BESIFLOXACINO, FÁRMACO ANTIBIÓTICO DA CLASSE DAS FLUORQUINOLONAS

BESIFLOXACIN, A FLUOROQUINOLONE ANTIBIOTIC

^{1*}Monique Araujo de Brito e ²Benedito Carlos Cordeiro

¹UFF - Universidade Federal Fluminense- Depto de Farmacia, Área de Química Farmaceutica/Medicinal. Coordenadora do grupo de modelagem molecular e estudos ADMETox in silico da FF-UFF.

²UFF - Universidade Federal Fluminense.

*autor para correspondência: moniquebrito@id.uff.br

Recebido em 06/05/2012, Aceito em 13/02/2013

RESUMO

Em 2009, o *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou um novo antibiótico da classe química das fluorquinolonas denominado besifloxacino (nome comercial BesivanceTM), o primeiro de uso exclusivamente oftálmico e desenvolvido pela empresa farmacêutica Bausch & Lomb Inc. Em 2010, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou o novo antibiótico para uso no Brasil. Este fármaco tem sido indicado para conjuntivite, tendo demonstrado eficácia em diversos ensaios clínicos. O objetivo dessa comunicação científica é realizar uma análise sucinta sobre a conjuntivite, o besifloxacino e sua classe química, as fluorquinolonas, utilizando para isso informações químicas, farmacológicas, de eficácia clínica e de segurança deste fármaco.

Palavras-chave: Química Medicinal, Antibiótico, Fluorquinolona, Besifloxacino.

ABSTRACT

In 2009, the Food and Drug Administration (FDA) has approved a new fluoroquinolone called besifloxacin (Besivance™), the first used only in ophthalmic preparations and developed by Bausch & Lomb Inc. In 2010, also the Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) has approved it in Brazil. This drug has been indicated for conjunctivitis, after it has demonstrated efficacy in several clinical trials. The purpose of this short communication is to conduct a scientific analysis about conjunctivitis, besifloxacin and the fluorquinolones, using chemical, pharmacological, clinical efficacy and safety information of this drug.

Keywords: Medicinal Chemistry, Antibiotic, Fluoroquinolone, Besifloxacin.

INTRODUÇÃO

Em 28 de maio de 2009 o órgão norte-americano de controle sobre produtos alimentícios e farmacêuticos (*Food and Drug Administration*, FDA) aprovou um novo antibiótico da classe química das fluorquinolonas denominado Besifloxacino (HUGHES, 2010). É a primeira fluorquinolona de uso exclusivamente oftálmico. O besifloxacino tem o nome comercial de Besivance™ e foi desenvolvido pela empresa farmacêutica Bausch & Lomb Inc (BAUSCH & LOMB, 2010).

Embora o uso do fármaco seja específico para uso tópico ocular, sua aprovação é significativa, já que desde 2004 não se aprovava uma fluorquinolona e a aprovação de antibióticos está ficando cada vez mais restrita (BRITO & CORDEIRO, *no prelo*; CARTER & SCOTT, 2010).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), através da Resolução nº 11 de março de 2010 incluiu o cloridrato de besifloxacino na

lista de Denominações Comuns Brasileiras (DCB) (BRASIL, 2010).

O objetivo desse artigo é fazer uma introdução concisa sobre a conjuntivite e fornecer informações químicas, químico-sintéticas, farmacológicas, de eficácia clínica e tolerabilidade sobre o besifloxacino.

ASPECTOS CLÍNICOS E TRATAMENTOS DISPONÍVEIS PARA A CONJUNTIVITE

A conjuntivite é a inflamação da conjuntiva ocular devido a causas infecciosas ou não-infecciosas. As etiologias infecciosas incluem bactérias, vírus e fungos; as não-infecciosas podem ser alérgicas, químicas ou mecânicas (TARABISHY & JENG, 2008; CHUNG & COHEN, 2000). A estimativa de conjuntivite em adultos varia muito, mas grande parte delas é causada por bactérias (TEPEDINO *et al.*, 2009). Em crianças é a infecção mais comum nos primeiros meses de vida (TEPEDINO *et al.*, 2009). Os sintomas mais frequentes são eritema, prurido,

Figura 1. Estruturas químicas dos fármacos comumente usados para o tratamento de conjuntivite bacteriana: (I) ofloxacino, (II) tobramicina, (III) cloranfenicol, (IV) azitromicina e (V) bacitracina.

