

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO II

CAROLINA IGNÁCIO GERALDO

**ADMINISTRAÇÃO PULMONAR DE FÁRMACOS PEPTÍDICOS:
UMA ATUALIZAÇÃO DOS MEDICAMENTOS COMERCIALMENTE
DISPONÍVEIS E TECNOLOGIAS PATENTEADAS**

FLORIANÓPOLIS
2021
CAROLINA IGNÁCIO GERALDO

**ADMINISTRAÇÃO PULMONAR DE FÁRMACOS PEPTÍDICOS: UMA
ATUALIZAÇÃO DOS MEDICAMENTOS COMERCIALMENTE DISPONÍVEIS E
TECNOLOGIAS PATENTEADAS**

Trabalho de Conclusão do Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina apresentado à disciplina Trabalho de Conclusão de Curso II como requisito parcial para a obtenção do Título de Farmacêutico.

Orientador: Prof^a. Dr.^a Elenara Maria Teixeira Lemos Senna

FLORIANÓPOLIS

2021

CAROLINA IGNÁCIO GERALDO

**ADMINISTRAÇÃO PULMONAR DE FÁRMACOS PEPTÍDICOS: UMA
ATUALIZAÇÃO DOS MEDICAMENTOS COMERCIALMENTE
DISPONÍVEIS E TECNOLOGIAS PATENTEADAS**

Este Trabalho Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de Farmacêutico e aprovado em sua forma final na Disciplina Trabalho de Conclusão de Curso II do Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 01 de Maio de 2021

Prof.^a Dr.^a Marení Rocha Farias
Coordenadora do Curso

Banca Examinadora:

Prof.^a Dr.^a Elenara Maria Teixeira Lemos
Senna Orientadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Dr. Marcos Antonio Segatto Silva
(Membro Titular) Universidade Federal de
Santa Catarina

Dr.^a Fabiana Noronha Dornelles
(Membro Titular) Universidade Federal de
Santa Catarina

Aos meus pais e minha irmã, por todo incentivo, apoio e carinho.

AGRADECIMENTOS

À Professora orientadora Elenara Maria Teixeira Lemos Senna pela orientação, auxílio e incentivo que teve comigo ao longo do trabalho. Aos meus pais, por toda compreensão, cuidado e amor que me ofereceram durante todos esses anos, que me moldaram a ser quem eu sou. À minha irmã, por todo amor, carinho e por sempre ser a pessoa que mais acreditou em mim. À toda a minha família, obrigada por fazerem parte da minha vida, vocês são meu porto seguro, independente do lugar onde eu estiver. Ao meu namorado, por todo carinho, apoio, incentivo e pelas nossas muitas conversas, que sempre têm o poder de acalmar o meu coração e fazer enxergar as soluções que preciso. Aos meus amigos e colegas de curso, fico honrada de ter a oportunidade de passar os últimos 5 anos ao lado de vocês. Cada um contribuiu para eu chegar até aqui, e a vida foi deliciosa por ter vocês como companhia. Quero citar, com muito carinho, os meus amigos e irmãos Kenji Iura, Luigi Nardino, Giovana Karoline Rosa, Karoline Zermiani e Carolina Girardi. Ao Kenji, por sempre me inspirar a ser uma pessoa melhor e acreditar no meu potencial, pelo carinho e cuidado, por ser meu colo, meu confidente, meu ombro amigo e se aventurar comigo em todas as situações possíveis. Ao Luigi, por ser a melhor companhia pro café, por ser um dos meus melhores amigos da vida toda, por me entender, pela sinceridade e por estar sempre presente. À Gi, sou grata pelas risadas, parcerias, ticos e tecos, cantorias de manhã cedo e toda a troca especial que já tivemos. À Karol, por todas as nossas praias, refúgios com brigadeiro e Netflix, por sempre me entender e ser a pessoa que consegue ler os meus pensamentos antes mesmo de eu falar. À Carô, por sempre ser minha luz em momentos complicados, trazer paz, e por compartilhar comigo momentos inesquecíveis e divertidos. Nos últimos dois meses, estou dividindo o apartamento com uma pessoa que, até então eu não conhecia, mas foi uma peça chave para que esse trabalho fosse possível, portanto, um agradecimento especial à Karina Grassi, por todo apoio, risadas, conversas e equilíbrio que me proporcionou nessa etapa final. À todos os professores da Universidade Federal de Santa Catarina, minha eterna admiração e agradecimento, vocês foram fundamentais para o meu aprendizado e minha formação acadêmica. E, por fim, obrigada aos membros da banca avaliadora, por todas as considerações e contribuições para meu trabalho de conclusão de curso.

“Mesmo sabendo que não há tempo de sobra, eles escolhem viver a versão mais bonita da vida – Girassóis.”

- Rupi Kaur

RESUMO

Os peptídeos são compostos que apresentam alto potencial terapêutico para tratar diferentes enfermidades. Entretanto, o desenvolvimento de medicamentos com fármacos peptídicos constitui um grande desafio em decorrência de sua elevada massa molecular e baixa estabilidade, o que resulta em baixa biodisponibilidade. Neste sentido, a administração pulmonar tem aparecido como uma via alternativa para a administração destes compostos, por ser não invasiva e proporcionar alta biodisponibilidade. Assim, este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão sistemática sobre administração pulmonar de peptídeos, considerando aqueles que já estão comercializados ou estão sob proteção patentária. A base de dados informatizada Portal Capes foi utilizada para a busca de peptídeos já comercializados, e o The Lens e o banco de patentes do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) para a busca de patentes. As palavras-chave foram definidas considerando as características de cada base de dados e o software Rayyan foi utilizado para filtrar os resultados finais. Foram selecionados 9 artigos científicos, 22 patentes internacionais e 9 patentes com jurisdição brasileira. Uma grande parte das formulações de peptídeos para administração pulmonar encontra-se em estudos de fase pré-clínica ou clínica e uma breve descrição destes estudos foi dada neste trabalho. A insulina se mostrou um grande marco para a administração pulmonar de peptídeos, o que foi evidenciado pelo único medicamento de uso pulmonar disponível no mercado. As patentes internacionais selecionadas demonstraram uma maior diversidade de aplicações clínicas de peptídeos, como trombocitopenia, câncer e doenças auto-imunes, apesar de a maioria das publicações também abordarem o tratamento de diabetes mellitus tipo I e II. Uma pequena quantidade de patentes com jurisdição brasileira foi encontrada, demonstrando que não existem muitas composições de peptídeos para administração pulmonar patenteados no Brasil. Apesar de envolver um grande investimento, a administração pulmonar de peptídeos aparenta ser eficaz e com grande possibilidade de desenvolvimento de novos medicamentos e tecnologias para liberação destes compostos.

Palavras-chave: Administração pulmonar, Peptídeos, Produtos comercializados, Patentes.

ABSTRACT

Peptides are compounds that exhibit a high therapeutical potential to treat different diseases. However, the development of peptide-containing drugs constitutes a great challenge due to their high molecular mass and low stability, which results in low bioavailability. In this sense, pulmonary administration has appeared as an alternative route for the administration of these compounds, as it is non-invasive and provides high bioavailability. Thus, this study aimed to carry out a systematic review of pulmonary peptide administration, considering those that are already commercialized or are under patent protection. The computerized database Portal Capes was used to search for peptides already commercialized, and The Lens and the patent bank of the National Institute of Industrial Property (INPI) for the search for patents. The keywords for the search were used according to the characteristics of each database and the Rayyan software was used to filter the results. 9 scientific articles, 22 foreign patents, and 9 patents under Brazilian jurisdiction were selected. A large part of the peptide formulations for pulmonary administration are found in studies of preclinical or clinical phase and a brief description of these studies was given in this work. The commercialized products selected by Portal Capes consisted mainly of peptides for the treatment of type I and type II diabetes mellitus. Insulin proved to be a major milestone for pulmonary peptide administration, as evidenced by the only pulmonary drug available on the market. The selected international patents demonstrated a greater diversity of clinical applications of peptides, such as thrombocytopenia, cancer, and autoimmune diseases, although most publications also address the treatment of type I and II diabetes mellitus. A small number of with Brazilian jurisdiction have been found, demonstrating that there are not many peptide compositions for pulmonary administration patented in Brazil. Despite involving a large investment, pulmonary peptide administration appears to be effective and with a great possibility of developing new drugs and technologies for delivery of these compounds.

Key-words: Pulmonary delivery, Peptides, Marketed products, Patents.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação esquemática das vias aéreas em humanos.	18
Figura 2 - Epitélio pulmonar em diferentes regiões do trato respiratório.	18
Figura 3 - Distribuição dos artigos científicos selecionados no Portal da CAPES por ano de publicação.	30
Figura 4 - Modo de administração da insulina usando o dispositivo para inalação EXUBERA® (Pfizer Inc.).	31
Figura 5 – Dispositivo para inalação do medicamento Afrezza®: (a) aberto com cartucho, (b) fechado pronto para inalação.	32
Figura 6 – (a) Distribuição das patentes selecionadas por jurisdição e (b) por ano de publicação.	34
Figura 7 – Imagens de microscopia eletrônica de varredura mostrando micropartículas porosas.	43

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Classificação dos biofármacos.....	14
Quadro 2 - Vantagens da administração pulmonar no tratamento de doenças locais e sistêmicas.....	17
Quadro 3 - Barreiras da administração pulmonar que afetam a eficácia terapêutica.	20
Quadro 4 - Descrição das patentes selecionadas envolvendo a administração de peptídeos por via pulmonar.....	38

LISTA DE ABREVIações

DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
D_{aer}	Diâmetro Aerodinâmico
WIPO	<i>Word Intellectual Property Organization</i>
EUA	Estados Unidos da América
INPI	Instituto Nacional da Propriedade Industrial
GSK	<i>GlaxoSmithKline</i>
IDF	Federação Internacional de Diabetes
GLP-1	Peptídeo Semelhante ao Glucagon tipo 1
FDKP	Fumaril dicetopiperazina (bis-3,6-(N-fumaril-4-aminobutil)-2,5-diceto-dicetopiperazina) (do inglês <i>3,6-bis (N-fumaryl-4-aminobutyl)-2,5-diketo-diketopiperazine</i>)
NGF	Fator de Crescimento do Nervos
NET	Formação Extracelular de Neutrófilos
MCR-1	Receptor de Melanocortina - 1
EPO-R	Receptor de Eritropoietina
EPO	Eritropoietina
VEGFR-3	Receptor 3 do Fator de Crescimento Vascular Endotelial
EB3	Proteína de Ligação de Extremidades 3
PYY	Peptídeo Tirosina - Tirosina
RGD	Peptídeo Ácido Arginilglicilaspártico
FC	Fluorocarbono
PFC	Perfluorocarbono

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E CONTEXTO TEÓRICO	13
2. OBJETIVOS.....	23
2.1 OBJETIVOS GERAIS	23
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	23
3. METODOLOGIA.....	25
3.1 PRODUTOS COMERCIALIZADOS.....	25
3.2 PATENTES.....	25
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	27
4.1 ADMINISTRAÇÃO PULMONAR DE PEPTÍDEOS.....	27
4.3 PATENTES.....	33
5. CONCLUSÕES.....	47
REFERÊNCIAS.....	49

1. INTRODUÇÃO E CONTEXTO TEÓRICO

Os biofármacos representam uma das mais bem-sucedidas realizações na ciência. São empregados em várias especialidades médicas no tratamento de inúmeras doenças, tais como o câncer e as doenças metabólicas. São considerados biofármacos os medicamentos obtidos por processos tecnológicos, por técnicas de biologia molecular. Na terapêutica, biofármacos podem ser direcionados a alvos específicos, raramente causando os efeitos adversos relacionados às pequenas moléculas de fármacos. Assim, o uso destes medicamentos vem crescendo por conta de sua alta especificidade, biocompatibilidade, potencial terapêutico e baixa ocorrência de efeitos adversos. Por outro lado, os biofármacos são produtos mais complexos do que as drogas sintéticas e, por conta disso, a reprodutibilidade de sua fabricação, assim como sua estabilidade na formulação e via de administração, são aspectos mais desafiadores no seu desenvolvimento (KESIK-BRODACKA, 2018; LIANG *et al.*, 2020).

Uma classificação dos biofármacos é apresentada no Quadro 1. Quimicamente, os biofármacos podem ser classificados em peptídeos, proteínas, fármacos de ácido nucleico e carboidratos, sendo peptídeos e proteínas os mais comumente encontrados na terapêutica. Peptídeos são constituídos por uma cadeia curta de aminoácidos conectados entre si por ligações peptídicas. Diferem das proteínas pelo comprimento mais curto da cadeia, embora o número de aminoácidos que defina um peptídeo e uma proteína seja arbitrário. Geralmente peptídeos podem ter dois ou mais aminoácidos, e costumam ser definidos como tendo menos que 50 aminoácidos, enquanto as proteínas, também conhecidas como polipeptídeos, contêm mais de uma cadeia peptídica (SEMALTY *et al.*, 2007; UCHEGBU; SCHÄTZELEIN *et al.*, 2016). Por apresentarem uma menor massa molecular, os peptídeos são mais suscetíveis à ação enzimática, mas também podem ser absorvidos por algumas mucosas (ANTOSOVA *et al.*, 2009).

