

PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA DE SISTEMAS BIOADESIVOS PARA DOENÇAS PERIODONTAIS

TECHNOLOGICAL FORECASTING OF BIOADHESIVE SYSTEMS FOR PERIODONTAL DISEASES

Laisa Lis Fontinele de Sá¹; Francisco Rodrigo de Azevedo Mendes de Oliveira²; Hellen Kelen Maria Medeiros Coimbra Viana³; Lívio César Cunha Nunes⁴

¹Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina/PI – Brasil
laisalis@hotmail.com

²Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina/PI – Brasil
rodrigomendesufpi@hotmail.com

³Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina/PI – Brasil
hellenkelen@yahoo.com.br

⁴Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina/PI – Brasil
liviocesar@hotmail.com

Resumo

As doenças periodontais abrangem diversas condições inflamatórias, com ou sem infecções, em torno do dente e gengiva, causando desconfortos e redução da qualidade de vida em 15% a 90% da população adulta no mundo. Para contornar esse problema, a tecnologia farmacêutica evoluiu para os sistemas mucoadesivos de liberação, formulações com menores efeitos colaterais e melhor efeito terapêutico, com aplicação local do fármaco na mucosa oral. O objetivo do presente estudo foi realizar uma prospecção tecnológica de patentes, depositadas no Escritório Europeu de Patentes (European Patent Office – EPO), na Organização Mundial de Propriedade Intelectual (World Intellectual Property Organization - WIPO), no Escritório Americano de Patentes e Marca Registrada (United States Patent and Trademark Office -USPTO) e no banco de dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) do Brasil, sobre sistemas mucoadesivos para doenças periodontais, analisando a quantidade e os tipos de produtos depositados na atualidade. Neste trabalho percebemos a lacuna tecnológica que esse campo oferece aos pesquisadores, com somente duas patentes inovadoras registradas em diferentes bancos internacionais, em especial Estados Unidos. Dessa forma, a realidade reflete a necessidade de o Brasil preencher essa lacuna tecnológica.

Palavras-chave: Bioadesão, Patentes, Periodontites, Produção Tecnológica, Xerostomia.

Abstract

Periodontal diseases comprise various inflammatory conditions around the tooth and gums with or without infection, causing discomfort and reduced quality of life for 15% to 90% of the adult

population worldwide. To solve this problem the pharmaceutical technology evolved to mucoadhesive release systems, formulations with fewer side effects and better therapeutic effect with local application in the oral mucosa. The aim of this study was to perform a technological forecasting in European Patent Office – EPO, World Intellectual Property Organization - WIPO, United States Patent and Trademark Office –USPTO and in Brazilian Institute of Industrial Property-INPI, of mucoadhesive systems developed for periodontal diseases by analyzing the amount and types of deposits recorded. In this work we realized the technology gap that this field offers to researchers with only two innovative patents filed in different international banks, especially on United States. Thus the reality reflects the need of Brazil to fill these technological gap.

Key-words: Bioadhesion, Patents, Periodontitis, Technological Productions, Xerostomia.

1. Introdução

As doenças periodontais são condições inflamatórias prevalente, afetando entre 15% e 90% da população adulta no mundo, geralmente relacionadas com infecções localizadas e são caracterizadas pelo acúmulo de bactérias anaeróbicas gram-negativas em torno do dente e gengiva, conduzindo à destruição do tecido conjuntivo e do osso alveolar com a eventual perda dos dentes (ALI et al., 2011). Trata-se de condição ocasionada por diversas patologias, por exemplo, as xerostomias, secura bucal que leva a uma maior susceptibilidade de crescimento, infestação e infecções microbianas (MOBEEN et al., 2008).

Existem diversas patologias e condições que resultam na secura bucal e consequente aparecimento de periodontites, dentre estas incluem as exocrinopatias autoimunes (Síndrome de Sjogren), tratamentos com radiações ionizantes de cânceres da cabeça e pescoço, além de doenças como HIV, hepatite C, diabetes mellitus e hipertensão (LÓPEZ-JORNETA et al., 2011). Há ainda a relação inversa, em que a própria doença periodontal instalada aumenta o risco de surgimento de doenças sistêmicas, tais como cardiovasculares e respiratórias, além de diabetes mellitus, osteoporose, AIDS e câncer (XU, LU, 2011; FITZPATRICK, KATZ, 2010).

