora Doutora Olga Borges, pela simpatia, disponibilidade e orientação concedida na realização da minha monografia.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, pela dedicação aos estudantes, pela formação académica de excelência que me proporcionou, e a todos os docentes e não docentes, pelo conhecimento e valores transmitidos nestes últimos 5 anos.

À Phartuna-Tuna de Farmácia de Coimbra, por todos os momentos de amizade, companheirismo, gargalhadas, aventuras tunantes e por me permitir viver o espírito académico inteiramente.

Aos meus amigos, pela boa disposição, camaradagem e experiências alcançadas.

À minha namorada, pelo carinho, motivação e por toda a força transmitida.

Aos meus pais, à minha irmã e a toda a restante família, pela compreensão, presença incondicional, apoio insubstituível, por constituírem um pilar essencial na minha vida e por me permitirem tirar o curso.

It always seems impossible until it's done.

Nelson Mandela

ÍNDICE

Resumo	6
Abstract	7
PARTE I – Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica	8
1. Lista de Abreviaturas.....	9
2. Introdução	10
3. Contextualização da empresa	11
3.1 Breve Nota Histórica.....	11
4. Análise SWOT	11
4.1 Pontos Fortes	12
4.1.1 Acolhimento e Integração na equipa de produção da secção de FLPSS.....	12
4.1.2 Consciencialização da Realidade Industrial.....	12
4.1.3 Familiarização com inúmeros equipamentos e Participação em vários Processos de Fabrico	13
4.1.4 Consciencialização do impacto da Higienização	15
4.1.5 Apoio na Gestão Documental.....	15
4.1.6 Acompanhamento de Validações de Processos de Fabrico	16
4.2 Pontos Fracos	17
4.2.1 Ausência de Plano de Estágio delineado	17
4.2.2 Impossibilidade de estagiar noutros sectores como CQ e GQ	17
4.3 Oportunidades	18
4.3.1 Estágio numa empresa nacional, com forte presença no mercado farmacêutico	18
4.3.2 Contacto com políticas <i>Kaizen</i> e Consciencialização da importância da Otimização da Produção.....	18
4.3.3 Autonomia e participação como elemento integrante da equipa	19
4.4 Ameaças.....	19
4.4.1 Concorrência e Necessidade de adaptação à exigência do Sector de Produção	19
4.4.2 Pressão governamental e constante alteração do Mercado Farmacêutico.....	20
5. Conclusão	21
6. Bibliografia	22
PARTE II – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária	23
1. Lista de Abreviaturas.....	24
2. Introdução	25
3. A Farmácia de Celas	26
4. Análise SWOT.....	26
4.1 Pontos Fortes	27

4.1.1	Integração numa equipa dinâmica e profissional	27
4.1.2	Plano de Estágio.....	27
4.1.3	Variedade de Serviços Disponibilizados	29
4.1.4	Aconselhamento Farmacêutico: prioridade constante	29
4.1.5	Estratégias de Dinamização de vendas	30
4.2	Pontos Fracos.....	30
4.2.1	Nomes Comerciais e DCI.....	30
4.2.2	Áreas com formação não direcionada para o aconselhamento.....	31
4.3	Oportunidades	31
4.3.1	Heterogeneidade de utentes	31
4.3.2	Formação Contínua	32
4.3.3	Filosofia <i>Kaizen</i>	32
4.4	Ameaças.....	33
4.4.1	Ruturas de <i>Stock</i>	33
4.4.2	Concorrência dos espaços de venda de MNSRM.....	33
4.4.3	Desvalorização do papel do Farmacêutico Comunitário	34
5.	Casos Clínicos	34
6.	Conclusão	35
7.	Bibliografia	36
PARTE III – Monografia	37
	Lista de Abreviaturas	38
	Introdução.....	39
	Cancro – O Problema.....	40
	Vantagens das Nano-formulações na Terapia Anti-tumoral	42
	Estratégias de Terapia Direcionada.....	42
	<i>Passive Targeting</i>	42
	<i>Active Targeting</i>	44
	Libertação por Resposta a Estímulos.....	44
	Medicamentos de Base Nanotecnológica na Terapia Anti-tumoral.....	46
	Nanopartículas Poliméricas	47
	BIND-014.....	48
	CALAA-01	49
	CRLX101.....	50
	ACCURINS™- AZD2811	51
	Micelas Poliméricas	52
	Genexol-PM.....	53

NK105	54
NK012	55
NC-6004	56
SPI049C	57
NK911	58
NC-6300	58
Conclusão.....	59
Bibliografia	61

RESUMO

No âmbito da Unidade Curricular de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, o presente documento apresenta, sob a forma de análise *SWOT* (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), o relatório de estágio em Indústria Farmacêutica, relativo ao estágio realizado na Farmalabor, em Condeixa-a-Nova, com início a 8 de janeiro e término a 29 de março de 2018, bem como o relatório de estágio em Farmácia Comunitária, realizado na Farmácia de Celas, em Coimbra, entre os dias 2 de abril e 15 de julho de 2018. O presente documento inclui ainda a monografia intitulada “Medicamentos de base nanotecnológica na terapia anti-tumoral, no mercado e em ensaios clínicos”.

O cancro é hoje uma das principais causas de mortalidade a nível global. A quimioterapia convencional apresenta várias limitações, como a entrega não específica dos agentes terapêuticos, levando muitas vezes a problemas de toxicidade. Nos últimos anos, o crescimento rápido da nano-medicina na área da oncologia tem demonstrado inúmeros avanços através do desenvolvimento de várias nano-terapias. Estas terapias recorrem a nano-transportadores com o objetivo de proporcionar um tratamento direcionado, alterando o perfil de farmacocinética das terapias convencionais e entregando o fármaco no local-alvo do tumor, de forma a diminuir os efeitos adversos e aumentar a eficácia terapêutica. Baseados em estratégias de *passive targeting*, *active targeting* e libertação por resposta a estímulos, estes nano-medicamentos têm alcançado resultados extraordinários em ensaios clínicos, tendo sido alguns já aprovados pelas entidades reguladoras do medicamento, ambicionando alcançar um enorme peso no futuro da terapia anti-tumoral.

Palavras-chave: nano-medicamento, cancro, entrega direcionada, *passive targeting*, *active targeting*, nanopartícula polimérica, micela polimérica

ABSTRACT

Within the scope of the course unit of Curricular Internship of the Integrated Master's degree in Pharmaceutical Sciences of the Faculty of Pharmacy of the University of Coimbra, the present document exhibits, in the form of a SWOT analysis (Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats), the report of the Pharmaceutical Industry Internship, performed at Farmalabor, in Condeixa-a-Nova, from 8th of January to 29th of March 2018, and the report of the Community Pharmacy Internship, performed at Farmácia de Celas, in Coimbra, from 2nd of April to 15th of July 2018. The present document also includes the monograph entitled "Nanotechnology-based drugs in anticancer therapy, on the market and in clinical trials".

Cancer is now a leading cause of global mortality. Conventional chemotherapy has several limitations, such as non-specific delivery of therapeutic agents, often leading to toxicity problems. In the last few years, the rapid growth of nanomedicine in the field of oncology has demonstrated numerous advances through the development of various nanotherapies. These therapies rely on nanocarriers to provide targeted treatment by altering the pharmacokinetic profile of conventional therapies and delivering the drug to the target site of the tumor to decrease adverse effects and increase therapeutic efficacy. Based on strategies of passive targeting, active targeting and stimuli-responsive and triggered release, these nanomedicines have achieved extraordinary results in clinical trials, and some have already been approved by regulatory authorities, aiming to achieve a huge weight in the future of anticancer therapy.

Keywords: cancer nanomedicine, drug delivery, passive targeting, active targeting, polymeric nanoparticle, polymeric micelle

**PARTE I – RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM
INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

I. LISTA DE ABREVIATURAS

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

APIFARMA – Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica

BPF – Boas Práticas de Fabrico

CIP – *Cleaning in Place*

CMO – *Contract Manufacturing Organization*

CQ – Controlo de Qualidade

FLPSS – Formas Líquidas Pastosas e Semi-Sólidas

FS – Formas Sólidas

GQ – Garantia de Qualidade

IPC – *In-Process Control*

PVC – Policloreto de polivinila, do inglês *polyvinyl chloride*

RCFA – *Root Cause Failure Analysis*

SMED – *Single Minute Exchange of Die*

2. INTRODUÇÃO

O Farmacêutico, enquanto profissional de saúde, participa em diversas áreas profissionais ligadas ao medicamento, devendo zelar pela saúde e bem-estar do doente e do cidadão em geral. Uma das muitas áreas de atividade do farmacêutico é a Indústria Farmacêutica, onde o mesmo, sendo especialista do medicamento, deve garantir um elevado nível de qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos e produtos de saúde que fabrica, seguindo inúmeras normas orientadores de garantia de qualidade e Boas Práticas de Fabrico (BPF). Segundo a APIFARMA, a missão da Indústria Farmacêutica é fomentar a inovação e o desenvolvimento de terapêuticas que respondam às necessidades de tratamento e prevenção de novas patologias, bem como disponibilizar medicamentos que constituam uma melhoria para a saúde e qualidade de vida das populações ¹.

A Indústria Farmacêutica tem vindo a sofrer um crescimento industrial e tecnológico exponencial devido ao desenvolvimento de novas tecnologias de produção, automatização e informatização, o que potenciou a descoberta de novos medicamentos para doenças até então incuráveis ². Ainda assim, a atividade farmacêutica industrial tem de respeitar códigos éticos, deontológicos e legislação apertada.

Indústria Farmacêutica foi uma área profissional que desde sempre me despertou interesse, fomentando em mim a curiosidade de conhecer e participar no ciclo de vida do medicamento. Assim, e embora não seja de carácter obrigatório, decidi realizar o estágio em Indústria farmacêutica por entender ser uma mais valia a nível profissional e pessoal e não podia deixar passar essa oportunidade. A minha escolha incidiu na FARMALABOR, em Condeixa-a-Nova, por ser uma das poucas unidades de produção totalmente portuguesa, em exponencial crescimento.

O presente relatório tem como objetivo apresentar as atividades e conhecimentos adquiridos durante o meu estágio curricular em Indústria Farmacêutica através de uma análise SWOT, explorando os pontos fortes, fracos, oportunidades e ameaças. O período de estágio teve início a 8 de janeiro e término a 29 de março de 2018, e incidiu na área de produção da FARMALABOR, no qual permaneci cerca de 11 semanas na Secção de Formas Líquidas, Pastosas e Semissólidas (FLPSS) e 1 semana na Secção de Formas Sólidas (FS), sendo a Secção de FLPSS a primeira a receber-me.

3. CONTEXTUALIZAÇÃO DA EMPRESA

3.1 BREVE NOTA HISTÓRICA

Fundado em 1970, o Grupo MEDINFAR é um grupo farmacêutico com capital cem por cento português especializado em Investigação e Desenvolvimento, Fabrico de Produtos Farmacêuticos, Cosméticos e Suplementos, Distribuição, Marketing e Vendas. Para além das suas próprias marcas, produz e comercializa inúmeros produtos em parceria com muitas das maiores empresas farmacêuticas mundiais. Sediado em Lisboa, o Grupo MEDINFAR está hoje em mais de 50 países, com filial em Marrocos e com distribuição em diferentes regiões do mundo como a Europa, África Francófona, PALOP, Médio Oriente e Ásia ³.

A FARMALABOR, assim denominada desde 1999, e que desde cedo produzia por contrato, sendo desse modo uma *Contract Manufacturing Organization (CMO)*, pertencia à unidade fabril do Grupo Euro-Labor a partir de 1962, iniciando uma parceria com o grupo internacional alemão Grünenthal em 1990, que acabou por comprar a totalidade do capital social em 1995. No ano de 2001, passou a integrar o Grupo MEDINFAR, dando continuidade à sua expansão industrial e tecnológica, suportada pela aquisição de novos equipamentos e tecnologias, melhoria das instalações e constante aposta na formação inovadora dos seus colaboradores ⁴. Partilhando a missão e visão do Grupo MEDINFAR, a FARMALABOR apresenta-se como um fabricante moderno, dinâmico e altamente competitivo, dotado de tecnologias de ponta e que oferece níveis de serviço referenciais. Certificada pelas normas de Qualidade (ISO9001), Ambiente (ISO4001) e Segurança e Saúde do Trabalho (OHSAS18001), a FARMALABOR produz, embala e entrega produtos e serviços de alta qualidade, possuindo uma capacidade brutal anual de mais de 50 milhões de unidades repartidas entre formulações sólidas, líquidas e pastosas não estéreis ⁵.

4. ANÁLISE SWOT

Como se sabe, uma análise SWOT abrange duas dimensões importantes: a interna onde se incluem os pontos fortes (*Strengths*) e pontos fracos (*Weakness*), e a externa que envolve as oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*). Com esta análise não pretendo fazer um resumo exaustivo daquelas que foram as atividades em que participei ativamente, mas sim apresentar e analisar os aspetos que considero positivos e negativos relativos ao meu estágio, encarando-os numa perspetiva profissional. A tabela I apresenta sucintamente esta análise.

Tabela 1 - Análise SWOT do estágio na Secção de Produção da FARMALABOR.

Pontos Fortes	Pontos Fracos
<ul style="list-style-type: none"> • Acolhimento e Integração na equipa • Consciencialização da Realidade Industrial • Familiarização com inúmeros equipamentos e Processos de Fabrico • Consciencialização do Impacto da Higienização • Apoio na Gestão Documental • Acompanhamento de Validações de Processos de Fabrico 	<ul style="list-style-type: none"> • Ausência de Plano de Estágio delineado • Impossibilidade de estagiar noutros setores como CQ e GQ
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none"> • Estágio numa empresa nacional, com forte presença no mercado farmacêutico • Contacto com políticas <i>Kaizen</i> e Consciencialização da importância da Otimização da Produção • Autonomia e participação como elemento integrante da equipa 	<ul style="list-style-type: none"> • Concorrência e Necessidade de adaptação à exigência do setor de Produção • Pressão Governamental e constante alteração do mercado farmacêutico

4.1 PONTOS FORTES

4.1.1 Acolhimento e Integração na equipa de produção da secção de FLPSS

A hospitalidade e disponibilidade demonstrada por todos os colaboradores da secção logo desde o primeiro dia, facilitou o meu processo de integração na equipa de trabalho e foi fundamental para a minha forte participação como elemento integrante. Na verdade, o sucesso de um estágio depende, entre muitos outros fatores, do ambiente profissional vivido e do bom relacionamento entre os colaboradores.

Foi rápida a minha integração na equipa e, embora houvesse uma grande diversidade no que respeita às idades dos colaboradores, não afetou a sua boa disposição, dinamismo e profissionalismo que tanto os caracteriza, desde as chefias até aos preparadores técnicos. O ambiente era, de facto, extraordinário, e qualquer dúvida de tivesse era rapidamente bem esclarecida pelos responsáveis e supervisores da secção que tentavam acompanhar o meu dia-a-dia na empresa apesar de todo o seu trabalho. A oportunidade de me cruzar com colaboradores mais experientes permitiu aprender muito com o seu *know-how*, e perceber os paradigmas da atividade industrial do sector que se alteraram ao longo do tempo, e às quais a empresa bem como os seus profissionais tiveram de se adaptar.

4.1.2 Consciencialização da Realidade Industrial

O processo de transição para a realidade industrial, uma realidade completamente nova para mim até então, foi no início um pouco complicada, porém, a ajuda da excepcional equipa

de colaboradores que sempre se demonstraram disponíveis para me ajudar e esclarecer quaisquer dúvidas, facilitou a minha integração nesta realidade.

Relativamente a processos de fabrico e equipamentos industriais, foi claramente notório, desde logo, a diferença entre a realidade de produção industrial e a realidade de produção laboratorial característica das aulas de Tecnologia Farmacêutica. A produção em grande escala é deveras exigente e, por se tratarem de lotes de produção com enormes quantidades, é fulcral garantir a reprodutibilidade dos vários lotes não podendo existir espaço para erros.

Ao longo do estágio fui-me consciencializando acerca da exigência e competitividade do sector industrial, dos paradigmas da Indústria Farmacêutica que se alteraram ao longo do tempo e das próprias oscilações do mercado farmacêutico ao longo dos anos que obrigaram a unidade fabril e os seus colaboradores a se adaptarem. Toda esta visão permitiu-me perceber o quão dinâmica e desafiante é a Indústria Farmacêutica e construiu em mim a vontade de encarar novos desafios, que obrigam a desenvolver novas capacidades e melhorar outras já existentes, que serão, na minha opinião, certamente fulcrais para o futuro a nível pessoal e sobretudo profissional.

4.1.3 Familiarização com inúmeros equipamentos e Participação em vários Processos de Fabrico

Logo desde o início do estágio foi visível perceber o quão diferentes são os equipamentos usados numa grande indústria relativamente aos utilizados em escala laboratorial. Enquanto permaneci na secção de FLPSS, tive a oportunidade de acompanhar ativamente vários processos de fabrico, nomeadamente processos de mistura de xaropes, soluções, suspensões, cremes, pomadas e supositórios bem como o respetivo enchimento em frascos, bisnagas, boiões, ampolas e moldes para supositórios.

Para a elaboração das fases de mistura, a FARMALABOR dispõe de vários equipamentos, muitos deles bastante recentes e dotados de elevada tecnologia. São usadas xaropeiras de mil e dois mil litros e o recente reator *Valinox*® para misturas de xaropes, soluções e suspensões; o reator *FrymaKoruma*® para mistura de cremes e pomadas em lotes de grande quantidade e os reatores *Silase*® para lotes de menor quantidade. Para misturas de produtos com características inflamáveis são utilizados reatores antideflagrantes *Silase*® de forma a garantir a segurança na fase de mistura em atmosferas potencialmente explosivas. Finalizada a fase de mistura, o produto é descarregado para depósitos *Müllers*®, como é o caso de cremes e pomadas, ou transferido diretamente das xaropeiras ou do reator *Valinox*® para cubas próprias com a finalidade de se proceder à conseqüente fase de enchimento.

Relativamente à fase de enchimento, o mesmo é realizado com recurso à *Tonazzi®* ou à *IWK-TSF 15®* para bisnagas de creme e pomada nas quais ocorre o enchimento e fecho da bisnaga. O fecho da bisnaga bem como a marcação do lote e validade pode ser formado por selagem a quente no caso de bisnagas de plástico ou por dobragem no caso de se tratarem de bisnagas de alumínio. A *IWK-TSF 15®* tem a vantagem de apresentar ligação direta a uma encartonadora *IWCA®*, permitindo a obtenção do produto final (com acondicionamento secundário).

No que respeita ao enchimento de ampolas, é usada a *Unifill®*. Este equipamento começa por desenrolar o material de acondicionamento primário (película triplex de PVC), posteriormente sela as duas faces do material e provoca uma insuflação de forma a que o mesmo material apresente a forma de ampola. Cada fração de insuflação forma quinze ampolas alinhadas que, depois de cheias e seladas em simultâneo, são cortadas em conjuntos de cinco e encaminhadas para a encartonadora acoplada.

O enchimento de líquidos voláteis e/ou com características inflamáveis é realizado na *Flexicon®*, enquanto que para o enchimento de líquidos de uso interno é usada a *OMAS®* acoplada a uma encartonadora *TGM®*. Neste segundo caso, os frascos vazios, após serem colocados na zona de alimentação, passam por um soprador/aspirador rotativo, através do qual o interior dos frascos é aspirado, sendo posteriormente cheios num sistema de 2 ou 4 seringas e finalmente devidamente fechados e rotulados. No final da linha, a acoplação a uma encartonadora permite o acondicionamento secundário, obtendo-se o produto final. Relativamente ao enchimento de líquidos de uso externo, o mesmo é realizado com recurso à *KING-KBW®* através de um processo semelhante ao anterior.

Todos os equipamentos usados na fase de enchimento são adaptáveis, ou seja, existem formatos desmontáveis e substituíveis que permitem o enchimento, rotulagem e fecho de diferentes formas de acondicionamento. Entre cada lote de produção, todos os equipamentos são também devidamente higienizados e afinados de acordo com o produto a fabricar. De realçar ainda que a qualidade de todos os produtos é monitorizada, ou seja, todos os produtos são submetidos a vários testes de Controlo em Processo (IPC- do inglês *in-process control*) durante os vários processos de fabrico, tanto na fase de mistura como na fase de enchimento.

Assim como aconteceu na secção das FLPSS, também na secção das FS me foi possibilitada a oportunidade de acompanhar várias fases do processo de fabrico, neste caso de formas sólidas, desde a tamisação e mistura de pós, granulação e secagem, encapsulamento, compressão e revestimento de comprimidos. Tive também a oportunidade de contactar com

vários equipamentos, no entanto, dado ao curto espaço de tempo em permaneci nesta última secção, a minha participação não foi tão aprofundada como na primeira.

Embora desconhecesse a maioria destes equipamentos, o contacto diário com os mesmos foi uma mais valia e a elevada tecnologia característica de alguns demonstrou a importância da automatização e informatização dos processos de fabrico, possibilitando uma maior reprodutibilidade, aumentando a qualidade e segurança do produto final.