Quadro 1 - Classificação dos biofármacos.

Classes de biofármacos	Exemplos
Peptídeos	Ocitocina Insulina Desmopressina
Proteínas <ul style="list-style-type: none"> • Enzimas • Anticorpos monoclonais • Citocinas • Hormônios • Fatores de crescimento hematopoético 	Lipase pancreática Bevacizumabe Interferon beta 1b Hormônio humano do crescimento Epoetina
Vacinas	Difteria-pertussis-tétano (DPT)
Fármacos de ácido nucleico <ul style="list-style-type: none"> • Genes • Oligonucleotídeos • siRNA 	Gendicina Vitravene Nenhum produto comercializado
Terapia baseada em células	Plaquetas Células T específicas ao citomegalovírus
Carboidratos	Heparina de baixa massa molecular

FONTE: BRUNO; MILLER; LIM (2013); RAFFERTY (2016); UCHEGBU; SCHÄTZELEIN (2016).

Os peptídeos possuem um potencial terapêutico que vem sendo muito explorado na clínica. Como agentes terapêuticos, os peptídeos exibem várias características desejáveis, incluindo: (i) biodegradação adaptável à estímulos, por exemplo, por enzimas, (ii) produtos de biodegradação que são biocompatíveis, (iii) facilidade de desenho para atuar em um dado alvo terapêutico, (iv) propriedades farmacológicas melhoradas e (v) versatilidade no que diz respeito às aplicações terapêuticas. Adicionalmente, em comparação às proteínas, a síntese química e o escalonamento da produção são menos complexos. Peptídeos são eficazes para o tratamento de diversas doenças, como no tratamento de infecções por bactérias, câncer, acromegalia, diabetes e síndrome do intestino irritável (RAFFERTY *et al.*, 2016). A princípio, o mecanismo de ação farmacológica dos peptídeos se dá, na maioria das vezes, a partir da interação com receptores da superfície celular ou ligantes extracelulares, portanto, o objetivo da terapêutica é manter esse biofármaco, em uma concentração ideal, em locais extracelulares por tempo suficiente (LAU; DUNN *et al.*, 2018).

Apesar das inúmeras vantagens de uso na terapêutica, o desenvolvimento de medicamentos com fármacos peptídicos constitui um grande desafio para a indústria farmacêutica. Em especial, aspectos como via de administração, bioestabilidade e formulação devem ser considerados. Geralmente, fármacos peptídicos apresentam baixa biodisponibilidade, o qual é causada pela sua massa molecular elevada e solubilidade variável. A massa molecular e tamanho da molécula afetam a sua difusão através das barreiras epiteliais e sabe-se que a biodisponibilidade diminui para compostos com mais de 700 Da (ANTOSOVA *et al.*, 2009; RAFFERTY *et al.*, 2016). Adicionalmente, o seu tamanho reduzido, quando comparado às proteínas, se traduz em um tempo de meia-vida curto, o que dificulta o tratamento. Fármacos peptídicos são potencialmente imunogênicos, sendo degradados prontamente por enzimas proteolíticas e rapidamente eliminados da circulação sistêmica. Tais características fazem com estes fármacos necessitem da administração de várias doses diárias para manutenção do efeito terapêutico (ANTOSOVA *et al.*, 2009; IBRAHEEM; ELAISSARI; FESSI *et al.*, 2014; AGARWAL *et al.*, 2018). Os medicamentos peptídeos também estão associados com um alto custo de fabricação e baixa estabilidade. Peptídeos tendem a sofrer desnaturação, agregação e adsorção, o que limitam a concentração terapêutica e sua funcionalidade *in vivo*, sendo necessário o uso excipientes específicos na formulação para garantir a biodisponibilidade desses compostos ativos. (AGARWAL *et al.*, 2018; HAGGAG *et al.*, 2018; LIANG *et al.*, 2020; KOUSSOROPLIS; VANBEVER, 2014).

Em decorrência das características biofarmacêuticas dos fármacos peptídicos descritas acima, a grande maioria destes compostos é administrada por vias parenterais injetáveis, principalmente as vias intramuscular, subcutânea e intravenosa. No entanto, apesar de serem vias de administração de escolha, apresentam desvantagens, tais como a baixa adesão do paciente ao tratamento, dor e desconforto no sítio de injeção, riscos de infecção, embolia e de reações de hipersensibilidade, e custos elevados de tratamento (AGARWAL *et al.*, 2018; AGU *et al.*, 2001). Como consequência, intensos esforços têm sido feitos na busca de vias alternativas para a liberação de peptídeos, incluindo as vias oral, nasal, pulmonar, bucal e transdérmica. O amplo uso e conveniência da via oral a torna particularmente atrativa para os pacientes. Entretanto, os substanciais desafios para administração oral destes compostos são evidentes, considerando a estrutura anatômica e função do trato gastrointestinal, que inclui a quebra de nutrientes ingeridos para serem

absorvidos como pequenas moléculas. Assim, peptídeos são prontamente metabolizados no trato gastrointestinal e, de modo geral, a natureza hidrofílica da maioria destes compostos restringe seu movimento através das barreiras epiteliais. Apesar de avanços no desenvolvimento de medicamentos contendo fármacos peptídicos terem sido feitos com o uso de promotores de absorção, de inibidores enzimáticos e sistemas mucoadesivos, ou mesmo com a realização de modificações estruturais, poucos exemplos de peptídeos, como ciclosporina, desmopressina e semaglutida, são encontrados disponíveis para administração oral (BRUNO; MILLER; LIN *et al.*, 2013; DRUKER *et al.*, 2020).

Outras abordagens não invasivas para a administração de peptídeos têm sido exploradas e estão se tornando cada vez mais comuns no mercado farmacêutico. Dentre elas, a via pulmonar tem se destacado, em relação às outras vias de administração. Os pulmões fornecem uma elevada área superficial para absorção, alcançando aproximadamente 80 a 140 m². O epitélio alveolar é fino e permite uma rápida absorção dos compostos para a circulação sistêmica. Além disso, o metabolismo de primeira passagem é evitado e a degradação enzimática é reduzida, quando comparado à via oral (AGARWAL *et al.*, 2018). Adicionalmente, muitos peptídeos são absorvidos com mais eficiência pelos pulmões do que por qualquer outra via não invasiva. Um exemplo disso é que a insulina pode ser absorvida, pela via pulmonar, com uma biodisponibilidade de 30%, enquanto por outras vias como oral, sublingual, nasal ou transdérmica, ela atinge apenas 1% da biodisponibilidade, em relação à injeção subcutânea (KOUSSOROPLIS; VANBEVER, 2014).

A administração pulmonar de medicamentos pode ser empregada tanto para o tratamento local, como para a obtenção de efeitos sistêmicos. Os agentes terapêuticos para o tratamento ou a profilaxia de doenças das vias respiratórias, como asma brônquica, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e fibrose cística, são geralmente liberados diretamente no trato respiratório. A administração pulmonar provoca uma rápida resposta terapêutica, o que é uma característica desejável em casos de crises asmáticas. Além disso, a dose administrada é menor, comparada pelas vias orais e parenterais, reduzindo os efeitos adversos e os custos do tratamento (AGU *et al.*, 2001; KOUSSOROPLIS; VANBEVER, 2014). A via pulmonar também é útil quando um fármaco é fracamente absorvido ou quando é rapidamente metabolizado por via oral. Ainda que muito utilizada visando a ação local dos medicamentos, a via pulmonar é considerada uma excelente opção para levar o

fármaco até a circulação sistêmica. Uma compilação das vantagens da administração pulmonar de medicamentos é fornecida no Quadro 2.

Quadro 2 - Vantagens da administração pulmonar no tratamento de doenças locais e sistêmicas.

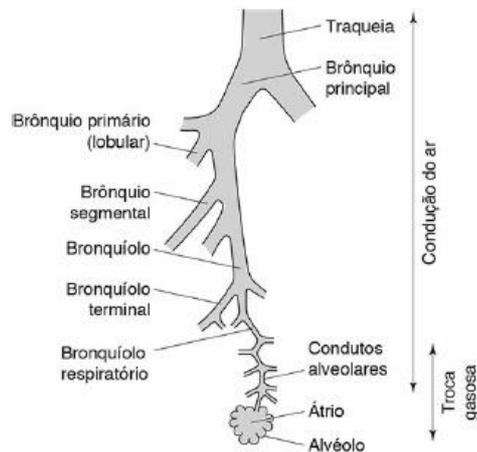
Tratamento localizado de doenças respiratórias	Tratamento de doenças sistêmicas
<ul style="list-style-type: none"> • Entrega de grande concentração do fármaco diretamente no local da doença. • Minimiza riscos de efeitos sistêmicos. • Resposta clínica rápida. • Ultrapassa as barreiras para o alcance da eficácia terapêutica, como a baixa absorção gastrointestinal e metabolismo de primeira passagem no fígado. • Atinge um efeito terapêutico semelhante ou superior a uma fração da dose sistêmica. Por exemplo, salbutamol via oral 2-4 mg é terapeuticamente equivalente a 100-200 µg por inalação. 	<ul style="list-style-type: none"> • Um sistema de administração não invasivo "sem agulha". • Adequado para uma ampla quantidade de substâncias, de pequenas moléculas a proteínas muito grandes. • Elevada área superficial para absorção e elevada permeabilidade na região alveolar. • A lenta depuração mucociliar na região periférica dos pulmões resulta no prolongamento do tempo de residência da forma farmacêutica. • Um ambiente enzimático menos severo e menos agressivo. • Cinética de absorção reproduzível.

FONTE: LABIRIS; DOLOVICH (2003).

Para entender como funciona a administração pulmonar de medicamentos e seus efeitos locais e sistêmicos, é necessário compreender as características anatômicas e fisiológicas dos pulmões. O pulmão faz parte do trato respiratório e é responsável pela troca gasosa do dióxido de carbono presente no sangue, pelo oxigênio obtido através da respiração. Anatomicamente, o trato respiratório é dividido em superior e inferior. O trato respiratório superior é composto por nariz, garganta, faringe e estruturas associadas; o trato respiratório inferior é composto pela laringe, traqueia, brônquios, bronquíolos e regiões alveolares (HUANG; WANG, 2006; KOUSSOROPLIS; VANBEVER, 2014; SOU; BERGSTRÖM, 2020). O trato respiratório se assemelha a uma árvore invertida (Figura 1). A traqueia (geração 0) se ramifica em brônquios principais (geração 1), que por sua vez sofrem sucessivamente

ramificações até os bronquíolos terminais. Estes se dividem para produzir bronquíolos respiratórios, que se conectam com ductos alveolares que conduzem aos sacos alveolares (geração 23) (Figura 1) (TAYLOR, 2016).

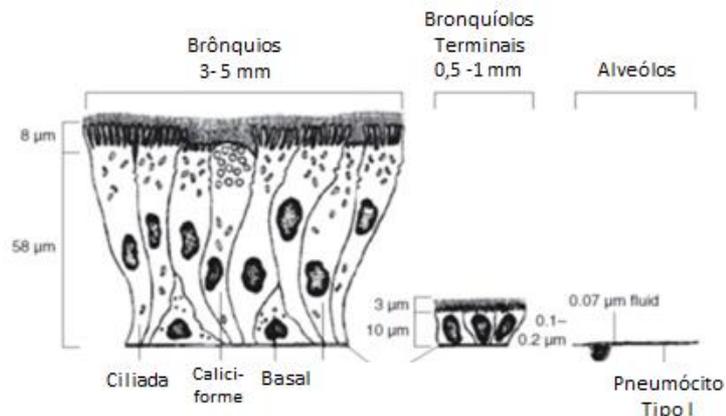
Figura 1 - Representação esquemática das vias aéreas em humanos.



Fonte: TAYLOR (2016).

Dois diferentes epitélios estão presentes nas vias aéreas. As vias condutoras apresentam um epitélio colunar pseudoestratificado constituído de células colunares ciliadas, células caliciformes secretoras de muco, e células basais. Este epitélio é progressivamente substituído por uma camada de células cubóides nas vias aéreas mais distais e por um fino epitélio nos alvéolos. Este por sua vez é constituído pelos pneumócitos do tipo I de cerca de $0,05 \mu\text{m}$ de espessura e por pneumócitos tipo II, produtoras do surfactante pulmonar (Figura 2) (KOUSSOROPLIS; VANBEVER, 2014).

Figura 2 - Epitélio pulmonar em diferentes regiões do trato respiratório.



Adaptado de KOUSSOROPLIS; VANBEVER (2014).