A terapia consiste em remoção das bactérias responsáveis pela infecção, ou por limpeza mecânica ou pela ação de agentes antimicrobianos. Os agentes antimicrobianos administrados oralmente produzem um efeito sistêmico efetivo para o tratamento dessas afecções, entretanto induz com frequência a efeitos colaterais diversos (MATOS et al., 2012). A administração sistêmica envolve ainda a necessidade de maiores doses em comparação com formulações tópicas, já que estão com frequência, mais susceptíveis ao efeito de primeira passagem (PATEL, LIU, BROWN, 2011). Além disso, o tratamento da periodontite requer um longo período, e este tipo de administração não é eficaz na manutenção da concentração do fármaco no local de ação (PATEL, LIU, BROWN, 2011).

Nesse âmbito, estratégias vêm sendo investigadas para superar essas limitações, incluindo o desenvolvimento de novos sistemas de liberação de fármacos (PICHAYAKORN, BOONME, 2013). Entretanto, uma das dificuldades nesse desenvolvimento é a incapacidade de manter os sistemas de distribuição na região desejada. Dessa forma, os sistemas mucoadesivos aparecem para melhorar a absorção do fármaco e assegurar ótima biodisponibilidade (CAO et al., 2012).

Uma alternativa tecnológica para esse empasse foi o desenvolvimento de sistemas bioadesivos, definidos como formulações contendo macromoléculas sintéticas ou naturais que apresentam capacidade de aderirem ao tecido biológico, principalmente com as moléculas do muco, em geral passando por três etapas (umidificação, interpenetração e interação mecânica muco-polímero) até liberação direcionada do princípio ativo (WYPYCH, ANDREAZZA, 2011). Durante as últimas décadas, esse conceito de bioadesão, ou mucoadesão, tem ganhado considerável interesse na tecnologia farmacêutica. O primeiro abrange a adesão em qualquer superfície biológica, e o segundo, em especial a mucosas. As várias vantagens destes sistemas incluem ainda, a versatilidade em se projetarem como sistemas de liberação unidirecional ou multidirecional para a ação local ou sistêmica, respectivamente (SHINKAR et al., 2012).

O aprimoramento das formulações de fármacos orais existentes no mercado para doenças periodontais com a adoção desses novos sistemas tópicos vem se tornando, portanto, promissora atividade econômica em indústrias farmacêuticas. Nesse contexto, o presente trabalho objetivou realizar uma prospecção tecnológica de sistemas mucoadesivos para doenças periodontais, a fim de analisar o número de registros de depósitos de pedidos de patentes em cada país, através de bancos de inovação e tecnologia nacionais e internacionais nos últimos anos, bem como descrever o estado da arte dessa tecnologia.

2. Metodologia

A prospecção foi realizada com base nos pedidos de patentes depositados no Escritório Europeu de Patentes (*European Patent Office – EPO*), na Organização Mundial de Propriedade Intelectual (*World Intellectual Property Organization - WIPO*), no Escritório Americano de Patentes e Marca Registrada (*United States Patent and Trademark Office -USPTO*) e no banco de dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) do Brasil.

A pesquisa foi realizada em junho de 2013 e foram utilizados como palavras-chave os termos “*periodontal disease*” e “*mucoadhesive*”, ou seja, doença periodontal e mucoadesivos. Os termos em inglês foram utilizados para as bases internacionais, enquanto que os termos em português para a busca de documentos em base nacional, sendo considerados válidos os

documentos que apresentassem esses termos no título e/ou resumo. Foram analisados todos os pedidos de patente existentes até o presente momento.