Nenhuma diferença clínica significativa entre eles tem sido reportada na literatura. A escolha do antibiótico tópico geralmente é feita com base no custo, dados de resistência locais, risco de efeitos adversos e espectro de atividade (TARABISHY & JENG, 2008). As fluorquinolonas oftálmicas são mais caras do que outras opções de fármacos disponíveis, mas possuem um maior espectro de ação (CHANG & FUNG, 2010). O crescimento de cepas bacterianas oculares resistentes a múltiplos fármacos vem crescendo e há a necessidade de novos antibióticos para uso oftálmico. Por outro lado, questiona-se a necessidade uma fluorquinolona de terceira geração para uma infecção autolimitada como a conjuntivite, talvez reservando este fármaco para outras infecções de maior relevância, afim de evitar a resistência bacteriana a fármacos de amplo espectro de ação.

INFORMAÇÕES QUÍMICAS SOBRE O BESIFLOXACINO

O fármaco besifloxacinol é uma nova fluorquinolona sintética com um centro estereogênico (Figura 2). Ele possui algumas características

estruturais a serem destacadas. A primeira refere-se ao grupo 1-N-ciclopropil, que, acredita-se, forneça maior atividade contra bactérias aeróbias. Este substituinte no átomo de nitrogênio parece ser importante, já que outros fármacos o mantêm. O primeiro fármaco a possuir este substituinte foi o ciprofloxacino, de segunda geração. Os fármacos gatifloxacino e gemifloxacino, de terceira geração, e moxifloxacino, de quarta geração, também o possuem. O átomo de flúor na posição 6 constitui importante farmacóforo e dá nome à classe (fluorquinolonas) e o substituinte 8-cloro aumenta a potência contra as enzimas bacterianas DNA girase e topoisomerase IV (ARNOLD *et al.*, 2008; WARD *et al.*, 2007).

O cloridrato de besifloxacino é um pó branco a levemente amarelado. Seu nome químico é ácido(+)-7-[(3R)-3-amino-6-oxo-1,4 diidroquinolona-3-carboxílico. Sua fórmula química é $C_{19}H_{21}ClFN_3O_3$ e seu P.M. 430,40 g/mol.

Figura 2. Estrutura química do fármaco besifloxacin.

A síntese do besifloxacin começa com o composto oxopropanoato de 3-(3-cloro-2,4,5-trifluorofenil)-3-etila **1**, comercialmente disponível (Figura 3) (KEVIN *et al.*, 2011). A condensação do cetoéster com o ortoformato de trietila resulta em uma mistura de ésteres vinílicos **2**. Substituição com ciclopropanamina converte **2** a vinil amina **3** como mistura de isômeros *E* e *Z*. A mistura é tratada com base e temperatura elevada para resultar em

4. O isômero *E* isomeriza-se para o *Z*, o que subsequentemente gera uma substituição nucleofílica aromática intramolecular com concomitante saponificação para gerar a quinolona ácida **4**. Esta é então submetida a outra substituição nucleofílica com a iminoazepina **5** e a reação procede regioseletivamente para fornecer o composto **6**. Metanólise de **6** em temperatura elevada gera o cloridrato de besifloxacin (KEVIN *et al.*, 2011).

Figura 3. Síntese do cloridrato de besifloxacin.

MECANISMO DE AÇÃO E ESPECTRO DE ATIVIDADE

As fluorquinolonas são fármacos bactericidas que agem inibindo as

enzimas DNA girase e a topoisomerase IV bacterianas, interferindo na transcrição e replicação (PETRI, 2006). A DNA girase é o alvo primário na maioria das bactérias Gram-negativas e a topoisomerase IV é o alvo primário das bactérias Gram-positivas (MITSCHER *et al.*, 2008; PETRI, 2006; SMITH *et al.*, 2001).

As quinolonas estão classificadas terapeuticamente em quatro gerações. A primeira geração, composta pelos fármacos ácido

nalidíxico (lançado em 1965), ácido pipemídico e cinoxacina (Figura 3), é rapidamente excretada na urina e por isso possui aplicação terapêutica limitada apenas para infecções simples do trato urinário inferior (MITSCHER *et al.*, 2008). Além disso, possui fraca concentração sérica e tissular e por este motivo não é utilizada para infecções sistêmicas. Seu espectro de ação é limitado, não tem ação contra *Pseudomonas aeruginosa*, organismos Gram-positivos e anaeróbios (ROBBINS, 2004).

Figura 3. Estruturas químicas de quinolonas de primeira geração: (I) ácido nalidíxico, (II) ácido pipemídico e (III) cinoxacina.

