

Oseltamivir, da ideia ao Tamiflu

Bruno Carneiro e Edgar Castanheira

Departamento de Química, Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa
b.carneiro@campus.fct.unl.pt e e.castanheira@campus.fct.unl.pt

Oseltamivir, from idea to Tamiflu — *Oseltamivir is a pro-drug marketed under the name of Tamiflu and used on the treatment of Influenza A and B. Influenza virus has been responsible for various pandemics through history and it is still a serious concern during winter season. This review describes the development of oseltamivir, from its target identification to commercialization. The results of pharmacokinetics and pharmacodynamics are presented as well the scale-up synthesis. Thus, it is intended to show the role of medicinal chemistry on the drug discovery process using as an example one of the most used drugs on the treatment of Influenza.*

Oseltamivir é um pro-fármaco comercializado sobre o nome Tamiflu e usado no tratamento da Influenza A e B. O vírus tem sido responsável por várias pandemias ao longo da história, constituindo ainda uma preocupação durante o inverno. Este trabalho descreve o percurso da descoberta do oseltamivir, começando na análise do seu alvo até à sua comercialização, apresentando alguns resultados dos testes farmacodinâmicos e farmacocinéticos assim como o trabalho desenvolvido para a preparação do fármaco em grande escala. Assim, pretende-se dar a conhecer o desenvolvimento de um fármaco, sob o ponto de vista da química medicinal, utilizando como exemplo um dos medicamentos mais utilizados no mercado para o tratamento da infeção causada pelo vírus Influenza.

1. Influenza

Influenza é um vírus RNA que provoca uma infeção no trato respiratório [1]. Este vírus é responsável por dezenas de epidemias, três das quais ocorridas no século passado [2]. Uma vez que se trata de uma doença que não escolhe idades, nem classes sociais, muita investigação foi feita de modo a descobrir fármacos que combatam o vírus [3]. A maior dificuldade reside em conseguir acompanhar o grau de adaptação do vírus, que sofre mutações rapidamente, dando origem a estirpes com resistência aos fármacos existentes no mercado [1]. A gripe espanhola, uma pandemia de 1918, causada pela estirpe H1N1 do vírus é considerada a doença mais devastadora da história da humanidade, matou 50 milhões de pessoas e afetou cerca 30% da população mundial [4]. Em Portugal, nos dados documentados em *Estatística do Movimento Fisiológico da População* foram registadas 55.780 mortes em 1918 [5]. No inverno de 2015/2016, em Portugal, foi registado um pico máximo de 59,4 casos por 100.000 habitantes sendo que 91% dos casos eram referentes ao subtipo H1 [6].

2. Identificação do alvo

O vírus Influenza pertence à família *Orthomyxoviridae* e divide-se nos subtipos A, B e C, o último dos quais é inofensivo ao ser humano [7]. O vírus da Influenza A é um vírus com um genoma segmentado, de sentido negativo e cadeia simples. Apresenta oito segmentos de RNA que codificam para 11 genes virais [8]. Este vírus contém três tipos de proteínas na sua superfície, estando duas diretamente envolvidas no ciclo de vida [9]. A glicoproteína hemaglutinina é responsável pela adesão e internalização do vírus na célula hospedeira, ligando-se aos hidratos de carbono das paredes celulares do trato respiratório [10].

Outra proteína à superfície do vírus é a sialidase ou neuraminidase (EC. 3.2.1.18), que cliva grupos de ácido siálico existente em muitos terminais de glicoconjugados [11]. O ácido *N*-acetilneuramínico (Neu5Ac) é um ácido siálico reconhecido pela sialidase e encontra-se no terminal dos glicoconjugados do trato respiratório ligado como uma unidade α de hidrato de carbono (Figura 1A) [9]. Ele atua como um regulador no reconhecimento molecular e celular, como por exemplo, no reconhecimento do vírus Influenza [12]. A sialidase auxilia a movimentação do vírus no trato respiratório e permite a libertação das partículas virais produzidas na célula hospedeira infetada, promovendo assim a sua proliferação [13].

