

PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA: LIPOSSOMAS COMO VEÍCULOS DE DRUG DELIVERY COM POTENCIAL TERAPÊUTICO

TECHNOLOGICAL FORECASTING: LIPOSOMES AS DRUG DELIVERY VEHICLES WITH THERAPEUTIC POTENTIAL

João Pedro Viana Rodrigues¹, Jackson Lima Amaral², Larisse Maia Mesquita³, Luca Milério Andrade³, Dayara de Oliveira Silva⁴, Lana Grasiela Alves Marques⁵, Ana Lúcia Ponte Freitas⁶

¹ Mestrando em Ciências Farmacêuticas
Universidade Federal do Ceará – UFC – Fortaleza/CE – Brasil
Rua Capitão Francisco Pedro, 1210 - Rodolfo Teófilo. CEP: 60430-372.
Fortaleza/CE – Brasil
pedroviana@alu.ufc.br

² Doutorando em Bioquímica
Universidade Federal do Ceará – UFC – Fortaleza/CE – Brasil
jacksoncesarc@gmail.com

³ Bacharel em Biotecnologia
Universidade Federal do Ceará – UFC – Fortaleza/CE – Brasil
larimmesq@gmail.com

³ Mestrando em Biotecnologia de Recursos Naturais
Universidade Federal do Ceará – UFC – Fortaleza/CE – Brasil
luca.milerio@hotmail.com

⁴ Mestranda em Farmacologia
Universidade Federal do Ceará – UFC – Fortaleza/CE – Brasil
dayara_os@yahoo.com.br

⁵ Núcleo de Inovação e de Transferência de Tecnologia
Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina/PI – Brasil
lgrasiela@hotmail.com

⁶ Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular
Universidade Federal do Ceará – UFC – Fortaleza/CE – Brasil
pfreitas@bioquimica.ufc.br

Resumo

A aplicação de lipossomas para a administração controlada de fármacos tem tido um grande impacto em muitas áreas biomédicas. Verificou-se que eles são benéficos para a estabilização de compostos terapêuticos, superação de obstáculos à absorção celular e de tecidos e melhoria da biodistribuição de compostos para locais-alvo in vivo. Essa prospecção teve como objetivo analisar as patentes que tratam da utilização de lipossomas como veículos de drug delivery. A busca foi realizada nos bancos de dados do INPI e do EPO. As patentes encontradas foram analisadas quanto a quantidade, datas de publicação, país de origem dos depositantes e dos inventores, país

onde foram depositadas e Classificação Internacional de Patentes (IPC). Apesar de ser uma área em ascensão e despontar com uma tendência, não há depósitos nesta área no Brasil, que sofre de problemas sistemáticos relacionado à produção de patentes.

Abstract

The application of liposomes in the controlled administration of drugs has already had a great impact in many biomedical areas. They have been found to be beneficial for stabilizing therapeutic compounds, overcoming obstacles to tissue and cellular uptake and improving the biodistribution of compounds to target sites in vivo. This forecasting was aimed at analyzing the patents that deal with the use of liposomes as drug delivery vehicles. The search was performed in the INPI and EPO databases. The patents found were analyzed for quantity, dates of publication, country of origin of depositors and inventors, country where they were deposited and International Patent Classification (IPC). Despite being a rising and emerging area with a trend, there are no deposits in this area in Brazil, which suffers from systematic problems related to the production of patents.

1. Introdução

Os lipossomas são os nanocarreadores mais comuns e bem investigados para administração direcionada de fármacos. Eles têm se apresentado como uma melhoria para um conjunto de aplicações biomédicas através da estabilização de compostos terapêuticos, da superação de obstáculos à absorção celular e de tecidos e do melhoramento da biodistribuição de compostos para locais-alvo in vivo (DING et al., 2006; HUA; WU, 2013; KONING; STORM, 2003; METSELAAR; STORM, 2005). Os lipossomas são definidos como vesículas fosfolipídicas constituídas por uma ou mais bicamadas lipídicas concêntricas que encerram espaços aquosos discretos. A capacidade única de sistemas lipossomais para aprisionar compostos lipofílicos e hidrofílicos permite que um grupo diversificado de fármacos sejam encapsulados por estas vesículas. As moléculas hidrofóbicas são inseridas na bicamada lipídica, e as moléculas hidrofílicas podem ser aprisionadas no centro aquoso (DING et al., 2006; HUA; WU, 2013; KONING; STORM, 2003; METSELAAR; STORM, 2005).