As concentrações sérica e tissular dos fármacos da segunda geração, como por exemplo norfloxacin, lomefloxacin, ciprofloxacin (Figura 4) e ofloxacin, são adequadas e por esse motivo eles podem ser usados para infecções sistêmicas. São ativos contra

microorganismos Gram-negativos, incluindo *Pseudomonas aeruginosa*, mas possuem atividade fraca contra *Streptococcus pneumoniae* e nenhuma atividade contra bactérias anaeróbias (MITSCHER *et al.*, 2008; ROBBINS, 2004).

Figura 4. Estruturas químicas de quinolonas de segunda geração: (I) norfloxacin, (II) lomefloxacin e (III) ciprofloxacin.

Os fármacos da terceira geração, exemplificados por levofloxacin, gatifloxacin e gemifloxacin (Figura 5), podem ser usados em dose única diária, o que representa um avanço, ajudando a

melhorar a adesão ao tratamento. Eles são ativos contra *Streptococcus pneumoniae*, mas possuem menor potência contra *Pseudomonas aeruginosa* (MITSCHER *et al.*, 2008).

Figura 5. Estruturas químicas de quinolonas de terceira geração: (I) levofloxacin, (II) gatifloxacin e (III) gemifloxacin.

A quarta geração, que inclui trovafloxacin, moxifloxacin (Figura 6) e besifloxacin, destaca-se por possuir atividade contra inúmeros tipos de bactérias, incluindo

anaeróbios, aeróbios, microorganismos Gram-positivos e Gram-negativos (MITSCHER *et al.*, 2008).¹⁹

Figura 6. Estruturas químicas de quinolonas de quarta geração: (I) trovafloxacin e (II) moxifloxacin.

O besifloxacin está indicado para o tratamento de conjuntivite bacteriana causada por isolados sensíveis das seguintes bactérias (FDA BESIVANCE, 2009):

(i) Gram-positivas: *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*, *Corynebacterium striatum*, *Staphylococcus aureus*,

Staphylococcus epidermidis,
Staphylococcus hominis,
Staphylococcus lugdunensis,
Streptococcus mitis, *Streptococcus*
oralis, *Streptococcus pneumoniae* e
Streptococcus salivarius;

(ii) Gram-negativas: *Haemophilus*
influenzae, *Moraxella lacunata*.

FARMACOCINÉTICA

Ward e cols. estudaram a farmacocinética ocular e sistêmica do besifloxacino após uma única aplicação da suspensão oftálmica 0,6% em coelhos e encontraram níveis muito pequenos (<10 ng/mL) no plasma após esta dose única, confirmando uma exposição sistêmica mínima após administração ocular (WARD *et al.*, 2007).

Em experimentos realizados em coelhos, macacos e humanos, Proksch e cols. avaliaram a penetração ocular e a exposição sistêmica ao besifloxacino e concluíram que ele tem uma rápida absorção ($T_{max} = 0,5$ h) e alcançou concentração >0,05 µg/g na lágrima, mantida por 24h após uma única administração tópica, o que sugere que a administração ocular três vezes ao dia seja adequada para atingir concentrações de cura de conjuntivite causada por bactérias (PROKSCH *et al.*, 2009). A meia-vida do besifloxacino na lágrima

é de c.a. 3,4h (CHANG & FUNG, 2010).

A suspensão oftálmica de besifloxacino é formulada com DuraSite[®], um polímero sintético que ajuda a estabilizar pequenas moléculas em uma mistura aquosa, pois contém um veículo baseado em policarbofilo que aumenta a viscosidade e permite que o fármaco permaneça mais tempo na superfície ocular (PROKSCH *et al.*, 2009).

AVALIAÇÃO CLÍNICA E EFEITOS ADVERSOS

Uma revisão da literatura científica identificou seis estudos de eficácia e tolerabilidade de Fase Clínica III do besifloxacino tópico no tratamento de conjuntivite bacteriana (YOSHIDA *et al.*, 2010; KARPECKI *et al.*, 2009; MCDONALD *et al.*, 2009; TEPEDINO *et al.*, 2009; KARPECKI *et al.*, 2008; MCDONALD *et al.*, 2008). Três desses estudos clínicos compararam o besifloxacino com seu veículo (KARPECKI *et al.*, 2009; TEPEDINO *et al.*, 2009; KARPECKI *et al.*, 2008) e, como seria de se esperar, o fármaco apresentou melhores resultados do que o grupo placebo. Os outros o compararam com outra fluorquinolona, o moxifloxacino (YOSHIDA *et al.*, 2010; MCDONALD *et al.*, 2009; MCDONALD *et al.*, 2008). Nos ensaios clínicos de MCDONALD e cols, 2009 e MCDONALD e cols, 2008, o

besifloxacino se mostrou tão eficaz quanto o moxifloxacino, ainda que tenham sido utilizados para infecções simples não complicadas. No último estudo, que comparava a concentração dos dois fármacos no humor aquoso após dose de rotina pré-operatória em pacientes que fariam cirurgia de catarata, o moxifloxacino foi detectado em todos os pacientes, enquanto o besifloxacino foi detectado em menos da metade das amostras de humor aquoso (YOSHIDA *et al.*, 2010). Este resultado pode indicar que o besifloxacino é absorvido mais rapidamente do que o moxifloxacino, como relatado por PROKSCH e cols, 2009.