4.1.4 Consciencialização do impacto da Higienização

A FARMALABOR possui um sistema de higienização adequado e validado que respeita as exigências e as normas do Sistema de Garantia da Qualidade, de forma a assegurar a máxima qualidade e segurança dos seus produtos. Desta forma, garante um procedimento geral de higienização padronizado, transversal a todas as secções da área de produção, que assegura a eficácia e reprodutibilidade da higienização, de forma a evitar contaminações ou adulterações dos produtos farmacêuticos. De uma forma geral, o procedimento recai em dois termos: higienização sumária e higienização completa. A primeira é realizada quando ocorre uma mudança de fabrico de lote do mesmo produto e a segunda quando ocorre uma mudança de fabrico de produtos diferentes. Cada sala de produção tem à entrada a sinalética do seu estado de higienização e cada equipamento é também etiquetado adequadamente de acordo com o seu *status* de higienização. Em ambos os casos existem tempos máximos dentro dos quais são considerados limpos e aptos a utilizar.

Relativamente aos procedimentos de higienização da maioria dos equipamentos, os mesmos eram realizados manualmente pelos colaboradores, e tive a oportunidade de participar nos mesmos. Ainda assim, certos equipamentos eram equipados com a funcionalidade CIP (*Cleaning in place*), realizando a higienização completa, automática e padronizada das partes que estivessem em contacto direto com o produto.

Enquanto estagiário, não tinha noção da existência de procedimentos escritos para processos de higienização e compreendo, agora, a sua importância. É um fator extremamente importante e cuja qualidade do produto fabricado depende da correta validação da higienização.

4.1.5 Apoio na Gestão Documental

De forma a obedecer às exigências crescentes dos sistemas de qualidade atuais, a FARMALABOR possui um conjunto de documentação, seguindo um modelo interno próprio que permite rastrear cada produto fabricado. Nos setores de produção, toda a documentação,

como procedimentos operacionais padronizados (POPs), instruções de fabrico, pedidos de alteração ao documento (PADs), registos de lote, de embalagem e todos os documentos necessários ao fabrico, encontra-se armazenada informaticamente. Para além desta plataforma, a FARMALABOR dispõe de um Sistema de Gestão Empresarial através do qual são criadas as Ordens de Produção das várias fases de fabrico bem como a gestão do stock de materiais de acondicionamento e matérias primas e cálculo de rendimento de lotes de produto acabado.

Durante o meu estágio foi-me lançado o desafio de ajudar ativamente na gestão documental através do sistema de gestão, pelo que a quantidade de lotes e produtos a fabricar era cada vez maior. Passou a ser uma das minhas várias tarefas diárias e considero que foi uma mais valia, pelo que me proporcionou conhecer e acompanhar a gestão produtiva ao mesmo tempo que me sentia útil, pois estava a dar o meu contributo à empresa.

4.1.6 Acompanhamento de Validações de Processos de Fabrico

A Validação de um Processo de Fabrico implica que se consiga uma evidência documentada de que o processo, executado dentro dos parâmetros estabelecidos, consiga fabricar, de forma eficiente e reproduzível, um produto final que cumpra com as especificações pré-determinadas e com os atributos de qualidade. Implica ainda que os lotes usados na validação sejam produzidos em condições reproduzíveis, que permitam o cumprimento de todos os requisitos das BPF e do dossier de AIM e sejam formalmente libertados para o mercado pela pessoa qualificada. Consideram-se vários tipos de validação, sendo a validação prospetiva o processo padrão usado na FARMALABOR, decorrendo antes da libertação de qualquer lote para o mercado. Na prática, considera-se aceitável a preparação de 3 lotes para efeito de validação, desde que se tenham obtido resultados conformes consecutivos e que o produto apresente a qualidade e segurança desejadas. Consideram-se lotes de validação, lotes de igual dimensão àqueles a produzir à escala industrial para comercialização e nos mesmos equipamentos de produção.

A Validação de Processos de Fabrico requer o preenchimento de um Protocolo de Validação e a realização de testes quer no produto intermédio, quer no produto acabado. O Protocolo de Validação descreve em detalhe como o Processo de Fabrico deve ser conduzido, incluindo avaliações das características do produto, dos equipamentos a utilizar e critérios de aceitação dos resultados. Depois de preenchido, o Relatório de Validação (que corresponde ao Protocolo após preenchimento) deve documentar de forma inteligível os resultados obtidos no processo de validação.

Ao longo do meu estágio tive a oportunidade de acompanhar vários procedimentos de Validação de Processos de Fabrico, o que me levou a compreender a sua importância na garantia da qualidade da produção. Embora seja um procedimento da responsabilidade da Garantia da Qualidade, a área de produção encontra-se necessariamente envolvida.

4.2 PONTOS FRACOS

4.2.1 Ausência de Plano de Estágio delineado

A unidade fabril FARMALABOR estabelece, anualmente, várias parcerias com instituições de ensino superior com o objetivo de colaborar na formação dos futuros profissionais, os alunos. Ainda assim, e pelo menos no meu caso, não houve um plano de estágio concreto, devidamente delineado. Com isto pretendo transmitir que não houve nenhum plano definido no início, com um objetivo final, que servisse como meio de orientação. Tal revelou-se como um ponto fraco na medida em que, por vezes, no início do estágio, não sabia que processos de fabrico acompanhar e que tarefas realizar. Na minha opinião, se tal plano existisse, penso que seria um fator impulsionante e ao mesmo tempo motivador em termos de *performance* inicial.

Contudo, entendo que com o volume de trabalho que o sector exige e com a pressão que se cria nos colaboradores, seja complicado criar um plano de orientação, compreendendo a sua inexistência.

4.2.2 Impossibilidade de estagiar noutros sectores como CQ e GQ

Sendo Indústria Farmacêutica uma área com uma infinidade de setores profissionais, a oportunidade de realizar um estágio curricular nesta área, embora de caráter opcional, revela-se uma mais valia para conhecer melhor o campo de ação do farmacêutico.

Embora a FARMALABOR dispusesse de três setores nos quais podia ser realizado o estágio curricular – Garantia de Qualidade (GQ), Controlo de Qualidade (CQ) e Produção – não foi permitido permutar entre eles durante o estágio, tendo este de se cingir apenas a um, que no meu caso foi Produção. Apesar de ter plena noção acerca destes setores, fruto da formação académica, para além do acompanhamento da Produção, seria uma mais-valia ter tido a oportunidade de acompanhar algum do trabalho da GQ e CQ. No entanto, o tempo curto de estágio, de apenas três meses, não permitiu que a permutação entre eles fosse exequível. Percebo também que com o volume de trabalho a que a empresa está sujeita e a pressão que isso envolve, se torne complicado orientar estagiários nos diferentes ramos em tão curto tempo.

4.3 OPORTUNIDADES

4.3.1 Estágio numa empresa nacional, com forte presença no mercado farmacêutico

A oportunidade de poder realizar o meu estágio em Indústria Farmacêutica numa empresa nacional com forte presença em mercados estrangeiros foi uma experiência bastante enriquecedora. O facto de ser um grupo totalmente português, faz com que centralize a sua atividade produtiva em Portugal, na unidade fabril de Condeixa-a-Nova, ainda que muitos produtos sejam para exportação. Como tal, tive a oportunidade de conhecer a produção de praticamente todas as formas farmacêuticas do grupo, muitas delas referência de destaque no mercado de Dermatologia e *Consumer Health* do nosso país, e ainda vários produtos de empresas multinacionais e estrangeiras com elevado relevo no mercado internacional.

Por outro lado, dada a elevada competitividade do mercado farmacêutico, as empresas farmacêuticas vêm-se cada vez mais obrigadas a adaptar os seus modelos de negócio, de forma a atender às novas exigências do mercado. O Grupo MEDINFAR não é exceção e tem apostado fortemente no domínio internacional, contando, neste momento, com a distribuição dos seus produtos, produzidos na FARMALABOR, em diferentes regiões do mundo.

4.3.2 Contacto com políticas *Kaizen* e Consciencialização da importância da Otimização da Produção

A filosofia *Kaizen*, de origem japonesa, refere-se a processos de “melhoria contínua”. Resulta das palavras japonesas *kai* (mudar) e *zen* (melhor), ou seja, mudar para melhor. Esta política de melhoria contínua aplica-se a todos os colaboradores, todos os dias e a todas as áreas. Tem como objetivo a melhoria de performance, passando pela reorganização da equipa de trabalho, mudança de comportamentos e orientação especializada de forma a eliminar o desperdício e tempos improdutivos, aumentando a produtividade e reduzindo os custos ⁶.

Enquanto estagiário na secção das FLPSS, fui desafiado a participar ativamente no processo de otimização de procedimentos operacionais e contribuir com ideias inovadoras com potencial de serem aplicadas nesta temática. Tive a oportunidade de conhecer várias metodologias de melhoria contínua e acompanhar procedimentos de *SMED* (*Single Minute Exchange of Die*) e *RCFA* (*Root Cause Failure Analysis*). Procedimentos *SMED* visam melhorar o tempo não útil nas mudanças de série de fabrico, ou seja, otimizar o tempo de *setup*. Tempo de *setup* entende-se como o tempo decorrido entre a última unidade de produto fabricada com a eficiência requerida e a primeira unidade de produto da nova série, produzida com a

eficiência requerida. Assim, *SMED* baseia-se na observação direta dos vários procedimentos de *setup*, permitindo diminuir tempos improdutivos e aumentando a capacidade real da produção. Por outro lado, *RCFA* abrange a observação, registo e cronometragem das várias paragens e interrupções forçadas numa linha de produção, identificando a origem dos problemas, de forma a permitir prever, antecipar e solucionar, de forma mais rápida, as causas das interrupções futuras.

Considero a oportunidade de participar nestes processos de otimização um dos pontos altos do meu estágio. Para além de ser desafiante, permitiu-me conhecer de perto vários detalhes das linhas de produção e equipamentos, e estimulou a minha capacidade de observação e análise, realçando a importância de identificar a raiz dos problemas de modo a solucioná-los da forma mais eficaz.

4.3.3 Autonomia e participação como elemento integrante da equipa

No início do estágio, o facto de não ter um plano delineado que servisse de orientação, revelou-se, com o passar dos dias, numa oportunidade na medida em que motivou o meu interesse e proatividade em participar nas mais diversas tarefas da secção de produção. Esta minha postura, aliada à excelente hospitalidade e integração na equipa de trabalho, levou a que participasse como elemento integrante em vários processos e a que estivesse incluído no planeamento diário da equipa.

Este meu interesse em participar nos vários processos juntamente com a integração na equipa levou a que, mais tarde, dispusesse de uma certa autonomia no meu dia-a-dia enquanto estagiário, pelo que comecei a entender as tarefas necessárias a realizar a cada dia, a cada momento, adaptando-me à realidade profissional em que estava envolvido.

4.4 AMEAÇAS

4.4.1 Concorrência e Necessidade de adaptação à exigência do Sector de Produção

A ideia de que a Indústria Farmacêutica, nomeadamente o sector de produção, seja confinada apenas a farmacêuticos não é de todo a mais correta nem a que reflete a realidade. Na verdade, este sector é ocupado tanto por farmacêuticos como por outros profissionais da área de engenharia, sendo ambos essenciais para o sucesso do sector. O farmacêutico, enquanto profissional de saúde altamente qualificado e especialista do medicamento, partilha as vagas do sector industrial com outros profissionais cuja formação abrange domínios de gestão industrial e tecnologia, essenciais para desempenhar atividades na realidade industrial.

Assim, é de todo fundamental existir um equilíbrio de farmacêuticos e outros profissionais no sector de produção da Indústria Farmacêutica, de forma a que as suas capacidades científicas e técnicas se complementem e adaptem à exigência do sector e do mercado farmacêutico.

Como futuro jovem farmacêutico, reconheço a elevada competição pelos lugares do sector industrial e o estofo, empenho e vontade que são necessários para batalhar na exigência do mesmo sector. Considero, ainda, que a aposta na aprendizagem de novas competências técnicas e conhecimentos no domínio de gestão, aliada à formação técnico-científica de base, são fundamentais para o farmacêutico fortalecer o seu campo de ação no meio industrial.

4.4.2 Pressão governamental e constante alteração do Mercado Farmacêutico

A Indústria Farmacêutica é, atualmente, alvo de constantes pressões por parte das autoridades governamentais de forma a contrariar o aumento dos gastos em saúde da população e o peso que isso tem no equilíbrio das finanças públicas. Na verdade, os avanços científicos dos últimos anos que permitiram o aumento da esperança média de vida e o conseqüente aumento da população idosa, levaram ao aumento das despesas de saúde, forçando o estado a impor medidas extremas com a finalidade de reduzir o preço dos medicamentos e incentivar a utilização dos medicamentos genéricos.

Com isto, a margem de lucro da Indústria Farmacêutica diminuiu, manifestando-se numa produção mais apertada e focada na diminuição de custos e aumento das taxas de produção. Assim, o montante disponível tornou-se altamente limitado para novos projetos de investigação e desenvolvimento e conseqüente lançamento de novas moléculas para o mercado, e ainda para a contratação de novos profissionais.

Por outro lado, o mercado farmacêutico encontra-se em constante alteração, cabendo às indústrias encontrar a capacidade de se adaptarem às novas exigências. Enquanto no passado a indústria podia produzir e manter um *stock* considerável de produtos, hoje produz quantidades conforme as necessidades, de forma a minimizar o empate de capital e garantir uma correta gestão dos seus recursos. Para além disso, a invasão dos medicamentos genéricos ganhou lugar na atual realidade, provocando um aumento da competitividade do sector, levando empresas a competir no mesmo mercado sem que nenhuma delas atinja uma elevada quota. Desta forma, revela-se essencial a adoção de estratégias com o objetivo de aumentar e fortalecer a posição da empresa no mercado.

5. CONCLUSÃO

O farmacêutico, enquanto especialista do medicamento, é claramente capaz de operar em todas as fases do ciclo do medicamento. Na realidade industrial atual, nomeadamente no sector produtivo, deve ser capaz de se adaptar às exigências do mercado farmacêutico de forma a fortalecer o seu campo de ação.

Este estágio curricular foi uma experiência enriquecedora e incrivelmente desafiante, o qual superou de longe as minhas expectativas. Ao longos destes meses adquiri novos conhecimentos e competências tanto a nível pessoal como profissional que, decerto, irão fazer diferença no meu futuro enquanto jovem farmacêutico. Tive ainda a oportunidade de conhecer a realidade industrial e a capacidade de adaptação que a mesma exige, de integrar numa excelente equipa de trabalho e perceber as responsabilidades que daí emergiram.

Da FARMALABOR, levo comigo as melhores recordações junto de todos os que me acompanharam, apoiaram e ensinaram durante estes três meses de estágio e que, de uma forma ou de outra, deixaram a sua marca na minha forma de encarar novos desafios. Irei procurar, com certeza, a excelência naquilo que faço e aperfeiçoar as minhas capacidades.

6. BIBLIOGRAFIA

1. ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA - **Missão**. [Em linha] [Consult. 22 mar. 2018]. Disponível na Internet: <URL:<http://www.apifarma.pt/apifarma/Paginas/Missão.aspx>>.
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **A Profissão Farmacêutica – Indústria Farmacêutica**. [Em linha] [Consult. 22 mar. 2018]. Disponível na Internet: <URL:http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid//ofWebInst_09/defaultCategoryViewOne.asp?categoryId=1911>.
3. GRUPO MEDINFAR - **Quem Somos - O Grupo**. [Em linha] [Consult. 31 mar. 2018]. Disponível na Internet: <URL:<http://www.medinfar.pt/o-grupo/>>.
4. GRUPO MEDINFAR - **Notícias – A Farmalabor Comemora 25 anos!**. [Em linha] [Consult. 31 mar. 2018]. Disponível na Internet: <URL:<http://www.medinfar.pt/2015/05/a-farmalabor-comemora-25-anos/#prettyPhoto>>.
5. GRUPO MEDINFAR - **O Que Fazemos – Farmalabor**. [Em linha] [Consult. 31 mar. 2018]. Disponível na Internet: <URL:<http://www.medinfar.pt/farmalabor/>>.
6. KAIZEN INSTITUTE – **Mission**. [Em linha] [Consult. 31 mar. 2018]. Disponível na Internet: <URL:<https://www.kaizen.com/about-us.html#mission>>.

PARTE II – RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA



farmáciadecelas



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

I. LISTA DE ABREVIATURAS

DCI - Denominação Comum Internacional

INFARMED I.P. – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.

IVA - Imposto de Valor Acrescentado

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

OF – Ordem dos Farmacêuticos

PVP – Preço de Venda ao Público

SWOT – do inglês *Strengths, Weakness, Opportunities, Threats*

2. INTRODUÇÃO

O estágio curricular em Farmácia Comunitária integra a unidade Estágio Curricular, e, sendo um estágio de caráter obrigatório, revela-se como a última etapa essencial na nossa formação enquanto futuros profissionais de saúde. Esta etapa, integrada no contexto real de trabalho, assume elevada importância na medida em que nos permite praticar e consolidar os conhecimentos técnico-científicos que fomos adquirindo ao longo dos cinco anos do MICEF, para além de nos preparar para a vida profissional através da aquisição de competências técnicas e capacidades sociais e humanitárias, inerentes à nossa futura atividade profissional.

Segundo a Ordem dos Farmacêuticos (OF), farmacêutico é “um agente de saúde, cumprindo-lhe executar todas as tarefas relativas aos medicamentos, às análises clínicas ou análises de outra natureza que sejam suscetíveis de contribuir para a salvaguarda da saúde pública, bem como as ações de educação dirigidas à comunidade no âmbito da promoção da saúde e prevenção da doença”¹.

Além disso, hoje em dia é exigido ao farmacêutico comunitário mais do que as funções de dispensa de medicamentos e aconselhamento farmacoterapêutico, já que tarefas de gestão de stock, avaliação da população alvo, gestão e disposição do espaço são essenciais para o bom funcionamento e rentabilidade das farmácias. Deste modo, é indispensável ao farmacêutico comunitário dominar conhecimentos de gestão e marketing.

Tive a oportunidade de realizar o meu estágio curricular em Farmácia Comunitária na Farmácia de Celas, em Coimbra, entre os dias 2 de abril e 15 de julho de 2018, sob a orientação da Diretora Técnica, Dr^a. Cláudia Silvestre que, juntamente com o resto da equipa, me acolheram e me proporcionaram um estágio de excelência, rodeado de um ambiente de profissionalismo, exigência e dedicação. Toda a equipa foi dedicada e bastante prestável no esclarecimento de quaisquer dúvidas que tinha ao longo do meu estágio, transmitindo-me sempre conhecimentos e valores essenciais à nossa atividade profissional e preparando-me da melhor forma para o mercado de trabalho.

O presente relatório tem como objetivo apresentar de forma crítica as atividades realizadas, fazendo uma introspeção do meu percurso ao longo do meu estágio através de uma análise *SWOT*, explorando aquilo que considero serem os pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças.

3. A FARMÁCIA DE CELAS

Fundada em 1957, a Farmácia de Celas era inicialmente designada por “Farmácia Montes Claros” e localizava-se na rua António José d’Almeida. No ano de 2002, com o objetivo de prestar um melhor serviço aos seus utentes, transferiu-se para a Av. Armando Gonçalves, tendo funcionado nestas instalações durante a última década. Atualmente localizada na Estrada de Coselhas, junto às Circulares Interna e Externa (vias de acesso aos Hospitais CHUC, Pediátrico, CUF de Coimbra e Idealmed), a Farmácia de Celas apresenta todas as condições para servir os seus utentes com toda a dedicação e profissionalismo, criando bem-estar em todos aqueles que a procuram ².

A Farmácia de Celas apresenta-se em funcionamento das 9h às 20h de segunda a sexta e das 9h às 13h30 aos sábados, excetuando os dias em que está de serviço permanente. Coordenada pela Dr^a. Cláudia Silvestre, proprietária e Diretora Técnica, a equipa da Farmácia de Celas apresenta-se extremamente competente, profissional e dinâmica, centrando a sua atenção e vasta experiência no atendimento e nas necessidades do utente.

4. ANÁLISE SWOT

Como se sabe, uma análise SWOT abrange duas dimensões importantes: a interna onde se incluem os pontos fortes (*Strengths*) e pontos fracos (*Weakness*), e a externa que envolve as oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*). Com esta análise não pretendo fazer um resumo exaustivo daquelas que foram as atividades que realizei, mas sim apresentar e analisar os aspetos que considero positivos e negativos relativos ao meu estágio e que o enriqueceram, encarando-os numa perspetiva profissional. A Tabela 2 apresenta sucintamente esta análise.

Tabela 2 - Análise SWOT do estágio na Farmácia de Celas.

Pontos Fortes	Pontos Fracos
<ul style="list-style-type: none">Integração numa equipa dinâmica e profissionalPlano de EstágioVariedade de Serviços DisponibilizadosAconselhamento FarmacêuticoEstratégias de dinamização de vendas	<ul style="list-style-type: none">Nomes Comerciais e DCIÁreas com formação não direcionada para o aconselhamento
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none">Heterogeneidade de utentesFormação ContínuaFilosofia Kaizen	<ul style="list-style-type: none">Ruturas de StockConcorrência dos espaços de venda de MNSRMDesvalorização do papel do farmacêutico comunitário

4.1 PONTOS FORTES

4.1.1 Integração numa equipa dinâmica e profissional

A equipa da Farmácia de Celas é constituída por cinco elementos: Dr^a. Cláudia Silvestre (Proprietária e Diretora Técnica), Dr^a. Catarina Moreira (Farmacêutica Adjunta Substituta), Dr^a. Rita Teixeira (Farmacêutica), Cristina Melo (Técnica de Farmácia) e Isabel Marques (Auxiliar de Limpeza). Cada elemento possui as suas funções e responsabilidades bem delineadas para o bom funcionamento da farmácia, destacando-se toda a equipa pela sua dedicação e profissionalismo na realização de cada tarefa. Ainda assim, toda a equipa está preparada para assumir qualquer uma das funções quando necessário, de forma a não comprometer o funcionamento de *back office* da farmácia e o atendimento ao utente, garantindo a continuidade do trabalho sem implicação na qualidade dos serviços prestados.