Estudos cristalográficos levaram à elucidação da composição do centro ativo, tendo sido identificados 18 aminoácidos inalterados em diferentes estirpes, oito deles altamente conservados e que interagem diretamente com o Neu5Ac (Figura 1A). Os outros 10 aminoácidos parecem ter uma importância estrutural da cavidade [14]. O estudo mecanístico revelou a existência de um intermediário catiónico do ácido siálico putativo, que sofre um ataque nucleofílico, ficando ligado covalentemente à sialidase (Figura 1B) [15].

3. Otimização do inibidor

Devido à falta de conhecimento inicial sobre a estrutura do centro ativo, as primeiras propostas de inibidores basearam-se no Neu5Ac (Figura 2, A e B) e no seu derivado 2-desoxi- α -Neu5Ac (Figura 2, C) [16]. O Neu5Ac pode apresentar-se sob a forma dos seus anómeros (α e β), apesar de menos comum, existem estirpes mutadas do vírus Influenza que dão origem ao anómero β . O anómero β , devido ao facto de ser termodinamicamente mais estável, pode ainda formar-se por conversão do anómero α [15].

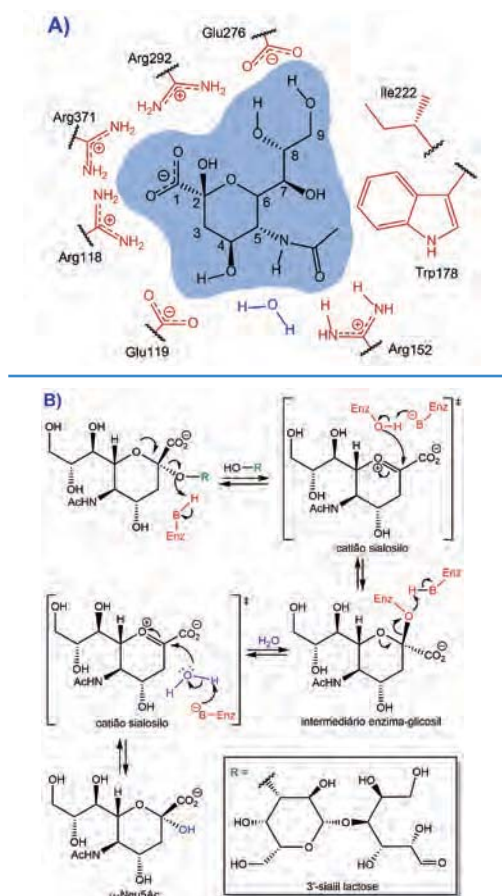


Figura 1 — Centro ativo da sialidase. A) Interações do Neu5Ac no centro ativo da sialidase. A orientação do substrato no centro ativo é promovida pela interação iônica do grupo carboxilato do Neu5Ac com três resíduos de arginina (Arg118, Arg292, Arg371) e pela orientação do grupo acetamida do Neu5Ac para uma bolsa contendo a Arg152, que estabelece uma ponte de hidrogênio entre um N-H terminal da Arg152 e o oxigênio da acetamida e outra ponte de hidrogênio entre uma molécula de água e o N-H do substrato. Foram identificadas ainda interações hidrofóbicas do Trp178 e da Ile222 com o grupo metilo da acetamida do substrato e pontes de hidrogênio entre os grupos hidroxilo C8 e C9 do Neu5Ac com o resíduo Glu276 e uma outra entre o grupo hidroxilo em C4 com o Glu119 [9]. B) Mecanismo enzimático da sialidase com o seu substrato natural, a 3'-sialil lactose [10]. Este mecanismo passa pela formação de intermediários zwitteriônicos (oxônio - catião sialosilo), espécies transientes que são estabilizadas pelo ambiente negativo dentro da região catalítica. Por fim, uma hidratação estereosseletiva dá origem ao α -Neu5Ac [14].

