

QUITOSANA NA COMPOSIÇÃO DE FORMAS MUCOADESIVAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS: UMA PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA

CHITOSAN IN COMPOSITION OF FORMS MUCOADHESIVE OF RELEASE OF DRUGS: A TECHNOLOGICAL FORECASTING

Alysson Kenned de Freitas Mesquita¹; Kátia da Conceição Machado²; Edson Cavalcanti da Silva Filho³; Lívio César Cunha Nunes⁴

¹ Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina/PI – Brasil

alyssonkenned@gmail.com

² Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina/PI – Brasil

katiamachado05@hotmail.com

³ Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina/PI – Brasil

edsonfilho@ufpi.edu.br

⁴ Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina/PI – Brasil

liviocesar@hotmail.com

Resumo

Os dispositivos mucoadesivos podem melhorar a eficácia de drogas, mantendo sua concentração no plasma a níveis terapêuticos durante longos períodos de tempo. A quitosana é um polissacarídeo linear, produzido pela desacetilação da quitina, um elemento estrutural no exoesqueleto de crustáceos e insetos, possui características especiais que a tornam importante excipiente farmacêutico, permite boa adesão em tecidos epiteliais e no muco. Levando em consideração que a quitosana apresenta diversas vantagens, este estudo teve como objetivo principal realizar uma prospecção tecnológica sobre o uso da quitosana na composição de formas mucoadesivas, realizando busca nos depósitos de pedidos de patentes nacional e internacional. Para isso, a prospecção foi realizada no European Patent Office (Espacenet), na World Intellectual Property Organization (WIPO), no United States Patent and Trademark Office (USPTO) e no Banco de dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) do Brasil. Dentre os maiores depositantes a França, Noruega e Estados Unidos. Observou-se ainda um maior número de patentes depositadas em 2005 e 2009. Quanto a origem dos depositantes foi visto que as empresas são as maiores detentoras de pedidos de patentes. Todas as patentes encontradas fazem parte do mesmo grupo na classificação internacional de patentes, A61K.

Palavras-chave: quitosana, mucoadesão, prospecção tecnológica, patentes.

Abstract

The mucoadhesive devices can improve drug efficacy while maintaining its concentration in plasma at therapeutic levels for prolonged periods of time. Chitosan is a linear polysaccharide produced by deacetylation of chitin, a structural element in the exoskeleton of crustaceans and insects, has special characteristics that make them important pharmaceutical excipient, allows good adhesion in epithelial tissues and mucus. Considering that chitosan has several advantages, this study aimed to conduct a technological forecasting on the use of chitosan the composition of mucoadhesive forms, performing search in the deposits of patent applications in national and international databases. For this, the prospect was held at the European Patent Office (Spacenet), the World Intellectual Property Organization (WIPO), the United States Patent and Trademark Office (USPTO) and the database of the National Institute of Industrial Property (INPI) of Brazil. Among the largest depositors France, Norway and the United States. It was also observed an increased number of patents deposited in 2005 and 2009. Regarding the origin of depositors was seen that companies are the largest holders of patent applications. All patents found are part of the same group in the international patent classification, A61K.

Key- words: chitosan, mucoadhesion, technological forecasting, patents.

1. Introdução

Mucoadesão envolve a ligação de um polímero natural ou sintético a um substrato biológico. É um método prático de imobilização ou de localização de drogas e um aspecto importante na liberação controlada de fármacos (HUANG et al., 2000). Dispositivos mucoadesivos podem melhorar a eficácia de drogas, mantendo sua concentração no plasma a níveis terapêuticos durante longos períodos de tempo, inibindo a diluição da droga nos fluidos corporais. Além disso, a sua capacidade para proteger o agente terapêutico contra a degradação enzimática (nucleases e proteases) os tornam sistemas muito interessantes por aumentar a biodisponibilidade de peptídeos bioativos, proteína e oligonucleotídeos (BRAVO-OSUNA et al., 2007).