Tendo como prioridade ir ao encontro das necessidades dos utentes, toda a equipa encara o atendimento ao público não só como um ato de dispensa de medicamentos e produtos de saúde, mas como uma oportunidade para a prestação de um aconselhamento personalizado com qualidade, procurando estabelecer com o utente uma relação de confiança.

A equipa da Farmácia de Celas é ainda marcada pelo espírito de entreatajuda, na medida em que, quando surgiam dúvidas relacionadas com uma determinada tarefa, qualquer elemento demonstrava total disponibilidade para auxiliar na sua explicação e realização, de forma a que toda a equipa estivesse apta a lidar com situações similares futuras. Desta forma, todo o profissionalismo e espírito de equipa são essenciais para o funcionamento fluído e dinâmico da farmácia.

Toda a equipa se demonstrou disponível e dedicada em esclarecer quaisquer dúvidas que tivesse, explicando-me todos os procedimentos ao longo do estágio para que pudesse participar ativamente nas várias tarefas que me eram propostas, de forma a sentir-me completamente integrado desde o início.

4.1.2 Plano de Estágio

O dia-a-dia numa farmácia comunitária exige de nós uma constante aprendizagem e capacidade de adaptação, revelando-se bastante imprevisível, na medida em que todos os dias surgem situações diferentes que testam os nossos conhecimentos e capacidades, e aos quais é necessário dar resposta em tempo útil. Enquanto estagiários, e devido à pouca experiência em contexto real de trabalho, esta nova etapa pode, inicialmente, parecer um pouco

assustadora visto que é necessário transmitir confiança aos utentes e o receio de errar é constante.

Ainda assim, o processo de aprendizagem na Farmácia de Celas foi gradual e contínuo, e toda a equipa foi fundamental nesta nova etapa, ensinando a cada dia tudo o que necessitaria de saber para desenvolver um bom trabalho de forma cada vez mais autónoma e confiante. Foi-me ainda deixado bem claro que a minha linha de aprendizagem dependeria inteiramente de mim e da minha performance, e que o objetivo do estágio seria preparar-me o melhor possível para o mundo profissional.

Inicialmente, participei no trabalho de *back office* como a receção de encomendas, arrumação e reposição de stock. Estas tarefas são bastante importantes no quotidiano de uma farmácia, pois é nesta primeira fase que nos começamos a familiarizar com os medicamentos, produtos de saúde e com o próprio espaço da farmácia, o que irá contribuir para a eficácia da nossa resposta em tempo útil. A entrada de encomendas é das tarefas mais importantes no dia-a-dia e que exige maior atenção, uma vez que é necessária a verificação de várias especificações para cada produto, como a validade, o estado do mesmo no momento de receção, o preço faturado e o preço de venda ao público (PVP), de forma a evitar erros de stock e prejuízo para a farmácia. Na verificação de preços durante a receção de encomendas há que ter em atenção se os medicamentos são ou não sujeitos a receita médica. Enquanto que os MSRM possuem PVP fixo estabelecido e regulado pelo INFARMED I.P., o preço dos MNSRM é calculado pela farmácia, tendo em conta as margens de lucro estabelecidas, o preço faturado do medicamento e o Imposto de Valor Acrescentado (IVA). Nesta primeira fase, fui também explorando o sistema operativo utilizado na Farmácia de Celas, o *Sifarma 2000®*, conferindo stock, e ainda convidado a estudar a panóplia de produtos de venda livre na farmácia, explorando estratégias de vendas cruzadas e discutindo possíveis casos clínicos que poderiam surgir. Ao longo do estágio tive ainda a oportunidade de participar na preparação de medicamentos manipulados e contribuir com ideias de *marketing*, de forma a modificar o espaço de atendimento ao público tornando-o mais atrativo.

Com o passar do tempo, comecei a acompanhar o atendimento ao público, no qual fui interiorizando a sua dinâmica e interação farmacêutico-utente bem como consolidando as funcionalidades de atendimento do *Sifarma 2000®*. Após a Dr^a. Cláudia e a restante equipa reconhecerem que estava apto, fui introduzido no atendimento ao público sob a supervisão de um dos membros da equipa, desenvolvendo a minha capacidade de comunicação com o utente, tal como a confiança necessária para realizar atendimentos cada vez com maior qualidade e de forma mais autónoma.

Considero, então, que toda a introdução gradual em diferentes etapas ao longo do estágio bem como a orientação e exigência por parte da equipa, foram essenciais para o meu desempenho ao longo do estágio, revelando-se uma mais valia para a minha aprendizagem no contexto de farmácia comunitária.

4.1.3 Variedade de Serviços Disponibilizados

A equipa da Farmácia de Celas reconhece a importância da dinamização da farmácia, como forma de proporcionar o maior número de serviços farmacêuticos ao utente. Para além de um espaço de aquisição de medicação, a farmácia é também um local de acompanhamento em que a qualidade de vida do utente é o foco principal.

Qualquer utente pode dirigir-se à Farmácia de Celas para medição de parâmetros bioquímicos como glicémia, colesterol total e pressão arterial. Durante o meu estágio tive a oportunidade de participar numa campanha de rastreios cardiovasculares, os quais me permitiram um contacto e diálogo mais próximo com o utente. A farmácia de Celas dispõe ainda de serviço de entrega ao domicílio, preparação de medicamentos manipulados, na qual tive a oportunidade de participar, e administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação (PNV). Para além disso, a farmácia dispõe de uma nutricionista que consulta e acompanha os seus utentes semanalmente. Dispõe também de consultas de podologia a utentes que procuram tratamento para onicomicoses, verrugas plantares, entre outros, e dispõe ainda de vários serviços de dermocosmética, como por exemplo massagens de drenagem linfática, prestados por especialistas da área. A existência destes serviços constituiu um ponto forte no meu estágio porque me permitiram conhecer mais profissionais de saúde e colocar em prática alguns dos conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do MICF. As instalações da farmácia apresentam dois gabinetes destinados a estes serviços, proporcionando uma maior privacidade aos utentes.

4.1.4 Aconselhamento Farmacêutico: prioridade constante

Uma das prioridades na Farmácia de Celas é garantir um aconselhamento farmacêutico de excelência em cada atendimento ao utente. Tal como me foi inculcado desde o início do meu estágio, toda a equipa procura garantir que cada utente saia da farmácia completamente esclarecido e sem dúvidas acerca da sua medicação, sendo o diálogo entre o farmacêutico-utente essencial para ir ao encontro das necessidades do utente.

A farmácia não pode ser encarada pelo utente apenas como um espaço para a compra de medicamentos, mas um local onde pode satisfazer as suas necessidades e esclarecer dúvidas

acerca da sua medicação. Neste sentido, é importante que o utente veja no farmacêutico alguém de confiança e um profissional de saúde qualificado. Assim, de forma a fidelizar os utentes, o farmacêutico deve proporcionar um atendimento de qualidade indo ao encontro das necessidades do utente de forma a garantir o seu bem-estar, de maneira a que o mesmo saia da farmácia com vontade de voltar.

4.1.5 Estratégias de Dinamização de vendas

No geral, as farmácias portuguesas estão a atravessar um período crítico devido às constantes reformulações no setor e à situação socioeconómica dos portugueses. Para além de ser um local de prestação de serviços e dispensa de medicamentos, a farmácia é um espaço de venda de produtos de saúde, sendo essencial aproveitar todas as oportunidades desde que o utente entra até que sai da farmácia. Desta forma, é possível aumentar a rentabilidade da farmácia através do desenvolvimento de ações de *marketing* e publicidade, dinamização do espaço e do diálogo farmacêutico-utente, rentabilizando os recursos existentes e explorando novas oportunidades de mercado.

A Farmácia de Celas aposta na constante mudança e dinamização do seu espaço, bem como na implementação de estratégias de venda de novos produtos e de produtos já existentes com baixa rotatividade. Ao longo do meu estágio tive a oportunidade de participar em várias estratégias como campanhas e *kits* promocionais, descontos e atribuição de ofertas, semanas temáticas, sessões de aconselhamento de marcas específicas e respetiva divulgação online, e ainda na renovação e dinamização do espaço. A dinamização do cartão saúde constitui também uma estratégia de dinamização de vendas. Aliadas aos objetivos a alcançar por toda a equipa, estas estratégias revelam um enorme peso na rentabilidade da farmácia e são fulcrais para se estar sempre um passo à frente da concorrência.

Desta forma, indo ao encontro dos interesses do utente e tornando o espaço mais atrativo, é possível dinamizar as vendas da farmácia, aumentando também a capacidade de *cross-selling*. Agradeço a toda a equipa e à Dr^a. Cláudia pela partilha da sua forte visão empreendedora que, decerto, contribuiu para a minha preparação para o mundo profissional.

4.2 PONTOS FRACOS

4.2.1 Nomes Comerciais e DCI

Dada a vasta variedade de produtos e medicamentos no mercado, um dos principais obstáculos com que me deparei inicialmente no atendimento ao público foi a dificuldade em associar o nome comercial de certos medicamentos à respetiva substância ativa ou à

Denominação Comum Internacional (DCI) o que, por sua vez, dificultava a percepção da terapêutica associada. Na verdade, nas unidades curriculares do MICF contactamos maioritariamente com o nome da substância ativa, daí não associarmos ao nome de marca na grande maioria. No entanto, esta situação melhora ao longo do estágio e é possível colmatá-la com a familiarização com os medicamentos no dia-a-dia, com a ajuda do sistema *Sifarma 2000®* e com as tarefas de *back office*, sendo uma lacuna cada vez menos notória com o aumento da prescrição por DCI.

4.2.2 Áreas com formação não direcionada para o aconselhamento

No geral, o plano de estudos do MICF revela-se bastante completo, contemplando unidades curriculares que abrangem diversas áreas necessárias à nossa formação e visando preparar os alunos para as várias saídas profissionais. Contudo, quando confrontado com a realidade profissional de Farmácia Comunitária e com a variedade de produtos do mercado, deparei-me com algumas dificuldades no aconselhamento de determinados produtos na área de dermocosmética e veterinária. Dada a grande variedade de produtos e marcas de dermocosmética, acho que a formação recebida nestas áreas não está adequada à realidade profissional e às exigências das situações do dia-a-dia de uma farmácia, devendo, na minha opinião, ser mais direcionada para o aconselhamento farmacêutico. São áreas de elevada importância em Farmácia Comunitária e que conferem elevada rentabilidade para qualquer farmácia, sendo que, não estando à vontade para realizar um aconselhamento de qualidade, poder-se-á notar na satisfação do utente e na sua preferência pelo local de compra.

Ainda assim, estas dificuldades foram colmatadas ao longo do estágio com a ajuda de toda a equipa e ainda com a ajuda de várias formações em que participei.

4.3 OPORTUNIDADES

4.3.1 Heterogeneidade de utentes

A Farmácia de Celas encontra-se, atualmente, num local favorecido, perto de serviços de saúde como o CHUC, Hospital Pediátrico, Idealmed e o Hospital CUF Coimbra, podendo surgir constantemente situações muito diferentes, o que faz dela uma farmácia com uma população bastante heterogénea.

Desta forma, tem a vantagem de abranger todo o tipo de utentes das várias faixas etárias e de várias classes sociais, revelando-se um grande desafio adaptar o discurso e o atendimento consoante o utente que temos à nossa frente, tentando sempre ir ao encontro das suas necessidades e garantir o melhor aconselhamento possível. Neste sentido, outro grande

desafio é a gestão do *stock* de produtos disponíveis na farmácia, tendo em conta a heterogeneidade de situações e de utentes.

Como a maioria dos utentes são de passagem a forma como são recebidos e o próprio aconselhamento são a chave para a sua fidelização. Já em relação aos utentes habituais da farmácia, já conhecidos por toda a equipa, para além de procurarem um aconselhamento farmacêutico, procuram uma companhia ou apenas alguém com quem conversar. Assim, o farmacêutico deve ser competente e saber adaptar o seu atendimento de acordo com cada utente, assumindo uma postura multifacetada e compreensível.

4.3.2 Formação Contínua

O farmacêutico, enquanto profissional de saúde multifacetado, deve manter-se constantemente atualizado técnico-cientificamente de forma a garantir a prestação de serviços de excelência e com qualidade acrescida.

Neste sentido, ao longo do meu estágio tive a oportunidade de participar em várias formações lecionadas por delegados de informação médica de laboratórios de dermocosmética, produtos veterinários, produtos de oftalmologia, entre outros. Nestas ações de formação, a apresentação de uma vasta variedade de produtos acompanhada das suas principais características e vantagens, contribuiu para a aquisição de um conhecimento mais amplo do mercado, revelando-se uma vantagem na qualidade de futuros aconselhamentos.

4.3.3 Filosofia Kaizen

A filosofia *Kaizen* é uma política de gestão e melhoria contínua transversal a todas as áreas, com o objetivo de maximizar a produtividade e rentabilidade, diminuindo o desperdício e tudo o que não seja benéfico para a empresa ³.

Esta ideologia de melhoria contínua está implementada na Farmácia de Celas, com o objetivo de aumentar a rentabilidade das várias tarefas e diminuir o desperdício de tempo e de recursos gastos na sua elaboração. Na verdade, as farmácias, para além de serem um espaço de prestação de serviços farmacêuticos e de dispensa de medicamentos, são um local de venda de produtos de saúde e, como tal, procuram estratégias para aumentar a sua rentabilidade, revelando-se essencial a boa gestão dos seus recursos.

Indo ao encontro desta filosofia, várias medidas estão implementadas no funcionamento diário da farmácia. No *back office*, eram sinalizadas zonas próprias para cada objeto, onde estes devem permanecer entre utilizações, não existindo perda de tempo à sua procura. As várias campanhas promocionais a decorrer, eventos específicos e atividades eram ainda enumeradas

em local apropriado e de fácil visualização para conhecimento de toda a equipa. Para além disso, as várias tarefas internas e objetivos eram ainda sinalizados num quadro de distribuição de tarefas, na forma de ciclo PDCA (*plan/do/check/act*), e todas as semanas eram realizadas reuniões rápidas de forma a discutir novas sugestões de melhoria e definição de novos objetivos individuais e de equipa.

Ao longo do meu estágio tive a oportunidade de participar nesta metodologia, a qual considero uma ferramenta importante na medida em que permite a toda a equipa estar constantemente atualizada acerca das várias campanhas a decorrer, direcionar esforços para atingir um determinado objetivo comum e avaliar o desempenho geral da equipa de acordo com um determinado parâmetro, funcionando, de certa forma, como um reforço motivacional.

4.4 AMEAÇAS

4.4.1 Raturas de Stock

Ao longo do estágio deparei-me com diversas situações em que não foi possível dar resposta às necessidades do utente pelo facto de os medicamentos em causa se encontrarem esgotados ou rateados, ou por certos lotes terem sido retirados do mercado devido a inconformidades detetadas pelo INFARMED I.D. Esta situação torna-se desagradável, uma vez que, para o utente, é difícil compreender que esta questão não se trata de um problema interno da farmácia e, além disso, leva a que o utente fique mesmo sem a medicação que necessita, não tendo qualquer tipo de informação relativamente ao tempo de espera. Desta forma, esta situação faz com que a própria farmácia fique numa posição desconfortável, pois não tem resposta para dar ao utente, e coloca em causa a credibilidade da farmácia e do trabalho do farmacêutico.

4.4.2 Concorrência dos espaços de venda de MNSRM

Em consequência das alterações legislativas que vieram aumentar a concorrência do sector da saúde ao permitir a venda de MNSRM fora das farmácias, temos assistido a um aumento significativo do número de parafarmácias e “espaços de saúde” localizados nas grandes superfícies comerciais. Nestes espaços é possível adquirir MNSRM, o que constitui uma ameaça económica para as farmácias, uma vez que a concorrência destes estabelecimentos é enorme, já que estão associados a grandes superfícies de renome com elevada influência nos meios de comunicação junto do utente. O seu capital permite-lhes ainda um elevado número

de compras em produtos, conseguindo obter preços de custo bastante inferiores, e praticando preços de venda muitos baixos, preços estes que são impraticáveis pelas farmácias.

No cenário socioeconómico atual, o utente chega a abdicar do aconselhamento farmacêutico na procura da alternativa nestes locais, por considerar ser mais barata, o que nem sempre é verdade. Deste modo, é essencial que a população em geral perceba o quão importante é o papel do farmacêutico no ato de dispensa de medicamentos, e que prefira deslocar-se à farmácia e não a outro local.

Na minha opinião, a venda livre destes medicamentos não deveria ser permitida por qualquer pessoa desses espaços ou por qualquer empresa, só por se tratarem de MNSRM. A cedência de qualquer medicamento, seja ele sujeito a receita médica ou não, deve ser acompanhada por um aconselhamento de qualidade, de forma evitar a automedicação descontrolada que pode conduzir a situações clínicas graves.

4.4.3 Desvalorização do papel do Farmacêutico Comunitário

Para a grande maioria dos portugueses, o Farmacêutico Comunitário ainda é visto como um mero vendedor atrás do balcão e cuja função consiste apenas em dispensar a medicação que o médico prescreveu. Deste modo, cabe ao farmacêutico, em cada atendimento, combater este tipo de estereótipo, embora a exigência de um atendimento rápido e eficaz provocada pela pressa do utente, ou mesmo a manifestação de incómodo demonstrada pelo utente quando o farmacêutico elabora perguntas essenciais, sejam uma constante.

Ainda assim, é fundamental mostrar aos utentes que vão à farmácia que o farmacêutico é um profissional de saúde competente e especialista do medicamento, valorizando a importância que a nossa profissão e serviço tem na sociedade.

5. CASOS CLÍNICOS

5.1 Caso I

Um utente dirigiu-se à farmácia e solicitou compressas e água oxigenada para desinfetar feridas. Embora tenha sido um agente desinfetante de eleição, hoje em dia a água oxigenada pode ser substituída por moléculas mais eficazes e seguras, uma vez que pode atrasar o processo de cicatrização das feridas. Neste caso, e como noutros casos semelhantes, aconselhei o Ducray Diaseptyl® em spray, um desinfetante contendo clorhexidina. Este produto não apresenta coloração, ao contrário de outros desinfetantes como soluções de iodopovidona, apresentando como vantagem a possibilidade de monitorizar atentamente o processo de cicatrização e despistar a formação de pus. Além disso, a apresentação em spray

permite uma fácil e prática aplicação evitando o contacto e pressão em lesões mais sensíveis. A fórmula do Ducray Diaseptyl® pode ainda ser utilizada em crianças, podendo neste caso ser utilizada por toda a família do utente.

5.2 Caso 2

Uma utente dirigiu-se à farmácia e referiu que o seu filho de 18 anos, após alguns dias de praia, começou com uma sensação de areia nos olhos e alguma comichão, tendo acordado naquele dia com secreções amareladas em redor do olho direito. Comecei por recomendar a utilização de gotas oftálmicas Farline Ótica® em unidose para irritação ocular, contendo ácido hialurónico que auxilia na regeneração da mucosa irritada e extrato de *Euphrasia officinallis* que proporciona um efeito calmante na irritação ocular (1 a 2 gotas diretamente em cada olho). Recomendei ainda a utilização de toalhetes de limpeza Bephaclean® para limpar cada um dos olhos antes e após a administração das gotas. Referi ainda que deveria lavar bem as mãos antes e após cada aplicação, evitar coçar os olhos, não partilhar toalhas de rosto após utilização e deveria evitar exposição a agentes irritantes, uma vez que poderia ser o início de uma conjuntivite bacteriana, alertando para o facto de ser transmissível. Aconselhei ainda que fosse visto por um oftalmologista caso não apresentasse melhorias.

6. CONCLUSÃO

Após concluir o estágio na Farmácia de Celas, percebi o enorme peso e importância que o farmacêutico possui junto da sociedade. Na maioria das vezes, é à farmácia que o utente se dirige em primeiro lugar para tentar resolver as suas necessidades e problemas de saúde, e cabe ao farmacêutico proporcionar um serviço de confiança e excelência, um aconselhamento individualizado e de qualidade.

Toda esta experiência, que inicialmente poderia parecer assustadora, se revelou enriquecedora e uma mais valia para o meu crescimento tanto profissional como pessoal. Com este estágio, pude solidificar a formação científica destes cinco anos de MICE e colocar à prova os conhecimentos teóricos adquiridos. Além disso, tive a oportunidade de adquirir novas competências e desenvolver as minhas capacidades sociais, crescendo como pessoa e preparando-me para o mundo profissional. Sem dúvida que a equipa da Farmácia de Celas foi uma peça fundamental para o crescimento da minha performance, graças a todos os seus ensinamentos.

Olho para trás e vejo a forma como realizei várias tarefas, ganhando cada vez mais destreza nas minhas ações e autonomia nas minhas decisões. Mas a aprendizagem não termina aqui, muito pelo contrário. Enquanto futuro farmacêutico, sei que a cada dia que passa aprendemos

coisas novas, e que é necessário apostar na formação contínua de forma a ser cada vez melhor junto daqueles que nos procuram.

A toda a equipa da Farmácia de Celas, por toda a exigência e ensinamentos, um muito obrigado.

7. BIBLIOGRAFIA

1. PORTUGAL, Ministério da Saúde – **Quarta alteração ao Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos**. Diário da República, 1.ª série – N.º 173.2015) 7010-7048.
2. FARMÁCIA DE CELAS – **Farmácia de Celas** [Em linha] [Consult. 20 ago. 2018]. Disponível na Internet: <URL:<http://www.farmaciadecelas.pt/index/index/page/inaicio>>.
3. KAIZEN INSTITUTE – **Mission** [Em linha] [Consult. 20 ago. 2018]. Disponível na Internet: <URL:<https://www.kaizen.com/about-us.html#mission>>.