A) $R^1 = \text{COOH}$ $R^2 = \text{OH}$; α -Neu5Ac	$K_i = 5 \times 10^{-3} \text{ M}$	
B) $R^1 = \text{OH}$ $R^2 = \text{COOH}$; β -Neu5Ac		
C) $R^1 = \text{COOH}$ $R^2 = \text{H}$; 2-desoxi- α -Neu5Ac	$K_i = 3 \times 10^{-4} \text{ M}$	
D) $R^1 = \text{CH}_3$ $R^2 = \text{OH}$; Neu5Ac2en	$K_i = 4 \times 10^{-6} \text{ M}$	
E) $R^1 = \text{CF}_3$ $R^2 = \text{OH}$	$K_i = 5 \times 10^{-6} \text{ M}$	
F) $R^1 = \text{CH}_3$ $R^2 = \text{NH}_2$	$K_i = 4 \times 10^{-6} \text{ M}$	
G) $R^1 = \text{CH}_3$ $R^2 = \text{NHC(NH}_2\text{)NH}_2$; zanamivir	$K_i = 1 \times 10^{-9} \text{ M}$	
H) $R = \text{H}$; GS4071	$K_i < 1 \times 10^{-9} \text{ M}$	
I) $R = \text{Et}$; oseltamivir	$K_i = 0,1-7,9 \times 10^{-9} \text{ M}$	

Figura 2 — Estruturas dos compostos descritos [17–22]. Valor da constante de inibição (K_i , concentração necessária para produzir 50% da inibição máxima) para alguns dos inibidores da sialidase do vírus Influenza. $*K_i$ representa o K_i para a mistura anomérica de Neu5Ac; é de esperar um maior efeito de inibição com o aumento da quantidade do anômero α [22].

A substituição do grupo hidroxilo em C2 por um átomo de hidrogênio originou o ácido 2-desoxi- α -D-N-acetilneuramínico (2-desoxi- α -Neu5Ac) (Figura 2, C) [16]. Este composto apresentava uma estrutura semelhante ao substrato, impedia a formação do carbocátion intermediário e não demonstrava indícios de ser rapidamente metabolizado [16]. Esta inibição competitiva apresentou efeitos inibidores, apesar de fracos, da Influenza em animais infectados [16]. A substituição do mesmo grupo hidroxilo, mas desta vez por uma insaturação entre C2 e C3, originou o ácido 2-desoxi-2,3-desidro-D-N-acetilneuramínico (Neu5Ac2en) (Figura 2, D). Este composto apresenta uma inibição micromolar da sialidase e foi usado como modelo para estudos posteriores. Uma das propostas foi a substituição do grupo metilo do Neu5Ac2en por um grupo CF_3 (Figura 2, E) [23]. Esta substituição tinha como objetivo aumentar a afinidade sem aumentar o volume ocupado pelo substrato, contudo não obteve resultados positivos nos testes *in vivo* [23]. Foi referido que a metabolização e excreção deste substrato pode ocorrer antes de o mesmo atingir o alvo [23]. Os resultados da cristalografia de raios X do complexo sialidase/Neu5Ac e do complexo sialidase/Neu5Ac2en permitiram compreender a estrutura do centro ativo, o que consistiu num grande avanço na descoberta do inibidor [24]. Foram realizados estudos computacionais para determinar que substituintes poderiam ser alterados no Neu5Ac2en de modo a aumentar a sua eficácia como inibidor competitivo [25,26]. Foi previsto que a substituição do grupo hidroxilo em C4 por um grupo amina (Figura 2, F) aumentaria a afinidade para com a enzima, devido à substituição de uma ponte de hidrogênio por uma interação iônica entre a amina protonada e o terminal carboxilato da Glu119 [25]. Posteriormente verificou-se que a estrutura do centro ativo permitia o uso de moléculas mais volumosas, o que permitiu testar substituintes mais básicos e volumosos que o grupo amina, aumentando a interação iônica e, em consequência, a capacidade de inibir a sialidase [25].

O ácido 2,4-desoxi-2,3-desidro-4-guanidínio-N-acetilneuramínico (Figura 2, G) consiste na substituição do grupo hidroxilo em C4 por um grupo guanidínio [26]. Estudos de cristalografia revelaram uma interação entre o grupo guanidínio com o Glu227, estando o Glu119 ligeiramente afastado quando comparado com o Neu5Ac2en [27]. Este ácido demonstrou uma afinidade 10.000 vezes superior quando comparada com o Neu5Ac2en e foi o princípio ativo usado no zanamivir, o primeiro fármaco no mercado anti-Influenza via sialidase [18,28]. A grande desvantagem deste fármaco é a elevada polaridade, que não permite uma administração oral, sendo o aumento da biodisponibilidade o foco de investigações. Foram feitas várias alterações estruturais tanto a nível dos substituintes como do núcleo principal [29,30]. Destas investigações surgiu o GS4071 (Figura 2, H) [31] que por esterificação originou o pró-fármaco oseltamivir (Figura 2, I), o primeiro fármaco anti-Influenza via sialidase administrável por via oral [32]. Uma diferença curiosa é a substituição da unidade glicerol existente no zanamivir por um grupo alcoxilo. Isso reflete-se na perda da interação entre os grupos hidroxilo das extremidades do glicerol com o Glu276 (Figura 1A)