Mesmo considerando uma via vantajosa para a administração, para que ocorra o efeito terapêutico, o medicamento em questão deve ter algumas características específicas. A administração pela via pulmonar exige que o medicamento tenha uma performance parecida ao O₂, para que faça o mesmo trajeto no trato respiratório e alcance os alvéolos pulmonares para posterior absorção. Assim, para um fármaco ser liberado nas vias aéreas ele deve se apresentar como um aerossol (com a exceção dos gases medicinais). Em farmácia, um aerossol é definido como um sistema bifásico constituído por partículas sólidas ou gotículas líquidas dispersas no ar ou numa fase gasosa, as quais possuem um tamanho suficientemente pequeno para lhe proporcionar uma estabilidade considerável, como numa suspensão (TAYLOR, 2016). A eficácia de um aerossol terapêutico depende da sua capacidade de penetração e deposição no trato respiratório. A deposição do aerossol no trato respiratório depende, por sua vez, das propriedades físico-químicas do fármaco, da formulação do aerossol e seus excipientes, do dispositivo de liberação utilizado para a administração pulmonar e das características pessoais do paciente, como seu padrão de respiração, anatomia e estado de saúde dos pulmões (LABIRIS; DOLOVICH, 2003). A propriedade física mais importante de um aerossol para inalação é o seu tamanho, geralmente expresso pelo diâmetro aerodinâmico (d_{aer}), ou seja, o diâmetro físico de uma esfera de densidade unitária que apresenta a mesma velocidade de sedimentação que a partícula em questão. A deposição pulmonar dos aerossóis farmacêuticos ocorre principalmente por três mecanismos: impacto inercial, sedimentação gravitacional e movimento browniano. Partículas com tamanho superior a 10 μm sofrem impacto inercial e se depositam na boca e na orofaringe, sendo deglutidas sem alcançar os alvéolos pulmonares. Partículas entre 5 a 10 μm depositam-se por sedimentação gravitacional na zona de transição entre o trato respiratório superior e inferior e partículas com diâmetro menor que 5 μm são as que efetivamente chegam aos alvéolos, permitindo a absorção do ingrediente ativo para a circulação sanguínea. Para a sedimentação gravitacional ideal, é necessária uma inspiração lenta, com uma pausa de 10 segundos para a expiração. A difusão browniana acontece com as partículas de tamanho inferior a 1 μm , e consiste em um movimento aleatório das partículas com poucas chances de deposição nas paredes do trato respiratório. Assim, cerca de 80% das partículas com tamanho inferior a 1 μm são exaladas, sendo ineficazes terapeuticamente (AGUIAR, 2017; NEWMAN, 2017; KOUSSOROPLIS; VANBEVER, 2014).

Além do tamanho das partículas, vários outros fatores podem afetar a eficácia dos aerossóis farmacêuticos. A liberação pulmonar de medicamentos é relativamente complexa, em decorrência dos mecanismos de defesa contra partículas inaladas. Assim, as principais barreiras do trato respiratório podem ser classificadas como mecânicas, químicas ou imunológicas e de comportamento, como consta de forma resumida no Quadro 3. Dentre as barreiras mecânicas, a depuração mucociliar é uma das mais importantes. O muco é produzido pelas células caliciformes e glândulas submucosas e protege a mucosa frente à desidratação. Apresenta uma característica viscoelástica, sendo constituído de 95% de água, 2% de mucina, e de sais, proteínas e lipídios. O muco é transportado pelos batimentos coordenados dos cílios das células ciliadas em direção a orofaringe, levando consigo partículas estranhas que são misturadas com a saliva e engolidas. As barreiras químicas envolvem a ação enzimática de proteases e outras enzimas, que podem hidrolisar e inativar fármacos peptídicos, enquanto as imunológicas incluem a ação de macrófagos alveolares, que podem fagocitar as partículas. As barreiras comportamentais envolvem a adesão do paciente ao tratamento e também a técnica correta de inalação com o dispositivo de administração pulmonar (KOUSSOROPLIS; VANBEVER, 2014; NEWMAN, 2017).

Quadro 3 - Barreiras da administração pulmonar que afetam a eficácia terapêutica.

Barreira Mecânica	<ul style="list-style-type: none"> • Perdas por impacto de partículas e gotículas dos aerossóis na boca e nariz. • As perdas por impacto nas vias aéreas superiores restringem a distribuição nas regiões periféricas dos pulmões. • Estados patológicos que conduzem à hipersecreção de muco e estreitamento e bloqueio das vias respiratórias. • Remoção do medicamento pelo mecanismo de depuração mucociliar.
Barreira Química	<ul style="list-style-type: none"> • Degradação de fármacos por enzimas proteolíticas. • Efeitos de outras substância, por exemplo, surfactante pulmonar.
Barreira imunológica	<ul style="list-style-type: none"> • Captura de partículas pelos macrófagos alveolares
Barreira comportamental	<ul style="list-style-type: none"> • Não adesão ao regime de tratamento. • Técnica de inalação inadequada.

FONTE: NEWMAN (2017).

O desenvolvimento de formulações com fármacos peptídeos para administração pulmonar requer algumas considerações. São conhecidos dois possíveis mecanismos para fármacos peptídicos atravessarem o epitélio pulmonar: o transporte paracelular ou a transcitose. Os peptídeos que não apresentam receptores específicos nas células epiteliais do pulmão são transportados pelos mecanismos de transporte paracelular ou pinocitose inespecífica. Considerando também o tamanho das moléculas, labilidade, e outras características dos peptídeos já mencionadas, o uso de excipientes para promover uma maior absorção na mucosa, proteger estes compostos da ação enzimática e da captura pelos macrófagos alveolares constituem estratégias empregadas no desenvolvimento de medicamentos para administração pulmonar (LIANG *et al.*, 2020).

Atualmente, para a administração pulmonar de aerossóis terapêuticos de inalação, existem três tipos de dispositivos: os inaladores pressurizados com dispositivo dosador, inaladores de pó seco e nebulizadores. Um aspecto relevante na administração de peptídeos terapêuticos é a preservação da integridade biológica e estrutural da molécula durante a formulação, armazenamento e aerossolização. Assim, peptídeos terapêuticos são entregues aos pulmões usando preferencialmente os inaladores de pó seco. O medicamento deve atingir os receptores-alvo em quantidade adequada para ter o efeito terapêutico necessário. Os dispositivos de inalação geram partículas com tamanho micrométrico, tanto para tratamento local quanto sistêmico. Partículas com um tamanho de partícula entre 3 μm e 10 μm são utilizadas para tratamentos locais, enquanto as partículas com tamanho entre 1 e 3 μm são utilizadas quando o tratamento sistêmico é requerido (KOUSSOROPLIS; VANBEVER, 2014). No Brasil, os procedimentos aplicáveis à condução do desempenho *in vitro* de medicamentos inalatórios orais e aerossóis nasais são dados pela Instrução Normativa nº. 33 de 15 de abril de 2019, sendo estes usados para estudos comparativos de equivalência farmacêutica, nos termos da RDC nº. 278 de 16 de abril de 2019. Os ensaios requeridos para este fim incluem: (i) aspecto do medicamento, (ii) carga e recarga, (iii) conteúdo de um acionamento sobre o conteúdo total do dispositivo, (iv) conteúdo entregue para nebulização e (v) distribuição do tamanho aerodinâmico de partículas por impactação em cascata (BRASIL, 2019).

Tendo em vista todas as características elencadas sobre a via de administração pulmonar, suas vantagens e particularidades, assim como as informações sobre os biofármacos peptídeos e suas aplicações, esse trabalho tem

como objetivo principal fazer uma análise dos peptídeos de administração pulmonar já comercializados ou protegidos por patentes. Considerando este mercado uma oportunidade para novas patentes e desenvolvimento de novas tecnologias para a indústria farmacêutica e pesquisadores no mundo todo, o principal objetivo é trazer evidências seguras e de alto impacto, que poderão servir como base para o desenvolvimento de novos produtos contendo peptídeos, destinados à administração pulmonar.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

Realizar uma revisão sistemática sobre os medicamentos peptídeos de administração pulmonar presentes no mercado farmacêutico em diferentes países, assim como sobre as novas formulações que se encontram protegidas por patentes.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar e descrever quais são os medicamentos contendo peptídeos de administração pulmonar que já estão no mercado farmacêutico e que estão sob proteção patentária.
- Relacionar as classes terapêuticas dos fármacos peptídicos encontrados no mercado farmacêuticos que estão sob proteção patentária, suas propriedades farmacológicas e os benefícios da administração pulmonar destes compostos em relação às outras vias de administração
- Identificar as tecnologias usadas nos medicamentos para administração pulmonar de peptídeos terapêuticos, incluindo tipo de dispositivo para administração, características físico-químicas das partículas dos aerossóis, emprego de excipientes.
- Identificar o estado dos avanços das pesquisas na liberação pulmonar de peptídeos, assim como as possíveis lacunas tecnológicas ainda não exploradas no desenvolvimento destes medicamento.

3. METODOLOGIA

3.1 PRODUTOS COMERCIALIZADOS

Para a análise dos medicamentos contendo fármacos peptídicos disponibilizados no mercado farmacêutico, destinados à administração pela via pulmonar, foi realizada uma revisão sistemática usando o Portal de Periódicos Capes. As palavras chaves utilizadas foram “pulmonary delivery” e “marketed peptides”, intercaladas com o operador booleano AND. Filtros foram adicionados para refinar a busca, limitando os resultados em artigos científicos, na língua inglesa, publicados nos últimos 10 anos. Após, os artigos científicos encontrados foram selecionados com auxílio do Software Rayyan – *Intelligent Systematic Review*, usando as palavras-chaves “pulmonary delivery”, “lung delivery”, “peptide”, “patent” e “marketed” como critério de inclusão. Posteriormente, os resultados foram analisados mediante a leitura do título e resumo. Foram incluídos na revisão apenas os artigos científicos que abordavam a administração pulmonar de peptídeos que já estão sendo comercializados.

3.2 PATENTES

A busca pelas patentes foi realizada na base de patentes informatizada The Lens (Cambria, Austrália), usando a palavra-chave “pulmonary delivery”. Filtros foram aplicados para refinar a busca, selecionando as jurisdições com maior número de patentes - Estados Unidos, Austrália, *World Intellectual Property Organization* (WIPO) e *European patents* - depositadas e/ou concedidas nos últimos 10 anos. Após, as patentes foram selecionadas com auxílio do Software Rayyan – *Intelligent Systematic Review*, usando as palavras-chaves “peptides”, “peptide”, “pulmonary delivery” e “inhalable” como critérios de inclusão. Os resultados foram então analisados mediante a leitura do título e resumo. Foram incluídos na revisão somente as patentes que abordavam a administração pulmonar de fármacos peptídicos.

A busca pelas patentes de jurisdição no Brasil foi realizada usando a base de patentes informatizada The Lens (Cambria, Austrália) e do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI, Brasil). Para a busca na base The Lens foi usada a palavra-chave “pulmonary delivery”, incluindo apenas a jurisdição do Brasil. Para a

busca no INPI, as palavras-chaves utilizadas foram “pulmonar” e “peptídeo”, selecionado o campo contendo “todas as palavras”, nos títulos e resumos. Após esse procedimento, as patentes selecionadas nas duas bases de dados foram submetidas à filtros de formatação condicional em uma planilha de Microsoft Excel v.16.0 (Microsoft Corporation, EUA), contemplando as publicações dos últimos 10 anos. Mediante a posterior leitura do título e resumo, as patentes que não contemplaram o tema proposto foram excluídas.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 ADMINISTRAÇÃO PULMONAR DE PEPTÍDEOS

A administração pulmonar de peptídeos é uma alternativa não invasiva amplamente utilizada para o tratamento de diferentes enfermidades. Por serem inativados no ambiente hostil do trato gastrointestinal, fármacos peptídicos são normalmente administrados por vias invasivas, como a intravenosa, subcutânea e intramuscular. A administração pulmonar é uma via não invasiva, que abrange inúmeras possibilidades e tem comprovado sua eficácia e segurança para a administração local e absorção sistêmica de peptídeos (ANDRADE *et al.*, 2011; SHARMA *et al.*, 2011).

A cada ano mais conhecimento é adquirido através de pesquisas na área, o que tem resultado em inúmeros avanços tecnológicos voltados à liberação pulmonar de moléculas de alta massa molecular, seja na formulação farmacêutica, pela utilização de carreadores que proporcionam maior estabilidade para os compostos ativos, no emprego de promotores de absorção, ou na utilização de dispositivos de liberação e espaçadores que proporcionam maior eficiência da administração. Pelos benefícios que têm demonstrado para os pacientes, as inovações para a administração pulmonar de peptídeos têm ganhado cada vez mais espaço no mercado farmacêutico (ANDRADE *et al.*, 2011).

Muitos estudos envolvendo a administração de peptídeos para a administração pulmonar estão em fase pré-clínica ou de ensaio clínico, para posterior aprovação pelos órgãos regulatórios. O foco desta revisão sistemática abrange as formulações já comercializadas ou com submissão patentária, mas considerando o atual cenário do mercado farmacêutico, o processo de seleção e inclusão dos estudos levou a uma necessidade de discussão sobre os peptídeos cujas formulações para uso pulmonar ainda estão em desenvolvimento.

Tendo isso em vista, um dos peptídeos que mais estão em evidência visando a administração pulmonar é a calcitonina, um hormônio endógeno aprovado para o tratamento da osteoporose, comercializado em formas farmacêuticas injetáveis (Calcimar™, Miacalcin™). Por ser um peptídeo de 32 aminoácidos, é considerado de massa molecular reduzida, quando comparado à insulina. Dessa forma, a calcitonina se torna mais suscetível às ações enzimáticas

das peptidases pulmonares (BAGINSKI *et al.*, 2012). Porém, a administração pulmonar se mostrou mais eficiente que a administração intranasal, uma vez que proporcionou maior biodisponibilidade, com menor variabilidade e menor ocorrência de efeitos adversos (ANDRADE *et al.*, 2011).