PARTE III – MONOGRAFIA

**“MEDICAMENTOS DE BASE NANOTECNOLÓGICA NA
TERAPIA ANTI-TUMORAL, NO MERCADO E EM ENSAIOS
CLÍNICOS”**



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

LISTA DE ABREVIATURAS

ACUPA - ácido S,S-2-[3-[5-amino-1-carboxipentil]-ureido]-pentanodióico

AD – Adamantano

AUC – Área sob a curva de concentração-tempo, do inglês *area under the concentration-time curve*

CMC – Concentração micelar crítica

CTC – Células tumorais circulantes

EGFR – Recetor do fator de crescimento epidérmico, do inglês *epidermal growth factor receptor*

EPR – Aumento de permeabilidade e retenção, do inglês *enhanced permeability and retention*

FDA – *Food and Drug Administration*

GMP – *Good Manufacturing Practices*

hTf – Transferrina humana, do inglês *human transferrin*

hTrR – Recetor de transferrina humana, do inglês *human transferrin receptor*

MDR – Multirresistências, do inglês *multi-drug resistance*

MDT - Dose máxima tolerada, do inglês *maximum tolerated dose*

NSCLC - Cancro do pulmão de células não-pequenas, do inglês *non-small cell lung cancer*

pAsp – Poliaspartato

PEG – Polietilenoglicol

PEO - poli(óxido de etileno), do inglês *poly(ethylene oxide)*

pGlu – poli(ácido glutâmico)

PLA - poli(ácido D,L-lático), do inglês *polylactic acid*

PLGA - poli(ácido D,L-lático-co-glicólico), do inglês *poly(lactic-co-glycolic acid)*

PMSA – Antígeno de membrana específico da próstata, do inglês *prostate-specific membrane antigen*

PPO – poli(óxido de propileno), do inglês *poly(propylene oxide)*

RRM2 - Subunidade M2 da ribonucleótido redutase

siRNA – *small interfering RNA*

INTRODUÇÃO

Cancro é um termo genérico usado para um grande grupo de doenças caracterizadas por um crescimento anormal das células que podem invadir tecidos adjacentes e/ou disseminar-se para outros órgãos. É uma doença complexa com origem na instabilidade genética e acumulação de várias alterações moleculares a nível celular. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o cancro é considerado a segunda maior causa de mortalidade a nível global, tendo sido responsável por 8,8 milhões de mortes em 2015, e a sua incidência continua a aumentar. Mais de 10 milhões de pessoas são diagnosticadas com cancro anualmente.¹ Muitos dos métodos convencionais de diagnóstico que suportam o prognóstico, não refletem a total heterogeneidade dos tumores e são muitas vezes insuficientes para prever o sucesso e eficácia do tratamento, intimamente relacionado com resposta do doente à terapêutica. Na verdade, a maioria das terapias anti-tumorais convencionais não diferenciam as células tumorais das células saudáveis, levando muitas vezes a episódios de toxicidade sistémica dose-limitante traduzida pelos efeitos adversos graves que surgem no decurso do tratamento². Uma vez que não existe entrega específica das moléculas químicas em quimioterapia convencional, este tipo de tratamentos, para além de destruírem as células tumorais proliferativas, destroem também outras células proliferativas da medula óssea, trato gastrointestinal e dos folículos pilosos, levando a efeitos secundários frequentes como o comprometimento do sistema imunitário, devido ao decréscimo da produção de leucócitos, glóbulos vermelhos e plaquetas, inflamação e ulceração da mucosa do trato gastrointestinal e queda de cabelo³.

Assim, consideram-se as desvantagens mais comuns, associados à quimioterapia convencional, a distribuição sistémica generalizada não específica dos agentes terapêuticos, a concentração inadequada de fármaco na zona do tumor, citotoxicidade em células não tumorais, a capacidade limitada de monitorizar a resposta à terapêutica e o desenvolvimento de multirresistências⁴.

De forma a solucionar estes problemas, a área da nano-medicina tem ganho uma enorme importância nos últimos anos, através de inúmeros avanços na terapia anti-tumoral, desenvolvendo várias nano-formulações para entrega direcionada de fármacos. As novas terapias com nano-transportadores têm sido desenvolvidas com o objetivo de proporcionar um tratamento direcionado de forma a entregar fármacos no tecido tumoral em elevadas concentrações, não danificando as células saudáveis dos outros tecidos⁵. Estes nano-transportadores têm propriedades únicas, tais como tamanho na gama dos nanómetros, propriedades físico-químicas favoráveis, biocompatibilidade, precisão na entrega direcionada e

potencial para modificar o perfil farmacocinético e farmacodinâmico do agente terapêutico, aumentando a sua eficácia terapêutica. Incorporar fármacos em nano-transportadores pode aumentar a estabilidade *in vivo*, prolongar o tempo de semivida e a liberação controlada ⁶.

Na última década assistiu-se a uma intensa atividade nesta área que se traduziu nas imensas publicações que saíram no campo da nano-medicina, particularmente na área da oncologia. Embora sejam inúmeras as nano-formulações em constante desenvolvimento, a taxa de sucesso, definida como a fração de novas nano-terapias que levam a novos medicamentos clínicos, é muito baixa ⁷. O caminho até à colocação destes novos medicamentos no mercado é longo e arriscado, contudo, várias nano-formulações promissoras estão em vias de conseguir aprovação para estudos clínicos e algumas já chegaram ao mercado ⁸.

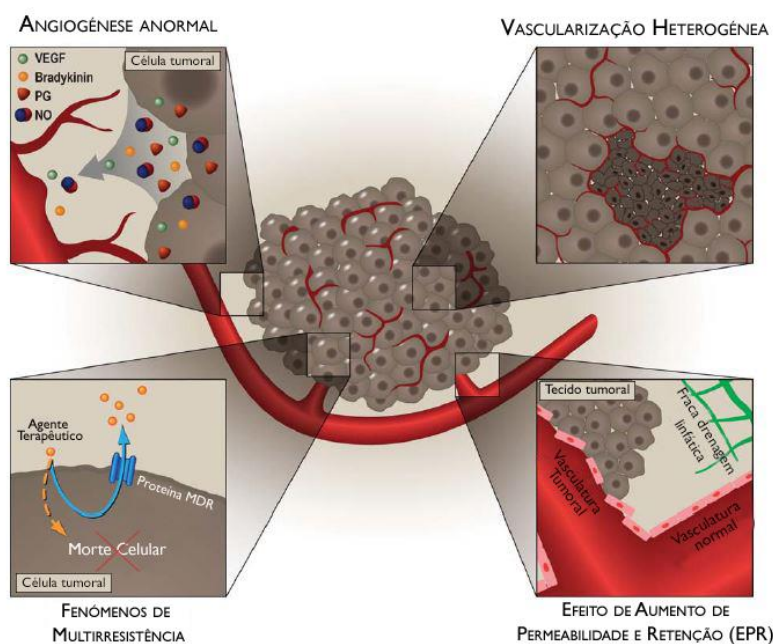
Nesta monografia, será feito um resumo dos medicamentos de base nanotecnológica em ensaios clínicos e/ou com aprovação no mercado farmacêutico para terapia anti-tumoral. O termo medicamento de base nanotecnológica empregue nesta monografia inclui nano-medicamentos que funcionam como nano-transportadores, com tamanho inferior a 100 nm, nos quais são incorporados compostos com função antineoplásica. Dada a inúmera diversidade de nano-formulações em desenvolvimento, neste trabalho serão apenas discutidos nano-transportadores com constituição polimérica, como nanopartículas e micelas poliméricas, excluindo nano-formulações lipídicas e proteicas.

CANCRO – O PROBLEMA

Angiogénese é um processo que envolve a formação de novos vasos sanguíneos a partir de redes vasculares pré-existent. Em condições normais, a angiogénese é um processo comum em tecidos inflamados, regeneração de tecidos e cicatrização. Processos de angiogénese anormal ou em excesso são normalmente associados a muitas doenças patológicas, incluindo o cancro ^{9,10}. O tecido tumoral engloba três sub-compartimentos (vascular, intersticial e celular) que diferem do restante tecido não tumoral adjacente. A vascularização dos tumores é bastante heterogénea, apresentando regiões de necrose tumoral e de fraca vascularização, e, por outro lado, zonas densamente vascularizadas que asseguram o fornecimento de oxigénio e nutrientes às células tumorais ¹¹. À medida que o tumor se desenvolve rapidamente, encontra desde logo um microambiente privado de oxigénio e nutrientes. Estas condições de hipoxia levam a eventos de sinalização que desencadeiam a sobre-expressão de múltiplos fatores pró-angiogénicos na zona do tumor ¹². Os vasos sanguíneos formados neste processo têm características fisiológicas anormais e morfológicas distintas e, ao contrário dos vasos sanguíneos do tecido não-tumoral, apresentam

espaçamentos entre células endoteliais adjacentes com cerca de 380 nm a 780 nm de largura ¹³. O compartimento intersticial que rodeia as células tumorais, composto predominantemente por colagénio e uma rede de fibras elásticas é, ao contrário do espaço intersticial do tecido não tumoral, caracterizado por uma elevada pressão intersticial e relativa ausência de uma rede linfática anatomicamente funcional ¹⁴. Todas estas condições são ilustradas na figura 1.

As várias fendas da estrutura vascular em combinação com a fraca drenagem linfática tumoral são responsáveis pelo aumento da permeabilidade dos tumores em relação aos outros tecidos, um fenómeno conhecido por efeito de aumento de permeabilidade e retenção (EPR-do inglês *enhanced permeation and retention*) ¹⁵. Embora o efeito EPR auxilie na entrega de



fármacos antineoplásicos às regiões mais vascularizadas do tumor, alguns fármacos não chegam a alcançar zonas menos vascularizadas, impossibilitando que células tumorais recebam o tratamento citotóxico devido. ¹⁴. Por outro lado, a redução dos níveis de oxigénio livre devido à fraca vascularização de algumas zonas do tumor, resulta num microambiente

Figura 1 - O microambiente tumoral, adaptado ¹⁴.

ácido, neutralizando fármacos com propriedades básicas, que, ao serem ionizados, são impedidos de se difundirem pela membrana das células ¹¹. Em conjunto, muitos destes fatores podem ser considerados mecanismos de resistência do tumor. Na verdade, a resistência dos tumores à intervenção terapêutica pode dever-se a vários mecanismos celulares, de acordo com alterações bioquímicas que ocorrem nas células tumorais. Diversas alterações como variações em sistemas enzimáticos específicos, regulação anormal dos mecanismos de apoptose, ou mecanismos de transporte na membrana das células, como o sistema de efluxo da Glicoproteína-P responsável pela multirresistência (MDR) a agentes, provocam respostas diferentes à terapêutica. Além disso, o efeito terapêutico de muitos fármacos antineoplásicos é limitado pela sua distribuição sistémica não específica, resultando em citotoxicidade sistémica e baixa concentração do fármaco entregue diretamente na região do tumor ¹⁴.

VANTAGENS DAS NANO-FORMULAÇÕES NA TERAPIA ANTI-TUMORAL

O crescente interesse do uso de nano-formulações na prática clínica levou ao desenvolvimento de novas plataformas nanométricas ¹⁶. Uma das aplicações mais frequentes em oncologia tem como objetivo melhorar o desempenho de fármacos anti-tumorais em termos de biodisponibilidade, segurança e especificidade, aproveitando as características e propriedades das nano-formulações, vantagens que não são conseguidas com outras terapias anti tumorais ¹⁷. As razões a favor do desenvolvimento de terapias com nano-formulações são muito variadas, já que estas apresentam inúmeras vantagens, permitindo:

- Otimizar a distribuição e penetração de agentes anti-tumorais graças à modificação da sua estrutura ¹⁸ e tamanho extremamente reduzido, na ordem dos nanómetros ¹⁹;
- Contornar barreiras vasculares e sistemas biológicos de defesa do organismo, protegendo fármacos anti-tumorais de processos de biodegradação ²⁰;
- Solucionar problemas de solubilidade e estabilidade química através da incorporação num nano-transportador com características hidrofílicas, alterando o perfil farmacocinético dos fármacos antineoplásicos ²¹;
- Aumentar a entrega direcionada de agentes terapêuticos através da acoplação de moléculas ligantes ao nano-transportador e a consequente captação pelas células tumorais através da ligação a recetores da superfície celular ²²;
- A libertação de fármacos anti-tumorais incorporados num nano-transportador perante resposta a um estímulo específico ²³.

ESTRATÉGIAS DE TERAPIA DIRECIONADA

PASSIVE TARGETING

Vários tipos de nano-medicamentos têm sido desenvolvidos e avaliados para terapia anti-tumoral direcionada. *Passive Targeting* refere-se à acumulação de nano-medicamentos no local do tumor devido a fatores farmacológicos e físico-químicos ²⁴. Os fenómenos de *Passive Targeting* tiram vantagem das diferenças anatómicas e funcionais entre o tecido tumoral e os tecidos saudáveis de forma a permitir a entrega dos fármacos ao tecido-alvo, neste caso o tumor ⁴. A vascularização dos tumores, tal como foi abordado anteriormente, é bastante diferente da do tecido não tumoral. Apresenta uma distribuição heterogénea, maior densidade vascular e maior permeabilidade e porosidade, ao contrário dos vasos sanguíneos presentes nos restantes tecidos ²⁵. Esta organização vascular, caracterizada por apresentar maior porosidade dos vasos sanguíneos, permite o extravasamento dos nano-transportadores

circulantes para o espaço intersticial dos tumores. Este efeito, associado à fraca drenagem linfática tumoral, possibilita a acumulação e retenção dos agentes terapêuticos no tumor. Este fenômeno é conhecido por efeito de aumento de permeabilidade e retenção (EPR) ²⁶ e pode ser usado para direcionar fármacos encapsulados em nano-transportadores ao local do tumor. Devido ao efeito EPR, a concentração dos nano-transportadores no tecido tumoral pode alcançar valores de dez a cem vezes superiores àqueles que podiam ser alcançados com a administração de fármacos livres ²⁷. A esquematização desta estratégia encontra-se ilustrada na figura 2A.

Ainda assim, tem sido amplamente discutido que o fenômeno de *Passive Targeting* baseado no efeito EPR não é suficiente para controlar possíveis efeitos adversos e explorar, de forma total, os benefícios da terapia direcionada ⁶. Na verdade, pode existir uma heterogeneidade significativa dentro do mesmo tumor e entre os vários tipos de cancro. Observou-se que diferentes tipos de tumor apresentam redes de vasos sanguíneos com espaçamentos de diferentes tamanhos e que a máxima dimensão desses poros varia de acordo com a localização, por exemplo desde a zona do tumor primário às lesões metastáticas. Assim, pode resultar num transporte irregular e respetiva acumulação não homogênea dos nano-transportadores no local do tumor ²⁸.

Outro fator que limita o acesso de nano-medicamentos através de *Passive Targeting* à região do tumor, é o aumento da pressão do fluido intersticial, provocada pela inexistência de rede linfática funcional, o que pode, por sua vez, reduzir o transporte dos agentes terapêuticos ²⁹. Além disso, alguns tipos de tumor podem apresentar uma matriz extracelular bastante densa e complexa o que limita a penetração e difusão dos nano-medicamentos no tecido tumoral ³⁰. Por último, a estratégia de *Passive Targeting* não impede, ainda, a difusão dos nano-transportadores da circulação para outros órgãos com endotélio fenestrado, como por exemplo o fígado e os rins ³¹ o que explica a possibilidade de ocorrerem efeitos indesejáveis nestes órgãos.

Concluindo, de forma a ultrapassar as limitações da estratégia de *Passive Targeting*, têm sido desenvolvidos nano-medicamentos de uma nova geração, baseados na estratégia de *Active Targeting*, visando otimizar a terapia direcionada e aumentando a eficácia terapêutica ³².

ACTIVE TARGETING

A estratégia de *Active Targeting* é geralmente implementada com o objetivo principal de otimizar o reconhecimento das células alvo e o *uptake* pelas mesmas células ¹⁸. Neste caso, através da incorporação de moléculas ligantes na superfície dos nano-transportadores que ligam especificamente a um antígeno ou recetor de superfície expresso pelas células tumorais, é possível direcionar seletivamente agentes terapêuticos às células do tumor de forma eficaz ³³.

A seleção do recetor ou antígeno alvo expresso na superfície das células do tumor é crucial para otimizar a entrega direcionada do nano-transportador. Os alvos ideais são os recetores expressos em abundância e unicamente pelas células tumorais, e com baixa ou nenhuma expressão nas células saudáveis. Na verdade, segundo vários estudos, as células do tumor sobre-expressam vários tipos de recetores de superfície, como recetores folato ³⁴, recetores de transferrina, recetores do fator de crescimento epidérmico (EGFR – do inglês *epidermal growth factor receptor*) ³⁵ e alguns antígenos, como o antígeno de membrana específico da próstata (PMSA – do inglês *prostate-specific membrane antigens*) ⁴. Deste modo, as moléculas ligantes a incorporar nos nano-transportadores apresentarão menor afinidade para as células normais. Além disso, a densidade de moléculas ligantes por nano-transportador deve ser a adequada, de forma a permitir a máxima eficácia ligante, mas também garantir a internalização adequada nas células quando necessária ³⁶. A esquematização desta estratégia encontra-se ilustrada na figura 2B.

A estratégia de *Active Targeting* permite, assim, otimizar a retenção dos agentes terapêuticos na zona do tumor devido ao aumento da ligação a nível celular, minimizando, deste modo, o *uptake* inespecífico e contornando mecanismos de resistência ³⁷.

LIBERTAÇÃO POR RESPOSTA A ESTÍMULOS

Outra estratégia de entrega direcionada de fármacos consiste na libertação por resposta a estímulos (em inglês *stimuli-responsive and triggered release*) em que o agente terapêutico encapsulado no nano-transportador é libertado através de um estímulo específico no local alvo (figura 2C), minimizando o risco de exposição aos tecidos não tumorais ³⁸. Os sistemas de libertação por resposta a estímulos atuam como resposta a impulsos físicos, químicos ou biológicos que promovem a libertação dos fármacos, por interferência com a estrutura ou conformação do nano-transportador ³⁹. Os estímulos podem ser divididos em internos/intrínsecos ou externos/extrínsecos. Os primeiros dizem respeito a impulsos sensoriais diretamente relacionados com o microambiente químico e fisiopatológico do

tumor, que incluem pH, potencial redox e temperatura ⁴⁰. Por exemplo, o tecido tumoral dos tumores sólidos apresenta níveis de pH extracelular inferiores ao pH sistêmico ⁴¹ e temperatura superior comparativamente aos restantes tecidos saudáveis. Estas condições podem ser exploradas para otimizar a libertação no tecido tumoral de fármacos encapsulados no nano-transportador ⁴². Para além disso, as zonas de hipoxia, características do tecido tumoral podem apresentar grande potencial redox, na medida em que este microambiente rico em agentes redutores pode ser usado para estimular a libertação de nano-transportadores redox-sensíveis ⁴³. A presença de sistemas enzimáticos peculiares expressos de forma diferente nas células saudáveis e nas células tumorais podem também ser úteis como sistemas estimulantes ⁴⁴. Por outro lado, os estímulos externos podem ser induzidos na região de interesse compreendendo estímulos físicos como temperatura, radiação, ultrassons, campos magnético e elétrico ⁴⁰. Assim, os sistemas de libertação por resposta a estímulos não só reduzem a libertação prematura do conteúdo do nano-transportador como também otimizam a eficácia de libertação no local desejado ⁴⁵.

Apesar dos múltiplos avanços alcançados neste domínio, o desenvolvimento de nano-transportadores que seguem esta estratégia ainda se depara com vários desafios, um dos quais inclui a dependência de um único e preciso estímulo para desencadear a libertação do conteúdo do nano-transportador ⁴⁶.

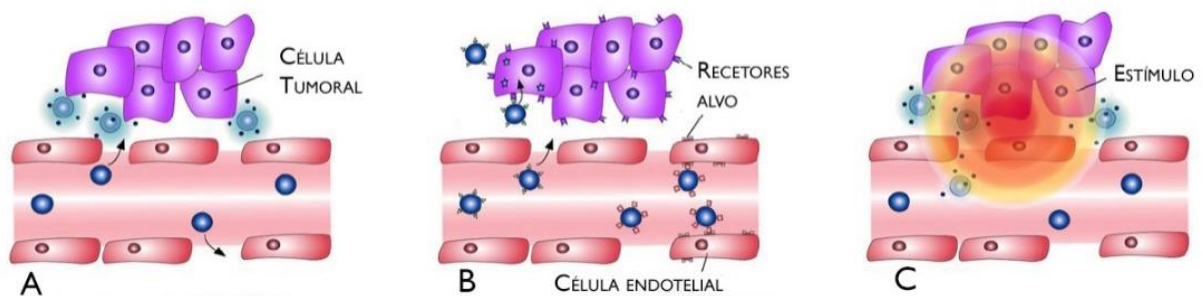


Figura 2 - Esquemática das estratégias de terapia direcionada. Passive Targeting (A), Active Targeting (B) e Libertação por resposta a estímulos (C), adaptado ⁶.