resultando num ligeiro afastamento deste aminoácido. Este facto promove a exploração de uma nova região no centro ativo em que o GS4071 deixa de interagir com o Glu276 e passa a interagir com a cadeia lateral da Arg224 por interações hidrofóbicas [33]. Esta interação não foi prevista inicialmente e reflete-se numa inibição mais eficaz por parte do GS4071 quando comparado com o zanamivir. A substituição do anel pirano por um ciclo-hexano insaturado, para além de aumentar a biodisponibilidade, mimetiza o intermediário catiónico (Figura 1B) o que aumenta a eficiência do GS4071 [25,33]. Apesar de o GS4071 ser menos polar que o zanamivir, a sua biodisponibilidade por via oral não era suficiente, optando-se pelo uso de um pró-fármaco.

4. Farmacodinâmica e farmacocinética

Depois de ingerido, o oseltamivir é absorvido pelo trato gastrointestinal e metabolizado por esterases hepáticas, permitindo assim a libertação do GS4071 que é rapidamente distribuído por todos os tecidos com uma penetração elevada e detetado no plasma passado apenas 30 minutos [34,35]. O IC_{50} é 0,7 a 2,2 nM para o subtipo da estirpe de Influenza H1N1 [36]. O oseltamivir apresenta uma boa biodisponibilidade por via oral quando comparada com a via intravenosa. Adicionalmente, o GS4071 tem elevada seletividade com a sialidase do vírus Influenza, o que leva a uma baixa citotoxicidade [32]. Estudos provaram a inexistência da passagem deste fármaco através da barreira hematoencefálica [37] e a possibilidade da desativação da resposta imunitária natural contra H1N1 em ratos não foi detetada mesmo após cinco dias de administração [38]. Uma dosagem terapêutica de oseltamivir não parece alterar os níveis hormonais dos pacientes [39].

A nível farmacodinâmico não foram identificados metabolitos do oseltamivir, sendo a sua excreção feita via renal na forma de GS4071 [35]. O tempo de meia vida ($t_{1/2}$) do oseltamivir é de 6 a 10 h e não depende da dose ingerida [35], sendo a sua excreção mais lenta em crianças ou idosos e reduzida em doentes renais [40–42]. A interação do oseltamivir com outros fármacos é improvável pois a sua ligação a proteínas é bastante fraca [32].

5. Síntese e comercialização

O oseltamivir foi descoberto pela Gilead Sciences e patenteado nos EUA em 1995 (patente US5866601) [47]. A sua síntese consistia inicialmente num conjunto de 14 passos reacionais, na escala do miligrama, partindo do ácido (-)-xiquímico e com um rendimento global de 15% [47]. O ácido é facilmente obtido por modificação genética de uma estirpe de *E. coli* ou por extração de estrela de anis chinês. Este facto levou à interpretação errada de que o consumo de anis chinês teria os mesmos efeitos que o oseltamivir [48,49]. Em 1996 foi assinado um contrato para o co-desenvolvimento do fármaco com a F. Hoffmann-La Roche, Ltd. e após 2 anos foi adaptado um novo método de síntese [47]. O material de partida passou a ser o ácido (-)-quinico e a produção era na escala do quilograma. Conseguiu-se ainda reduzir o tempo de produção [47]. Apesar disso, este aumento de escala não satisfazia as necessidades para os testes clínicos de fase II e fase III [50]. De modo a aumentar a quantidade produzida, foi alterado o processo para a obtenção do epóxido **2** (Figura 3). O ácido (-)-xiquímico voltou a ser o material de partida devido ao fornecimento mundial do ácido (-)-quinico ser limitado [51]. O rendimento do epóxido pela nova via foi duplicado, a sua pureza diastereomérica era de 99% e o tempo necessário para a sua produção foi reduzido para metade [50]. Por fim, era necessário remover fatores de risco, tais como o uso de reagentes explosivos, de modo a obter uma produção segura e facilitar os métodos de extração, para tornar o método reprodutível em grande escala [51]. O produto foi lançado comercialmente em 1999 com o nome Tamiflu [51].

