FEQ aprimora processos para produção de novos fármacos e de 'cosmefármaco'

Pesquisadores dedicam-se ao escalonamento de vacina contra tuberculose e de pomada para leishmaniose cutânea

MANUEL ALVES FILHO
manuel@reitoria.unicamp.br

Por mais revolucionária que seja a tecnologia desenvolvida no laboratório de uma universidade ou centro de pesquisa, ela não terá condições de ser aplicada diretamente pela indústria se uma etapa nevrálgica do processo de transferência do conhecimento não for bem equacionada: o escalonamento. Em outras palavras, é preciso assegurar que os resultados obtidos na bancada sejam reproduzidos de maneira eficiente em escala industrial. Pesquisadores da Faculdade de Engenharia Química (FEQ) da Unicamp dedicam-se atualmente ao escalonamento de três tecnologias que prometem trazer impactos positivos para a saúde e o bem-estar do brasileiro. Caso venham a se transformar em produtos comerciais, elas ajudarão a combater a leishmaniose cutânea, a tuberculose, a osteoartrite e até mesmo rugas de expressão, problemas que afligem milhões de pessoas no país. Os estudos contam com financiamento da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) e empresas privadas.

Os trabalhos vêm sendo realizados no Laboratório de Desenvolvimento de Processos Biotecnológicos (LDPB) da FEQ, por um grupo coordenado pela professora Maria Helena Andrade Santana. De acordo com ela, o objetivo dos pesquisadores é estabelecer processos e parâmetros operacionais eficazes para a ampliação da escala de produção dessas tecnologias, de modo que a indústria possa absorvê-los e aplicá-los. "Produzir algo em escala laboratorial é uma coisa. Produzir o mesmo em dimensão industrial é completamente diferente. Com frequência, temos que fazer adaptações ou promover alterações no processo laboratorial para alcançar a meta desejada", explica. Muitas vezes, detalha a docente, o aumento de escala torna-se necessário para a obtenção de material em quantidade adequada até mesmo para ensaios pré-clínicos (em animais) e clínicos (em humanos).

Um dos projetos de escalonamento no qual a equipe está envolvida refere-se à produção de nanopartículas desenhadas para promover o transporte e a liberação controlada de um fármaco usado no tratamento da leishmaniose cutânea. Os testes realizados em laboratório com modelos animais, que contaram com a colaboração de pesquisadores da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), apontaram que a nanocápsula contendo a medicação consegue penetrar nas camadas mais profundas da lesão, sem, contudo, atingir a corrente sanguínea. "Os resultados dos ensaios foram excelentes e o processo é passível de escalonamento", analisa a professora Maria Helena. Segundo ela, o principal desafio dos cientistas foi desenhar uma partícula que cumprisse as funções desejadas. Eles optaram pelo uso de lipossomas, que são partículas lipídicas obtidas, nesse caso, a partir da lecitina de ovo. Entre as características dessas minúsculas cápsulas estão: elasticidade e capacidade de interagir com as células do organismo.

Sem essas peculiaridades dos lipossomas, conforme a docente da FEQ, não teria sido possível transportar e liberar controladamente o fármaco no ponto desejado. "Para se ter uma ideia, os lipossomas medem cerca de 100 nanômetros, mas os poros da pele têm somente 30 nanômetros de diâmetro. Ou seja, para atingir a área mais profunda da lesão e depois liberar o fármaco, o veículo teria que se deformar para passar pela superfície da pele. Nos ensaios que realizamos, nós vimos claramente que esse objetivo foi atingido", afirma a coordenadora do LDPB. O processo já foi patenteado. Como as nanopartículas foram produzidas por um método não escalonável, devido ao custo das matérias-primas, os pesquisadores dedicam-se agora à definição de um modelo de produção que possa ser aplicado pela indústria. "Considerando os resultados preliminares, eu diria que estamos próximos dessa meta", adianta a professora Maria Helena. Segundo os dados mais recentes do Ministério da Saúde, em 2008 foram registrados no Brasil aproximadamente 20 mil casos de leishmaniose cutânea.