Além disso, o grande centro aquoso e o exterior lipídico biocompatível permitem a distribuição de uma variedade de macromoléculas, tais como DNA, proteínas e biomarcadores (MONTEIRO et al., 2014; ULRICH, 2002). Como um sistema de administração de fármacos, os lipossomas oferecem várias vantagens incluindo a biocompatibilidade, a capacidade de auto-montagem, a capacidade de transportar grandes cargas úteis de fármacos e uma vasta gama de propriedades físico-químicas e biofísicas que podem ser modificadas para controlar as suas características biológicas (DING et al., 2006; HUA; WU, 2013; KONING; STORM, 2003; METSELAAR; STORM, 2005). As formulações lipossomais são caracterizadas por propriedades tais como tamanho de partícula, carga, número de lamelas, composição lipídica e modificação

superficial com polímeros e ligantes - todos estes regem a sua estabilidade in vitro e in vivo (HUA; WU, 2013; MONTEIRO et al., 2014).

A encapsulação dentro dos lipossomas protege os compostos da inativação precoce, degradação e diluição na circulação (ULRICH, 2002). Os lipossomas são geralmente considerados farmacologicamente inativos com toxicidade mínima, uma vez que tendem a ser compostos por fosfolípidos naturais (DING et al., 2006; HUA; WU, 2013; KONING; STORM, 2003; METSELAAR; STORM, 2005). Contudo, um número crescente de estudos mostrou que os lipossomas não são tão imunologicamente inertes como anteriormente sugerido (SZE BENI; MOGHIMI, 2009). Apesar do sucesso das formulações lipossomais in vivo, a sua tradução para a clínica progrediu de forma incremental.



O objetivo desta pesquisa, diante deste contexto exposto, foi de realizar uma busca de anterioridades, em bancos de patentes nacionais e internacionais, em tecnologias relacionadas à produção de nanopartículas, com ênfase em lipossomas utilizados como veículos de drug delivery com potencial terapêutico, e, principalmente, examinar como o Brasil se insere no cenário global como gerador de propriedade intelectual na área.

2. Metodologia

A prospecção tecnológica foi realizada a partir da busca de patentes através dos bancos de dados: Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) e European Patent Office (EPO). As escolhas por esses bancos de dados foram baseadas no fato de: o primeiro ser brasileiro e poder oferecer um diagnóstico nacional do tema e; pelo segundo poder oferecer uma leitura global das patentes depositadas deste assunto. Escolheu-se palavras-chave que pudessem ajudar a refinar a pesquisa por patentes relacionadas aos lipossomas foram escolhidas (Figura 1) e usadas como isca ou query para a busca.

As patentes encontradas no INPI foram categorizadas a partir do período em que foram depositadas. Para isto, foi decidido utilizar apenas a palavra-chave: “lipossom*” que consegue abranger o maior número de patentes possíveis, tornando assim o resultado mais válido. Os resultados obtidos a partir da base de dados do EPO foram analisados a partir dos seguintes parâmetros: país de depósito, ano de publicação da patente e a Classificação Internacional de Patentes quanto à seção e subseção. As informações analisadas foram organizadas e resumidas através de gráficos.