MEDICAMENTOS DE BASE NANOTECNOLÓGICA NA TERAPIA ANTI-TUMORAL

Sob o ponto de vista regulamentar, não existe uma definição de nano-medicamento unanimemente aceite ⁴⁷. Em 2014, a FDA emitiu uma orientação final direcionada à indústria farmacêutica intitulada “*Considering Whether an FDA Regulated Product Involves the Application of Nanotechnology*”. Aqui, “nano-medicamento” ou termos similares são definidos como materiais produzidos com, pelo menos, uma dimensão na escala dos nanómetros (aproximadamente 1 nm a 100 nm). Materiais com dimensões superiores a 1000 nm são também incluídos se exibirem propriedades físico-químicas ou efeitos biológicos atribuíveis às suas dimensões ⁴⁸. Da perspetiva europeia, de acordo com a Recomendação 2011/696/EU da Comissão Europeia (EC), “nano-material” consiste num material natural ou sintetizado contendo partículas, num estado agregado ou aglomerado e em que, para pelo menos 50% das partículas na sua distribuição, uma ou mais das dimensões externas compreenda 1 nm a 100 nm ⁴⁹. Em última análise, embora as definições de nano-medicamento sejam substancialmente diferentes, a dificuldade em fornecer uma definição clara e inequívoca parece ser compartilhada pelas entidades regulamentares dos EUA e UE ⁵⁰.

Tal como mencionado anteriormente, nesta monografia serão discutidos vários medicamentos de base nanotecnológica com capacidade nano-transportadora e que estejam em fase de ensaios clínicos ou já com aprovação no mercado farmacêutico, para a terapia anti-tumoral. Serão apenas considerados nano-medicamentos não lipídicos e não proteicos, de base polimérica com capacidade nano-transportadora. A Tabela 3 resume os medicamentos com as características anteriormente descritas. Na verdade, o intuito de modificar quimicamente sistemas poliméricos facilita a sua ampla utilidade para efeitos terapêuticos e de entrega direcionada no campo da oncologia. Os nano-transportadores à base de polímeros são definidos de acordo com a sua morfologia e composição, podendo a sua funcionalização permitir alcançar maior tempo de semivida na circulação sistémica, reduzir a biodistribuição inespecífica e permitir o seu direcionamento a alvos específicos através da acoplação de ligandos ³⁵.

Tabela 3 - Nano-transportadores à base de polímeros em ensaios clínicos para terapia anti-tumoral.

	Nome, Indústria	Composição	Ø (nm)	Target	Drug	Indicação	Fase	Nº ensaio clínico (clinicaltrials.gov)
Nanopartículas Poliméricas	BIND-014 (Bind Therapeutics)	PLA-PEG ou PLGA-PEG	100	PSMA	Docetaxel	Tumores sólidos avançados Cancro da Próstata	Fase 1 Fase 2	NCT01300533 NCT01812746
	CALAA-01 (Calando Pharmaceuticals)	Ciclodextrina -AD-PEG	70	hTfR	siRNA	Tumores Sólidos avançados	Fase 1	NCT00689065
	CRLX-101 (Cerulean Pharma Inc)	Ciclodextrina -PEG	20-60	-	Camptotecina	Tumores sólidos Adenocarcinoma gástrico Carcinoma das células renais Cancro do ovário Cancro Retal Cancro do ovário Tumores sólidos Tumores sólidos e NSCLC	Fase 1 Fase 2 Fase 2 Fase 2 Fase 1/2 Fase 1/2 Fase 1 Fase 1/2	NCT00333502 NCT01612546 NCT02187302 NCT01652079 NCT02010567 NCT02389985 NCT02648711 NCT02769962
	ACCURINS (AstraZeneca; BIND Therapeutics)	PLA-PEG	80-130	-	AZD2811	Tumores sólidos avançados Leucemia mieloide aguda NSCLC	Fase 1 Fase 1/2 Fase 2	NCT02579226 NCT03217838 NCT03366675
	Genexol-PM (Samyang Biopharm)	PEG-PLA	20-50	-	Paclitaxel	Cancro da mama, NSCLC, cancro do ovário	Aprovado	-
Micelas Poliméricas	NK105 (Nippon Kayaku)	PEG-pAsp	85	-	Paclitaxel	Tumores sólidos Cancro gástrico Cancro da mama	Fase 1 Fase 2 Fase 3	- - NCT01644890
	NK012 (Nippon Kayaku)	PEG-pGlu	20	-	SN-38	Tumores sólidos NSCLC Cancro da mama metastático	Fase 1 Fase 2 Fase 2	- NCT00951613 NCT00951054
	NC-6004 (NanoCarrier Co. Ltd)	PEG-pGlu	30-40	-	Cisplatina	Tumores sólidos Cancro do pâncreas Cancro do pâncreas Carcinoma espinocelular Tumores sólidos	Fase 1 Fase 1/2 Fase 3 Fase 1/2	- - NCT02043288 NCT03109158 NCT02240238
	SPI049C (Supratek Pharma, Inc)	Pluronic® L61 e L127	30	-	Doxorrubicina	Tumores sólidos Adenocarcinoma esofágico	Fase 1 Fase 2 Fase 3	- - -
	NK911 (Nippon Kayaku)	PEG-pAsp	40	-	Doxorrubicina	Tumores sólidos avançados	Fase 1	-
	NC-6300 (NanoCarrier Co. Ltd)	PEG-pAsp	40-80	-	Epirrubicina	Tumores sólidos avançados Tumores sólidos avançados	Fase 1 Fase 1/2	- NCT03168061

NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS

Nanopartículas poliméricas consistem em sistemas coloidais, cuja fase externa é constituída por partículas sólidas formadas a partir de polímeros naturais ou sintéticos nos quais o agente terapêutico é dissolvido, encapsulado ou absorvido na matriz polimérica constituinte. Dependendo do processo de formação, a estrutura das nanopartículas poliméricas resultantes pode variar desde nano-esferas (sistema de matriz em que o fármaco se encontra disperso) a nano-cápsulas (sistemas reservatórios nos quais o fármaco está confinado a uma cavidade aquosa ou oleosa circundada por uma membrana polimérica)⁵¹. A capacidade de libertação do agente terapêutico pode ser controlada pela modificação das propriedades físico-químicas dos polímeros constituintes, que devem ser biocompatíveis⁵². Relativamente às nanopartículas do tipo nano-esferas, para além do tipo de processo usado na sua formação, a estrutura dos copolímeros usados também é importante. Estudos demonstraram que o comportamento de agregação depende da composição do copolímero: quanto maior o peso molecular do polímero hidrofóbico, mais “sólido” fica o core central da nanopartícula,

enquanto que com polímeros hidrofóbicos menores a nanopartícula produzida é designada por *micelle-like assemblies*. Desta forma, nem sempre é possível uma distinção clara entre micelas e nanopartículas do tipo nano-esferas ⁵¹.

Atualmente, várias nanopartículas poliméricas desenvolvidas para a encapsulação de fármacos usados em terapia anti-tumoral encontram-se em avaliação clínica. Algumas delas já obtiveram resultados em estudos clínicos e são enumeradas abaixo.

BIND-014

BIND-014, desenvolvida pela BIND Therapeutics, Inc, é uma nanopartícula polimérica com capacidade ligante. BIND-014 foi desenvolvida de forma a aumentar a duração e exposição do tecido tumoral ao docetaxel. Docetaxel é um taxano semissintético aprovado para o tratamento de vários tumores sólidos incluindo o cancro da próstata, da mama, do pulmão, da cabeça e pescoço, e adenocarcinoma gástrico, que se liga aos microtúbulos da célula, desencadeando a morte celular ⁵³.

BIND-014 liga-se ao antígeno de membrana específico da próstata (PSMA) uma proteína da superfície celular sobre-expressa nas células tumorais do cancro da próstata e na neovascularização de outros tumores sólidos não prostáticos ⁵⁴. As nanopartículas BIND-014 apresentam tamanho de cerca de 100 nm e são formadas a partir de copolímeros de poli(ácido D,L-lático) (PLA) ou poli(ácido D,L-lático-co-glicólico) (PLGA) e polietilenoglicol (PEG).

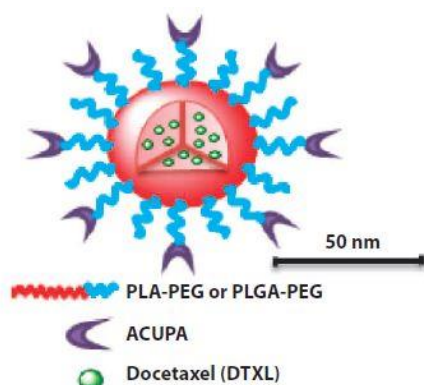


Figura 3 - Esquematização da estrutura da nanopartícula polimérica BIND-014, adaptado de ⁵⁵.

É composta por um core hidrofóbico de PLA ou PLGA com docetaxel encapsulado e uma corona hidrofílica de PEG ⁵⁵, revestida por moléculas ligantes com afinidade para o PSMA, um inibidor análogo do PSMA designado ACUPA (ácido S,S-2-[3-[5-amino-1-carboxipentil]-ureido]-pentanodióico) ⁵⁶, conforme representado na figura 3.

A nanopartícula é acumulada no microambiente tumoral e é internalizada pelas células tumorais que expressam PSMA, permitindo assim a entrega de docetaxel ao tumor ⁵³.

Estudos pré-clínicos demonstraram um aumento das concentrações intratumorais de docetaxel, atividade anti-tumoral aumentada, menor volume de distribuição e menor *clearance* comparando com o tratamento com docetaxel convencional ⁵⁵. Um ensaio clínico de fase I, iniciado em 2011 e terminado em 2016, com o intuito de determinar a segurança, farmacocinética e atividade anti-tumoral da nanopartícula BIND-014 por infusão intravenosa

em 58 doentes com vários tipos de tumores sólidos avançados, que incluíam 2 doentes com cancro da próstata resistente, estabeleceu a dose máxima tolerada (MDT) e demonstrou um perfil de toxicidade similar ao do docetaxel convencional, obtendo resultados satisfatórios para suportar avaliação adicional em estudos de fase II ⁵³.

Um ensaio clínico de fase II, realizado entre 2013 e 2016, envolveu 42 doentes com cancro da próstata metastático resistente à castração. Antes da administração endovenosa da nanopartícula BIND-014, foi contabilizada a contagem de células tumorais circulantes (CTC) e avaliada a expressão de PSMA nas mesmas. Neste estudo concluiu-se que o número de CTC PSMA-positivas diminuiu seletivamente depois do tratamento e que a deteção de CTC PSMA-positivas antes do tratamento pode ser usada para identificar doentes que são mais predispostos e obterão melhores resultados com este tratamento. Embora a maioria dos doentes apresentasse CTC PSMA-positivas, as células que não expressam o antígeno também estão presentes, sendo a razão de CTC PSMA-positivas e negativas variável de doente para doente. Contudo, a diminuição de CTC PSMA-positivas ocorreu rapidamente e de forma robusta neste estudo, sugerindo a hipótese de que a expressão de PSMA poderá funcionar como biomarcador na seleção de doentes para futuros ensaios clínicos, uma vez que a eficácia terapêutica da BIND-014 se manifestou superior ao docetaxel convencional ⁵⁷.

CALAA-01

CALAA-01, desenvolvida pela Calando Pharmaceuticals, é uma outra nanopartícula polimérica bastante promissora com capacidade ligante, para entrega direcionada de siRNA contra a subunidade M2 da ribonucleótido redutase (RRM2) ⁵⁸. A ribonucleótido redutase é uma enzima que catalisa a redução dos ribonucleótidos em desoxirribonucleótidos essenciais para a replicação e reparação do DNA. A inibição desta enzima leva a morte celular, revelando-se um alvo terapêutico interessante na terapia anti-tumoral ⁵⁹. Desta forma, foi desenvolvido um potente siRNA contra a RRM2 que demonstrou atividade anti proliferativa significativa em vários tipos de cancro ⁶⁰.

CALAA-01 consiste num sistema de quatro componentes (figura 4), constituído por cadeias lineares repetidas de polímeros com grupos amida carregados positivamente e ligados a β -ciclodextrinas que interagem electrostaticamente com polianióes, neste caso com o siRNA que fica encapsulado; conjugados hidrofílicos de adamantano e polietilenoglicol (AD-PEG), usados de forma a proporcionar estabilidade à nanopartícula em fluidos biológicos; e

conjugados ligantes (AD-PEG-hTf) de proteína transferrina humana (hTf) que revestem a superfície da nanopartícula de forma a direcioná-la aos recetores de transferrina (hTfR) da superfície da células tumorais ⁶¹. Sabe-se que os hTfR estão normalmente sobre-expressos em células tumorais humanas ⁶². A formulação de CALAA-01 obtém-se através da junção de dois meios: um contém os componentes poliméricos – polímero catiónico de ciclodextrina PEGuilado com um grupo terminal de adamantano (AD-PEG) e AD-PEG conjugado com transferrina humana – e o outro contém siRNA utilizado para reduzir a expressão da RRM2. Após junção dos meios ocorre a auto-montagem dos componentes na nanopartícula ⁶³.

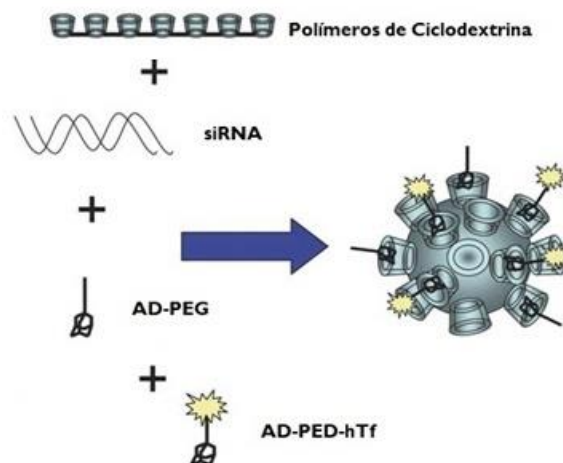


Figura 4 - Representação esquemática da nanopartícula polimérica CALAA-01 e dos seus constituintes, adaptado de ⁵⁸.

Relativamente a um ensaio clínico de fase I realizado entre 2008 e 2012 em 24 doentes com tumores sólidos, foram publicados resultados de biopsias realizadas durante o estudo, em que se verificou uma redução do RNA mensageiro específico e da proteína RRM2, após tratamento com CALAA-01. Foi ainda detetada a presença de fragmentos de mRNA que confirmam que a clivagem de mRNA mediada por siRNA ocorreu especificamente no local pretendido. Ainda assim, até agora não foram publicados os resultados finais do estudo nem fornecidas informações adicionais relativas a um possível novo ensaio clínico ⁵⁸.

CRLX101

CRLX101 é uma nanopartícula constituída por polímeros de β -ciclodextrina PEGuilados conjugados com camptotecina ⁶⁴. Camptotecina é um fármaco pouco solúvel que exhibe elevada atividade anti-tumoral contra vários tipos de cancro. Inibe a topoisomerase I, enzima essencial em processos de replicação de DNA, levando à morte celular ⁶⁵. Para além da sua fraca solubilidade em água, demonstrou elevada toxicidade em vários estudos, não sendo utilizada na prática clínica atualmente ⁶⁶. Com vista a aumentar a sua solubilidade, na formulação nanopolimérica CRLX101, a camptotecina está ligada covalentemente à ciclodextrina (copolimérica), através de um aminoácido de glicina, formando um complexo de inclusão, exibindo subunidades alternadas de ciclodextrina e PEG. Interações entre copolímeros adjacentes induzem a auto-agregação das várias cadeias de polímeros em nanopartículas reproduzíveis com diâmetro entre 20 nm e 60 nm ⁶⁴. Com esta estratégia, a

solubilidade da camptotecina é melhorada e a CRLX101 acumula-se preferencialmente na região do tumor devido ao efeito EPR e liberta o agente terapêutico de forma gradual à medida que as ligações são hidrolisadas, reduzindo a exposição sistémica e, conseqüentemente, os efeitos adversos ⁶⁷.

CRLX101 continua a ser desenvolvida pela Cerulean Pharma Inc e foi avaliada em vários estudos, apresentando-se uma formulação bem tolerada e sem eventos de toxicidade relevantes ⁶⁸. Num estudo clínico de fase I/IIa entre 2006 e 2012, em 62 doentes com vários tipos de tumores sólidos, CRLX101 demonstrou boa tolerância, não apresentando eventos de toxicidade graves ^{69 70}. Noutro ensaio clínico piloto de fase II, conduzido entre 2012 e 2014 em 10 doentes com adenocarcinoma gástrico avançado, CRLX101 demonstrou atividade anti-tumoral mínima, sugerindo uma maior frequência de doses ou terapia combinada para obtenção de maior eficácia terapêutica ⁷¹. Num outro estudo clínico de fase II, realizado entre 2014 e 2016, em que participaram 115 doentes com carcinoma das células renais metastático, CRLX101, em combinação com bevacizumab, demonstrou eficácia terapêutica similar a agentes terapêuticos de 3^a/4^a linha aprovados para este tipo de cancro ⁷². O desenvolvimento adicional da CRLX101 incidirá em tumores do ovário e gastrointestinais por parecerem sensíveis à terapêutica que envolve a topoisomerase I ⁷².

Outro ensaio clínico de fase II relativamente recente, com início em 2012 e em que participaram 63 doentes com cancro do ovário, avaliou a resposta ao tratamento com CRLX101, e terminou este ano, não tendo sido ainda disponibilizados os resultados finais ⁷³. Atualmente, 3 outros estudos clínicos de fase I e I/II encontram-se ainda em andamento, participando doentes com tumores do ovário ⁷⁴ e retal ⁷⁵, e um outro estudo de fase I/II encontra-se ainda em fase de recrutamento ⁷⁶.

ACCURINS™- AZD2811

AZD1152 (Baracertib), um pró-fármaco que é rapidamente convertido em AZD2811, apresenta-se como um potente e seletivo inibidor da aurora B quinase ⁷⁷. A aurora B quinase consiste numa enzima pertencente à família das aurora quinases frequentemente sobre-expressa em vários tipos de tumor e desempenha um papel importante no ciclo celular. A sua inibição leva a morte celular ⁷⁸. AZD1152 demonstrou alguns resultados satisfatórios em ensaios clínicos de fase II em doentes com leucemia mieloide aguda, no entanto, o seu modo de administração através de infusão intravenosa durante 7 dias, levou à sua descontinuação. Na tentativa de superar este desafio foi desenvolvida a nanopartícula ACCURINS™ ⁷⁹.

ACCURINS™ é uma nanopartícula polimérica desenvolvida pela AstraZeneca e pela

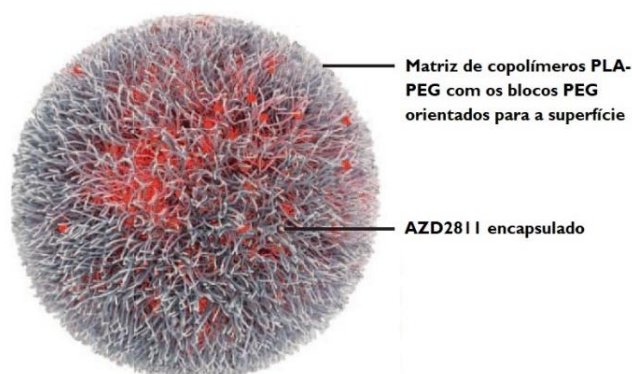


Figura 5 - Ilustração da estrutura da nanopartícula polimérica ACCURINS™, adaptado de ⁸⁰.

BIND Therapeutics, Inc. Apresenta um tamanho compreendido entre 80 nm a 130 nm e é composta por uma matriz de copolímeros em bloco de poli(ácido D,L-lático) (PLA) e PEG em que o agente terapêutico, ADZ2811, é fisicamente encapsulado. A esquematização da sua estrutura encontra-se ilustrada na figura 5.

ACCURINS™ acumula-se na região do tumor, aumentando a concentração e duração da exposição das células tumorais ao agente terapêutico ⁸⁰. Vários estudos pré-clínicos foram realizados de forma a otimizar a capacidade desta nanopartícula para encapsulação e posterior libertação do fármaco tendo já demonstrando eficácia terapêutica superior ao pró-fármaco AZD1152 ⁸¹. Atualmente, a nanopartícula ACCURINS™ está a ser avaliada em ensaios clínicos de fase I em doentes com tumores sólidos avançados ⁸², leucemia mieloide aguda ⁸³ e num estudo de fase II, ainda em fase de recrutamento, em doentes com cancro do pulmão das células não-pequenas ⁷⁰.

MICELAS POLIMÉRICAS

Micelas poliméricas consistem em nano-formulações coloidais formadas através da agregação espontânea de copolímeros anfifílicos em solução, quando presentes em concentrações acima da sua concentração micelar crítica (CMC), através de interações hidrofóbicas, eletrostáticas ou ligações covalentes ⁸⁴. Apresentam-se como estruturas normalmente esféricas com um “núcleo” hidrofóbico que atua como reservatório para agentes terapêuticos normalmente também eles hidrofóbicos, de fraca solubilidade em água, e uma camada exterior hidrofílica que proporciona estabilidade coloidal e limita fenómenos de adsorção proteica, o que contribui para o aumento do tempo de semivida na circulação sistémica ⁸⁵. A camada exterior das micelas poliméricas possibilita ainda a ligação de moléculas para direcionamento específico às células tumorais. A composição química dos blocos de polímeros pode ser alterada de forma a obter o tamanho, capacidade de carga e perfil de libertação desejados ³⁷.

Em 2007, foi aprovada a primeira e até agora a única micela polimérica para o tratamento do cancro do pulmão de células não-pequenas (NSCLC) e da mama na Coreia do Sul, designada de Genexol-PM ⁸⁶. Esta e outras micelas poliméricas que se encontram sob

avaliação em ensaios clínicos para tratamento anti-tumoral e que já apresentam resultados, serão enumeradas abaixo.