A quitosana é um polissacarídeo linear constituído por unidades de β -(1-4)-D-glucosamina ligadas e N-acetil-D-glucosamina. Comercialmente, é produzido pela desacetilação da quitina, um elemento estrutural no exoesqueleto de crustáceos e insetos, sendo o segundo mais abundante biopolímero natural depois da celulose, mostrando excelente biocompatibilidade, baixa toxicidade e é biodegradável (BHATTARAI; GUNN; ZHANG, 2010; SOGIAS; WILLIAMS; KHUTORYANSKIY, 2012). Provou ser um excipiente seguro em formulações medicamentosas nas últimas décadas, atraindo a atenção como um excelente polímero mucoadesivo no seu estado intumescido e que permite boa adesão em tecidos epiteliais e nos tecidos de revestimento nas superfícies das mucosas (DASH et al., 2011).

Entre diversos polímeros mucoadesivos, a quitosana possui características especiais que a tornam importante excipiente farmacêutico, tais como: mucoadesão, habilidade de formar filmes,

compressão direta, capacidade de liberação controlada de medicamentos, aumento da permeação da mucosa, atividade antifúngica, entre outros (PERIOLI et al., 2008). É usada na indústria de alimentos, em cosméticos e como um bioadesivo em numerosas aplicações farmacêuticas sob a forma de grânulos, microesferas e microcápsulas, tipicamente para a liberação prolongada de drogas (LIM et al., 2000).

Considerando as diversas vantagens apresentadas pela quitosana, este trabalho teve como objetivo principal realizar uma prospecção tecnológica sobre o uso da quitosana na composição de formas mucoadesivas, realizando busca nos depósitos de pedidos de patentes nacionais e internacionais.

2. Metodologia

Esta prospecção tecnológica foi realizada tendo como base os pedidos de patente depositados no *European Patent Office* (ESPACENET), no *World Intellectual Property Organization* (WIPO), no *United States Patent and Trademark Office* (USPTO) e no Banco de dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial do Brasil (INPI). O foco da pesquisa foi a utilização da quitosana na composição de formas mucoadesivas de liberação de fármacos. As palavras-chave utilizadas foram: quitosana (chitosan), mucoadesão (mucoadhesion), formas mucoadesivas (forms mucoadhesive), liberação de fármacos (drug delivery), liberação prolongada (extended release) e liberação controlada (controlled release) conforme apresentado na Tabela 1. Como campos de pesquisa foram utilizados “título” ou “resumo”.

Tabela 1: Combinações de palavras-chave usadas na prospecção tecnológica.

Palavras-chave
Quitosana <i>and</i> mucoadesão ou chitosan <i>and</i> mucoadhesion
Quitosana <i>and</i> formas mucoadesivas ou chitosan <i>and</i> forms mucoadhesive
Quitosana <i>and</i> liberação de fármacos ou chitosan <i>and</i> drug delivery
Quitosana <i>and</i> liberação prolongada ou chitosan <i>and</i> extended release
Quitosana <i>and</i> liberação controlada ou chitosan <i>and</i> controlled release

Fonte: Autoria própria, 2013.

Foram selecionadas apenas as patentes que utilizavam ou tivessem como alternativa a quitosana em formulações mucoadesivas para liberação de fármacos, a partir das palavras chaves que apresentavam o melhor resultado em relação ao tema proposto. Os documentos encontrados foram computados individualmente, a fim de caracterizar o avanço tecnológico dessas patentes considerando o ano de depósito, Classificação Internacional de Patentes (CIP) e país de depósito.

As limitações referentes ao período de sigilo foram respeitadas e foram excluídas as patentes repetidas. O levantamento foi realizado em maio de 2013.

3. Resultados e discussão

As informações contidas nos documentos de patente apresentam enorme relevância e se destacam como um dos indicadores do desempenho econômico de empresas, instituições de pesquisa e desenvolvimento (P&D) e universidades, bem como das estratégias empregadas por distintas corporações. A patente é uma fonte formal de informação, que fornece dados sobre determinadas invenções de forma completa e estas informações, muitas vezes, não estão disponíveis em livros nem em artigos técnicos (CHAVES & ALBUQUERQUE, 2006).