Figura 1. Palavras-chave utilizadas para a busca de patentes

	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>liposom*</i> • <i>liposom* and drug delivery</i> • <i>liposom* and nano*</i> • <i>liposom* and therapy</i> • <i>liposom* and nano* and therapy</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>lipossom*</i> • <i>lipossom* and drug delivery</i> • <i>lipossom* and nano*</i> • <i>liposom* and terapia</i> • <i>lipossom* and nano* and terapia</i>

Fonte: Autoria própria

3. Resultados e Discussão

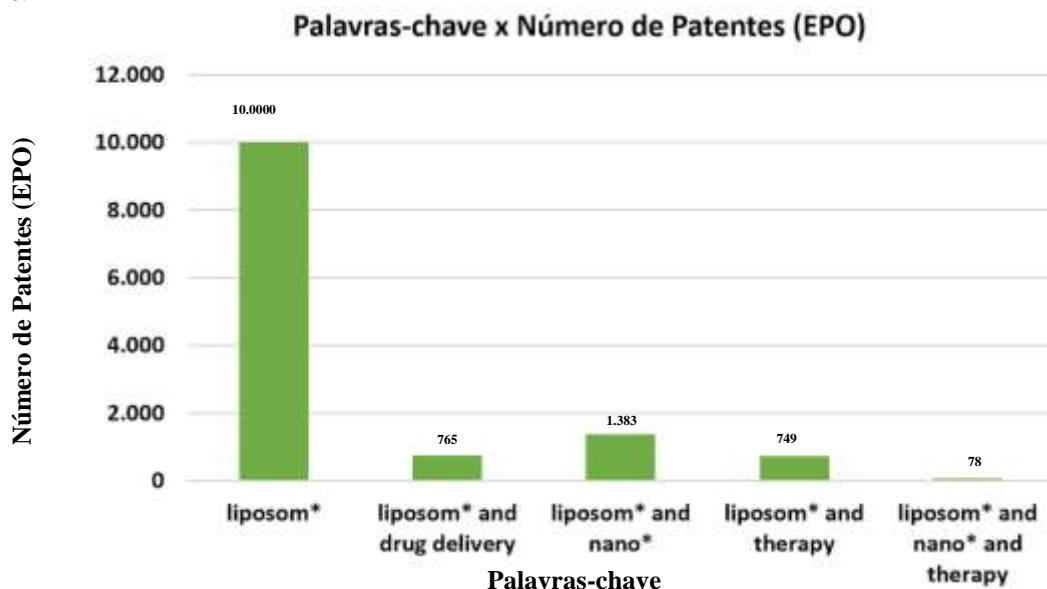
A partir da utilização da combinação das palavras-chaves para a busca de patentes sobre os lipossomas, foi possível a obtenção de dados do depósito de patentes no EPO (Gráfico 1), banco de dados europeu, e no INPI (Gráfico 2), banco de dados brasileiro, sintetizados no Quadro 1. Utilizando “liposom*” como palavra chave no EPO obteve-se 10.000 patentes como resultado e através de diferentes combinações com as palavras-chave “drug delivery”, “nano*” e “therapy” foi possível refinar a busca de patentes depositadas relacionadas à produção de nanopartículas, com ênfase em lipossomas utilizados como veículos de drug delivery com potencial terapêutico. A utilização de “lipossom*” no INPI resultou na obtenção de 226 patentes, enquanto que as palavras-chave “lipossom* and drug delivery” não apresentaram resultados de depósitos. A combinação das palavras “lipossom* and nano*”, lipossom* and terapia” e “lipossom* and nano* and terapia” apresentaram 32, 15 e 3 patentes, respectivamente.

Quadro 1. Total de patentes depositadas de acordo com as palavras-chave utilizadas no INPI e no EPO até dezembro de 2016.

Palavras-chave	EPO	INPI
“liposom*” ou “lipossom*”	10.000	226
“liposom* and drug delivery” ou “lipossom* and drug delivery”	765	0
“liposom* and nano*” ou “lipossom* and nano*”	1.383	32
“liposom* and therapy” ou “lipossom* and terapia”	749	15
“liposom* and nano* and therapy” ou “lipossom* and nano* and terapia”	78	3