Genexol-PM

Paclitaxel é um taxano de uso clínico, que se liga à tubulina, provocando a estabilização não funcional dos microtúbulos, levando à morte celular⁸⁷. Vários eventos de toxicidade dose limitante têm sido associados a doses elevadas de paclitaxel ou a um dos veículos de administração endovenosa mais frequentemente usados, o CremophorEL®, um excipiente à base de óleo de rícino que solubiliza fármacos hidrofóbicos e que é utilizado, por exemplo, no Taxol⁸⁸. De forma a contornar este problema, têm surgido novas formulações, livres de CremophorEL® para administração endovenosa, entre elas o Genexol-PM.

Genexol-PM, também conhecida por IG001, Cynviloq™ ou Paclitaxel-PM, é uma micela polimérica desenvolvida pela Samyang Pharmaceuticals Corporation para tratamento de vários tipos de cancro, incluindo o cancro de mama metastático, NSCLC e do ovário⁸⁵. Consiste numa nano-formulação polimérica com tamanho entre 20 nm a 50 nm, em que o fármaco, paclitaxel, se encontra fisicamente encapsulado em copolímeros anfifílicos em di-bloco (PEG-PLA) de polietilenoglicol (PEG) e poli(ácido D,L-láctico)⁸⁹, conforme ilustrado na figura 6.



Vários estudos pré-clínicos *in vitro* e *in vivo* concluíram que a concentração de paclitaxel, após administração de Genexol-PM,

Figura 6 - Representação ilustrativa da estrutura da micela polimérica Genexol-PM, adaptado de⁸⁸.

era superior nas células tumorais, e os resultados satisfatórios obtidos demonstraram a sua biocompatibilidade e eficácia superior à do Taxol, o que incentivou a sua avaliação em ensaios clínicos^{89;90}. Em dois ensaios clínicos de fase I, realizados em doentes com tumores sólidos avançados, a micela Genexol-PM demonstrou, em comparação com o Taxol, um perfil de segurança favorável e uma AUC sistémica e tempo de semi-vida plasmático menores, sugerindo a sua acumulação no tecido tumoral. Concluiu-se também que Genexol-PM permite a entrega de uma maior dose de paclitaxel sem toxicidade adicional^{88;91}. Num ensaio clínico de fase II em doentes com cancro de mama metastático⁹² e num ensaio de fase II em doentes com NSCLC⁹³, Genexol-PM demonstrou, no primeiro caso, eficácia significativa em monoterapia superior à do Taxol, e no segundo caso, em combinação com cisplatina, demonstrou eficácia superior à combinação de Taxol e cisplatina. Segundo um estudo de fase III em 213 doentes com cancro da mama, que terminou em 2013, Genexol-PM apresentou

melhor taxa de resposta global comparativamente ao tratamento padrão com paclitaxel, e permite a administração de uma dose aumentada do taxano, oferecendo melhoria na eficácia sem comprometer a segurança do doente ⁹⁴.

Em 2007, Genexol-PM foi aprovada para tratamento do cancro de mama e NSCLC na Coreia do Sul ⁸⁶. Atualmente é comercializada na Índia, Filipinas e Vietnam para tratamento do cancro de mama e NSCLC, e na República da Coreia para tratamento do cancro de mama, NSCLC e do ovário ⁸⁵. Nos EUA, tem sido avaliado pela Sorrento Therapeutics Inc com o nome de Cynviloq, e iniciou, em 2014, estudos de bioequivalência em doentes com cancro de mama metastático ⁹⁵.

NK105

NK105 é uma micela polimérica desenvolvida pela Nippon Kayaku Ltd, na qual o agente terapêutico, paclitaxel, está fisicamente encapsulado numa estrutura de copolímeros de PEG e poliaspartato (pAsp) ⁹⁶. É uma nano-formulação obtida por auto agregação, composta por copolímeros anfífilicos em di-bloco contendo PEG como bloco hidrofílico e pAsp modificado como bloco hidrofóbico. Para a sua formulação, metade dos grupos carboxílicos do pAsp são modificados com 4-fenil-1-butanol por uma reação de esterificação de forma a aumentar a hidrofobicidade do bloco e tornar possível a formação da micela com tamanho médio de 85 nm ⁹⁷.

Estudos pré-clínicos demonstraram que a NK105 apresenta significativa acumulação no tecido tumoral devido ao efeito de EPR, demonstrando valores de AUC no tumor 25 vezes superiores ao paclitaxel livre ⁹⁷. Além disso, a atividade anti-tumoral da NK105 revelou-se superior à do paclitaxel convencional, apresentando a mesma eficácia que o paclitaxel apenas com 25% da dose ⁹⁸. Num ensaio clínico de fase I realizado em doentes com tumores sólidos avançados, concluiu-se que o paclitaxel apresentou menor risco de neurotoxicidade na formulação NK105, e definiu-se a MTD de NK105, sendo relativamente inferior à do paclitaxel livre ⁹⁹. Num estudo clínico de fase II realizado entre 2007 e 2010 em 57 doentes com cancro gástrico refratário, verificou-se uma resposta geral positiva em 25% dos doentes, com 2 respostas completas e 12 respostas parciais ¹⁰⁰. Em 2012, foi iniciado um estudo clínico de fase III para avaliar a eficácia terapêutica da NK105 em doentes com cancro da mama metastático recorrente, no entanto, um comunicado recente da imprensa, declarou que o estudo falhou porque o tempo de sobrevivência ou o tempo sem progressão da doença nos doentes, inicialmente pretendido, não foi alcançado ¹⁰¹.

NK012

NK012, também desenvolvida pela Nippon Kayaku Ltd, é uma nano-formulação de SN-38, o metabolito ativo do irinotecan e inibidor da topoisomerase I¹⁰². Irinotecan, um análogo da camptotecina, é convertido através de hidrólise por carboxilesterases no seu metabolito ativo SN-38 que apresenta uma atividade 1000 vezes mais potente contra várias células tumorais *in vitro*, sendo, no entanto, extremamente hidrofóbico. Ainda assim, a expressão destas enzimas varia de doente para doente, variando consecutivamente a eficácia do irinotecan¹⁰³. Na NK012, o SN-38 encontra-se covalentemente conjugado com o segmento de poli(ácido glutâmico) (pGlu) de copolímeros PEG-pGlu, por esterificação do seu grupo fenol com o grupo carboxílico do pGlu, obtendo-se micelas poliméricas com cerca de 20 nm por auto-agregação (figura 7)¹⁰⁴.

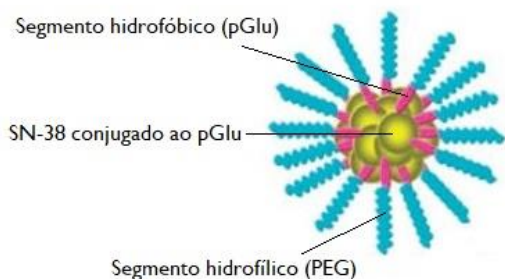


Figura 7 - Representação esquemática da estrutura da micela polimérica NK012, adaptado de¹⁰⁵.

Segundo vários estudos pré-clínicos em modelos celulares e animais, NK012 demonstrou atividade anti-tumoral superior ao irinotecan, apresentando acumulação e maior retenção no tecido tumoral¹⁰². Em dois ensaios clínicos independentes de fase I, um realizado no Japão¹⁰⁵ e outro nos EUA¹⁰⁶, em doentes com tumores sólidos refratários a terapia convencional, NK012 apresentou um volume de distribuição e clearance relativamente menores que o irinotecan e AUC plasmática superior, sugerindo a sua acumulação na região do tumor devido ao efeito EPR, e atividade anti-tumoral promissora. Em termos de toxicidade, no geral, NK012 foi bem tolerado, apresentando poucos casos de neutropenia acima da MDT.

Num ensaio de fase II realizado nos EUA em 72 doentes com NSCLC recidivo, NK012 demonstrou uma resposta geral de 22% e controlo da doença em 68%. No geral pareceu ser bem tolerada, observando-se neutropenia como toxicidade dominante em 44%¹⁰⁷. NK012 foi ainda avaliada noutro estudo de fase II em doentes com cancro de mama metastático e refratário, que terminou em 2015, no entanto os resultados ainda não estão disponíveis até ao momento¹⁰⁸.

NC-6004

Cisplatina é um agente antineoplásico à base de platina que se liga ao DNA, levando à formação de aductos que alteram a sua estrutura, destabilizando-a, impedindo a replicação celular ¹⁰⁹. Embora seja um agente anti-tumoral importante, o uso da formulação convencional tem revelado rápida clearance e vários eventos de nefrotoxicidade dose limitante ¹¹⁰. Neste sentido, foi desenvolvida a NC-6004 de forma a alterar o perfil de farmacocinética e biodistribuição e com o intuito de aumentar os níveis intratumorais de cisplatina. Desenvolvida pela NanoCarrier Co Ltd, NC-6004 consiste numa micela polimérica constituída por copolímeros em di-bloco de PEG e poli(ácido glutâmico) (PEG-p(Glu)) em que a cisplatina fica ligada aos grupos carboxílicos do p(Glu) por troca de ligação com o ião cloreto. As micelas formadas apresentam diâmetro de 30-40 nm com a cisplatina incorporada no “núcleo” micelar ¹¹¹.

Segundo estudos pré-clínicos em modelos animais, NC-6004 demonstrou acumulação na região do tumor e atividade superior à cisplatina livre ¹¹¹, e pareceu ter capacidade para superar efeitos de nefrotoxicidade relacionados com a administração de cisplatina livre ¹¹². Em 2006, foi realizado no Reino Unido um estudo clínico de fase I em 17 doentes com vários tipos de cancro. Neste estudo, a AUC para a NC-6004 foi relativamente superior do que para a cisplatina livre, às mesmas doses, e a micela NC-6004 foi, no geral, bem tolerada ocorrendo, no entanto, reações de hipersensibilidade. A estabilização da doença em 50% dos doentes à MTD foi a primeira indicação de eficácia clínica ¹¹³. Num outro estudo de fase I/II em 19 doentes com cancro do pâncreas tratados com NC-6004 em combinação com gencitabina, concluiu-se existir eficácia moderada desta combinação não se verificando casos de resposta completa ao tratamento (W.-C. Su *et al* 2012). Em 2014, iniciou-se um ensaio clínico de fase III com o objetivo de avaliar a terapia combinada de NC-6004 com gencitabina em doentes com cancro do pâncreas avançado ou metastático, porém encontra-se ainda em andamento não tendo sido publicados resultados ¹¹⁵. Vários outros estudos de fase I e fase I/II com NC-6004 em combinação com outros fármacos se encontram a decorrer ^{116;117}.

SPI049C

SPI049C é uma micela polimérica, desenvolvida pela Supralek Pharma Inc, constituída por doxorubicina incorporada numa combinação de dois tipos de copolímeros com arranjo em tri-bloco (PEO-PPO-PEO) de poli(óxido de etileno) (PEO) e poli(óxido de propileno) (PPO) designados de Pluronic® L61 e L127 (figura 8A) ¹¹⁸. Doxorubicina é uma antraciclina amplamente usada na terapia anti-tumoral que inibe a topoisomerases II, intercalando-se no DNA de forma a interferir o seu desenrolamento, induzindo morte celular ¹¹⁹. SPI049C, com

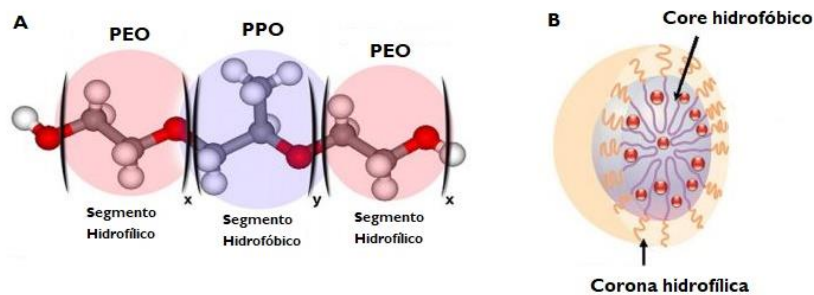


Figura 8 - (A) Copolímeros Pluronic® (também conhecidos pelo nome não comercial, poloxâmeros) consistem em polímeros hidrofílicos de PEO e hidrofóbicos de PPO em estrutura de tri-bloco: (PEO)_n-(PPO)_n-(PEO)_n. Os blocos de copolímeros podem ter várias unidades de cada polímero, apresentando também diferentes terminologias. O nome comercial Pluronic®, apresenta-se seguido de uma letra que indica o estado físico do copolímero à temperatura ambiente (neste caso L significa líquido), seguindo-se de um número. Os dois primeiros algarismos desse número (no caso de ser um número com 3) multiplicados por 300 indicam a massa molecular aproximada do polímero PPO enquanto que o último algarismo multiplicado por 10 indica a percentagem do polímero PEO ¹³¹. (B) Representação estrutural da micela SPI049C. Adaptado de ¹²⁰.

Em estudos pré-clínicos, SPI049C demonstrou capacidade para se acumular na região do tumor tirando partido do efeito de EPR, e eficácia contra células tumorais multirresistentes, apresentando atividade anti-tumoral superior à doxorubicina livre e perfil de toxicidade idêntico ¹²¹. Deste modo, o seu potencial para reduzir multirresistências e a capacidade para entregar grandes quantidades de fármaco à região do tumor serviu de base para entrar num ensaio clínico de fase I em 1999 ¹¹⁸. Os resultados do ensaio demonstraram um perfil de toxicidade da SPI049C idêntico ao da doxorubicina convencional e uma atividade anti-tumoral evidente em vários doentes ¹¹⁸. Um estudo clínico de fase II, realizado em doentes com adenocarcinoma do esófago e da junção gastroesofágica, demonstrou resposta positiva ao tratamento com SPI049C na maioria dos doentes ¹²².

SPI049C obteve recentemente a designação de medicamento órfão nos EUA e aprovação pela FDA para início de um ensaio clínico de fase III em doentes com cancro no trato gastrointestinal ⁸⁵.

NK911

NK911 consiste numa micela polimérica à base de copolímeros em di-bloco de PEG e poliaspartato (pAsp), tal como a NK105. No entanto, neste caso, o fármaco encapsulado é a doxorubicina. De forma a aumentar a hidrofobicidade do “núcleo” interno da micela, a doxorubicina é ligada covalentemente aos grupos carboxílicos do bloco de ácido aspártico. Para além das moléculas de doxorubicina conjugadas, esta nano-formulação é também constituída por moléculas de doxorubicina livres incorporadas fisicamente no “núcleo” da micela devido à sua elevada hidrofobicidade e interações com a doxorubicina conjugada. Esta formulação resulta na estabilização do “núcleo” micelar e na retenção da doxorubicina incorporada fisicamente em micelas com 40 nm. Existindo dois tipos de doxorubicina, a que está conjugada não exerce atividade anti-tumoral, sendo a doxorubicina incorporada o componente ativo da NK911 ¹²³.

Estudos pré-clínicos indicaram atividade anti-tumoral superior para a NK911 comparativamente com a doxorubicina livre ¹²³. Num ensaio clínico de fase I realizado em 2001 em 23 doentes com vários tipos de cancro avançado e metastático, NK911 demonstrou AUC superior à doxorubicina convencional. No final do estudo, 8 doentes apresentaram doença estável durante 4 semanas e 1 doente com cancro pancreático metastático demonstrou resposta parcial ao tratamento com redução de 50% das metástases ¹²⁴.

NC-6300

Devido ao facto das micelas poliméricas poderem ser internalizadas nas células por endocitose, as condições das vesículas endocíticas podem ser usadas para estimular a libertação do agente terapêutico para entrega intracelular, e aumento da eficácia terapêutica ¹²⁵. Tendo isto em consideração, foi desenvolvida a NC-6300 por modificação de uma nano-formulação já existente, a NK911. NC-6300 consiste numa micela polimérica com tamanho de 65 nm, constituída por copolímeros anfifílicos em di-bloco de PEG e p(Asp) em que o fármaco, epirubicina (derivado da doxorubicina), se encontra conjugado covalentemente aos grupos carboxílicos dos copolímeros PEG-p(Asp) através de um ligando hidrolisável sensível ao pH, uma ligação hidrazona, que permite a libertação da epirubicina sob valores de pH inferiores a 5 (valor semelhante ao pH dos lisossomas nas células). Para a preparação de NC-6300, os copolímeros PEG-p(Asp) são ainda parcialmente substituídos por grupos hidrofóbicos, como grupos benzilo, de forma a aumentar a estabilidade da estrutura micelar ¹²⁶.

Em vários estudos pré-clínicos, a micela NC-6300 demonstrou elevada permanência na circulação e libertação insignificante do fármaco na corrente sistémica. Estudos indicaram ainda que a NC-6300 liberta o fármaco dentro das células tumorais e apresenta maior atividade anti-tumoral e menor toxicidade que a epirrubicina livre ^{126;127}. Num ensaio clínico de fase I realizado no Japão em 19 doentes com tumores sólidos avançados e refratários, NC-6300 demonstrou um perfil geral de segurança superior à epirrubicina convencional. No final do estudo obteve-se uma resposta geral de 5%, em que 1 dos doentes demonstrou resposta parcial ao tratamento e 10 apresentaram doença estável ¹²⁸. Em 2017, NC-6300 entrou num estudo clínico de fase I/II de forma a avaliar a sua segurança e tolerabilidade em doentes com vários tumores sólidos, contudo, ainda se encontra em fase de recrutamento ¹²⁹.

CONCLUSÃO

Nesta monografia, embora apenas tenham sido abordadas nanopartículas e micelas poliméricas para tratamento anti-tumoral, muitas outras classes de nano-medicamentos como lipossomas, nanopartículas metálicas, conjugados proteicos, virossomas, entre outros, têm sido desenvolvidas. Neste sentido, o campo da nano-medicina tem-se revelado uma das mais promissoras e avançadas abordagens para a evolução da terapia do cancro. Ainda assim, apesar de milhares de publicações sugerirem a efetividade de terapias anti-tumorais à base de nano-formulações em estudos *in vitro* e *in vivo*, apenas alguns nano-transportadores alcançaram a avaliação em ensaios clínicos e muito poucos a aprovação no mercado farmacêutico ¹³⁰. Na verdade, são vários os desafios que limitam a translação para a prática clínica destes nano-medicamentos, como a caracterização físico-química, questões regulamentares e produção em larga escala.

Resumidamente, as características físico-químicas como estrutura, composição, tamanho, capacidade de agregação, entre outras, são críticas para regular e avaliar a atividade terapêutica e segurança. A variabilidade e relação dentro destas propriedades específicas torna difícil a caracterização das nano-formulações, sendo necessários métodos analíticos específicos.

Outro desafio consiste na difícil produção em larga escala para objetivos comerciais sob condições de GMP. A produção de muitos nano-medicamentos pode não ser adequada para o *scale up* à escala industrial devido a métodos de preparação complexos e fastidiosos ou ao custo elevado de materiais necessários à formulação. A reprodutibilidade de lote para lote também não é simples, uma vez que pequenas variações no processo de formulação podem alterar significativamente as características do produto.

Outro grande desafio prende-se ao setor regulamentar. As questões regulamentares são relevantes não só para o processo de aprovação, mas também para o desenvolvimento de tecnologias de ponta de forma a caracterizar os nano-medicamentos e avaliar a sua qualidade. Desta forma, embora existam *guidelines* regulamentares que definam o termo “nano-medicamento”, são necessárias outras *guidelines*, que, de forma clara e específica, orientem para as questões de qualidade e caracterização dos vários tipos de nano-formulações ⁶. Não existindo, ou sendo escassas até ao momento *guidelines* dedicadas a nano-medicamentos, ocasionam o receio e atrasam o processo de aprovação de novos nano-medicamentos por parte das entidades reguladoras.

Sendo a nano-medicina uma área promissora na oncologia, é necessária a cooperação entre a investigação, áreas regulamentares e indústria, de forma a proporcionar aos doentes nano-terapias inovadoras, seguras e eficazes, oferecendo uma melhor qualidade de vida à população.