A partir da análise inicial das palavras-chave e suas combinações foi observado que os resultados mais relacionados ao tema eram encontrados quando utilizavam as palavras-chave “quitosana e mucoadesão” (*chitosan and mucoadhesion*) e “quitosana e formas mucoadesivas” (*chitosan and forms mucoadhesive*) e quando utilizavam outras combinações os resultados exibiam patentes que envolviam o uso da quitosana em diferentes formas de liberação de ativos, mas não especificamente às propriedades mucoadesivas deste polímero, assim, analisou-se as patentes obtidas com essa combinação de palavras.

Na base de dados nacional (INPI) foi encontrada 01 patente, na base de dados americana (USPTO) não foi constatada nenhuma patente quando associada as palavras-chave escolhidas, encontrou-se 02 patentes na base de dados europeia (ESPACENET) e 15 patentes na base de dados mundial (WIPO), conforme apresentado na Tabela 2, totalizando 18 patentes relacionadas a quitosana e mucoadesão.

Tabela 2: Total de depósitos de patentes pesquisadas nas bases do INPI, ESPACENET, USPTO e WIPO nos campos “título” ou “resumo”

Palavra-chave	INPI	ESPACENET	USPTO	WIPO
Quitosana <i>and</i> mucoadesão	1	0	0	15
Quitosana <i>and</i> formas mucoadesivas	0	2	0	0
Quitosana <i>and</i> liberação de fármacos	1	290	47	191
Quitosana <i>and</i> liberação prolongada	1	1	0	6
Quitosana <i>and</i> liberação controlada	8	222	10	135
TOTAL	11	515	57	347

Fonte: A autoria própria, 2013.

A simples distribuição da quantidade de patentes nas diferentes bases de dados não permite uma conclusão precisa sobre o perfil tecnológico de determinado tema, para uma análise mais

precisa é necessário analisar alguns dados a mais destas patentes como o país depositante, quem realizou o pedido de depósito, o ano e se o mesmo pedido foi realizado em mais de um local.

Uma patente tem efeitos territoriais, ou seja, ela tem validade apenas no país onde foi concedida. Não existe, no momento, uma patente que proteja as invenções no mundo inteiro, mas existem instituições que possibilitam o pedido de patentes regionais, como, por exemplo, o Escritório de Patentes Europeu e a Organização Regional de Propriedade Industrial Africana (SEBRAE, 2004). Este fato é observado ao analisar o país depositante das patentes (Figura 1), onde o mesmo pedido para determinada invenção pode ser feito em mais de um local, o Brasil, por exemplo, possui dois apenas 2 pedidos de depósitos, que constituem a mesma invenção, a PI0705072-0 depositada no INPI e o mesmo pedido foi realizado no WIPO (WO2008131506), foi observado também que França, Noruega e Estados Unidos são países que mais possuíram pedidos de patentes.

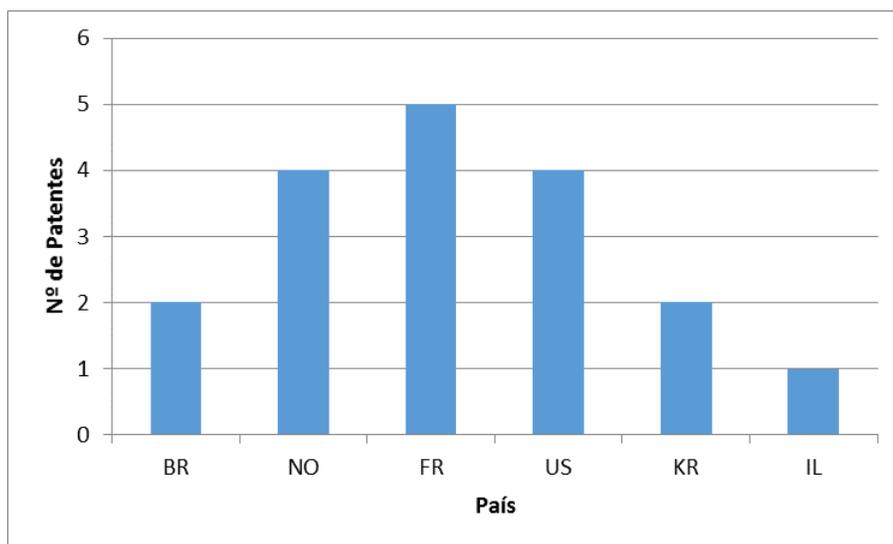


Figura 1. Registro do número de patentes nas bases de dados WIPO, INPI, USPTO e ESPACENET somados por país. Sendo BR (Brasil), NO (Noruega), FR (França), US (Estados Unidos), KR (República da Coreia) e IL (Israel). Fonte: Autoria própria, 2013.