Fotos: Antonio Scarpinetti

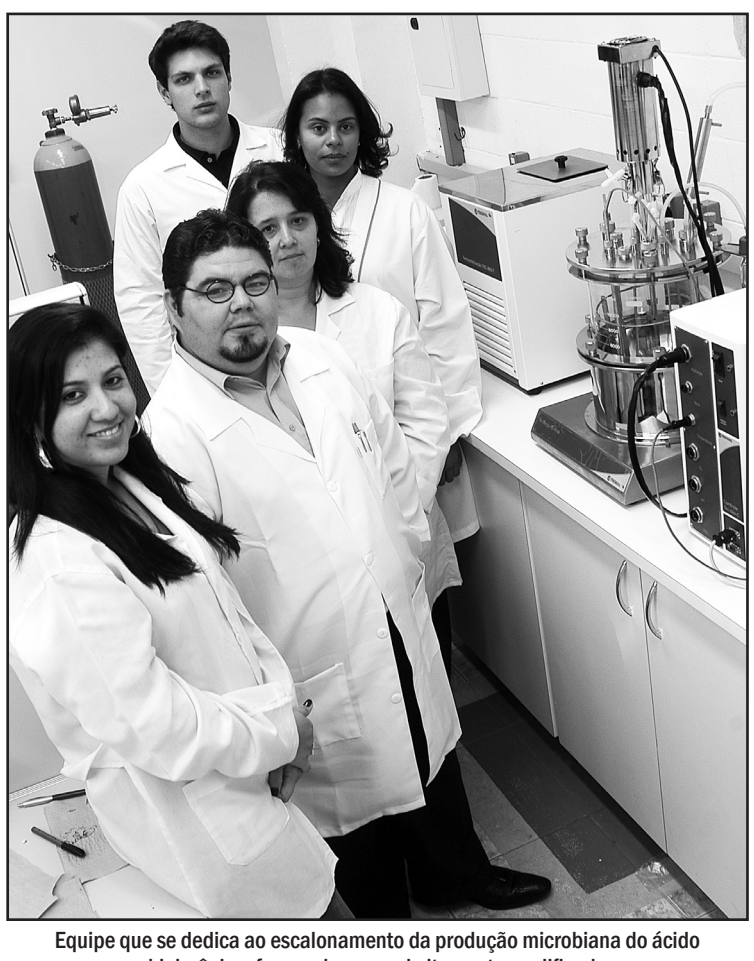
A professora Maria Helena Andrade Santana (à dir.), coordenadora das pesquisas, com integrantes de sua equipe: estabelecendo processos e parâmetros operacionais

Tuberculose

O segundo projeto de escalonamento executado pelo grupo do LDPB está relacionado com uma nova vacina de DNA contra a tuberculose, desenvolvida por pesquisadores da FEQ e da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, vinculada à USP. A ação atual está sendo realizada dentro do programa denominado Pesquisa Inovativa em Pequenas Empresas (Pipe), mantido pela Fapesp. Este Pipe é coordenado por Lucimara Gaziola de La Torre, atualmente professora da FEQ, que na sua tese de doutorado desenvolveu o veículo transportador da vacina. De acordo com a professora Maria Helena, os trabalhos estão se encaminhado para a fase final com sucesso. "Creio que em pouco tempo o processo já deva estar escalonado, com capacidade de produção para os ensaios clínicos e aplicação por parte da indústria". O processo a que se refere a especialista envolve igualmente a produção de nanopartículas de lipossomas capazes de carrear e liberar o fármaco de forma controlada no organismo humano.

Os testes laboratoriais, também realizados com modelos animais, mostraram que o biofármaco, que já foi igualmente patenteado, tem capacidade de prevenir a tuberculose, moléstia que atinge cerca de 130 mil pessoas a cada ano no Brasil. A vacina de DNA, conhecida ainda como gênica, é considerada mais eficaz e segura do que a vacina convencional, normalmente preparada a partir de uma parte atenuada do agente causador da doença. Em ambos os casos, o objetivo do fármaco é induzir o sistema imunológico humano a produzir defesas contra o bacilo da tuberculose (*Mycobacterium tuberculosis*), mais conhecido por "bacilo de Koch", por ter sido identificado pela primeira vez em 1882 pelo cientista alemão Robert Koch.