Fonte: Autoria própria

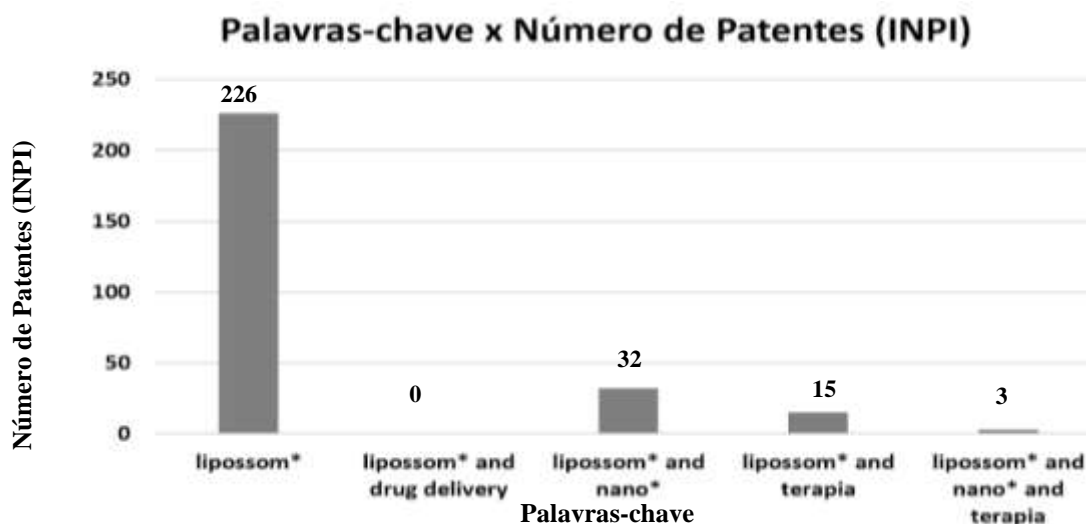
Gráfico 1. Número de patentes depositadas no EPO de acordo com cada palavra-chave utilizada até dezembro de 2016.



Fonte: Autoria própria

A Tabela 1 apresenta a quantidade de patentes depositadas no INPI durante vários períodos no decorrer dos anos. Através da busca nos bancos de dados, foi possível observar que as primeiras patentes sobre os lipossomas foram depositadas na década de 1990, onde em 1991 a *Chiron Corporation*, empresa americana, depositou no Brasil a patente de uma composição de vacina em associação com lipossomas. A partir desse ano, várias patentes sobre os processos de produção de lipossomas foram depositadas, e na década de 2000 o número de patentes depositadas no INPI dobrou. Em contrapartida, o número de patentes encontradas na década de 2010 até o ano de 2016 não vem acompanhando os valores crescentes em relação aos anos anteriores.

Gráfico 2. Número de patentes depositadas no INPI de acordo com cada palavra-chave utilizada até dezembro de 2016



Fonte: Autoria própria

Tabela 1. Número de patentes depositadas no Brasil pelo INPI por período de tempo

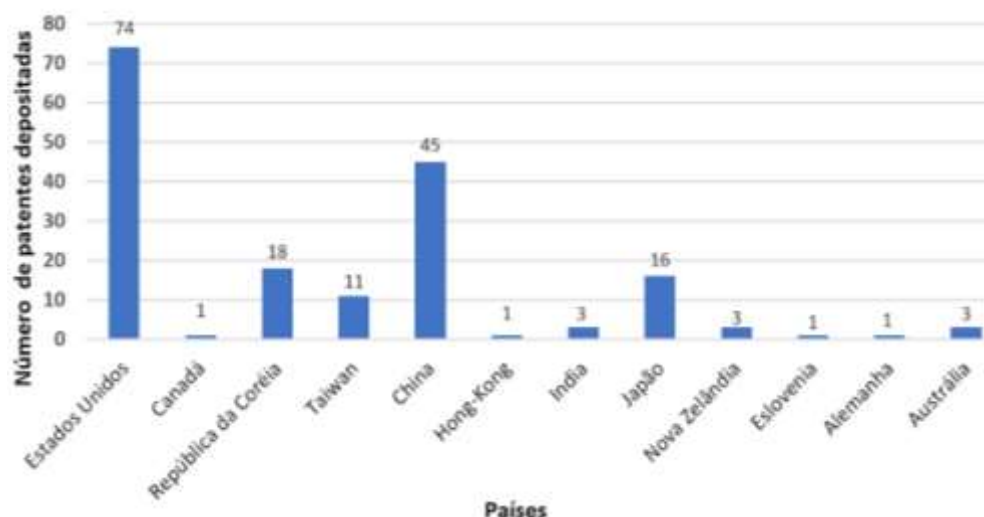
Período	Número de Patentes Depositadas Palavra-chave: "lipossom*"
01/01/2010 – 31/12/2016	41
01/01/2000 – 31/12/2009	125
01/01/1990 – 31/12/1999	60
Antes de 1990	0