O Tamiflu é vendido como um pó branco solúvel em água ou em cápsulas de gelatina dura com 30, 45 ou 75 mg de fosfato de oseltamivir por cápsula [52]. Em 2012 desenvolveu-se uma cápsula com amido pré-gelatinizado, croscarmelose sódica, povidona K-30, fumarato de octadecilo e sódio, talco e 98,5 mg de fosfato de oseltamivir [53]. Esta formulação é mais económica, apresenta um produto mais estável e de melhor qualidade [53]. Em 2016 foi aprovado o genérico do Tamiflu estando disponível desde dezembro do mesmo ano [52].

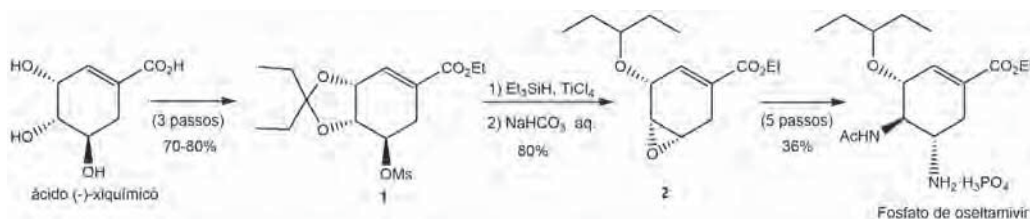


Figura 3 — Síntese do fosfato de oseltamivir a partir do ácido (-)-xiquímico.

O oseltamivir foi aprovado pela FDA (*Food and Drug Administration*) em 1999. Em Portugal, ao contrário de outros países, a compra do Tamiflu é permitida apenas com receita médica e a sua venda sem a mesma foi notícia em 2009, o que levou o Infarmed a intervir [43,44]. Em 2006 a FDA e a Roche Laboratories Inc. alertaram para possíveis danos neurológicos provocados por uma sobredosagem do oseltamivir [45]. Em 2012, a FDA aprovou a administração do Tamiflu a crianças com apenas 2 semanas de idade [46].

6. Resistência ao oseltamivir

O Tamiflu tem sido amplamente utilizado no combate da Influenza, o que originou uma estirpe mutante do vírus que apresenta resistência ao GS4071 [54]. A mesma estirpe revela sensibilidade ao zanamivir, tendo-se descoberto que existe um bloqueio do Glu276, o que impede o GS4071 de se ligar à sialidase [54]. Nenhum dos 420 vírus de Influenza A (H1) analisados em 2015/2016 apresentaram a substituição H275Y, esta substituição está relacionada com uma redução elevada da suscetibilidade ao oseltamivir [6].

A exploração de novas regiões dentro do centro ativo é uma estratégia medicinal para aumentar a afinidade do fármaco, contudo deve ser tida em conta a capacidade mutagénica que os vírus evidenciam, podendo uma das estirpes apresentar resistência ao fármaco. Esta possibilidade de resistência é menor quanto maior a semelhança do fármaco ao substrato natural, uma vez que alterações essenciais à atividade enzimática impedem a mesma de exercer a sua função.

Agradecimentos

Gostaríamos de expressar a nossa gratidão à Prof. Doutora Maria Manuel Marques, docente do Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa, que nos incentivou e apoiou no desenvolvimento deste projeto, criando uma ótima parceria entre orientadora e alunos.