3. Resultados e discussão

A prospecção tecnológica foi usada como instrumento para mensuração e avaliação do desenvolvimento técnico, científico e socioeconômico de um país. Esse estudo pode ser definido como um meio sistemático de mapear desenvolvimentos científicos e tecnológicos futuros, capazes de influenciar de forma significativa, uma indústria, a economia ou a sociedade como um todo (QUINTELA et al., 2011). Em se tratando do Brasil, o estudo serve como parâmetro para construção de novas diretrizes à pesquisa científica e delineamento industrial.

Diante da pesquisa efetuada, foram encontrados maior proporção de depósitos de patentes na base do WIPO, e nenhum foi encontrado na base do INPI, totalizando sete registros selecionados em junho de 2013 (**Figura 1**). Isso é explicado pela grande abrangência dessa base de dados, pois enquanto a EPO, USPTO e INPI tratam de patentes localizadas respectivamente na Europa, Estados Unidos (US) e Brasil, o WIPO trata de depósitos através do tratado de cooperação em matéria de patentes, com a sigla em inglês PCT, de Patent Cooperation Treaty. Segundo esse tratado, existe a facilidade de ser apresentado um único pedido que poderá ter a proteção em mais de 140 países, permitindo a continuidade do pedido de patente em quaisquer dos países membros do tratado (WIPO, 2013).

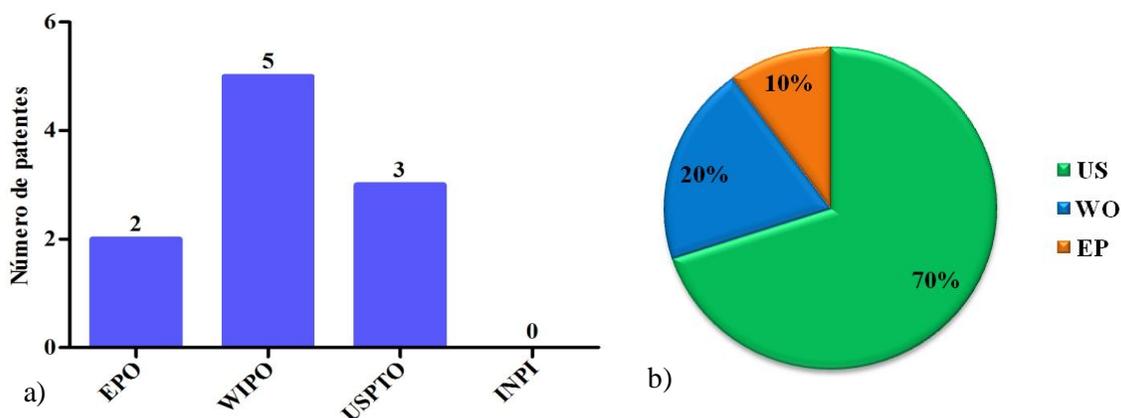


Figura 1 – Total de depósitos de patentes pesquisados nas bases da EPO, WIPO, USPTO e INPI (a) e sua relação com os países e organizações depositantes (b), Estados Unidos (US), Organização Mundial de Propriedade Intelectual (WO) e Organização Europeia de Patentes (EP).

Fonte: UFPI (2013)

Entretanto, mesmo sendo depositados no WIPO, observa-se que o maior número de registros foi de patentes oriundas dos Estados Unidos, o que mostra a superior relevância do trabalho tecnológico desse país frente à Europa e Brasil.

Outro dado analisado foi quanto à aplicação terapêutica dada às formulações bioadesivas patenteadas. A Figura 2 representa as principais classificações atribuídas às patentes que envolvem o uso dos sistemas bioadesivos para doenças periodontais, de acordo com a Classificação Internacional de Patentes (CIP).