Fonte: Autoria própria

No Gráfico 3, pode-se ver as patentes depositadas por países no EPO. Analisando o gráfico, pode-se ver que o país com mais depósitos de patentes são os Estados Unidos, em segundo temos a China, e em terceiro está a Organização Mundial da Propriedade Intelectual (OMPI), que seria uma das 16 agências especializadas da ONU. A OMPI se dedica à constante proteção às criações intelectuais no âmbito internacional.

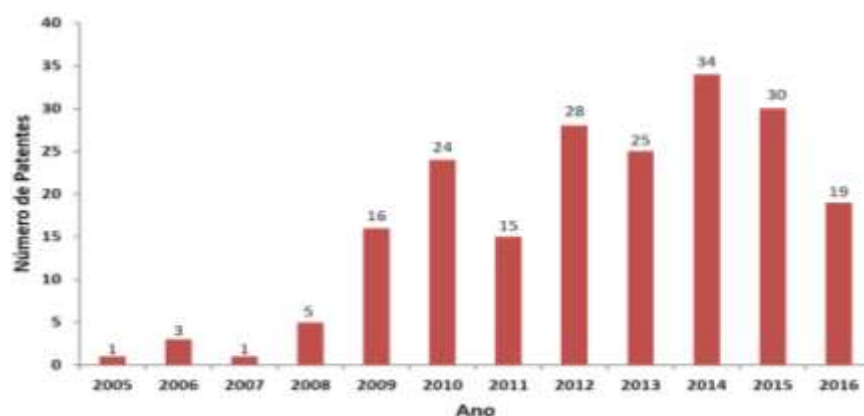
Sabe-se que o investimento e incentivo à pesquisa nos Estados Unidos possui grande importância, onde grande parte de suas patentes são depositadas por Universidades ou Institutos de Pesquisas. Ao contrário da maioria dos países, onde as patentes costumam ser depositadas por grandes empresas. No Gráfico 4, tem-se o número de patentes depositadas por ano até dezembro de 2016; Pode-se ver que apesar das oscilações nas quantidades de patentes depositadas, houve um crescimento até 2014, logo após teve um declínio até o ano de 2016.

Gráfico 3. Número de patentes depositadas por país pelo EPO (European Patents Office) até dezembro de 2016



Fonte: Autoria própria

Gráfico 4. Número de patentes depositadas por ano pelo EPO (European Patents Office) até dezembro de 2016



Fonte: Autoria própria

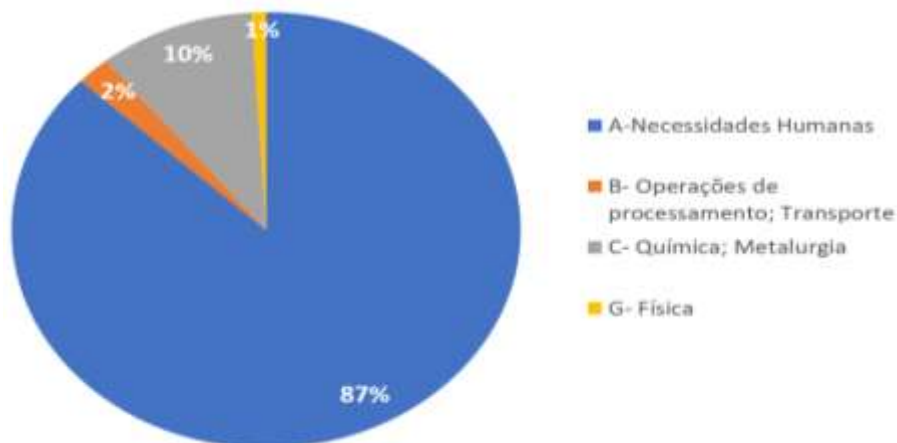
Além de analisar os depósitos de patentes por países e por ano de publicação, esse trabalho também avaliou a classificação de patentes de acordo com sua aplicação, através do IPC (Classificação Internacional de Patentes). Os resultados gerados pelo Gráfico 5 mostram que a busca está distribuída entre 4 sessões: A – Necessidades Humanas; B - Operações de Processamento; Transporte; C – Química; Metalúrgica; e G - Física, no entanto, é possível observar que a maior utilização de patentes relacionadas à combinação de palavras-chave feitas neste trabalho está na área de necessidades humanas, a qual deteve 87% de aplicação.