Formulações para inalação contendo peptídeos endógenos, como a glutatona e ocitocina, têm sido avaliadas em estudos clínicos, visando o tratamento da fibrose cística e da hemorragia pós-parto, respectivamente. Igualmente, a administração pulmonar do peptídeo intestinal vasoativo tem sido avaliada visando o tratamento da asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e hipertensão pulmonar. Outros peptídeos, como peptídeo tirosina-tirosina (PYY), o ácido arginilglicilaspártico (RGD) e peptídeos inibidores da renina têm sido avaliados em estudos pré-clínicos, com a finalidade de tratar a obesidade, o vasorelaxamento pulmonar e a hipertonia, respectivamente (MORALES *et al.*, 2017). O peptídeo PYY é um peptídeo secretado pelas células endócrinas L no intestino, e sua liberação e ação no receptor Y2 causa a supressão do apetite. A hipótese dos pesquisadores é de que a administração pulmonar do peptídeo PYY em indivíduos obesos aumente a saciedade e ajude no tratamento da enfermidade. A formulação testada consistiu em um pó para inalação constituído de uma mistura do peptídeo PYY(3-36) e dextrana (70:30), obtido pela técnica de *spray-drying*. Estudos farmacocinéticos realizados após administração da formulação por inalação em ratos mostrou que a exposição plasmática foi similar àquela produzida pela administração subcutânea e intraperitoneal do peptídeo, administradas numa dose duas vezes maior (KUEHL *et al.*, 2016).

O peptídeo semelhante a glucagon 1 (do inglês *Glucagon-like peptide-1*, GLP-1) é um hormônio incretina secretado pelas células intestinais L, com uma potente ação insulínica e glucagonostática dependente de glicose. Exerce efeitos tróficos nas células B pancreáticas, melhorando a saciedade, inibindo a secreção gastrointestinal e a motilidade, que em conjunto levam à redução dos níveis plasmáticos de glicose. Todas essas características fazem com que o GLP-1 possua um perfil único, servindo como agente antidiabético, principalmente porque ele minimiza riscos de hipoglicemia grave. Análogos do peptídeo humano GLP-1 encontram-se disponíveis comercialmente na forma de injeção subcutânea. No entanto, por ser um peptídeo muito instável, novas estratégias para sua

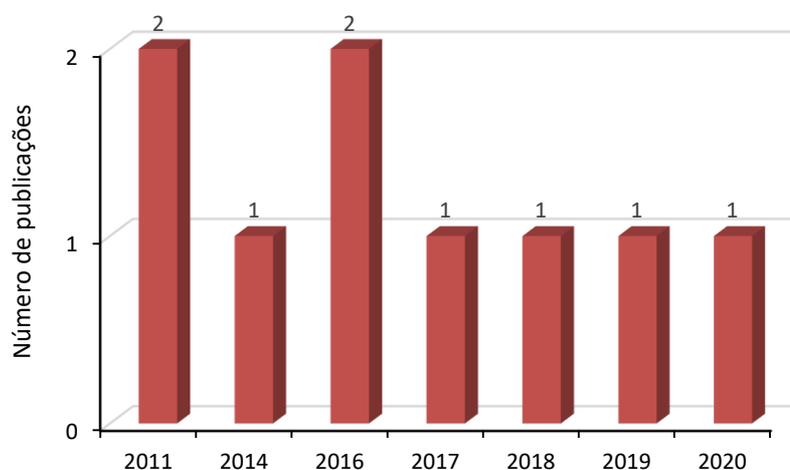
administração têm sido propostas visando à extensão da duração de ação. O MKC253 é uma formulação em que o GLP-1 foi adsorvido a micropartículas, empregando a tecnologia Technosphere™ (MannKind Corporation, EUA). Estudos farmacocinéticos e a avaliação da relação farmacocinética-farmacodinâmica entre o GLP-1 para inalação e a insulina foram realizados em indivíduos saudáveis e em pacientes diabéticos. A formulação para inalação mostrou produzir níveis plasmáticos de GLP-1 comparáveis ao da administração parenteral e suficientes para induzir a secreção de insulina, resultando na atenuação das incursões glicêmicas em indivíduos com diabetes tipo II (MARINO et al., 2010).

Considerando que o foco deste trabalho é analisar formulações que encontram-se disponíveis no mercado ou que encontram-se protegidas por patentes, um aprofundamento maior será dado nesta parte. Para compilar as informações necessárias para esta revisão sistemática, a busca de artigos científicos foi realizada no Portal de Periódicos Capes, por abranger um grande número de revistas científicas, permitindo assim uma maior amplitude de resultados sobre os produtos já comercializados. Para a busca de patentes foram acessados o banco de patentes The Lens e do INPI. O banco de patentes The Lens, inicialmente denominado Patent Lens, é uma plataforma de busca com mais de 127 milhões de patentes cadastradas em diferentes países, disponibilizada pela Cambia, uma organização não governamental australiana. O banco de patentes do INPI foi acessado para garantir a inclusão de patentes nacionais neste estudo, tendo assim resultados completos e satisfatórios.

4.2 PRODUTOS COMERCIALIZADOS

Para o levantamento dos medicamentos contendo fármacos peptídicos para administração pulmonar, uma busca avançada no Portal da CAPES foi realizada com as palavras chaves descritas no item 3.1. Foram encontrados 135 resultados na busca. Após a utilização dos filtros, 99 artigos científicos foram pré-selecionados e posteriormente submetidos aos critérios de inclusão e exclusão, conforme descrito na metodologia. Ao final da análise, apenas 9 artigos foram incluídos no estudo. A figura 3 mostra a distribuição dos artigos selecionados por ano num período de 10 anos.

Figura 3 - Distribuição dos artigos científicos selecionados no Portal da CAPES por ano de publicação.



FONTE: Autor, 2021.

Na análise dos resultados foi constatado que a maior parte dos autores relatam a administração pulmonar de fármacos peptídicos para o tratamento da diabetes tipo I e II. De acordo com a 9ª Edição do Atlas da Federação Internacional de Diabetes (IDF, do inglês *International Diabetes Federation*), o diabetes é uma das mais crescentes emergências de saúde global do século 21. O número estimado de pacientes diabéticos em 2019 foi de 463 milhões de pessoas e projeções indicam que este número será de 578 milhões em 2030 e de 700 milhões em 2045 (IDF, 2019). A diabetes mellitus é uma doença endócrina e metabólica causada pela falta de secreção de insulina no organismo, o que leva a distúrbios causados pela hiperglicemia (ZAYKOV; MAYER; MARCHI, 2016). Atualmente, o tratamento mais eficaz para a diabetes ainda é a reposição de insulina. O método mais comum de administração deste peptídeo é a injeção subcutânea, porém, a administração pulmonar tem mostrado ser promissora, e medicamentos para inalação contendo insulina têm sido aprovados para uso por órgãos regulatórios (XIA *et al.*, 2019).

A primeira insulina para inalação foi aprovada pelo FDA em 2005. O EXUBERA®, desenvolvido pela Nektar, que licenciou o medicamento para comercialização pela Pfizer Inc., consistia em blisters contendo 1 ou 3 mg de insulina humana, produzida pela tecnologia do DNA recombinante, na forma de um pó fino para inalação. Para administração, o blister era inserido no inalador e o

paciente devia pressionar o sistema e acionar um botão para perfurá-lo (MACK, 2007; CAVAIOLA; EDELMAN, 2014). O pó contendo insulina para inalação era então disperso em uma câmara para permitir que o paciente inalasse o pó aerossolizado (Figura 4). No entanto, a produção e uso deste medicamento foram descontinuados em 2007 devido ao alto custo do dispositivo, aspectos de segurança, problemas na formulação, dispensação das doses em miligramas ao invés de unidades internacionais, dificuldade de uso, baixa portabilidade, e, por consequência, baixa aderência do uso do medicamento pelo paciente (MITRAGOTRI *et al.*, 2014; MORALES *et al.*, 2017). A retirada da Exubera® do mercado resultou em uma desconfiança em relação à liberação pulmonar de macromoléculas. Porém, em 2014, uma nova insulina para inalação foi desenvolvida pela MannKind, denominada Afrezza®. Por ter superado algumas das desvantagens que levaram ao fracasso do Exubera®, o interesse no desenvolvimento de medicamentos inaláveis de fármacos peptídicos foi novamente retomado (BAGINSKI *et al.*, 2012).

Figura 4 - Modo de administração da insulina usando o dispositivo para inalação EXUBERA® (Pfizer Inc.).

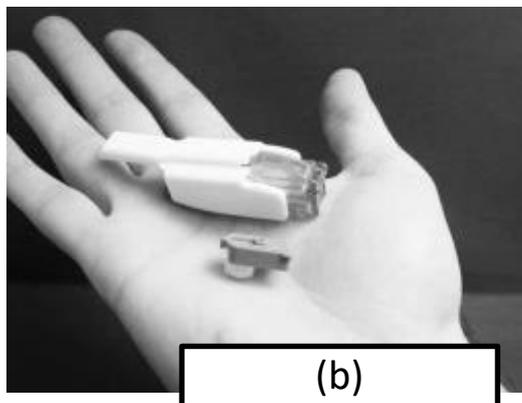
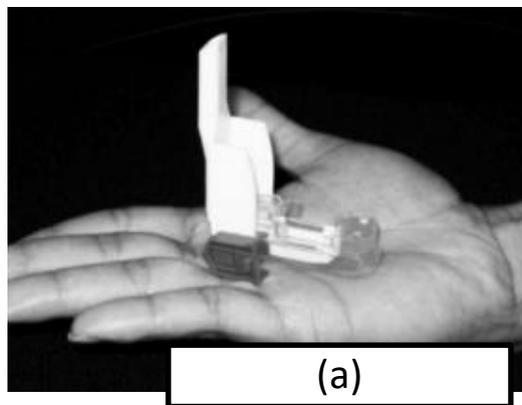


FONTE: Mack (2007).

Afrezza® é a única insulina de ação ultrarrápida disponível no mercado. Sua farmacocinética e farmacodinâmica proporcionam uma ação mais rápida do que os outros três análogos da insulina de ação rápida que estão atualmente no mercado: a insulina aspártica, glusina e lispro. O Afrezza® emprega uma combinação da tecnologia Technosphere™ para a obtenção de um pó inalável e do

uso de um pequeno inalador portátil, o qual é carregado com cartuchos contendo 4, 8 ou 12 UI de insulina (Figura 5). A tecnologia Technosphere™, desenvolvida pela Mannkind Biopharmaceuticals, consiste no uso da fumaril dicetopiperazina (FDKP) como carreador, que captura e estabiliza peptídeos, na forma de pequenas partículas. O FDKP se autoagrega pela formação de ligações de hidrogênio em condições levemente ácidas, levando à formação de microesferas com diâmetro médio de 2-3 μm . No processo de precipitação, o carreador captura e microencapsula o peptídeo que está presente em solução. O precipitado é então liofilizado, tornando-se um pó leve, aceitável para a administração pulmonar. Nos pulmões, o FDKP se dissolve no ambiente de pH neutro, permitindo a rápida e eficiente absorção do peptídeo para a circulação sistêmica. As moléculas do carreador (FDKP) não são metabolizadas, mas são excretadas como sais de amônio na urina (LEE; KIM; PARK, 2018).

Figura 5 – Dispositivo para inalação do medicamento Afrezza®: (a) aberto com cartucho, (b) fechado pronto para inalação.



4.3 PATENTES

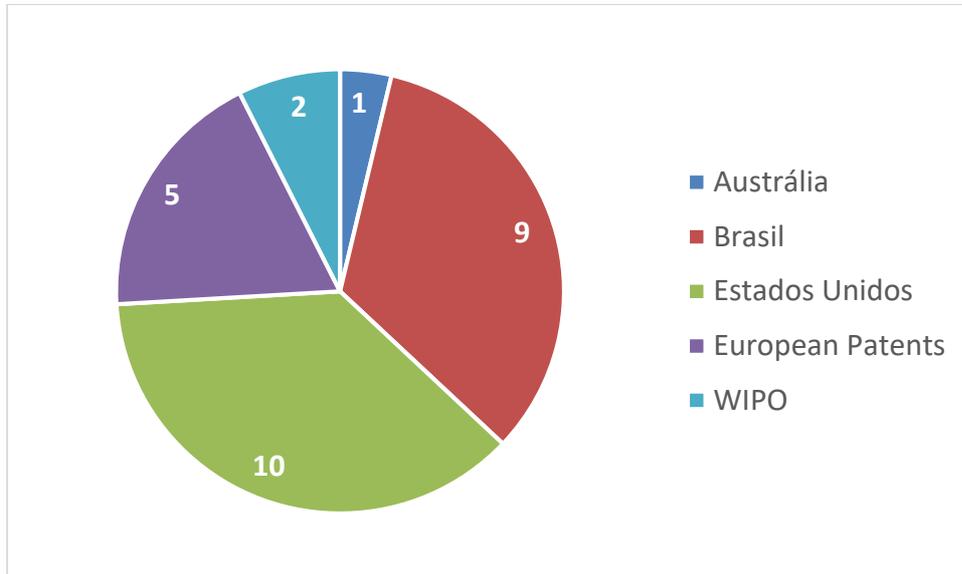
No levantamento realizado na base de dados informatizada The Lens empregando a palavra-chave “pulmonary delivery”, foram encontradas 25.334 submissões de patentes internacionais. Após aplicação dos filtros descritos no item 3.2, foram pré-selecionadas 15.806 patentes internacionais, contemplando as jurisdições com mais publicações, ou seja, Estados Unidos, WIPO, Austrália e *European Patents*. Com auxílio do software Rayyan e usando as palavras-chaves “peptides”, “peptide”, “pulmonary delivery” e “inhalable” como critérios de inclusão, excluindo todas patentes fora do tema proposto, e também suas respectivas duplicatas, foram selecionadas 71 invenções. Após a leitura integral, apenas 18 patentes internacionais foram incluídas no estudo.