Referências

- [1] World Health Organization (WHO): <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/> (Acedido em: 08-12-2016).
- [2] M.T. Osterholm, N. Engl. J. Med. **352** (2005) 1839–1842.
- [3] R. Kandel, K.L. Hartshorn, *BioDrugs* **15** (2001) 303–323.
- [4] J.K. Taubenberger, D.M. Morens, *Emerg. Infect. Dis.* **12** (2006) 15–22.
- [5] Programa Nacional de Vigilância da Gripe - relatório da época 2013/2014: <http://repositorio.insa.pt/handle/10400.18/2390> (Acedido em 08-12-2016).
- [6] Serviço Nacional de Saúde - Boletim de Vigilância Epidemiológica da Gripe: <http://www2.insa.pt/sites/INSA/Portugues/AreasCientificas/Epidemiologia/Paginas/Actividade-Gripal.aspx> (Acedido em 17-03-2017).
- [7] M. Itzstein, *Nat. Rev. Drug Discovery* **6** (2007) 967–974.
- [8] T. Samji, *Yale J. Biol. Med.* **82** (2009) 153–159.
- [9] R. Wagner, M. Matrosovich, H. Klenk, *Rev. Med. Virol.* **12** (2002) 159–166.
- [10] J.J. Skehel, D.C. Wiley, *Annu. Rev. Biochem.* **69** (2000) 531–569.
- [11] J.P. Kamerling, G.J. Boons, "Comprehensive glycoscience: from chemistry to systems biology", Elsevier, Amesterdão, 2007.
- [12] R. Schauer, *Glycobiology* **1** (1991) 449–452.
- [13] P. Palese, K. Tobita, M. Ueda, R.W. Compans, *Virology* **61** (1974) 397–410.
- [14] P.M. Colman, *Protein Sci.* **3** (1994) 1687–1696.
- [15] A.K. Chong, M.S. Pegg, N.R. Taylor, M. von Itzstein, *Eur. J. Biochem.* **207** (1992) 335–343.
- [16] P.M. Colman, I.L.M. Von, J.N. Varghese, W.-Y. Wu, T.V. Phan, H.F. White, WO Patente No. 9206691 (publicada em 30 de abril de 1992).
- [17] T. Islam, M.V. Itzstein, in D. Horton (Ed.), *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, vol. 61, 2007, 293–343.
- [18] C.T. Holzer, M. von Itzstein, B. Jin, M.S. Pegg, W.P. Stewart, W.Y. Wu, *Glycoconj. J.* **10** (1993) 40–44.
- [19] P. Meindl, G. Bodo, P. Palese, J. Schulman, H. Tuppy, *Virology* **58** (1974) 457–463.
- [20] RCSB Protein Data Bank: <http://www.rcsb.org/pdb/ex-plore.do?structureId=2hu4> (Acedido em 07-08-2017).
- [21] E. J. Eisenberg, A. Bidgood, K. C. Cundy, *Antimicrob. Agents Chemother.* **41** (1997) 1949–1952.
- [22] R. Mannhold, H. Kubinyi, G. Folkers, in J. Holenz (Editor), *Lead generation: methods, strategies, and case studies*, **68** (2016) 651–686.
- [23] P. Palese, R.W. Compans, *J. Gen. Virol.* **33** (1976) 159–163.
- [24] P.M. Colman, J.N. Varghese, W.G. Laver, *Nature* **303** (1983) 41–44.
- [25] N.R. Taylor, M. von Itzstein, *J. Med. Chem.* **37** (1994) 616–624.
- [26] M. von Itzstein, J.C. Dyason, S.W. Oliver, H.F. White, W.Y. Wu, G.B. Kok, M.S. Pegg, *J. Med. Chem.* **39** (1996) 388–391.