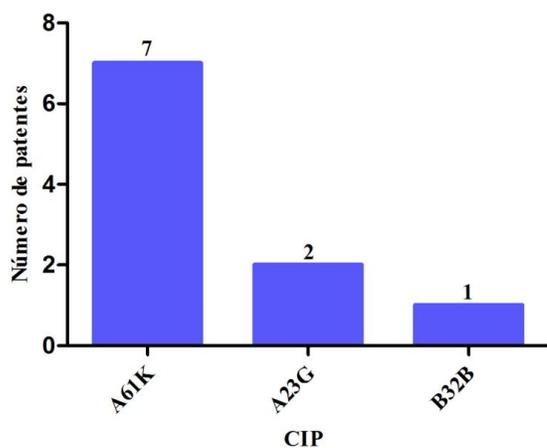


Figura 2 – Patentes depositadas no EPO, WIPO, USPTO e INPI por código de classificação internacional. Fonte: UFPI (2013)

As patentes com classificação A correspondem a necessidades humanas. Mais especificamente, a subclassificação A61K relacionada a aplicações para fins médicos, odontológicos e/ou higiênicos, incluem todas as patentes encontradas nesse estudo, com duas delas associadas também a subclassificação A23G, que se refere à aplicação de cacau ou produtos derivados deste, além de goma de mascar e sorvetes e uma delas, associada com a classificação B32B, referente a produtos estruturados em camadas de forma plana ou não.

Portanto, as aplicações terapêuticas bioadesivas patenteadas para a mucosa oral envolvem tecnologias para tratamento medicamentoso diverso, ou para fins higiênico e farmacológico no campo odontológico. Sua inovação é evidenciada quando à bioadesão são adicionadas outras tecnologias, como os chicletes, sorvetes ou chocolates para incrementar a adesão à terapêutica.

Quando avaliamos cada uma das patentes isoladamente observamos mais um dado peculiar. Na verdade, somente duas patentes, com conteúdos diferentes, foram depositadas para as periodontites, porém elas foram depositadas em mais de um banco, procedimento comum quando se

objetiva aumentar a abrangência daquela proteção. Dessa forma, apenas dois documentos foram registrados, com diferentes números de processos em três bases internacionais (**Tabela 1**).

Tabela 1 – Depósitos de pedidos de patentes de sistemas mucoadesivos para doenças periodontais.

Nº do Processo	Título
US6565873	Biodegradable bioadhesive controlled release system of nanoparticles for oral care products.
US20030147956	
US6790460	
EP1328257	
WO2002041765	Multicomponent biodegradable bioadhesive controlled release system for oral care products.
WO0245575	
US6589562	
US6042792	

Fonte: Autoria própria (2013).

Tendo em vista a baixa produção na área, foi realizada, de forma complementar, uma breve busca no site de artigos científicos mundiais conhecido com *ScienceDirect* (*CiênciaDireta*) utilizando os termos de busca: “doenças periodontais”, “*periodontal dissesse*”, “sistema mucoadesivo” e “*mucoadhesive system*”, durante o período de 2009 até o ano em curso, sendo localizados 25, 5.166, 0 e 81 artigos respectivamente. Dessa forma, percebemos que há uma camuflagem da real produção técnica mundial devido à falta de proteção dada às tecnologias desenvolvidas. O que abre maior campo de atuação para os pesquisadores da área.

Além da pesquisa quantitativa foi verificado que o número de depósitos demonstrou ser pontual no tempo, abrangendo apenas os anos de 2002, 2003 e 2004, o que mostra a o avanço inconsistente em pesquisas na área. Podemos perceber, portanto, a grande lacuna tecnológica no atual contexto de pesquisas, aumentando as opções e desafios a serem superados para um desenvolvimento tecnológico adequado. Por se tratar de alternativa terapêutica promissora, e diante do pouco avanço tecnológico na área, a prospecção realizada mostra um bom direcionamento para futuras pesquisas nacionais com formulações farmacêuticas bioadesivas para periodontites.

3. Conclusão

Considerando as bases consultadas, foi possível observar que até o presente momento houve um número baixo de patentes envolvendo sistemas mucoadesivos para doenças periodontais com destaque para a produção dos Estados Unidos. A partir do ano de 2004 não houve mais depósitos, fato que não diminui a preocupação com a importância do desenvolvimento técnico-científico para o tema proposto, haja vista a alta prevalência das doenças periodontais em todo mundo e mais

especificamente em países como o Brasil. A realidade reflete a necessidade de o Brasil preencher essa lacuna tecnológica, desenvolvendo produtos de alto valor agregado e que possam atingir as populações de forma abrangente.