No banco de patentes do INPI, empregando as palavras-chaves “pulmonar” e “peptídeo”, foram encontradas 28 patentes. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão descritos em 3.2., os resultados limitaram-se a 16 patentes. Diante a leitura integral, foi incluída apenas 1 patente nacional, enquanto 27 foram excluídas. Na base de dados informatizada The Lens foram encontradas 11 patentes de jurisdição no Brasil, das quais 8 foram incluídas no estudo. Portanto, no geral, foram inclusas 9 patentes de jurisdição no Brasil no estudo.

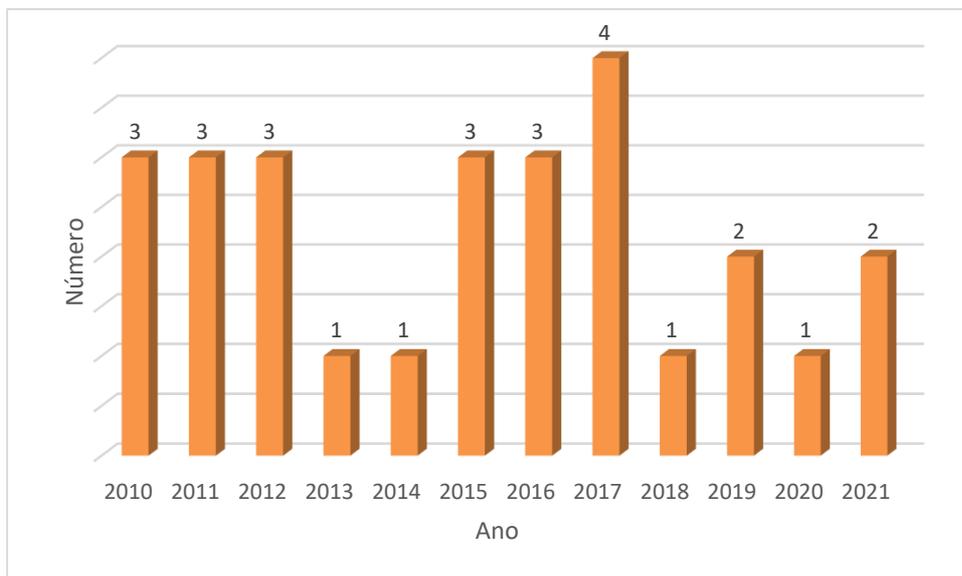
As patentes serão analisadas em conjunto neste estudo. Dessa forma, foram selecionadas, em sua totalidade, 27 patentes. A maior parte destas patentes pertencem a jurisdição dos Estados Unidos. As patentes selecionadas não demonstraram um crescimento anual, com uma média de 3 patentes concedidas/submetidas por ano. A distribuição das patentes por jurisdição e por ano está ilustrado na Figura 6.

Figura 6 – (a) Distribuição das patentes selecionadas por jurisdição e (b) por ano de publicação.

(a)



(b)



FONTE: Autor, 2021.

Um resumo com uma breve descrição das patentes elencadas neste estudo é demonstrado no Quadro 4. Analisando os resultados obtidos, foi observado que a maior parte das patentes selecionadas tratam sobre os peptídeos insulina e análogos do peptídeo semelhantes ao glucagon 1 (GLP-1). Ou seja, pode-se confirmar que a maioria das invenções selecionadas trazem formulações terapêuticas de administração pulmonar para tratamento da diabetes mellitus I e II.

O diabético tipo I tem uma capacidade reduzida ou incapacidade absoluta de produzir insulina devida à destruição das células beta pancreáticas. O tratamento consiste em reposição de insulina por meio de injeções diárias ou uma bomba de insulina. Mais comum que o diabetes tipo I, é o diabetes tipo II, que é caracterizado pela resistência à insulina e função cada vez mais prejudicada das células beta pancreáticas. Ou seja, os diabéticos tipo II ainda podem produzir a insulina, mas também podem necessitar de terapia de reposição da mesma (SULNER, STEINER, WOODS, 2012).

Das 9 patentes que foram concedidas e que apresentam jurisdição no Brasil, mais de 5 tratam de insulina na sua invenção (BEDFORD et al., 2012; BUECHE et al., 2016; DING et al., 2017; GRANT; MENKIN; STOWELL, 2014; SMUTNEY et al., 2015). Dentre elas, 2 propõem formulações para inalação com dicetopiperazina, o qual é empregada com estratégia para carrear o peptídeo na forma de partículas inaláveis (BEDFORD et al., 2012; GRANT; MENKIN; STOWELL, 2014). A fumaril dicetopiperazina (bis-3,6-(N-fumaril-4-aminobutil)-2,5-diceto-dicetopiperazina; FDKP) é o carreador que mais tem sido citado para veiculação de peptídeos para inalação, provavelmente devido a sua solubilidade dependente do pH que permite a administração na forma de micropartículas que prontamente se dissolvem nos fluídos dos pulmões (GRANT; STOWELL; MENKIN, 2017). Ainda de jurisdição no Brasil, uma das patentes trata do sistema de liberação pulmonar de fármacos desenvolvido pela MannKind Corporation, constituído de um dispositivo para inalação e seus cartuchos, que podem conter a formulação de peptídeos como a insulina e o glucagon, e de carreadores como a dicetopiperazina. Tal sistema de liberação pulmonar, que compreende o Afrezza®, permite alternar a dose administrada, e é capaz de entregar o peptídeo efetivamente aos pulmões (SMUTNEY et al., 2015).

A dicetopiperazina também é citada como carreador de peptídeos para administração pulmonar em outras invenções, duas das quais consistem no peptídeo terapêutico insulina, enquanto outra abrange o GLP-1 (SULNER; STEINER; WOODS, 2012; STEINER; WOODS; SULNER., 2013; RICHARDSON, 2015). A encapsulação de peptídeos usando a dicetopiperazina pode ser utilizada para melhorar a distribuição pulmonar das partículas, assim como para remover os íons metálicos e impurezas da formulação. A remoção do zinco da insulina

normalmente produz uma insulina instável, com meia-vida curta. A purificação para remover o zinco, a estabilização e a maior liberação de insulina foram demonstradas em uma das patentes selecionadas. As formulações de insulina acopladas em fumaril dicetopiperazina (FDKP) foram consideradas estáveis, com um prazo de validade aceitável. A medição dos níveis de zinco, posteriormente, demonstrou que a impureza foi amplamente removida durante o processo de encapsulação, produzindo insulina monomérica em uma formulação para inalação mais estável (SULNER, STEINER, WOODS, 2012).

Uma invenção de jurisdição no Brasil que, por sua vez, também consiste em uma preparação de partículas de dicetopiperazina contendo insulina, descreve a obtenção de um pó seco para inalação através da técnica de secagem por *spray-drying*. Os autores comparam as vantagens da formulação desenvolvida com a formulação obtida por liofilização, e constatam que a técnica de *spray-drying* utilizada proporcionou uma melhora aerodinâmica nas partículas para administração pulmonar (BEDFORD, 2012). Outras formulações de insulina para inalação também foram encontradas nos resultados. Uma delas propõe uma formulação líquida isotônica tamponada e estabilizada física e quimicamente com sais e zinco, mas sem a adição de conservantes e surfactantes (BUECHE *et al.*, 2019). Em outra inovação proposta, as partículas de insulina micronizadas são obtidas por meio da sua solubilização em meio ácido, seguido da sua titulação com uma solução tampão até a obtenção de precipitados de insulina de tamanho micrométrico e elevada pureza para administração por inalação. Na mesma patente, diferentes soluções ácidas são propostas, além de métodos para micronizar a insulina glargina, um análogo da insulina humana de longa duração, e a insulina aspártica, um análogo da insulina de ação rápida. Nos estudos foram utilizadas a insulina glargina comercialmente disponível (LANTUS™), a qual foi lavada e liofilizada, e a insulina aspártica NovoLog™, a qual passou por um processo de ultrafiltração antes do uso. As preparações de insulina descritas foram preparadas através de moagem a jato (DING *et al.*, 2017).

Muitos dos processos descritos nas patentes selecionadas citam a liofilização como método de secagem para obtenção de pós secos. No entanto, Martyn (2010) descreve o processo de *spray-freeze-drying* para obtenção de micropartículas com propriedades adequadas para liberação pulmonar. As

micropartículas são obtidas a partir da secagem de uma solução contendo um polímero formador de matriz e o agente terapêutico, em que o polímero é um polissacarídeo com massa molecular maior de 500 Kda, como o ácido hialurônico. O processo de *spray-freeze-drying* resulta em micropartículas mais leves do que as partículas obtidas por outras técnicas de secagem, com adequada porosidade e maior capacidade de se depositar nos alvéolos, permitindo, assim, a absorção do peptídeo para a circulação sistêmica. Além disso, os polímeros utilizados para a produção das micropartículas de insulina têm propriedades de liberação controlada, sendo mais benéficos para a administração pulmonar do que os carreadores convencionais, como a lactose e outros tipos de açúcares de baixa massa molecular (MARTYN, 2010).

Kuo e colaboradores descrevem formulações de aerossóis compreendendo derivados de insulina com ponto isoelétrico de 6 – 8 e um excipiente farmacêutico aceitável, incluindo um agente precipitante. Os autores descrevem também a obtenção da solução contendo o derivado de insulina com ponto isoelétrico de 6 – 8, um excipiente aceitável e um tampão para obtenção de uma solução de pH 3 a 6. Neste caso, o derivado de insulina precipitaria após deposição nos pulmões, com a alteração do pH, resultando numa redução dos níveis plasmáticos de glicose por um período de até 6 horas. Tal formulação pode tomar a forma de, por exemplo, suspensões líquidas ou pós secos formados a partir de tais suspensões, contendo o derivado de insulina em sua forma precipitada. A invenção contempla também a obtenção de pós inaláveis com diâmetro aerodinâmico mássico menor que 10 μm , contendo a insulina glargina, zinco, leucina e trealose (KUO; ELDON; YUAN, 2010; 2012).

Quadro 4 - Descrição das patentes selecionadas envolvendo a administração de peptídeos por via pulmonar.

Peptídeo	Descrição da invenção	Aplicação clínica	Referência
Insulina	Desenvolvimento de micropartículas obtidas por <i>spray-freeze-drying</i> de uma solução ou suspensão compreendendo um polímero formador de matriz solúvel em água, com massa molecular superior a 500 kDa, e um agente terapêutico. O ácido hialurônico, ou seu sal aninorgânico, é um polímero particularmente preferido.	Diabetes mellitus I e II	MARTYN, 2010.
Peptídeo (vários)	A invenção fornece uma nova plataforma de obtenção de pós secos para inalação contendo um agente terapêutico aprisionado em nanopartículas.	Não foi descrita	TSUIMIN <i>et al.</i> , 2010.
Polipeptídeos*	Trata de composições para uso pulmonar. Descreve métodos de administração pulmonar direta de polipeptídeos e as composições adequadas para direcionar a administração pulmonar.	Tratamento e diagnóstico de doenças pulmonares como DPOC e asma.	BASRAN; BREWIS; SPARKS, 2010.
Insulina	Formulação de aerosol com um derivado de insulina que possui um ponto isoelétrico entre 6 - 8, e um excipiente, incluindo um agente precipitante.	Diabetes mellitus I e II	KUO; ELTON; YUAN, 2010.
Peptídeo semelhante ao Glucagon (GLP-1)*	A presente invenção divulga formulações de pó seco compreendendo partículas de dicetopiperazina (DKP) em combinação com o peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-I) para administração pulmonar.	Diabetes, câncer, obesidade	LEONE-BAY <i>et al.</i> , 2011.
Peptídeo que modulam produção de plaquetas	Composições farmacêuticas com peptídeos que podem servir para aumentar produção de plaquetas e de seus precursores.	Desordens de trombocitopenia.	MIN; SITNEY; HARTLEY, 2011.
Insulina	Descreve formulação para administração pulmonar de agentes ativos, utilizando aminoácidos acilados ou sulfonados como carreadores das partículas, facilitando a distribuição pulmonar do ativo e proporcionando uma maior biodisponibilidade.	Diabetes mellitus I e II	MILSTEIN; SMART; SARUBBI, 2012.
Insulina	Descreve formulações isoelétricas para liberação sustentada por administração pulmonar. As formulações incluem derivados da insulina, com a insulina glargina, e um precipitante, como um cátion divalente. As formulações são soluções, que precipitam ao atingir os alvéolos pulmonares.	Diabetes mellitus I e II	KUO; ELTON, 2012.