O efeito adverso mais frequente do besifloxacino foi vermelhidão da conjuntiva reportada por *c.a.* 2% dos pacientes. Outros efeitos que ocorreram em 1-2% dos pacientes incluíram visão turva, dor ocular, irritação ocular, prurido e dor de cabeça (FDA BESIVANCE, 2009; MCDONALD *et al.*, 2009; TEPEDINO *et al.*, 2009; KARPECKI *et al.*, 2008).

DOSE E ADMINISTRAÇÃO

O besifloxacino está disponível como suspensão oftálmica estéril a 0,6%. Cada mililitro da suspensão contém 6,63 mg de cloridrato de besifloxacino. A dose recomendada é de uma gota administrada três vezes ao dia, por sete dias, podendo ser

usado em crianças com idade inferior a 12 meses. Quando manusear o recipiente os pacientes devem evitar tocar o aplicador, para não contaminá-lo. Se alguma reação alérgica ocorrer, recomenda-se descontinuar o uso e procurar o médico. Quem usa lentes de contato deve evitar o uso durante o curso do tratamento. Antes de colocar as gotas o paciente deve lavar bem as mãos e agitar o recipiente (FDA BESIVANCE, 2009).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O besifloxacino é uma fluorquinolona oftálmica de uso tópico, bactericida de amplo espectro, aprovada para o tratamento de conjuntivites causadas por microorganismos sensíveis, entre eles os mais envolvidos em conjuntivites, como *S. aureus*, *S. pneumoniae* e *H. influenzae*; bem como em *E. faecalis* resistente a vancomicina e *S. aureus* resistente à meticilina (methicillin-resistant *S. aureus*, RSA).

Em uma época de crescente resistência bacteriana, o besifloxacino é mais um fármaco antibiótico de uso tópico, embora por isso mesmo seu uso deva ser feito apenas quando estritamente necessário. O fármaco foi bem tolerado em testes clínicos e mostrou eficácia na erradicação dos microorganismos sensíveis, apesar de

não representar um grande avanço terapêutico quando comparado com alternativas já existentes no mercado farmacêutico. Além disso, poder ser usado em crianças com idade inferior a 12 meses é uma característica importante, uma vez que muitos fármacos não são recomendados nessa idade.

Ele foi formulado com a tecnologia DuraSite[®], que prolonga o tempo de residência na superfície

ocular, aumentando a eficácia clínica e minimizando a necessidade de aplicações freqüentes do medicamento.

A ANVISA, através da Resolução nº 11 de março de 2010, incluiu o cloridrato de besifloxacin na lista de Denominações Comuns Brasileiras (DCBs).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARNOLD DR, GRANVIL CP, WARD KW, PROKSCH JW. Quantitative determination of besifloxacin, a novel fluoroquinolone antimicrobial agent, in human tears by liquid chromatography- tandem mass spectrometry. J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. 2008, 867:105–110.

BAUSCH & LOMB, Besivance. [online]. Disponível na URL: <http://www.besivance.com/>. [Acessado em 05 de maio de 2012].

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução ANVISA nº 11, de 9 de março de 2010.

BRITO MA, CORDEIRO BC. Necessidade de novos antibióticos. J. Bras. Patol. Med. Lab., no prelo.

CARTER NJ, SCOTT LJ. Besifloxacin Ophthalmic Suspension 0.6%. Drugs. 2010, 70:83-97.

CHANG ME, FUNG HB. Besifloxacin: A Topical Fluoroquinolone for the Treatment of Bacterial Conjunctivitis. Clinical Therapeutics. 2010, 32:454-471.

CHUNG CW, COHEN EJ. Eye disorders: Bacterial conjunctivitis. West. J. Med. 2000, 173:202–205.

de Brito, M.A.; Cordeiro, B.C. Revista Eletrônica de Farmácia Vol. X (1), 69 - 80, 2013.

FDA BESIVANCE™, 2009. [online]. Disponível na URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022308lbl.pdf. [Acessada em 01 de maio de 2012].