BIBLIOGRAFIA

1. MISRA, Ranjita; ACHARYA, Sarbari; SAHOO, Sanjeeb K. - **Cancer nanotechnology: Application of nanotechnology in cancer therapy**. Drug Discovery Today. 15:19–20 (2010) 842–850.
2. NIE, Shuming; XING, Yun; KIM, Gloria J.; SIMONS, Jonathan W. - **Nanotechnology Applications in Cancer**. Annual Review of Biomedical Engineering. 9:1 (2007) 257–288.
3. DAWIDCZYK, Charlene M.; KIM, Chloe; PARK, Jea Ho; RUSSELL, Luisa M.; LEE, Kwan Hyi; POMPER, Martin G.; SEARSON, Peter C. - **State-of-the-art in design rules for drug delivery platforms: Lessons learned from FDA-approved nanomedicines**. Journal of Controlled Release. 187:2014) 133–144.
4. MANASI, D.; CHANDANA, M.; SANJEEB, K. - **Ligand-based targeted therapy for cancer tissue**. Expert Opinion on Drug Delivery. 6:3 (2009) 285–304.
5. DESAI, Neil - **Challenges in Development of Nanoparticle-Based Therapeutics**. The AAPS Journal. 14:2 (2012) 282–295.
6. WICKI, Andreas; WITZIGMANN, Dominik; BALASUBRAMANIAN, Vimalkumar; HUWYLER, Jörg - **Nanomedicine in cancer therapy: Challenges, opportunities, and clinical applications**. Journal of Controlled Release. 200:2015) 138–157.
7. ANSELMO, Aaron C.; MITRAGOTRI, Samir - **An overview of clinical and commercial impact of drug delivery systems**. Journal of Controlled Release. 190:2014) 15–28.
8. SVENSON, Sonke - **What nanomedicine in the clinic right now really forms nanoparticles?**. Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology. 6:2 (2014) 125–135.
9. CARMELIET, Peter; JAIN, Rakesh K. - **Angiogenesis in cancer and other diseases**. Nature. 407:6801 (2000) 249–257.
10. FIDLER, Isaiah J.; BALASUBRAMANIAN, Krishnakumar; LIN, Qingtang; KIM, Seung Wook; KIM, Sun Jin - **The brain microenvironment and cancer metastasis**. Molecules and Cells. 30:2 (2010) 93–98.
11. BRIGGER, Irène; DUBERNET, Catherine; COUVREUR, Patrick - **Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis**. Advanced Drug Delivery Reviews. 54:5 (2002) 631–651.
12. KOHANDEL, M.; KARDAR, M.; MILOSEVIC, M.; SIVALOGANATHAN, S. - **Dynamics**

- of tumor growth and combination of anti-angiogenic and cytotoxic therapies.** *Physics in Medicine and Biology*. 52:13 (2007) 3665–3677.
13. ALLEN, Theresa M.; CULLIS, Pieter R. - **SUPPLEMENTARY MATERIAL Drug delivery systems: entering the mainstream.** *Science (New York, N.Y.)*. 303:5665 (2004) 1818–22.
14. THAKOR, Avnesh S.; GAMBHIR, Sanjiv S. - **Nanooncology : The Future of Cancer Diagnosis and Therapy.** *Cancer Journal for Clinicians*. 63:6 (2013) 395–418.
15. YUK, Soon Hong; CHOI, Kuiwon; KIM, Kwangmeyung; KWON, I. C. K. Chan - **In Vivo Targeted Delivery of Nanoparticles for Theranosis.** *Society*. 44:10 (2011).
16. MORIGI, Valentina; TOCCHIO, Alessandro; BELLAVITE PELLEGRINI, Carlo; SAKAMOTO, Jason H.; ARNONE, Marco; TASCIOTTI, Ennio - **Nanotechnology in Medicine: From Inception to Market Domination.** *Journal of Drug Delivery*. 2012:2012) 1–7.
17. FERRARI, Mauro - **Cancer nanotechnology: Opportunities and challenges.** *Nature Reviews Cancer*. 5:3 (2005) 161–171.
18. LAMMERS, Twan; KIESSLING, Fabian; HENNINK, Wim E.; STORM, Gert - **Drug targeting to tumors: Principles, pitfalls and (pre-) clinical progress.** *Journal of Controlled Release*. 161:2 (2012) 175–187.
19. GOLDBERG, Michael; LANGER, Robert; JIA, Xinqiao - **Nanostructured materials for applications in drug delivery and tissue engineering.** *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*. 18:3 (2007) 241–268.
20. PEER, Dan; KARP, Jeffrey M.; HONG, Seungpyo; FAROKHZAD, Omid C.; MARGALIT, Rimona; LANGER, Robert - **Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy.** *Nature Nanotechnology*. 2:12 (2007) 751–760.
21. WILLIAMS, H. D.; TREVASKIS, N. L.; CHARMAN, S. A.; SHANKER, R. M.; CHARMAN, W. N.; POUTON, C. W.; PORTER, C. J. H. - **Strategies to Address Low Drug Solubility in Discovery and Development.** *Pharmacological Reviews*. 65:1 (2013) 315–499.
22. HONG, Seungpyo; LEROUÉIL, Pascale R.; MAJOROS, István J.; ORR, Bradford G.; BAKER, James R.; BANASZAK HOLL, Mark M. - **The Binding Avidity of a Nanoparticle-Based Multivalent Targeted Drug Delivery Platform.** *Chemistry and Biology*. 14:1 (2007) 107–115.

23. DU, Jin Zhi; DU, Xiao Jiao; MAO, Cheng Qiong; WANG, Jun - **Tailor-Made dual pH-sensitive polymer-doxorubicin nanoparticles for efficient anticancer drug delivery.** *Journal of the American Chemical Society.* 133:44 (2011) 17560–17563.
24. GARNETT, Martin C. - **Targeted drug conjugates: Principles and progress.** *Advanced Drug Delivery Reviews.* 53:2 (2001) 171–216.
25. MAEDA, Hiroshi - **The enhanced permeability and retention (EPR) effect in tumor vasculature: The key role of tumor-selective macromolecular drug targeting.** *Advances in Enzyme Regulation.* 41:00 (2001) 189–207.
26. MAEDA, H.; WU, J.; SAWA, T.; MATSUMURA, Y.; HORI, K. - **Tumor vascular permeability and the EPR effect in macromolecular therapeutics: A review.** *Journal of Controlled Release.* 65:1–2 (2000) 271–284.
27. SINHA, R. - **Nanotechnology in cancer therapeutics: bioconjugated nanoparticles for drug delivery.** *Molecular Cancer Therapeutics.* 5:8 (2006) 1909–1917.
28. PRABHAKAR, Uma; MAEDA, Hiroshi; K. JAIN, Rakesh; SEVICK-MURACA, Eva M.; ZAMBONI, William; FAROKHZAD, Omid C.; BARRY, Simon T.; GABIZON, Alberto; GRODZINSKI, Piotr; BLAKEY, David C. - **Challenges and key considerations of the enhanced permeability and retention effect for nanomedicine drug delivery in oncology.** *Cancer Research.* 73:8 (2013) 2412–2417.
29. JAIN, Rakesh K.; STYLIANOPOULOS, Triantafyllos - **Delivering nanomedicine to solid tumors.** *Nature Reviews Clinical Oncology.* 7:11 (2010) 653–664.
30. PROVENZANO, Paolo P.; CUEVAS, Carlos; CHANG, Amy E.; GOEL, Vikas K.; HOFF, Daniel D. VON; HINGORANI, Sunil R. - **Enzymatic Targeting of the Stroma Ablates Physical Barriers to Treatment of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma.** *Cancer Cell.* 21:3 (2012) 418–429.
31. GAUMET, Marie; VARGAS, Angelica; GURNY, Robert; DELIE, Florence - **Nanoparticles for drug delivery: The need for precision in reporting particle size parameters.** *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* 69:1 (2008) 1–9.
32. FAROKHZAD, Omid C.; LANGER, Robert - **Nanomedicine: Developing smarter therapeutic and diagnostic modalities.** *Advanced Drug Delivery Reviews.* 58:14 (2006) 1456–1459.
33. MOHANTY, Chandana; DAS, Manasi; KANWAR, Jagat R.; SAHOO, Sanjeeb K. -

Receptod Mediated Tumor Targeting: An Emerging Approach for Cancer Therapy. *Current Drug Delivery.* 8:2011) 45–58.

34. WANG, Susan; LOW, Philip S. - **Folate-mediated targeting of antineoplastic drugs, imaging agents, and nucleic acids to cancer cells.** *Journal of Controlled Release.* 53:1–3 (1998) 39–48.

35. PRABHU, Rashmi H.; PATRAVALE, Vandana B.; JOSHI, Medha D. - **Polymeric nanoparticles for targeted treatment in oncology: Current insights.** *International Journal of Nanomedicine.* 10:2015) 1001–1018.

36. BAREFORD, Lisa M.; SWAAN, Peter W. - **Endocytic mechanisms for targeted drug delivery.** *Advanced Drug Delivery Reviews.* 59:8 (2007) 748–758.

37. MEEL, Roy VAN DER; VEHMEIJER, Laurens J. C.; KOK, Robbert J.; STORM, Gert; GAAL, Ethlenn V. B. VAN - **Ligand-targeted particulate nanomedicines undergoing clinical evaluation: Current status.** *Advanced Drug Delivery Reviews.* 65:10 (2013) 1284–1298.

38. WANG, Bin; CHEN, Kefu; YANG, Rendang; YANG, Fei; LIU, Jin - **Stimulus-responsive polymeric micelles for the light-triggered release of drugs.** *Carbohydrate Polymers.* 103:1 (2014) 510–519.

39. BHARDWAJ, Ankur; KUMAR, Lalit; MEHTA, Shuchi; MEHTA, Abhinav - **Stimuli-sensitive Systems-an emerging delivery system for drugs.** *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology.* 43:5 (2015) 299–310.

40. TORCHILIN, Vladimir P. - **Multifunctional, stimuli-sensitive nanoparticulate systems for drug delivery.** *Nature Reviews Drug Discovery.* 13:11 (2014) 813–827.

41. TANNOCK, I. F.; ROTIN, D. - **Acid pH in tumors and its potential for therapeutic exploitation.** *Cancer Research.* 49:16 (1989) 4373–4384.

42. WU, Hong; ZHU, Lin; TORCHILIN, Vladimir P. - **PH-sensitive poly(histidine)-PEG/DSPE-PEG co-polymer micelles for cytosolic drug delivery.** *Biomaterials.* 34:4 (2013) 1213–1222.

43. WANG, Yu Cai; WANG, Feng; SUN, Tian Meng; WANG, Jun - **Redox-responsive nanoparticles from the single disulfide bond-bridged block copolymer as drug carriers for overcoming multidrug resistance in cancer cells.** *Bioconjugate Chemistry.* 22:10 (2011) 1939–1945.

44. LA RICA, Roberto DE; ALLI, Daniel; STEVENS, Molly M. - **Enzyme-responsive nanoparticles for drug release and diagnostics**. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 64:11 (2012) 967–978.
45. JHAVERI, Aditi; DESHPANDE, Pranali; TORCHILIN, Vladimir - **Stimuli-sensitive nanopreparations for combination cancer therapy**. *Journal of Controlled Release*. 190:2014) 352–370.
46. YOU, Jin Oh; ALMEDA, Dariela; YE, George J. C.; AUGUSTE, Debra T. - **Bioresponsive matrices in drug delivery**. *Journal of Biological Engineering*. 4:November (2010).
47. TINKLE, Sally; MCNEIL, Scott E.; MÜHLEBACH, Stefan; BAWA, Raj; BORCHARD, Gerrit; BARENHOLZ, Yechezkel Chezy; TAMARKIN, Lawrence; DESAI, Neil - **Nanomedicines: Addressing the scientific and regulatory gap**. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1313:1 (2014) 35–56.
48. ADMINISTRATION, Drug - **Guidance for Industry Considering Whether an FDA-Regulated Product Involves the Application of Nanotechnology**. *Biotechnology Law Report*. 30:5 (2011) 613–616.
49. POTOČNIK, J. - **Commission recommendation of 18 October 2011 on the definition of nanomaterial (2011/696/EU)**. *Official Journal of the European Union*. L275:June 2010 (2011) 38–40.
50. BREGOLI, Lisa; MOVIA, Dania; GAVIGAN-IMEDIO, James D.; LYSAGHT, Joanne; REYNOLDS, John; PRINA-MELLO, Adriele - **Nanomedicine applied to translational oncology: A future perspective on cancer treatment**. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*. 12:1 (2016) 81–103.
51. LETCHFORD, Kevin; BURT, Helen - **A review of the formation and classification of amphiphilic block copolymer nanoparticulate structures: micelles, nanospheres, nanocapsules and polymersomes**. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 65:3 (2007) 259–269.
52. JULIANA M. CHAN, Et Al. - **Polymeric Nanoparticles for Drug Delivery**. *Journal of Cancer Science and Therapy*. 4:1 (2012) 163–175.
53. HOFF, Daniel D. VON; MITA, Monica M.; RAMANATHAN, Ramesh K.; WEISS, Glen J.; MITA, Alain C.; LORUSSO, Patricia M.; BURRIS, Howard A.; HART, Lowell L.; LOW, Susan C.; PARSONS, Donald M.; ZALE, Stephen E.; SUMMA, Jason M.; YOUSOUFIAN, Hagop;

SACHDEV, Jasjit C. - **Phase I study of PSMA-targeted docetaxel-containing nanoparticle BIND-014 in patients with advanced solid tumors.** *Clinical Cancer Research*. 22:13 (2016) 3157–3163.

54. RAJASEKARAN, Ak - **Is prostate-specific membrane antigen a multifunctional protein?** *Am J Physiol Cell Physiol*. 288:67 (2005) 975–981.

55. HRKACH, Jeffrey; HOFF, Daniel VON; ALI, Mir Mukkaram; ANDRIANOVA, Elizaveta; AUER, Jason; CAMPBELL, Tarikh; WITT, David DE; FIGA, Michael; FIGUEIREDO, Maria; HORHOTA, Allen; LOW, Susan; MCDONNELL, Kevin; PEEKE, Erick; ... ZALE, Stephen - **Preclinical development and clinical translation of a PSMA-targeted docetaxel nanoparticle with a differentiated pharmacological profile.** *Science Translational Medicine*. 4:128 (2012).

56. MARESCA, K. P.; HILLIER, S. M.; FEMIA, F. J.; KEITH, D.; BARONE, C.; JOYAL, J. L.; ZIMMERMAN, C. N.; KOZIKOWSKI, A. P.; BARRETT, J. A.; ECKELMAN, W. C.; BABICH, J. W. - **A series of halogenated heterodimeric inhibitors of prostate specific membrane antigen (PSMA) as radiolabeled probes for targeting prostate cancer.** *Journal of Medicinal Chemistry*. 52:2 (2009) 347–357.

57. AUTIO, Karen A.; DREICER, Robert; ANDERSON, Justine; GARCIA, Jorge A.; ALVA, Ajjai; HART, Lowell L.; MILOWSKY, Matthew I.; POSADAS, Edwin M.; RYAN, Charles J.; GRAF, Ryon P.; DITTAMORE, Ryan; SCHREIBER, Nicole A.; SUMMA, Jason M.; ... SCHER, Howard I. - **Safety and Efficacy of BIND-014, a Docetaxel Nanoparticle Targeting Prostate-Specific Membrane Antigen for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer.** *JAMA Oncology*. 10065:2018) 1–8.

58. DAVIS, Mark E.; ZUCKERMAN, Jonathan E.; CHOI, Chung Hang J.; SELIGSON, David; TOLCHER, Anthony; ALABI, Christopher A.; YEN, Yun; HEIDEL, Jeremy D.; RIBAS, Antoni - **Evidence of RNAi in humans from systemically administered siRNA via targeted nanoparticles.** *Nature*. 464:7291 (2010) 1067–1070.

59. CERQUEIRA, Nuno M. F. S. A; PEREIRA, Susana; FERNANDES, Pedro A; RAMOS, Maria J. - **Overview of ribonucleotide reductase inhibitors: an appealing target in anti-tumour therapy.** *Current medicinal chemistry*. 12:11 (2005) 1283–1294.

60. HEIDEL, Jeremy D.; LIU, Joanna Yi Ching; YEN, Yun; ZHOU, Bingsen; HEALE, Bret S. E.; ROSSI, John J.; BARTLETT, Derek W.; DAVIS, Mark E. - **Potent siRNA inhibitors of ribonucleotide reductase subunit RRM2 reduce cell proliferation In vitro and In**

- vivo**. *Clinical Cancer Research*. 13:7 (2007) 2207–2215.
61. DAVIS, Mark E. - **The First Targeted Delivery of siRNA in Humans via a Nanoparticle: From Concept to Clinic**. *Molecular Pharmaceutics*. 6:3 (2009) 659–668.
62. GATTER, K. C.; BROWN, G.; TROWBRIDGE, I. S.; WOOLSTON, R. E.; MASON, D. Y. - **Transferrin receptors in human tissues: their distribution and possible clinical relevance**. *Journal of Clinical Pathology*. 36:5 (1983) 539–545.
63. ZUCKERMAN, J. E.; GRITLI, I.; TOLCHER, A.; HEIDEL, J. D.; LIM, D.; MORGAN, R.; CHMIELOWSKI, B.; RIBAS, A.; DAVIS, M. E.; YEN, Y. - **Correlating animal and human phase Ia/Ib clinical data with CALAA-01, a targeted, polymer-based nanoparticle containing siRNA**. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 111:31 (2014) 11449–11454.
64. SVENSON, Sonke; WOLFGANG, Marc; HWANG, Jungyeon; RYAN, John; ELIASOF, Scott - **Preclinical to clinical development of the novel camptothecin nanopharmaceutical CRLX101**. *Journal of Controlled Release*. 153:1 (2011) 49–55.
65. SLICHENMYER, William J.; ROWINSKY, Eric K.; DONEHOWER, Ross C.; KAUFMANN, Scott H. - **The current status of camptothecin analogues as antitumor agents**. *Journal of the National Cancer Institute*. 85:4 (1993) 271–291.
66. KEHRER, D. F. S.; SOEPENBERG, O.; LOOS, W. J.; VERWEIJ, J.; SPARREBOOM, A. - **Modulation of camptothecin analogs in the treatment of cancer: A review**. *Anti-Cancer Drugs*. 12:2 (2001) 89–105.
67. GAUR, Shikha; WANG, Yafan; KRETZNER, Leo; CHEN, Linling; YEN, Terence; WU, Xiwei; YUAN, Yate Ching; DAVIS, Mark; YEN, Yun - **Pharmacodynamic and pharmacogenomic study of the nanoparticle conjugate of camptothecin CRLX101 for the treatment of cancer**. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*. 10:7 (2014) 1477–1486.
68. ELIASOF, S.; LAZARUS, D.; PETERS, C. G.; CASE, R. I.; COLE, R. O.; HWANG, J.; SCHLUEP, T.; CHAO, J.; LIN, J.; YEN, Y.; HAN, H.; WILEY, D. T.; ZUCKERMAN, J. E.; DAVIS, M. E. - **Correlating preclinical animal studies and human clinical trials of a multifunctional, polymeric nanoparticle**. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 110:37 (2013) 15127–15132.
69. WEISS, Glen J.; CHAO, Joseph; NEIDHART, Jeffrey D.; RAMANATHAN, Ramesh K.;

BASSETT, Dawn; NEIDHART, James A.; CHOI, Chung Hang J.; CHOW, Warren; CHUNG, Vincent; FORMAN, Stephen J.; GARMEY, Edward; HWANG, Jungyeon; KALINOSKI, D. Lynn; ... YEN, Yun - **First-in-human phase I/2a trial of CRLX101, a cyclodextrin-containing polymer-camptothecin nanopharmaceutical in patients with advanced solid tumor malignancies**. *Investigational New Drugs*. 31:4 (2013) 986–1000.

70. KEUNCHIL PARK, Samsung Medical Center - **AZD 2811 Monotherapy in Relapsed Small Cell Lung Cancer Patients [SUKSES-N3] - Full Text View - ClinicalTrials.gov** [Em linha], atual. 2017. [Consult. 16 ago. 2018]. Disponível na Internet: <URL:<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03366675?cond=AZD2811&rank=3>>.

71. CHAO, Joseph; LIN, James; FRANKEL, Paul; CLARK, Andrew J.; WILEY, Devin T.; GARMEY, Edward; FAKIH, Marwan; LIM, Dean; CHUNG, Vincent; LUEVANOS, Eloise; ELIASOF, Scott; DAVIS, Mark E.; YEN, Yun - **Pilot trial of CRLX101 in patients with advanced, chemotherapyrefractory gastroesophageal cancer**. *Journal of Gastrointestinal Oncology*. 8:6 (2017) 962–969.

72. VOSS, M. H.; HUSSAIN, A.; VOGELZANG, N.; LEE, J. L.; KEAM, B.; RHA, S. Y.; VAISHAMPAYAN, U.; HARRIS, W. B.; RICHEY, S.; RANDALL, J. M.; SHAFFER, D.; COHN, A.; CROWELL, T.; ... HUTSON, T. - **A randomized phase II trial of CRLX101 in combination with bevacizumab versus standard of care in patients with advanced renal cell carcinoma**. *Annals of Oncology*. 28:11 (2017) 2754–2760.

73. CITY OF HOPE MEDICAL CENTER - **Pilot Trial of CRLX101 in Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Stomach, Gastroesophageal, or Esophageal Cancer That Cannot be Removed by Surgery - Full Text View - ClinicalTrials.gov** [Em linha], atual. 2012. [Consult. 13 ago. 2018]. Disponível na Internet: <URL:<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01612546?term=NCT01612546&rank=1>>.

74. NEWLINK GENETICS CORPORATION - **A Study of CRLX101 in Combination With Weekly Paclitaxel in Patients With Recurrent or Persistent Epithelial Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov** [Em linha], atual. 2015. [Consult. 13 ago. 2018]. Disponível na Internet: <URL:<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02389985?term=NCT02389985&rank=1>>.

75. TIAN, Xi; NGUYEN, Minh; FOOTE, Henry P.; CASTER, Joseph M.; ROCHE, Kyle C.; PETERS, Christian G.; WU, Pauline; JAYARAMAN, Lata; GARMEY, Edward G.; TEPPER, Joel E.; ELIASOF, Scott; WANG, Andrew Z. - **CRLX101, a Nanoparticle–Drug Conjugate**

Containing Camptothecin, Improves Rectal Cancer Chemoradiotherapy by Inhibiting DNA Repair and HIF1 α . *Cancer Research*. 77:1 (2017) 112–122.

76. NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) - **Trial of CRLX101, a Nanoparticle Camptothecin With Olaparib in People With Relapsed/Refractory Small Cell Lung Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov** [Em linha], atual. 2016. [Consult. 13 ago. 2018]. Disponível na Internet: <URL:<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02769962?term=NCT02769962&rank=1>>.