Outra opção para depósitos de pedidos de patente no exterior, que não exclui a primeira, é por meio do Tratado de Cooperação em Matéria de Patentes ou PCT (como é mais conhecido), que é assinado por mais de 100 países. O Tratado de Cooperação em Matéria de Patentes, PCT, proporciona, por meio do depósito de um único pedido de patente (pedido internacional), o efeito de depósito de pedidos em vários países simultaneamente, mediante a designação dos países de interesse. A entrada nas fases nacionais nos países designados poderá ser feita dentro de um prazo

de até 30 meses – ou até mais em alguns países – a partir da data do depósito do pedido primário (SEBRAE, 2004).

O pedido de depósito por meio do PCT é prática comum e pode ser observado na maioria das patentes analisadas, onde é feito o pedido inicial no WIPO, protegendo a invenção em vários países simultaneamente, e posteriormente os inventores e instituições depositantes realizam o pedido em países de interesse. A patente WO2004069230, por exemplo, foi depositada também nos Estados Unidos (US20060293216) e no escritório europeu (EP1589953), por uma empresa especializada em produção de biopolímeros. O mesmo ocorre com a patente WO2009141388, também depositada no escritório europeu (EP2123261 e EP2303234) e Estados Unidos (US20110150978).

Há vários estudos identificando o caráter incompleto e imaturo do sistema de inovação brasileiro. A imaturidade do sistema pode ser identificada por uma comparação de indicadores de ciência e tecnologia com países representativos de outras categorias tecnológicas, além disso, alguns fatores nessa análise devem ser considerados como a dimensão continental do país e as disparidades e diferenças regionais existentes (ALBUQUERQUE et al., 2002). Esta desconexão entre indicadores de ciência (produção de artigos científicos) e as patentes já é algo relatado há certo tempo por diversos autores, e de fácil percepção quando contrapostos estes dados.

Em 2008, segundo a UNESCO, o Brasil estava na 13ª posição mundial com 26.482 artigos publicados nesse ano, sendo que mais de 90% desses artigos foram de universidades públicas, o que equivale a 2,7% da produção mundial. Entretanto, o número de patentes, no mesmo período, para os inventores residentes no Brasil, foi de apenas 0,1% em relação ao número de patentes mundiais, demonstrando a incorporação incipiente da propriedade industrial e de seu potencial de inovação no país (QUINTELLA et al., 2011). Este problema, enfrentado pelo Brasil na transferência de conhecimento produzido na área acadêmica para inovação tecnológica, fica claro ao se comparar o número de patentes brasileiras com as dos demais países, conforme é observado na Tabela 2 e na Figura 1.

Foi verificada a evolução anual de depósitos das patentes (Figura 2), onde foi observado uma distribuição variada ao longo dos anos, desde o primeiro depósito realizado em 1998 até 2013, com destaque para os anos de 2005 e 2009 em que foram depositadas 4 patentes em cada.