FRANSEN L, VAN DEN BERGHE P, MERTENS A, VAN BRUSSEL K, CLARA R, PIOT P. Incidence and bacterial aetiology of neonatal conjunctivitis. Eur. J. Pediatr. 1987, 146:152-155.

HUGHES B. 2009 FDA drug approvals. Nature Rev. Drug. Disc. 2010, 9:89-92.

KARPECKI PM, DEPAOLIS M, PATERNO MR, BRUMMER LS, COMSTOCK TL. Evaluation of the clinical and microbial efficacy of besifloxacin compared to vehicle in the treatment of bacterial conjunctivitis. Optometry. 2008, 79: 332-3.

KARPECKI P, DEPAOLIS M, HUNTER JA, WHITE EM, RIGEL L, BRUNNER, LS, USNER DW, PATERNO MR, COMSTOCK TL. Besifloxacin ophthalmic suspension 0.6% in patients with bacterial conjunctivitis: A multicenter, prospective, randomized, doublemasked, vehicle-controlled, 5-day efficacy and safety study. Clin. Ther. 2009, 31:514-526.

KEVIN KC, LIU A, SUBAS M, SAKYA B, CHRISTOPHER J, ANDREW C, LI J. Synthetic approaches to the 2009 new drugs. Bioorg. & Med. Chem. 2011, 19:1136-1154.

MCDONALD MB, PROTZKO E, BRUNNER L, MORRIS T, HAAS W, PATERNO M, COMSTOCK T, USNER D. Efficacy and safety of besifloxacin ophthalmic suspension 0.6% compared with moxifloxacin ophthalmic solution 0.5% for treating bacterial conjunctivitis. Ophthalmology. 2009, 116(9): 1615-1623.

MCDONALD MB, PROTZKO E, LYNCH J, BRUNNER L, MORRIS T, USNER D. Clinical and microbial efficacy of besifloxacin compared to moxifloxacin in the treatment of bacterial conjunctivitis. American Academy of Ophthalmology 2008, 202. [online]. Disponível na URL: <http://www.docguide.com/besifloxacin-comparable-moxifloxacin-bacterial-conjunctivitis>. [Acessado em 01 de maio de 2012].

MITSCHER LA, LEMKE TL, GENTRY EJ. Antibiotics and antimicrobial agents. In: Lemke TL, Williams DA editors. Foye's principles of medicinal chemistry. Lippincott Williams & Wilkins, 2008, 6th ed., 1375 p.

de Brito, M.A.; Cordeiro, B.C. Revista Eletrônica de Farmácia Vol. X (1), 69 - 80, 2013.

MUELLER JB, MCSTAY CM. Ocular infection and inflammation. Emerg. Med. Clin. North Am. 2008, 26:57-72.

PETRI WA. Sulfonamidas, quinolonas e agents para infecção do trato urinário. In: Goodman & Gilman. As Bases Farmacológicas da Terapêutica. McGrawHill, 2006, 11th ed., 1671p.

PROKSCH JW, GRANVIL CP, SIOU-MERMET, R, COMSTOCK TL, PATERNO MR, WARD KW. Ocular pharmacokinetics of besifloxacin following topical administration to rabbits, monkeys, and humans. J. Ocul. Pharmacol. Ther. 2009, 25:335-344.

ROBBINS, J. As drogas e o olho. In: Page C, Curtis M, Sutter M, Walker M, Hoffman B editores. Farmacologia Integrada. Manole, 2004, 2ª ed., 669 p.

SMITH A, PENNEFATHER PM, KAYE SB, HART CA. Fluoroquinolones: Place in ocular therapy. Drugs. 2001, 61:747-761.

TARABISHY AB, JENG BH. Bacterial conjunctivitis: A review for internists. Cleve. Clin. J. Med. 2008, 75:507-512.

TEPEDINO ME, HELLER WH, USNER DW, BRUNNER LS, MORRIS, TW, HAAS W, PATERNO MR, COMSTOCK TL. Phase III efficacy and safety study of besifloxacin ophthalmic suspension 0.6% in the treatment of bacterial conjunctivitis. Curr. Med. Res. Opin. 2000, 25:1159-1169.

WARD KW, LEPAGE JF, DRIOT JY. Nonclinical pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of BOL- 303224-A, a novel fluoroquinolone antimicrobial agent for topical ophthalmic use. J. Ocul. Pharmacol. Ther. 2007, 23:243-256.

YOSHIDA J, KIM A, PRATZER KA, STARK WJ. Aqueous penetration of moxifloxacin 0.5% ophthalmic solution and besifloxacin 0.6% ophthalmic suspension in cataract surgery patients. Journal of Cataract & Refractive Surgery. 2010, 36(9): 1499-1502.