77. YANG, Jing; IKEZOE, Takayuki; NISHIOKA, Chie; TASAKA, Taizo; TANIGUCHI, Ayuko; KUWAYAMA, Yoshio; KOMATSU, Naoki; BANDOBASHI, Kentaro; TOGITANI, Kazuto; KOEFFLER, H. Phillip; TAGUCHI, Hirokuni; YOKOYAMA, Akihito - **AZD1152 , a novel and selective aurora B kinase inhibitor , induces growth arrest , apoptosis , and sensitization for tubulin depolymerizing agent or topoisomerase II inhibitor in human acute leukemia cells in vitro and in vivo.** *Leukemia*. 110:6 (2016) 2034–2041.

78. BOSS, D. S.; WITTEVEEN, P. O.; SAR, J. VAN DER; LOLKEMA, M. P.; VOEST, E. E.; STOCKMAN, P. K.; ATAMAN, O.; WILSON, D.; DAS, S.; SCHELLENS, J. H. - **Clinical evaluation of AZD1152, an i.v. inhibitor of Aurora B kinase, in patients with solid malignant tumors.** *Annals of Oncology*. 22:2 (2011) 431–437.

79. FLOC'H, Nicolas; ASHTON, Susan; TAYLOR, Paula; TRUEMAN, Dawn; HARRIS, Emily; ODEDRA, Rajesh; MARATEA, Kim; DERBYSHIRE, Nicola; CADDY, Jacqueline; JACOBS, Vivien N.; HATTERSLEY, Maureen; WEN, Shenghua; CURTIS, Nicola J.; ... BARRY, Simon T. - **Optimizing Therapeutic Effect of Aurora B Inhibition in Acute Myeloid Leukemia with AZD2811 Nanoparticles.** *Molecular Cancer Therapeutics*. 16:6 (2017) 1031–1040.

80. ASHTON, Susan; SONG, Young Ho; NOLAN, Jim; CADOGAN, Elaine; MURRAY, Jim; ODEDRA, Rajesh; FOSTER, John; HALL, Peter A.; LOW, Susan; TAYLOR, Paula; ELLSTON, Rebecca; POLANSKA, Urszula M.; WILSON, Joanne; ... BARRY, Simon T. - **Aurora kinase inhibitor nanoparticles target tumors with favorable therapeutic index in vivo.** *Science Translational Medicine*. 8:325 (2016).

81. SONG, Young Ho; SHIN, Eyoung; WANG, Hong; NOLAN, Jim; LOW, Susan; PARSONS, Donald; ZALE, Stephen; ASHTON, Susan; ASHFORD, Marianne; ALI, Mir; THRASHER, Daniel; BOYLAN, Nicholas; TROIANO, Greg - **A novel in situ hydrophobic ion pairing (HIP) formulation strategy for clinical product selection of a nanoparticle drug delivery system.** *Journal of Controlled Release*. 229:2016) 106–119.

82. ASTRAZENECA - **A Phase I Study of Safety, Tolerability, and PK of AZD2811 in Patients With Advanced Solid Tumors. - Full Text View - ClinicalTrials.gov** [Em linha], atual. 2016. [Consult. 16 ago. 2018]. Disponível na Internet: <URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02579226?cond=AZD2811&rank=1>.
83. ASTRAZENECA - **Safety, Tolerability, and Efficacy of AZD2811 Nanoparticles in Patients With Relapsed AML/High-Risk Myelodysplastic Syndrome or Treatment-Naïve Patients. - Full Text View - ClinicalTrials.gov** [Em linha], atual. 2017. [Consult. 16 ago. 2018]. Disponível na Internet: <URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03217838?cond=AZD2811&rank=2>.
84. ALIABADI, Hamidreza Montazeri; LAVASANIFAR, Afsaneh - **Polymeric micelles for drug delivery**. Expert opinion on drug delivery. 3:1 (2006) 139–162.
85. MÜHLEBACH, Stefan; FLÜHMANN, Beat - **Iron carbohydrate complexes: characteristics and regulatory challenges** [Em linha] Disponível na Internet: <URL:http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-16241-6>. ISBN 978-3-319-16240-9.
86. CABRAL, Horacio; KATAOKA, Kazunori - **Progress of drug-loaded polymeric micelles into clinical studies**. Journal of Controlled Release. 190:2014) 465–476.
87. CROWN, John; O'LEARY, Michael - **The taxanes: An update**. Lancet. 355:9210 (2000) 1176–1178.
88. KIM, Tae You; KIM, Dong Wan; CHUNG, Jae Yong; SHIN, Sang Goo; KIM, Sung Chul; HEO, Dae Seog; KIM, Noe Kyeong; BANG, Yung Jue - **Phase I and pharmacokinetic study of Genexol-PM, a Cremophor-free, polymeric micelle-formulated paclitaxel, in patients with advanced malignancies**. Clinical Cancer Research. 10:11 (2004) 3708–3716.
89. KIM, Sung Chul; KIM, Dong Wook; SHIM, Yong Ho; BANG, Joon Seok; OH, Hun Seung; KIM, Sung Wan; SEO, Min Hyo - **In vivo evaluation of polymeric micellar paclitaxel formulation: Toxicity and efficacy**. Journal of Controlled Release. 72:1–3 (2001) 191–202.
90. BURT, Helen M.; ZHANG, Xichen; TOLEIKIS, Philip; EMBREE, Leanne; HUNTER, William L. - **Development of copolymers of poly(D,L-lactide) and methoxypolyethylene glycol as micellar carriers of paclitaxel**. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 16:1–4 (1999) 161–171.
91. LIM, W. T.; TAN, E. H.; TOH, C. K.; HEE, S. W.; LEONG, S. S.; ANG, P. C. S.; WONG, N. S.; CHOWBAY, B. - **Phase I pharmacokinetic study of a weekly liposomal**

paclitaxel formulation (Genexol®-PM) in patients with solid tumors. *Annals of Oncology.* 21:2 (2009) 382–388.

92. LEE, Keun Seok; CHUNG, Hyun Cheol; IM, Seock Ah; PARK, Yeon Hee; KIM, Chul Soo; KIM, Sung Bae; RHA, Sun Young; LEE, Min Young; RO, Jungsil - **Multicenter phase II trial of Genexol-PM, a Cremophor-free, polymeric micelle formulation of paclitaxel, in patients with metastatic breast cancer.** *Breast Cancer Research and Treatment.* 108:2 (2008) 241–250.

93. KIM, D. W.; KIM, S. Y.; KIM, H. K.; KIM, S. W.; SHIN, S. W.; KIM, J. S.; PARK, K.; LEE, M. Y.; HEO, D. S. - **Multicenter phase II trial of Genexol-PM, a novel Cremophor-free, polymeric micelle formulation of paclitaxel, with cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer.** *Annals of Oncology.* 18:12 (2007) 2009–2014.

94. PARK, In Hae; SOHN, Joo Hyuk; KIM, Sung Bae; LEE, Keun Seok; CHUNG, Joo Seop; LEE, Soo Hyeon; KIM, Tae You; JUNG, Kyung Hae; CHO, Eun Kyung; KIM, Yang Soo; SONG, Hong Suk; SEO, Jae Hong; RYOO, Hun Mo; ... RO, Jungsil - **An open-label, randomized, parallel, phase III trial evaluating the efficacy and safety of polymeric micelle-formulated paclitaxel compared to conventional Cremophor EL-Based paclitaxel for recurrent or metastatic HER2-negative breast cancer.** *Cancer Research and Treatment.* 49:3 (2017) 569–577.

95. SORRENTO THERAPEUTICS, Inc - **Bioequivalence Study of IG-001 Versus Nab-paclitaxel in Metastatic or Locally Recurrent Breast Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov** [Em linha], atual. 2014. [Consult. 14 ago. 2018]. Disponível na Internet: <URL:<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02064829?term=cynviloq&rank=1>>.

96. NAKAMURA, Iwao; ICHIMURA, Eiji; GODA, Rika; HAYASHI, Hitomi; MASHIBA, Hiroko; NAGAI, Daichi; YOKOYAMA, Hirofumi; ONDA, Takeshi; MASUDA, Akira - **An in vivo mechanism for the reduced peripheral neurotoxicity of NK105: a paclitaxel-incorporating polymeric micellar nanoparticle formulation.** 2017) 1293–1304.

97. HAMAGUCHI, T.; MATSUMURA, Y.; SUZUKI, M.; SHIMIZU, K.; GODA, R.; NAKAMURA, I.; NAKATOMI, I.; YOKOYAMA, M.; KATAOKA, K.; KAKIZOE, T. - **NK105, a paclitaxel-incorporating micellar nanoparticle formulation, can extend in vivo antitumour activity and reduce the neurotoxicity of paclitaxel.** *British Journal of Cancer.* 92:7 (2005) 1240–1246.

98. NEGISHI, T.; KOIZUMI, F.; UCHINO, H.; KURODA, J.; KAWAGUCHI, T.; NAITO, S.;

MATSUMURA, Y. - **NK105, a paclitaxel-incorporating micellar nanoparticle, is a more potent radiosensitising agent compared to free paclitaxel.** British Journal of Cancer. 95:5 (2006) 601–606.

99. HAMAGUCHI, T.; KATO, K.; YASUI, H.; MORIZANE, C.; IKEDA, M.; UENO, H.; MURO, K.; YAMADA, Y.; OKUSAKA, T.; SHIRAO, K.; SHIMADA, Y.; NAKAHAMA, H.; MATSUMURA, Y. - **A phase I and pharmacokinetic study of NK105, a paclitaxel-incorporating micellar nanoparticle formulation.** British Journal of Cancer. 97:2 (2007) 170–176.

100. KATO, Ken; CHIN, Keisho; YOSHIKAWA, Takaki; YAMAGUCHI, Kensei; TSUJI, Yasushi; ESAKI, Taito; SAKAI, Kenji; KIMURA, Masami; HAMAGUCHI, Tetsuya; SHIMADA, Yasuhiro; MATSUMURA, Yasuhiro; IKEDA, Ryuji - **Phase II study of NK105, a paclitaxel-incorporating micellar nanoparticle, for previously treated advanced or recurrent gastric cancer.** Investigational New Drugs. 30:4 (2012) 1621–1627.

101. T. SAEKI H. ET AL - **A global phase III clinical study comparing NK105 and paclitaxel in metastatic or recurrent breast cancer patients.** Annals of Oncology. 28:suppl_5 (2017) 2017–2018.

102. MATSUMURA, Yasuhiro - **Preclinical and clinical studies of NK012, an SN-38-incorporating polymeric micelles, which is designed based on EPR effect.** Advanced Drug Delivery Reviews. 63:3 (2011) 184–192.

103. GUICHARD, S.; TERRET, C.; HENNEBELLE, I.; LOCHON, I.; CHEVREAU, P.; FRÉTIGNY, E.; SELVES, J.; CHATELUT, E.; BUGAT, R.; CANAL, P. - **CPT-11 converting carboxylesterase and topoisomerase I activities in tumour and normal colon and liver tissues.** British Journal of Cancer. 80:3–4 (1999) 364–370.

104. KOIZUMI, Fumiaki; KITAGAWA, Masayuki; NEGISHI, Takahito; ONDA, Takeshi; MATSUMOTO, Shin Ichi; HAMAGUCHI, Tetsuya; MATSUMURA, Yasuhiro - **Novel SN-38-incorporating polymeric micelles, NK012, eradicate vascular endothelial growth factor-secreting bulky tumors.** Cancer Research. 66:20 (2006) 10048–10056.

105. HAMAGUCHI, Tetsuya; DOI, Toshihiko; EGUCHI-NAKAJIMA, Takako; KATO, Ken; YAMADA, Yasuhide; SHIMADA, Yasuhiro; FUSE, Nozomu; OHTSU, Atsushi; MATSUMOTO, Shin Ichi; TAKANASHI, Masaya; MATSUMURA, Yasuhiro - **Phase I study of NK012, a novel SN-38-incorporating micellar nanoparticle, in adult patients with solid tumors.** Clinical Cancer Research. 16:20 (2010) 5058–5066.

106. BURRIS, Howard A.; INFANTE, Jeffrey R.; ANTHONY GRECO, F.; THOMPSON, Dana S.; BARTON, John H.; BENDELL, Johanna C.; NAMBU, Yoshihiro; WATANABE, Noriko; JONES, Suzanne F. - **A phase I dose escalation study of NK012, an SN-38 incorporating macromolecular polymeric micelle.** *Cancer Chemotherapy and Pharmacology.* 77:5 (2016) 1079–1086.

107. NIPPON KAYAKU CO., Ltd. - **A Study of NK012 in Patients With Relapsed Small Cell Lung Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov** [Em linha], atual. 2013. [Consult. 15 ago. 2018]. Disponível na Internet: <URL:<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00951613?term=NCT00951613&rank=1>>.

108. NIPPON KAYAKU CO., Ltd. - **A Study of NK012 in Patients With Advanced, Metastatic Triple Negative Breast Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov** [Em linha], atual. 2015. [Consult. 15 ago. 2018]. Disponível na Internet: <URL:<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00951054?term=NCT00951054&rank=1>>.

109. OBEROI, Hardeep S.; NUKOLOVA, Natalia V.; KABANOV, Alexander V.; BRONICH, Tatiana K. - **Nanocarriers for delivery of platinum anticancer drugs.** *Advanced Drug Delivery Reviews.* 65:13–14 (2013) 1667–1685.

110. HARTMANN, Jörg Thomas; LIPP, Hans-Peter - **Toxicity of platinum compounds.** *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 4:6 (2003) 889–901.

111. NISHIYAMA, Nobuhiro; OKAZAKI, Souichiro; CABRAL, Horacio; NISHIYAMA, Nobuhiro; OKAZAKI, Souichiro; CABRAL, Horacio; MIYAMOTO, Masaki; KATO, Yukio; SUGIYAMA, Yuichi; NISHIO, Kazuto; MATSUMURA, Yasuhiro; KATAOKA, Kazunori - **Novel Cisplatin-Incorporated Polymeric Micelles Can Eradicate Solid Tumors in Mice Novel Cisplatin-Incorporated Polymeric Micelles Can Eradicate Solid Tumors in Mice.** 15 (2003) 8977–8983.

112. UCHINO, H.; MATSUMURA, Y.; NEGISHI, T.; KOIZUMI, F.; HAYASHI, T.; HONDA, T.; NISHIYAMA, N.; KATAOKA, K.; NAITO, S.; KAKIZOE, T. - **Cisplatin-incorporating polymeric micelles (NC-6004) can reduce nephrotoxicity and neurotoxicity of cisplatin in rats.** *British Journal of Cancer.* 93:6 (2005) 678–687.

113. PLUMMER, R.; WILSON, R. H.; CALVERT, H.; BODDY, A. V.; GRIFFIN, M.; SLUDDEN, J.; TILBY, M. J.; EATOCK, M.; PEARSON, D. G.; OTTLEY, C. J.; MATSUMURA, Y.; KATAOKA, K.; NISHIYA, T. - **A Phase i clinical study of cisplatin-incorporated polymeric micelles (NC-6004) in patients with solid tumours.** *British Journal of*

Cancer. 104:4 (2011) 593–598.

114. W.-C. SU, L.-T. CHEN, C.-P. LI, J.-S. CHEN, Y.-L. LIN, Y. MATSUMURA, S. - **ESMO Abstract Submission - Phase I/II study of NC-6004, a novel micellar formulation of cisplatin, in combination with gemcitabine in patients with pancreatic cancer in Asia - results of phase I.** Em [Em linha] [Consult. 15 ago. 2018]. Disponível na Internet: <URL:https://cpaper.ctimeetingtech.com/viewing/view.php?congress=esmo2012&congress_id=370&publication_id=863>.

115. ORIENT EUROPHARMA CO., Ltd - **Combination Therapy With NC-6004 and Gemcitabine Versus Gemcitabine Alone in Pancreatic Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov** [Em linha], atual. 2016. [Consult. 15 ago. 2018]. Disponível na Internet: <URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02043288?term=nct02043288&rank=1>.

116. NANOCARRIER CO., Ltd. - **NC-6004 With 5-FU and Cetuximab for Treatment of Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck - Full Text View - ClinicalTrials.gov** [Em linha], atual. 2018. [Consult. 15 ago. 2018]. Disponível na Internet: <URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03109158?term=nct03109158&rank=1>.

117. NANOCARRIER CO., Ltd. - **Combination Therapy With NC-6004 and Gemcitabine in Advanced Solid Tumors or Non-Small Cell Lung, Biliary and Bladder Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov** [Em linha], atual. 2018. [Consult. 17 ago. 2018]. Disponível na Internet: <URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02240238?term=nct02240238&rank=1>.

118. DANSON, S.; FERRY, D.; ALAKHOV, V.; MARGISON, J.; KERR, D.; JOWLE, D.; BRAMPTON, M.; HALBERT, G.; RANSON, M. - **Phase I dose escalation and pharmacokinetic study of pluronic polymer-bound doxorubicin (SPI049C) in patients with advanced cancer.** British Journal of Cancer. 90:11 (2004) 2085–2091.

119. TACAR, Oktay; SRIAMORNSAK, Pornsak; DASS, Crispin R. - **Doxorubicin: An update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems.** Journal of Pharmacy and Pharmacology. 65:2 (2013) 157–170.

120. BATRAKOVA, Elena V.; KABANOV, Alexander V. - **Pluronic block copolymers: Evolution of drug delivery concept from inert nanocarriers to biological response modifiers.** Journal of Controlled Release. 130:2 (2008) 98–106.

121. ALAKHOV, Valery; KLINSKI, Evgueni; LI, Shengmin; PIETRZYNSKI, Grzegorz; VENNE,

Annie; BATRAKOVA, Elena; BRONITCH, Tatiana; KABANOV, Alexander - **Block copolymer-based formulation of doxorubicin. From cell screen to clinical trials.** Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 16:1–4 (1999) 113–134.

122. VALLE, Juan W.; ARMSTRONG, Anne; NEWMAN, Chris; ALAKHOV, Valery; PIETRZYNSKI, Grzegorz; BREWER, Julie; CAMPBELL, Sue; CORRIE, Pippa; ROWINSKY, Eric K.; RANSON, Malcolm - **A phase 2 study of SPI049C, doxorubicin in P-glycoprotein-targeting pluronics, in patients with advanced adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction.** Investigational New Drugs. 29:5 (2011) 1029–1037.

123. NAKANISHI, T.; FUKUSHIMA, S.; OKAMOTO, K.; SUZUKI, M.; MATSUMURA, Y.; YOKOYAMA, M.; OKANO, T.; SAKURAI, Y.; KATAOKA, K. - **Development of the polymer micelle carrier system for doxorubicin.** Journal of Controlled Release. 74:1–3 (2001) 295–302.

124. MATSUMURA, Y.; HAMAGUCHI, T.; URA, T.; MURO, K.; YAMADA, Y.; SHIMADA, Y.; SHIRAO, K.; OKUSAKA, T.; UENO, H.; IKEDA, M.; WATANABE, N. - **Phase I clinical trial and pharmacokinetic evaluation of NK911, a micelle-encapsulated doxorubicin.** British Journal of Cancer. 91:10 (2004) 1775–1781.

125. BAE, Younsoo; FUKUSHIMA, Shigeto; HARADA, Atsushi; KATAOKA, Kazunori - **Design of environment-sensitive supramolecular assemblies for intracellular drug delivery: Polymeric micelles that are responsive to intracellular pH change.** Angewandte Chemie - International Edition. 42:38 (2003) 4640–4643.

126. HARADA, Mitsunori; BOBE, Iulian; SAITO, Hiroyuki; SHIBATA, Naoya; TANAKA, Ryosuke; HAYASHI, Tatsuyuki; KATO, Yasuki - **Improved anti-tumor activity of stabilized anthracycline polymeric micelle formulation, NC-6300.** Cancer Science. 102:1 (2011) 192–199.

127. TAKAHASHI, Amane; YAMAMOTO, Yoshiyuki; YASUNAGA, Masahiro; KOGA, Yoshikatsu; KURODA, Jun Ichiro; TAKIGAHIRA, Misato; HARADA, Mitsunori; SAITO, Hiroyuki; HAYASHI, Tatsuyuki; KATO, Yasuki; KINOSHITA, Taira; OHKOHCHI, Nobuhiro; HYODO, Ichinosuke; MATSUMURA, Yasuhiro - **NC-6300, an epirubicin-incorporating micelle, extends the antitumor effect and reduces the cardiotoxicity of epirubicin.** Cancer Science. 104:7 (2013) 920–925.

128. MUKAI, Hirofumi; KOGAWA, Takahiro; MATSUBARA, Nobuaki; NAITO, Yoichi; SASAKI, Masaoki; HOSONO, Ako - **A first-in-human Phase I study of epirubicin-**

conjugated polymer micelles (K-912/NC-6300) in patients with advanced or recurrent solid tumors. Investigational New Drugs. 35:3 (2017) 307–314.

129. NANOCARRIER CO., Ltd. - **Dose-Escalation and Expansion Trial of NC-6300 in Patients With Advanced Solid Tumors or Soft Tissue Sarcoma - Full Text View - ClinicalTrials.gov** [Em linha], atual. 2018. [Consult. 15 ago. 2018]. Disponível na Internet: <URL:<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03168061?term=nct03168061&rank=1>>.

130. VENDITTO, Vincent J.; SZOKA, Francis C. - **Cancer nanomedicines: So many papers and so few drugs!**. Advanced Drug Delivery Reviews. 65:1 (2013) 80–88.

131. ROWE, R.; SHESKEY, P.; QUINN, M. - **Handbook of Pharmaceutical Excipients.** Handbook of pharmaceutical excipients, Sixth edition. 2009) 549–553.