Peptídeos que modulam a atividade do fator de crescimento do nervo	Propõe formulações de um peptídeo para administração pulmonar, que incluem de 0,1 a 0,25 mg do peptídeo por mL de solução, contendo um tampão e um açúcar simples para a manutenção da estabilidade e regulação da pressão osmótica. A formulação para administração por nebulizadores pode também conter surfactante, enquanto as formulações para dispositivo de inalação dosimetrado e de pó seco devem conter propelente e um carreador como a lactose, respectivamente.	Dor crônica	BOONE; WILD, 2012.
Insulina	Propõe uma formulação com insulina e dicetopiperazina, e métodos para purificar e estabilizar o peptídeo para posterior administração pulmonar.	Diabetes mellitus tipo I e II.	SULNER; STEINER; WOODS, 2012.
Insulina*	Refere-se a métodos para secagem, particularmente secagem por pulverização de partículas de dicetopiperazina-insulina (DKP-insulina). Os pós secos da invenção têm utilidade como formulações farmacêuticas para distribuição pulmonar. Compara os métodos de secagem <i>spray-drying</i> e <i>liofilização</i> .	Diabetes tipo I e II	BEDFORD <i>et al.</i> , 2012.
Insulina	Métodos para purificar e transportar peptídeos e proteínas utilizando dicetopiperazina.	Diabetes mellitus I e II	STEINER; WOODS; SULNER, 2013.
Peptídeos agonistas do receptor de eritropoietina (EPO-R)	Composições farmacêuticas com o peptídeo descrito são propostas.	Insuficiência ou defeitos na produção de células vermelhas.	HOLMES <i>et al.</i> , 2014.
Insulina, calcitonina, ocitocina, GLP-1, entre outros*	Micropartículas de dicetopiperazina com alta capacidade de adsorver um fármaco ou agente ativo para tratamento de doenças ou distúrbios por administração pulmonar. São formadas usando a fumaril dicetopiperazina e podem incluir grandes doses de fármacos para liberação pulmonar.	Diabetes tipo I e II	GRANT; MENKIN; STOWELL, 2014.
Insulina, calcitonina, peptídeo YY e GLP-1*	Descreve dispositivos para inalação de pó seco para administração pulmonar de fármacos. Tal sistema de liberação pulmonar, que compreende o Afrezza®.	Tratamento sistêmico de doenças como diabetes tipo I e II, osteoporose	SMUTNEY <i>et al.</i> , 2015.
GLP-1 e exenatide (análogo de GLP-1)	Composição de peptídeo GLP-1 e dicetopiperazina, método para desenvolvê-la, com objetivo de redução dos efeitos colaterais da administração do fármaco. O pó seco para inalação foi obtido pela precipitação em nitrogênio líquido seguido de liofilização.	Diabetes mellitus II	RICHARDSON, 2015.

Esteroisômeros de peptídeos modificados, conjugados com um polímero biocompatível	Formulação e métodos para obter nanopartículas poliméricas do peptídeo citado.	Angiogênese, condições patológicas do olho, câncer, metástase, diabetes, Alzheimer e Parkinson.	GONZALEZ, 2015.
Composto de fórmula I obtido por fermentação de um microrganismo da espécie <i>Streptomyces</i> *	Descreve uma composição de micropartículas inaláveis contendo um composto de fórmula I e um lipídeo biodegradável em que a proporção de droga (composto da fórmula I):lipídios é de 1:15 - 1:25. Descreve o método para entrega pulmonar de micropartículas que podem ser administradas por inalação ou por instilação intratraqueal.	Tuberculose pulmonar	CHIMOTE <i>et al.</i> , 2016.
Inibidores peptídicos da interação entre proteína de ligação de extremidades 3 (EB3) e receptor de inositol 1,4,5-trisfosfato tipo 3 (IP3R3)*	A Invenção inclui composições que poderiam ser administradas por inalação com o uso de pós secos ou de propelentes.	Lesão pulmonar aguda, asma, anafilaxia, angiodema, síndromes de permeabilidade vascular sistêmica e congestão nasal	KOMAROVA <i>et al.</i> , 2016.
Insulina*	Formulações líquidas de insulina que contêm insulina física e quimicamente estabilizada, mas não contêm conservantes, estabilizantes e surfactantes. Formulações para administração injetável e pulmonar.	Diabetes tipo I e II	BUECHE <i>et al.</i> , 2016.
Peptídeo modificado de partículas de glucano (pcGPs)	Métodos para preparar e usar as partículas desenvolvidas na invenção. Partículas para serem utilizadas como veículos de administração pulmonar.	Doenças causadas pela inflamação de tecidos.	CZECH <i>et al.</i> , 2016.
Vários. Insulina, glucagon, leuprolide, peptídeos opioides, entre outros.	Formulações e métodos para produção de microestruturas porosas para inalação, que apresentam uma dispersibilidade melhorada.	Diferentes enfermidades.	TARARA <i>et al.</i> , 2017.
Insulina*	Descreve um método de preparação de uma insulina para inalação. Consiste em dissolver a insulina em uma solução ácida e titular a solução de insulina com uma solução tampão para formar uma suspensão compreendendo partículas de insulina micronizadas e estáveis.	Diabetes tipo I e II	DING <i>et al.</i> , 2017.

Insulina	Descreve uma formulação para inalação com alta pureza de insulina. As partículas de insulina apresentam tamanho micrométrico, pureza não é menor que 96%, e impurezas relatadas não são maiores que 2%.	Diabetes mellitus tipo I e II.	DING <i>et al.</i> , 2019.
Peptídeo modificado de caveolina-1 (Cav-1)	Descreve a metodologia de preparo de formulações contendo peptídeos modificados de Cav-1, que podem ser entregues por administração pulmonar e outras vias de administração.	Fibrose cística e inflamações pulmonares.	CHRISTENSEN; KOLENG, 2020.
Peptídeos (vários)	Consiste em um método para preparo de partículas estáveis em tamanho micrônicos ou submicrônicos, através de congelamento de um filme fino, e posterior inalação.	Diferentes enfermidades.	JOHNSTON; ENGSTROM; WILLIAMS, 2021.
Peptídeo KL4	Formulação de peptídeo catiônico KL4 PEGlado preparado a partir de técnicas de secagem <i>spray drying</i> e <i>spray freeze drying</i> .	Fibrose cística ou doenças inflamatórias do pulmão.	LAM, K. W. <i>et al.</i> , 2021

*Patentes selecionadas de jurisdição no Brasil. Patentes organizadas de forma cronológica crescente. FONTE: Autor, 2021.

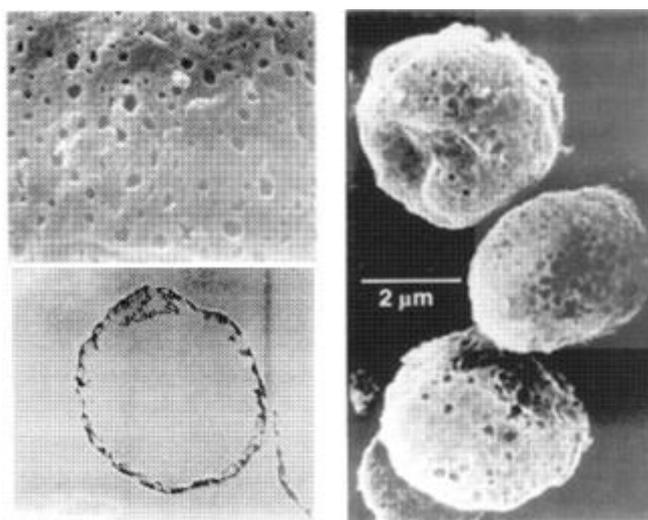
Apesar de a insulina compreender grande parte dos resultados, a obtenção de composições contendo outros peptídeos para inalação foi verificada. Em uma das patentes, os inventores descobriram que peptídeos derivados do domínio de interação com EB3 de receptor de inositol 1,4,5-trisfosfato (IP3) tipo 3 (IP3R3), reduzem a interação entre Proteína de Ligação de Extremidades 3 (EB3) e IP3R3, o que mitiga a reação de permeabilidade endotelial aumentada associada com alterações da forma celular. Isso pode ser aplicado para o tratamento de lesões pulmonares, asma, anafilaxia, entre outras doenças pulmonares. Desta forma, é proposta uma formulação para inalação, que pode consistir em uma suspensão, solução ou emulsão, administrada como pó seco ou em forma de aerosol usando um propelente, tal como diclorodifluorometano ou triclorofluorometano (KOMAROVA *et al.* 2016).

Com o objetivo de auxiliar no tratamento de indivíduos com diabetes mellitus tipo II, em que a secreção do hormônio peptídico endógeno GLP-1 é prejudicada, e também em aumentar a saciedade de indivíduos obesos, uma invenção propõe uma formulação otimizada de GLP-1 para administração pulmonar. Outro aspecto abordado é a superação das limitações quanto ao uso do GLP-1, o qual que possui uma meia-vida relativamente curta. Este aspecto foi melhorado com o desenvolvimento com micropartículas inaláveis com o FDKP (LEONE-BAY *et al.* 2011). Em outra patente é citado que a associação do GLP-1 ao FKDP tem como objetivo prevenir ou reduzir os efeitos adversos causados pela terapia com o GLP-1, tais como a sudorese profusa, náuseas e vômitos. O método proposto compreende em disponibilizar o GLP-1 à circulação sistêmica através da administração pulmonar, utilizando um sistema de liberação de fármaco em pó seco (RICHARDSON, 2015).

Uma patente traz métodos para a produção de microestruturas porosas para inalação, as quais apresentam uma dispersibilidade melhorada pela presença de poros. A utilização de altas concentrações de fluorocarbonos (FC) ou perfluorocarbonos (PFC) na formulação, após o processo de secagem por *spray-drying*, levou à obtenção de partículas com numerosos poros. Imagens por microscopia eletrônica de varredura demonstram os aspectos característicos das microestruturas formadas (Figura 6). O autor propõe a incorporação de diferentes peptídeos terapêuticos nas microestruturas, como GLP-1, insulina, neuropeptídeos,

entre outros (TARARA *et al.*, 2017). Em outra patente, a obtenção de micropartículas estáveis através do congelamento da formulação em um fino filme, é proposta, podendo incorporar diferentes peptídeos terapêuticos, sendo uma opção de tratamento de diferente enfermidades (JOHNSTON; ENGSTROM; WILLIAMS, 2021).

Figura 7 – Imagens de microscopia eletrônica de varredura mostrando micropartículas porosas.



FONTE: TARARA *et al.*, 2017.

Além da diabetes tipo I e II, a administração pulmonar foi verificada para o tratamento de outras enfermidades nas patentes selecionadas. Dentre estas, o tratamento da dor crônica por composições inaláveis é descrito. Os tratamentos que estão no mercado para esta condição não são eficientes para todos os pacientes, uma vez que os medicamentos disponíveis causam severos efeitos colaterais e podem produzir tolerância no organismo. Estudos demonstram que fatores neurotróficos, como o fator de crescimento do nervo (NGF), são importantes para a transmissão e fisiologia patológica da dor. Em humanos, NGF está presente em altas concentrações no fluido sinovial de pacientes com artrite reumatoide. Além disso, também foi demonstrado em estudos que o antagonismo da função de NGF impede alodinia e a dor de inflamação crônica e neuropática. Tendo isso em vista, peptídeos que modulam a atividade do fator de crescimento do nervo foram propostos em uma formulação para administração pulmonar (BOONE; WILD, 2012).

A trombocitopenia é a falta de plaquetas no sangue, e uma das patentes selecionadas descreve a síntese de peptídeos com a habilidade de estimular a produção de plaquetas, assim como de seus precursores (os megacariócitos), após inalação (MIN; SITNEY; HARTLEY, 2011). Ainda, pacientes com defeitos na produção de células sanguíneas podem ter a opção de tratamento via administração pulmonar de peptídeos agonistas do receptor de eritropoietina (EPO-R). A eritropoietina (EPO) é um hormônio que estimula a divisão mitótica e diferenciação dos eritrócitos. Durante a diferenciação induzida pela EPO, a síntese de globina, grupamento heme e ferritina são estimuladas. Todo esse processo faz com que a hemoglobina, o eritrócito já maduro, consiga se funcionalizar e estar ativa para suprir a demanda de oxigênio do corpo humano. A patente selecionada no estudo propõe a síntese de peptídeos que mimetizam a atividade da EPO, maturando as células sanguíneas e impedindo a hipóxia (HOLMES *et al.*, 2014).

Nos tecidos tumorais, o intenso processo de angiogênese leva ao crescimento de novos vasos sanguíneos a partir de outros que já existentes. Analisando as patentes selecionadas neste estudo, foi observado que muitas invenções estavam relacionadas ao tratamento do câncer, tendo como alvo a inibição da angiogênese anormal nos tumores. Uma destas invenções propôs a síntese de peptídeos estereoisômeros modificados conjugados com um polímero biocompatível, e posteriormente a aplicação deste em formulações de nanopartículas poliméricas para inalação (GONZALEZ, 2015).