- [27] J.N. Varghese, V.C. Epa, P.M. Colman, *Protein Sci.* **4** (1995) 1081–1087.
- [28] J.M. Woods, R.C. Bethell, J.A. Coates, N. Healy, S.A. Hiscox, B.A. Pearson, D.M. Ryan, J. Ticehurst, J. Tilling, S.M. Walcott, *Antimicrob. Agents Chemother.* **37** (1993) 1473–1479.
- [29] D.A. DeGoey, H.-J. Chen, W.J. Flosi, D.J. Grampovnik, C.M. Yeung, L.L. Klein, D.J. Kempf, *J. Org. Chem.* **67** (2002) 5445–5453.
- [30] Y. S. Babu, P. Chand, S. Bantia, P. Kotian, A. Dehghani, Y. El-Kattan, T.-H. Lin, T.L. Hutchison, A.J. Elliott, C.D. Parker, S.L. Ananth, L.L. Horn, G.W. Laver, J.A. Montgomery, *J. Med. Chem.* **43** (2000) 3482–3486.
- [31] C.U. Kim, W. Lew, M.A. Williams, H. Liu, L. Zhang, S. Swaminathan, N. Bischofberger, M.S. Chen, D.B. Mendel, C.Y. Tai, W.G. Laver, R.C. Stevens, *J. Am. Chem. Soc.* **119** (1997) 681–690.
- [32] C.J. Dunn, K.L. Goa, *Drugs* **58** (2001) 761–784.
- [33] C.U. Kim, W. Lew, M.A. Williams, H. Wu, L. Zhang, X. Chen, P.A. Escarpe, D.B. Mendel, W.G. Laver, R.C. Stevens, *J. Med. Chem.* **41** (1998) 2451–2460.
- [34] B.E. Davies, *J. Antimicrob. Chemother.* **65** (2010) 5–10.
- [35] G. He, J. Massarella, P. Ward, *Clin. Pharmacokinet.* **37** (1999) 471–484.
- [36] S. Bantia, C.D. Parker, S.L. Ananth, L.L. Horn, K. Andries, P. Chand, P.L. Kotian, A. Dehghani, Y. El-Kattan, T. Lin, T.L. Hutchison, J.A. Montgomery, D.L. Kellog, Y. S. Babu, *Antimicrob. Agents Chemother.* **45** (2001) 1162–1167.
- [37] A. Ose, H. Kusuha, K. Yamatsugu, M. Kanai, M. Shibasaki, T. Fujita, A. Yamamoto, Y. Sugiyama, *Drug Metab. Dispos.* **36** (2008) 427–434.
- [38] R.A. Burger, J.L. Billingsley, J.H. Huffman, K.W. Bailey, C.U. Kim, R.W. Sidwell, *Immunopharmacology* **47** (2000) 45–52.
- [39] J.J. Treanor, F.G. Hayden, P.S. Vrooman, R. Barbarash, R. Bettis, D. Riff, S. Singh, N. Kinnersley, P. Ward, R.G. Mills, *JAMA* **283** (2000) 1016–1024.
- [40] M.A. Kamal, S.A. Van Wart, C.R. Rayner, V. Subramoney, D.K. Reynolds, C.C. Bulik, P.F. Smith, S.M. Bhavnani, P.G. Ambrose, A. Forrest, *Antimicrob. Agents Chemother.* **57** (2013) 3470–3477.
- [41] J.W. Massarella, G.Z. He, A. Dorr, K. Nieforth, P. Ward, A. Brown, *J. Clin. Pharmacol.* **40** (2000) 836–843.
- [42] R. Robson, A. Buttimore, K. Lynn, M. Brewster, P. Ward, *Nephrol. Dial. Transplant.* **21** (2006) 2556–2562.
- [43] <http://www.brasil.gov.br/saude/2012/07/tamiflu-passa-a-ser-comercializado-nas-farmacias-com-receita-medica-simples> (Acedido em 17-03-2017).
- [44] <http://www.tsf.pt/portugal/saude/interior/infarmed-aperta->