No que se refere à terapêutica gênica, porém, a ação do biofármaco cumpre um processo mais complexo. No lugar de uma proteína, ele veicula a informação genética extraída do microorganismo. É essa informação genética que atua diretamente no interior da célula onde o bacilo fica alojado. A vacina tem a função de induzir a produção da proteína micobatecteriana e estimular de forma específica os linfócitos que combaterão a infecção causada pelo agente patogênico. De acordo com a professora Maria Helena, a previsão é de que a vacina inovadora seja aplicada em dose única, por via nasal.



Equipe que se dedica ao escalonamento da produção microbiana do ácido hialurônico: formando pessoal altamente qualificado

Artrose, osteoartrite e preenchimento de rugas

O terceiro e último projeto de escalonamento em execução na FEQ está ligado à produção de ácido hialurônico, substância natural presente nos tecidos humanos. Uma das funções desse ácido é lubrificar as articulações. No LDPB, ele é produzido tanto a partir de meio de cultura sintético quanto a partir do suco ou bagaço do caju, materiais de baixíssimo custo, por meio de fermentação líquida e sólida. Segundo a professora Maria Helena, além de ser aplicado no tratamento de doenças reumáticas, como a osteoartrite e a artrose, através de infiltrações, o ácido hialurônico também serve para o preenchimento de sulcos da face provocados pelas rugas.

Atualmente, continua a docente da Unicamp, o ácido hialurônico já vem sendo utilizado nessas duas abordagens, na sua forma nativa e reticulada. A utilização do ácido hialurônico em nanopartículas para as aplicações citadas e também para o transporte de fármacos e cosméticos é uma inovação que vem sendo estudada em processos escalonáveis no LDPB. A vantagem das nanopartículas é a maior capacidade de adesão, interação com receptores celulares e liberação controlada dos princípios ativos. Ocorre, porém, que a o ácido hialurônico tem que ser importado a preços exorbitantes, visto que o Brasil ainda não o produz em escala industrial. "Se conseguirmos produzir a substância em larga escala no Brasil, a partir de substratos baratos como o suco e o bagaço do caju, certamente estaremos abrindo a perspectiva para a redução do custo e a consequente ampliação do acesso a essas terapêuticas", prevê a professora Maria Helena. Dados da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) informam que a artrose, uma das doenças reumáticas mais comuns, responde sozinha por 7,5% de todos os afastamentos do trabalho no Brasil. Além disso, é quarta doença determinante de aposentadoria no país.

Além dos processos usuais de escalonamento, o LDPB vem estudando métodos escalonáveis inovadores para a produção de micro e nanopartículas. A diferença é que os processos convencionais produzem partículas de tamanhos variados e utilizam altos níveis de energia para a redução e homogeneização de tamanhos. Esses processos são chamados de *top down*, pois partem de partículas grandes para a obtenção das nanopartículas. Os processos inovadores são do tipo *bottom-up*, nos quais as partículas já se formam em tamanhos uniformes da ordem de micrômetros ou nanômetros. Por isso, são considerados de baixa energia. Segundo a professora Maria Helena, os processos do tipo *bottom-up* ainda são raros na indústria. Somente uma empresa na Europa o utiliza para a produção de lipossomas.

Tão importante quanto gerar produtos e processos com potencial aplicativo, que tendem a contribuir para a saúde e bem-estar da população, as pesquisas desenvolvidas no LDPB cumprem outra missão igualmente relevante, que é formar pessoal altamente qualificado para trabalhar tanto na academia quanto na iniciativa privada. Conforme a professora Maria Helena, os estudos vinculados aos processos de escalonamento mencionados nesta matéria contaram com a participação de estudantes de graduação e pós-graduação. Alguns deles, já formados, estão trabalhando em universidades e indústrias espalhadas pelo país. "A conjugação desses dois fatores é o resultado que mais nos gratifica", considera a coordenadora do laboratório.