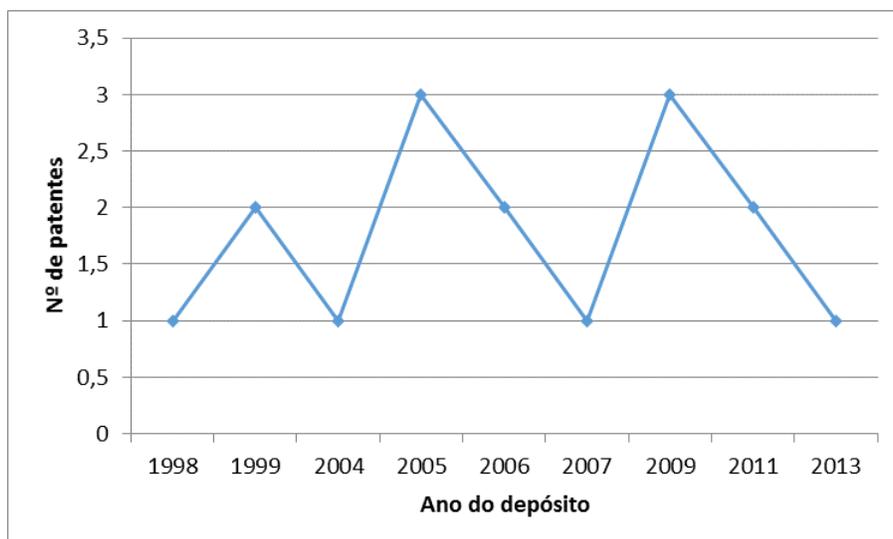


Figura 2. Depósitos de patentes no período 1998 a 2013, considerando as bases WIPO, INPI, ESPACENET e USPTO.
 Fonte: Autoria própria, 2013.

Quanto aos depositantes das patentes (Figura 3) foi visto que o setor empresarial é o que predomina com o maior número de patentes. Este setor é representado pelas indústrias farmacêuticas que trabalham na produção de quitosana e empresas que realizam pesquisa e desenvolvimento de medicamentos. Depositantes independentes assumem uma posição considerável, foi observado que algumas dessas patentes também são depositadas pelas empresas em outros países. Os pedidos de depósito do Brasil foram realizados apenas por uma universidade, é importante destacar que esta observação reflete o cenário brasileiro onde quem mais realiza pedidos de depósitos de patentes são as universidades e em números ainda não tão expressivos, ao passo que no exterior observa-se o contrário, onde empresas, que investem bastante em pesquisas, é que realizam mais pedidos de depósitos.

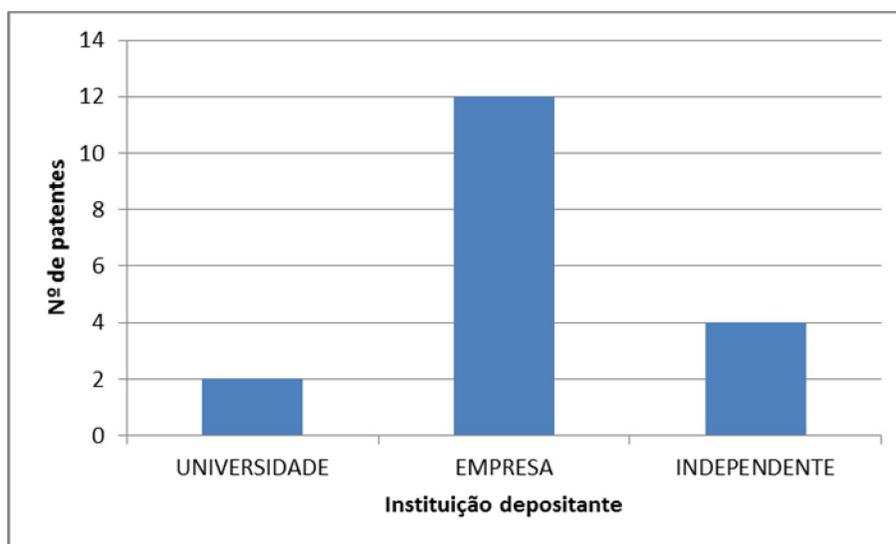


Figura 3. Principais categorias dos detentores de patentes. Fonte: Autoria própria, 2013.

Ao consultar a Classificação Internacional de Patentes (CIP) foi verificado que todas as patentes estão no mesmo grupo A61K, em que estão agrupadas as patentes para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas. A CIP deve ser vista como uma ferramenta importante para acessar a informação desejada, visto o grande número de patentes existentes, possibilitando um entendimento inicial sobre o tema da patente e sua aplicação.