Referências

ALI, J.; PRAMOD, K.; TAHIR, M. A.; ANSARI, S. H. Autoimmune responses in periodontal diseases. **Autoimmunity Reviews**. v. 10, p. 426-431, 2011.

CAO, Q.; LIU, Y.; XU, W.; LEE, B.; YANG, M.; CUI, J. Enhanced oral bioavailability of novel mucoadhesive pellets containing valsartan prepared by a dry powder-coating technique. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 434, p. 325-333, 2012.

European Patent Office – ESPACENET [Internet]. 2013. Disponível em: <<http://www.epo.org>>. Acesso em 05 de agosto de 2013.

FITZPATRICK, S.G.; KATZ, J. The association between periodontal disease and cancer: A review of the literature. **Journal of Dentistry**. v. 38, p. 83-95, 2010.

Instituto Nacional de Propriedade Industrial – INPI [Internet]. 2013. Disponível em: <http://www.inpi.gov.br>. Acesso em 05 de agosto de 2013.

MATOS, B.C., AZOUBEL, E., AZOUBEL, M.C.F., OLIVEIRA, V.M.B. Uso da antibioticoterapia no tratamento da doença periodontal: uma discussão crítica. **Brazilian Journal of Periodontology**. v. 22, n. 04, 2012;

PATEL, V.F.; LIU, F.; BROWN, M.B. Advances in oral transmucosal drug delivery. **Journal of Controlled Release**. v. 153, n. 2, p. 106–116, 2011;

MOBEEN, N.; JEHAN, I.; BANDAY, N.; MOORE, J.; McCLURE, E.M.; PASHA, O.; WRIGHT, L.L.; GOLDENBERG, R.L. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**. v. 198, p. 514- 514, 2008.

PICHAYAKORN, W.; BOONME, P. Evaluation of cross-linked chitosan microparticles containing metronidazole for periodontitis treatment. **Materials Science and Engineering C**. v. 33, p. 1197-1202, 2013;

LÓPEZ-JORNETA, M.P., GARCÍA-TERESAB, G., VIÑASC, M., VINUESAC, T. Clinical and antimicrobial evaluation of a mouthwash and toothpaste for xerostomia: A randomized, double-blind, crossover study. **Journal of Dentistry**. v 39, n 11, p.757–763, 2011;

QUINTELLA, C. M.; MEIRA, M.; GUIMARÃES, A. K.; TANAJURA, A. S.; SILVA, H. R. G.. Prospecção tecnológica como uma ferramenta aplicada em ciência e tecnologia para se chegar à inovação. **Revista Virtual de Química**, v.3, p. 406-415, 2011;

SHINKAR, D.M.; DHAKE, A.S.; SETTY, C.M. Drug delivery from the oral cavity: a focus on mucoadhesive buccal drug delivery systems. **Journal of Pharmaceutical Science and Technology**. v. 66, p. 466-500, 2012;

United States Patent and Trademark Office – USPTO [Internet]. 2013. Disponível em: <<http://www.uspto.gov>>. Acesso em 05 de agosto de 2013.

XU, F.; LU, B. Prospective association of periodontal disease with cardiovascular and all-cause mortality: NHANES III follow-up study. **Atherosclerosis**. v.218, p. 536-542, 2011.

WYPYCH, T.C.; ANDREAZZA, I.F. Development and evaluation of a hydrophilic matrix as a buccoadhesive system containing diclofenac sodium. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v.54, n.5, 2011;

WIPO. **Patent Cooperation Treaty (PCT) for Private Applicants**. 1 Ed. Intellectual Property Office. June 2013. Disponível em: www.ipo.gov.uk. Acesso em 05 de outubro de 2013.

World Intellectual Property Organization – WIPO [Internet]. 2013. Disponível em: <http://www.wipo.int>. Acesso em 05 de agosto de 2013.