Algumas das invenções selecionadas foram formuladas para o tratamento local pela via pulmonar. Doenças que atingem os pulmões como fibrose cística, asma, edemas, entre outras, são as aplicações clínicas contempladas por essas patentes. Peptídeos modificados de caveolina (Cav-1) foram patenteados para tratamento da lesão pulmonar, uma vez que essa molécula tem interações que podem ser utilizadas para inibir a apoptose de células do pulmão lesionado, assim trata a fibrose pulmonar e lesão pulmonar aguda. O inventor da patente afirma que as formulações podem ser aerossolizadas usando qualquer dispositivo adequado, incluindo nebulizadores a jato de ar, ultrassônicos, inaladores dosimetrados, dispositivos para aerossolubilização de líquidos por passagem forçada através de um jato ou bucal (exemplificando, AERX® dispositivos de entrega de drogas por Aradigm de Hayward, Califórnia), e também podem ser formulados como pó seco,

com a administração por dispositivo inalador de pó seco (CHRISTENSEN; KOLENG, 2020).

O uso de ácido nucleicos para manipular a expressão genética, como por exemplo, a utilização de RNA mensageiro (RNAm) para obtenção de proteínas terapêuticas *in vivo*, é uma estratégia que vem sendo estudada para o tratamento de diferentes doenças. A utilização da técnica de transcrição de RNAm iniciou na década de 90, porém com dificuldade relacionada à instabilidade da molécula, riscos de imunogenicidade, e ineficiência de administração, essa técnica não era amplamente utilizada. Porém, os avanços tecnológicos e biotecnológicos promoveram um uso seguro da técnica, proporcionando muitas possibilidades para o desenvolvimento de novos fármacos. Para o tratamento da fibrose cística, utilizando a técnica de transcrição de RNAm, uma das invenções selecionadas propõe uma formulação de RNAm, com a utilização do peptídeo KL4 peguilado como carreador, preparado a partir de técnicas de secagem *spray-drying* e liofilização, para obtenção de pó seco para inalação. Os inventores ainda ressaltam que nenhuma formulação de pó seco de RNAm para gerar proteínas terapêuticas foi relatada até o desenvolvimento da patente em questão, por conta da instabilidade do RNAm durante o processo de secagem, uma vez que é uma molécula frágil, e que a necessidade de prover uma entrega efetiva motivou a criação da formulação (LAM *et al.*, 2021). Peptídeos modificados de partículas de glucano foram descritos e utilizados como carreadores de RNA terapêutico para administração pulmonar. As partículas dos peptídeos sintetizados se mostraram eficientes na entrega do RNA para as células fagocitárias *in vivo*, podendo ser utilizadas em casos de obesidade, artrite reumatoide, inflamações teciduais e outras efermidades (CZECH *et al.*, 2016).

Apesar do grande potencial que a via pulmonar representa para administração de fármacos peptídicos, os dados apresentados neste estudo mostraram que o número de produtos comercializados e patentes ainda é pequeno. Sabendo do potencial terapêutico dos peptídeos e as vantagens da via de administração pulmonar, este trabalho trouxe evidências claras da existência de um grande potencial de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos contendo estes compostos, visando a liberação nos pulmões, principalmente quando a ação sistêmica é desejada. Algumas das dificuldades relacionadas ao desenvolvimento

de medicamentos para esta via de administração incluem o alto custo das pesquisas, a necessidade de validação do uso da via pulmonar por meio de estudos pré-clínicos e clínicos, e a regulamentação dos critérios para a avaliação do desempenho e da qualidade de medicamentos inalatórios, o qual é relativamente recente no Brasil. Entretanto, a liberação pulmonar de fármacos peptídicos constitui uma importante linha de pesquisa para o desenvolvimento de medicamentos inovadores, seguros e eficazes, e que possibilitam ainda a melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

5. CONCLUSÕES

Após a análise dos resultados obtidos nesta revisão sistemática conclui-se que a maior parte das patentes selecionadas descrevem o uso da insulina, análogos da insulina ou do glucagon para inalação, aos quais são peptídeos utilizados para o tratamento da diabetes mellitus tipo I e II. Estes peptídeos têm sido os mais estudados para administração pulmonar, tendo sido comprovado a sua segurança e eficácia, o que influencia no desenvolvimento de novos medicamentos. Isto justifica a razão pelo qual apenas um medicamento, o Afrezza® (Pfizer), encontra-se disponível no mercado farmacêutico para a administração de um fármaco peptídico por inalação.

A maioria das patentes abrangeu diferentes estratégias para a administração pulmonar de peptídeos, tais como o emprego de carreadores, a obtenção de pós para inalação por liofilização, spray-drying ou spray-freeze-drying, a obtenção de nanopartículas e micropartículas porosas, ou o uso de formulações líquidas com peptídeo estabilizado para administração por meio de dispositivos dosimetrados pressurizados.

Nas patentes selecionadas, outras aplicações clínicas foram citadas, como trombocitopenia, doenças auto-imunes, câncer, doenças relacionadas aos fatores de coagulação sanguíneos, inflamação, dor crônica, entre outras. Muitas destas patentes relatam a síntese e obtenção de novos peptídeos, mas abrem a possibilidade de administração dos mesmos por inalação.

Por outro lado, poucas patentes de jurisdição no Brasil foram encontradas, das quais apenas uma é decorrente de pesquisas realizadas no país. Isto indica ainda o pouco interesse dos pesquisadores brasileiros em proteger suas inovações, o que poderia ser revertido pela maior interação entre a indústria farmacêutica e a academia e a redução dos custos e do tempo para análise e concessão das mesmas pelo INPI. No entanto, de modo geral, esta análise mostrou o grande campo de exploração e desenvolvimento para peptídeos, uma vez que a biotecnologia e a tecnologia farmacêutica atualmente proporcionam muitas possibilidades de síntese e de inovação tecnológica por meio de técnicas e estratégias que antes eram inimagináveis.

REFERÊNCIAS

AGARWAL, V. *et al.* Protein and peptide drug delivery: by noninvasive technology. **Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences**, [S. l.], v. 8, n. 6, p. 470-476, Dec., 2017.

AGU, R. U. *et al.* The lung as a route for systemic delivery of therapeutic proteins and peptides. **Respiratory Research**, [S. l.], v. 2, n. 4, p. 198-209, Apr., 2001.

AGUIAR, R. Terapêutica inalatória: Técnicas de inalação e dispositivos inalatórios. **Revista Portuguesa de Imunoalergologia**, Lisboa, v. 25, n. 1, p. 9-16, Mar., 2017.

ANDRADE, F. *et al.* Nanocarriers for pulmonary administration of peptides and therapeutic proteins. **Nanomedicine**, London, v. 6, n. 1, p. 123-141, 2011.

ANTOSOVA, Z. *et al.* Therapeutic application of peptides and proteins: parenteral forever? **Trends in Biotechnology**, [S.l.], v. 27, n. 11, p. 628-634, Sep., 2009.

BAGINSKI, L. *et al.* *In vitro* and *in vivo* characterisation of PEG-lipid-based micellar complexes of salmon calcitonin for pulmonary delivery. **Pharmaceutical Research**, [S.l.], v.29, n. 6, p. 1425-1434, Feb., 2012.

BASRAN, A.; BREWIS N. D.; SPARKS C. **Composição, uso de uma composição, dispositivo nebulizador, Inalador ou intranasal, processos para produzir uma composição farmacêutica e uma composição polipeptídica, e, uso de um tampão fisiologicamente aceitável.** Depositante: Glaxo Group Limited. PI 0819932-9 A2. Depósito: 11 Dec. 2008. Concessão: 11 Jun. 2010.

BEDFORD, W. B. R. **Método para melhorar as propriedades farmacêuticas de micropartículas compreendendo dicetopiperazina e um agente ativo.** Depositante: MannKind Corporation. US 776605 P. Depósito: 22 Feb. 2007. Concessão: 12 Sept. 2012.

BLACK, S. M. *et al.* **Nitration shielding peptides and methods of use thereof.** Depositante: Georgia Regents University. US 2015/0080288 A 1. Depósito: 15 Sep. 2014. Concessão: 19 Mar. 2015.

BOONE, T. C., WILD, K. D. **Peptides that modulate nerve growth factor (NGF) activity, their compositions and use.** Depositante: Amgen Inc., EP 1 545 581 B1. Depósito: 19 Sept. 2003. Concessão: 24 Oct. 2012.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Instrução Normativa no. 33 de 16 de abril de 2019. Dispõe sobre os ensaios de desempenho *in vitro* de medicamentos nasais e inalatórios orais nos termos da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC 278, de 16 de abril de 2019, relativo aos ensaios para comprovação de equivalência terapêutica destes medicamentos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, de 17 de abril de 2019. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3178137/IN_33_2019_.pdf/bf52c1a2-aa89-4b94-9001-98c457777e93

- BROWN, L. R. *et al.* **Pulmonary delivery of spherical insulin microparticles.** Depositante: Baxter Healthcare S.A. US 2008/0026068 A1. Depósito: 17 Ap. 2007. Concessão: 31 Jan. 2008.
- BRUNO B. J.; MILLER G. D.; LIM S. C. *et al.* Basics and recent advances in peptide and protein drug delivery. **Therapeutic Delivery**, [S. l.], v. 4, n. 11, p. 1443-1467, Nov., 2013.
- BUECHE, B. *et al.* **Formulação De Insulina, Dose De Unidade, E, Método De Tratar Um Indivíduo Com Diabetes Mellitus.** Depositante: Dance BioPharm, Inc. US 2019/0160153 A1. Depósito: 23 Oct. 2018. Concessão: 30 May, 2019.
- CAVAIOLA, T. S.; EDELMAN, S. Inhaled Insulin: A Breath of Fresh Air? A Review of Inhaled Insulin. **Clinical Therapeutics**, [S. l.], v. 36, n. 8., p. 1275-1289, Jun., 2014.
- CHANG, J.H. *et al.* **Endostatin peptides and use thereof.** Depositante: The Board of Trustees of The University of Illinois. WO/2013/158617 A1. Depósito: 16 Apr. 2013. Concessão: 24 Oct. 2013.
- CHIMOTE, G. C. *et al.* **Formulação de micropartículas para administração de medicamentos pulmonares de molécula anti-infecciosas para tratamento de doenças infecciosas.** Depositante: Pramal Enterprises Limited. BR 112013002641-3 A2. Depósito: 4 Aug. 2011. Concessão: 7 Jun. 2016.
- CHRISTENSEN, D., KOLENG, J. J. **Modified peptide fragments of cav-1 protein and the use thereof in the treatment of fibrosis.** Depositante: Lung Therapeutics, INC. WO 2020/055812 A1. Depósito: 10 Sep. 2019. Concessão: 19 Mar. 2020.
- CZECH, M. P. *et al.* **Peptide-and amine-modified glucan particles for delivery of therapeutic cargoes.** Depositante: University of Massachusetts. US 2016/0184449 A1. Depósito: 28 Feb. 2014. Concessão: 20 Jun. 2016.
- DING, J. *et al.* **High-purity inhalable particles of insulin and insulin analogues, and high-efficiency methods of manufacturing the same.** Depositante: Amphastar Pharmaceuticals, Inc. US 2019/03886514 A1. Depósito: 28 Aug. 2019. Concessão: 26 Dec. 2019.
- DING, J. *et al.* **Insulina micronizada, análogos de insulina micronizada, e Métodos Para a sua produção.** Depositante: Amphastar Pharmaceuticals, Inc. BR 112017000175-6 A2. Depósito: 8 Jul. 2015. Concessão: 21 Oct. 2017.
- DRUCKER D. J. *et al.* Advances in oral peptide therapeutics. **Nature Reviews Drug Discovery**, [S. l.], v. 19, p. 277-289, Apr., 2020.
- EWING, W. R. *et al.* **Human Glucagon-like-peptide-1 modulators and their use in the treatment of diabetes and related conditions.** Depositante: Bristol-Myers Squibb Company. EP 1 773 877 B1. Depósito: 30 Jun. 2005. Concessão: 17 Mar. 2010.
- FELLNER, R. C. *et al.* Inhaled protein/peptide-based therapies for respiratory disease. **Molecular and Cellular Pediatrics**, [S. l.], v.3, n.16, p.1-5, Apr., 2016.

FISCHER, B. *et al.* **Lyophilisate containing a cyclic peptide of formula X1-gqretpegaeakpwy-x2**. Depositante: Apeptico Forsching Und Entwicklung GmbH. US 10,711,041 B2. Depósito: 18 Apr. 2014. Concessão: 14 Jul. 2020.

GONZALEZ, L. I. **Stereoisomer peptides, their polymer conjugates, their encapsulation into nanoparticles, and uses thereof for the treatment of diseases caused by abnormal angiogenesis**. Depositante: GONZALEZ, L. I. US 2015/0050351 A1. Depósito: 23 Oct. 2014. Concessão: 19 Feb. 2015.

GRANT, M.; STOWELL, G. W.; MENKIN, P. **Composição, método de sintetização de micropartículas de fumaril dicetopiperazina, método de entrega de insulina para um paciente com necessidade do mesmo e micropartícula de dicetopiperazina**. Depositante: Mannkind Corporation. BR 112013032469-4 A2. Depósito: 18 Jun. 2012. Concessão: 21 Feb. 2017.

HAGGAG Y. A.; DONIA A. A.; OSMAN M. A; EL-GIZAWY S. A. *et al.* Peptides as Drug Candidates: Limitations and Recent Development Perspectives. **Biomedical Journal of Scientific & Technical Research**, [S.l.], v. 8, n. 4, p. 6659-6662, Sep., 2018.