Quanto ao tipo de abordagem dada às patentes selecionadas, a maioria (88,8%) refere-se a novos produtos (composição farmacêutica mucoadesiva), enquanto que uma menor proporção leva ao desenvolvimento de um novo método para administração de medicamento a uma superfície mucosa, com apenas 2 registros, correspondendo a 11,2%, sendo que estas constituem a mesma invenção variando apenas o país de depósito.

4. Conclusões

Apesar da produção científica em ascensão, o Brasil ainda precisa avançar no que diz respeito à transferência de tecnologia e produção de patentes, apresentando ainda uma falta de comunicação entre instituições de ensino e empresas. A maioria das patentes sobre quitosana na composição de formas mucoadesivas são de empresas da Noruega, França e Estados Unidos, que realizam grandes investimentos em pesquisa e desenvolvimento de novos produtos a partir deste polímero.

A prospecção tecnológica constitui uma importante ferramenta para a definição de orientações gerais para a prática de pesquisa científica quando se busca a inovação de produtos ou

processos, sendo um importante instrumento para o desenvolvimento científico e tecnológico de um país. Além disso, a prospecção permite analisar não somente os conhecimentos e tecnologias já produzidas sobre determinado tema ou produto, mas também funciona como um guia para prever as tendências dos cenários científico e industrial.

Referências

ALBUQUERQUE, E. M.; SIMÕES, R.; BAESSA, A.; CAMPOLINA, B.; SILVA, L. A distribuição espacial da produção científica e tecnológica brasileira: uma descrição de estatísticas de produção local de patentes e artigos científicos. *Revista Brasileira de Inovação*, v. 1, n. 2, jul/dez, 2002.

BHATTARAI, N.; GUNN, J.; ZHANG, M. Chitosan-based hydrogels for controlled, localized drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 62, p. 83-99, 2010.

BRAVO-OSUNA, I.; VAUTHIER, C.; FARABOLLINI, A. et al. Mucoadhesion mechanism of chitosan and thiolated chitosan-poly(isobutyl cyanoacrylate) core-shell nanoparticles. *Biomaterials*, v. 28, p. 2233-2243, 2007.

CHAVES, C. V.; ALBUQUERQUE, E. M. Desconexão no sistema de inovação no setor saúde: uma avaliação preliminar do caso brasileiro a partir de estatísticas de patentes e artigos. *Econ. Apl.*, Ribeirão Preto, v. 10, n. 4, Dec. 2006.

DASH, M.; CHIELLINI, F.; OTTENBRITE R.M; CHIELLINI, E. Chitosan – A versatile semi-synthetic polymer in biomedical. *Progress in Polymer Science*, v. 36, p. 981-1014, 2011.

HUANG, Y.; LEOBANDUNG, W.; FOSS, A.; PEPPAS, N.K. Molecular aspects of muco- and bioadhesion: Tethered structures and site-specific surfaces. *Journal of Controlled Release*, v. 65, p. 63-71, 2000.

LIM, S.T; MARTIN, G.P; BERRY, D.J; BROWN, M.B. Preparation and evaluation of the in vitro drug release properties and mucoadhesion of novel microspheres of hyaluronic acid and chitosan. *Journal of Controlled Release*, v. 66, p. 281-292, 2000.

PERIOLI, L.; AMBROGI, V.; VENEZIA, L. et al. Chitosan and a modified chitosan as agents to improve performances of mucoadhesive vaginal gels. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, v. 66, p. 141-145, 2008.

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 a inovação. *Revista Virtual de Química*, v. 3, n. 5, 2011.

SEBRAE. Serviço Brasileiro de Apoio às Micro e Pequenas Empresas. Patentes e marcas no exterior : o que fazer? por que fazer? como fazer? : uma guia prático sobre como proteger sua marca ou patente no exterior / Gert Egon Dannemann ..[et al.] .— Rio de Janeiro : SEBRAE/RJ, 64, 2004.

SOGIAS, I.A; WILLIAMS, A.C; KHUTORYANSKIY, V.V. Chitosan-based mucoadhesive tablets for oral delivery of ibuprofen. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 436, p. 602-610, 2012.