regras-de-venda-do-tamiflu-1217964.html (Acedido em 17-03-2017).

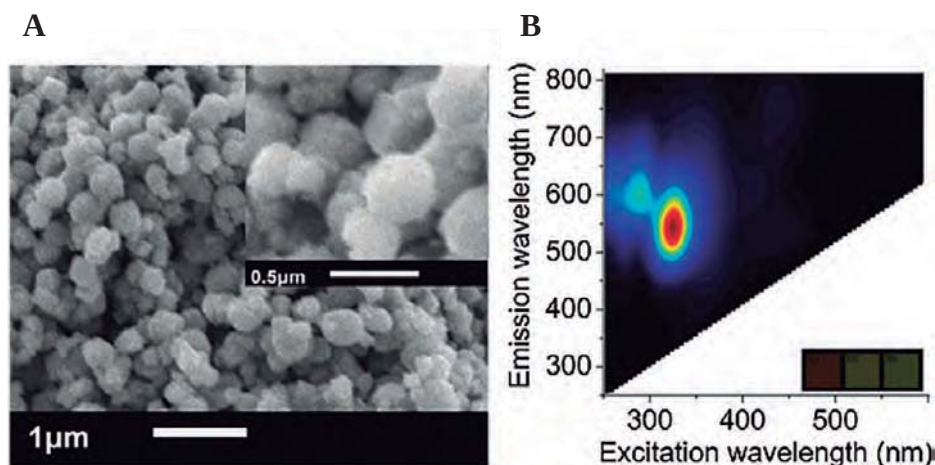
- [45] <http://www.medscape.com/viewarticle/547783> (Acedido em 17-03-2017).
- [46] <http://www.tamiflu.com/tamiflu-for-children#tFdgUAqKVLr5aCwW.97> (Acedido em 17-03-2017).
- [47] J. Magano, *Chem. Rev.* **109** (2009) 4398–4438.
- [48] H. Ohira, N. Torii, T.M. Aida, M. Watanabe, R.L. Smith Jr., *Sep. Purif. Technol.* **69** (2009) 102–108.
- [49] J.A. Martínez, F. Bolívar, A. Escalante, *Front. Bioeng. Biotechnol.* **3** (2015) 145.
- [50] M. Federspiel, R. Fischer, M. Hennig, H.-J. Mair, T. Oberhauser, G. Rimpler, T. Albiez, J. Bruhin, H. Estermann, C. Gandert, V. Göckel, S. Götzö, U. Hoffmann, G. Huber, G. Janatsch, S. Lauper, O. Röckel-Stäbler, R. Trussardi, A.G. Zwahlen, *Org. Proc. Res. Dev.* **3** (1999) 266–274.
- [51] S. Abrecht, P. Harrington, H. Iding, M. Karpf, R. Trussardi, B. Wirz, U. Zutter, *Chimia* **58** (2004) 621–629.
- [52] <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrug-SafetyInformationforPatientsandProviders/ucm514854.htm> (Acedido em 08-12-2016).
- [53] P. Pandian, K. Kannan, M. Manikandan, R. Manavalan, *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **4** (2012) 342–347.
- [54] Q.M. Le, M. Kiso, K. Someya, Y.T. Sakai, T.H. Nguyen, K.H. Nguyen, N.D. Pham, H.H. Ngyen, S. Yamada, Y. Muramoto, T. Horimoto, A. Takada, H. Goto, T. Suzuki, Y. Suzuki, Y. Kawaoka, *Nature* **437** (2005) 1108.

ATUALIDADES CIENTÍFICAS

ZEOLEDs - zeólitos como matriz para díodos emissores de luz

Na última década tem-se usado *clusters* de metais nobres, como a prata, por exemplo, como materiais luminescentes. No entanto, a sua síntese controlada e a sua estabilização com tamanhos, formas e propriedades eletrônicas tem sido um desafio. Para superar este problema, foram propostas diferentes abordagens sintéticas, entre elas o uso de zeólitos. Os zeólitos são materiais interessantes devido à relativa facilidade com que se podem incorporar íões Ag^+ por meio de troca catiónica, bem como à porosidade bem definida com cavidades e canais que influenciam a geometria e o tamanho dos *clusters*.

Recentemente investigadores da Bélgica e do México relataram, pela primeira vez, o uso de *clusters* de prata incorporados numa matriz de zeólito, dispersos em poli(9-vinilcarbazol) que se espera que atuem como LEDs (*light emitting diodes*). As propriedades luminescentes dos materiais foram estudadas e comparadas com as de um OLED (*organic light emitting diode*) de referência. O material composto resultante apresentou eletroluminescência, cujas propriedades puderam ser controladas variando a razão Na^+/Ag^+ nos materiais, conseguindo assim a emissão de luz do vermelho ao azul, e até mesmo emissão de luz branca. Estes compostos, designados por ZEOLEDs pelos autores, poderão representar uma alternativa viável aos materiais existentes como emissores eletroluminescentes.



Fontes:

Silver Zeolite-Based LEDs, http://www.chemistryviews.org/details/news/10482034/Silver_Zeolite-Based_LEDs.html?elq_mid=16128&elq_cid=3941189 (Acedido em 30/03/2017)

K. Kennes, E. Coutino-Gonzalez, C. Martin, W. Baekelant, M. B. J. Roeflaers, M. Van der Auweraer, **Silver zeolite composites-based LEDs: a novel solid-state lighting approach**. *Adv. Funct. Mater.* **27** (2017) 1606411.

Paulo Mendes
(pjgm@uevora.pt)