HERRING, C. *et al.* **Fusions and Conjugates of Insulinotropic Agents**. Depositante: Glaxo Group Limited. US 2013/01892.55 A1. Depósito: 17 Jan. 2013. Concessão: 25 Jul. 2013.

HOLMES, C. P. *et al.* **Peptides that Bind to the Erythropoietin Receptor**. Depositante: Affymax, Inc. US 8,7729,030 B2. Depósito: 12 Nov. 2010. Concessão: 20 May 2014.

HUANG, Y. Y.; WANG, C. H. *et al.* Pulmonary delivery of insulin by liposomal carriers. **Journal of Controlled Release**, [S.l.], v. 113, n. 1, p. 9-14, Mar., 2006.

IBRAHEEM, D.; ELAISSARI, A.; FESSI, H. *et al.* Administration strategies for proteins and peptides. **International Journal of Pharmaceutics**, [S.l.], v. 477, n. 1-2, p. 578-589, Oct., 2014.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas**, Brussels, 9ª edição, 2019. Disponível em: <https://www.diabetesatlas.org>.

JOHNSTON, K. P., ENGSTROM J., WILLIAMS, R. O. **Formation of stable submicron peptide or protein particles by thin film freezing**. Depositante: Board of Regents, University of Texas System. US 10,898,437 B2. Depósito: 13 May 2019. Concessão: 26 Jan. 2021.

KESSIK-BRODACKA, M. *et al.* Progress in biopharmaceutical development. **Biotechnology and Applied Biochemistry**, [S.l.], v. 65, n. 3, p. 306-322, May, 2018.

KOMAROVA, Y. A. *et al.* **Composições de peptídeo isolado e usos das referidas composições**. Depositante: The Board of Trustees of the University of Illinois. BR 112013032108-3 A2. Depósito: 13 Jun. 2012. Concessão: 22 Nov. 2016.

KOUSSOROPLIS, S.; VANBEVER, R. *et al.* Peptides and Proteins: Pulmonary Absorption. In: SWARBRICK, J. (ed.). **Encyclopedia of Pharmaceutical Science and Technology**. New York: Taylor & Francis, 2014. p. 37-41.

KUEHL, P. J. *et al.* Inhaled PYY(3–36) dry-powder formulation for appetite suppression. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, [S.l.], v. 42, n.1, p. 150 - 156, May, 2016.

KUEHL, P.J. *et al.* Biologic omparison of inhaled insulin formulations: Exubera™ and novel spray-dried engineered particles of dextran-10. **An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists**, [S.l.], v.15, n.1, p. 1545-1550, Aug., 2014.

KUO, M. C., ELDON M. A., YUAN Y. **Insulin derivative formulations for pulmonary delivery**. Depositante: Novartis. US 2010/0055049. Depósito: 27 Jul. 2007. Concessão: 4 Mar. 2010.

KUO, M.C., ELDON M. A. **Aerosolizable formulation comprising insulin for pulmonary delivery**. Depositante: Novartis AG. EP 2 076 242 B1. Depósito: 8 Jul. 2009. Concessão: 26 Dec. 2012.

LABIRIS N. R.; DOLOVICH, M. B. *et al.* Pulmonary drug delivery. Part I: Physiological factors affecting therapeutic effectiveness of aerolized medications. **British Journal of Clinical Pharmacology**, [S.l.], v. 56, n. 6, p. 588-599, Dec., 2003.

LAM, K. W. *et al.* **Pegylated synthetic K14 peptide, compositions and methods thereof**. Depositante: The University of Jong Kong. WO 2021/004524 A1. Depósito: 10 Jul. 2020. Concessão: 12 Jan. 2021.

LAU L. J.; DUNN K. M. *et al.* Therapeutic peptides: Historical perspectives, current development trends, and future directions. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, [S.l.], v. 26, n. 10, p. 2700-2707, Jun., 2018.

LEE, H.-G.; KIM, D. W.; PARK, C. W. Dry powder inhaler for pulmonary drug delivery: human respiratory system, approved products and therapeutic equivalence guideline. **Journal of Pharmaceutical Investigation**, [S.l.], v. 48, p. 603-616, Oct., 2018.

LEONE-BAY A. *et al.* **Formulações farmacêuticas contendo peptídeo glucagon do tipo 1 (glp-1)**. Depositante: Mannkind Corporation. PI 0709964-9 A2. Depósito: 16 Apr. 2007. Concessão: 2 Aug. 2011.

LIANG *et al.* Pulmonary delivery of biological drugs. **Pharmaceutics**, [S.l.], v. 12, n. 11, p. 1-28, Oct., 2020.

LIANG, W. *et al.* Pulmonary Delivery of Biological Drugs. **Pharmaceutics**, [S.l.], v. 12, n.11, p.1025, Oct., 2020.

MACK, J. S. Pfizer dumps Exubera. **Nature Biotechnology**, [S.l.], v. 25, n. 12, p.1331–1332, Dec., 2007.

MARINO, M. T. *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled GLP-1 (MKC253): Proof-of-concept studies in healthy normal volunteers and in patients with type 2 diabetes. **Clinical and Pharmacology & Therapeutics**. [S.l.], v. 88, n. 2, p. 243 – 250, Aug., 2010.

MARTYN, G. P. **Therapeutic compositions for pulmonary delivery**. Depositante: **Quadrant Drug Delivery Limited Nottingham**. EP 1 259 228 B1. Depósito: 27 Feb. 2001. Concessão: 6 Jan. 2010.

MICHÃO, F. P. *et al.* **Avaliação do conhecimento sobre o uso de inaladores dosimetrados entre profissionais de saúde de um hospital pediátrico**. 2008. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Programa de Pós-graduação da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 79p. 2008.

MILSTEIN, S. J., SMART, J. E., SARUBBI, D. J. **Pulmonary delivery of active agents**. Depositante: Emisphere Technologies, Inc. EP 1 100 522 B1. Depósito: 23 May 2001. Concessão: 7 Dec. 2012.

MIN, H., SITNEY, K. C., HARTLEY C. **Peptides and related compounds having thrombopoietic activity**. Depositante: Amgen Inc. US 2011/0229472 A1. Depósito: 22 Dec. 2010. Concessão: 22 Sep. 2011.

MITRAGOTRI, S.; BURKE, P.; LANGER, R. Overcoming the challenges in administering biopharmaceuticals: formulation and delivery strategies. **Nature Reviews Drug Discovery**, [S.l.], v. 13, n. 9, p. 655-672, Sept., 2014.

MORALES, J. O. *et al.* Challenges and Future Prospects for the Delivery of Biologics: Oral Mucosal, Pulmonary, and Transdermal Routes. **The AAPS Journal**, [S.l.], v. 19, n. 3, p. 652-668, May, 2017.

MUCHÃO F. P.; SILVA FILHO L. V. R. R. *et al.* Avanços na inaloterapia em pediatria. **Jornal da Pediatria**, Porto Alegre, v. 86, n. 5, p. 367-376, Oct., 2010.

NEUMILLER J. J., CAMPBELL R. K., WOOD L. D. A Review of Inhaled Technosphere Insulin. **Annals of Pharmacotherapy**. [S.l.], v. 44, n. 7-8, p. 1231 – 1239, Jun., 2010.

NEWMAN S. *et al.* Drug delivery to the lungs: challenges and opportunities. **Therapeutic Delivery**, [S.l.], v. 8, n. 8, p. 647-661, Jul., 2017.

PATTON, J. S.; FISHBURN, S. C.; WEERS, J. G. The Lungs as a Portal of Entry for Systemic Drug Delivery. **Proceedings of the American Thoracic Society**, [S.l.], v. 1, n. 4, p. 338 – 344, Sep., 2004.

RAFFERTY, J. *et al.* Peptide therapeutics and the pharmaceutical industry: barriers encountered translating from laboratory to patients. **Current Medicinal Chemistry**, [S.l.], v. 23, n. 37, p. 4231-4259, Sep., 2016.

RAI, V. K., *et al.* Novel drug delivery system: an immense hope for diabetics. **Drug Delivery**, [S.l.], v. 23, n. 7, p. 2371-2390, Dec., 2014.

REVETS, H. *et al.* **Peptides capable of binding to serum albumin and compounds, constructs and polypeptides comprising the same.** Depositante: Ablynx NV. W O 2011/095545 A1. Depósito: 5 Feb. 2010. Concessão: 11 Aug. 2011.

RIBEIRO, J. D. *et al.* Aerossóis e espaçadores na crise aguda de asma: evolução e hora de mudar a rotina. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, v. 81, n. 4, p. 274-276, Ago., 2005.

RICHARDSON, P. **An Inhalable dry powder formulation comprising GLP-1 for use in the treatment of hyperglycemia and diabetes by pulmonary administration.** Depositante: MannKind Corporation. EP 2 211 842 B1. Depósito: 24 Oct. 2008. Concessão: 12 Aug. 2015.

ROSA, F.R. *et al.* Fibrose cística: uma abordagem clínica e nutricional. **Revista de Nutrição**, Campinas, v.21, n.6, p. 725-737, Nov./Dec., 2008.

SÁ, L. T. M. **Sistemas de liberação de fármacos particulados baseados em poliésteres obtidos por spray drying para a via inalatória.** 2014. 62 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos/Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2014.

SCHENTAG, J. J. *et al.* **Cholesteryl ester vesicles loading peptides, proteins and nucleic acids into chylomicrons and body cells.** Depositante: SCHENTAG, J. J. *et al.* US 2019/0175515 A1. Depósito: 22 Feb. 2019. Concessão: 13 Jun. 2019.

SEMALTY, A. *et al.* Properties and formulation of oral drug delivery systems of protein and peptides. **Indian Journal of Pharmaceutical Science**, [S.l.], v. 69, n. 6, p.741-746, Feb., 2007.

SHARMA, P.K. *et al.* Noninvasive Routes of Proteins and Peptides Drug Delivery. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, [S.l.], v.73, n.4, p. 367-375, Jul., 2011.

SMUTNEY, C. C. *et al.* **Sistema de inalação em pó seco.** Depositante: Mannkind Corporation. PI 0910875-0 A2. Depósito: 23 Mar. 2009. Concessão: 6 Oct. 2015.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. **Bases para a escolha adequada dos dispositivos inalatórios.** Brasília: SBPT, 2011. Disponível em:

http://itarget.com.br/newclients/sbpt.org.br/2011/downloads/arquivos/Revisoes/REVI_SAO_01_DISPOSITIVOS_INALATORIOS.pdf. Acesso em: 5 mar. 2020.

SOO, B. C. *et al.* **Fibromodulin peptide.** Depositante: The Regents of the University of California. US 2016/0304573 A1. Depósito: 28 Jun. 2016. Concessão: 20 Oct. 2016.

SOU, T.; BËRGSTROM C. A. S. Contemporary formulation development for inhaled pharmaceuticals. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, [S. l.], p. 1-21, Sep., 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022354920305001>. Acesso em: 25 nov. 2020.

STEINER S. S., WOODS, R. J., SULNER J. W. **Methods and compositions for delivering peptides**. Depositante: Solomon S. Steiner, Rodney K. Woods, Joseph Sulner. US 2013/0143801 A1. Depósito: 30 Jan. 2013. Concessão: 6 Jun. 2013.

SULNER, J. W., STEINER S. S., WOODS R. J. **Purification and stabilization of peptide and protein pharmaceutical agents**. Depositante: MannKind Corporation. AU 2012201760 B2. Depósito: 26 Mar. 2012.

TARARA, T. E. *et al.* **Pulmonary delivery particles comprising an active agent**. Depositante: Novartis AG. US 9,554,993 B2. Depósito: 5 May 2010. Concessão: 31 Jan. 2017.

TAYLOR, K. M. G. Liberação pulmonar de fármacos. In: In: AULTON, M. E., TAYLOR, KEVIN M. G. (Org.). **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. p. 611-629.

TSUIMIN T. *et al.* **Dry powder microparticles for pulmonary delivery**. Depositante: Taipei Medical University. US 2010/0310660 A1. Depósito: 8 Jun. 2009. Concessão: 9 Dec. 2010.

UCHEGBU, I.; SCHÄTZELEIN, A. Liberação de biofármacos. In: AULTON, M. E., TAYLOR, KEVIN M. G. (Org.). **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. p. 764-776.

WALKER, K. W. *et al.* **Therapeutic peptides**. Depositante: Amgen Inc. US 8,143,380 B2. Depósito: 8 Jul. 2005. Concessão: 27 Mar. 2012.

WELSCHOFF, J.; MATTHEY, M.; WENZEL, D. RGD peptides induce relaxation of pulmonary arteries and airways via α_3 -integrins. **The FASEB Journal**, [S.l.], v. 28, n. 5, p. 2281 – 2292, May, 2014.

XIA, Y. *et al.* Preparation, characterization, and pharmacodynamics of insulin-loaded fumaryl diketopiperazine microparticle dry powder inhalation. **Drug Delivery**, [S.l.], v. 26, n. 1, p. 650-660, Jun., 2019.

ZAYKOV, A.; MAYER, J. P.; MARCHI, R. D. Pursuit of a perfect insulin. **Nature Reviews Drug Discovery**, [S.l.], v. 15, p. 425-439, Jun., 2016.