Os depósitos da classe A estão subdivididos em 16 subclasses. Dessas subclasses, todas os depósitos encontrados durante a busca estão alocados na subclasse A61, que versa acerca de ciências médicas, veterinárias; higiene, indicando que a maioria das patentes está direcionada para essa área. Essa subclasse, por sua vez, apresenta uma subdivisão, que é mostrada no Gráfico 6, em Anexo I.

O maior número de patentes encontra-se na subdivisão A61K, que corresponde a preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas (dispositivos ou métodos

especialmente adaptados para dar aos produtos farmacêuticos formas físicas determinadas ou para sua administração; aspectos químicos de medicamentos, ou uso de materiais para ataduras, curativos, almofadas absorventes ou artigos cirúrgicos; composições saponáceas, ou seja, essa subdivisão está muito relacionada com a administração de produtos farmacêuticos e materiais médico-hospitalares, mostrando que essas patentes estão direcionadas a essa área.

Gráfico 5. Distribuição de patentes segundo o IPC (International Patent Classification)



Fonte: Autoria própria

A partir dos dados obtidos pela busca de patentes de lipossomas no banco de dados europeu EPO, foi possível analisar que a maior parte dos inventores das patentes são norte-americanos, com um percentual aproximadamente de 38,5%, seguidos por coreanos, taiwaneses, canadenses, italianos, alemães e holandeses, como apresentado no Gráfico 7, em Anexo II. Em relação à nacionalidade dos depositantes observa-se que predominam os norte-americanos, seguido pelos coreanos, taiwaneses, alemães, japoneses, canadenses e singapurianos, no Gráfico 8, em Anexo III.

4. Conclusão

A partir dos resultados obtidos, foi possível observar que apesar da utilização de lipossomas como veículos para entrega controlada de moléculas terapêuticas ser uma área de pesquisa em ascensão, não há depósitos nesta área no Brasil, que sofre de problemas sistemáticos relacionado à produção de patentes. É preciso contornar obstáculos, tais como: a falta de diálogo entre a universidade e as empresas, para que, de fato, a patente possa virar um produto à serviço da população; o processo burocrático e demorado desde o depósito da patente até a concessão; a falta de incentivos aos pesquisadores para o desenvolvimento das patentes, além de um retorno insatisfatório da patente, que muitas vezes está vinculada à universidade, caso esta vire produto. Faz-se necessário que o Brasil sobrepuje tais dificuldades para desenvolver patentes, em geral, e possa figurar em uma posição mais relevante em proteção intelectual.

Por outro lado, existe um grande esforço da comunidade científica para o desenvolvimento de projetos de pesquisas, publicações e pedidos de patentes utilizando tecnologias associadas à utilização de lipossomas. Espera-se que, devido à grande demanda mundial por tratamentos mais assertivos, que causem menos efeitos colaterais tanto quanto possível, a tendência é que esse número de depósitos aumente ao longo dos anos, gerando benefícios à saúde humana. É possível constatar também que os Estados Unidos e a China figuram como líderes mundiais no número de patentes associadas a lipossomas, segundo nossa pesquisa, corroborando para sua manutenção na vanguarda da proteção intelectual. Por outro lado, o Brasil não possui resultado substancial para tal, figurando com nenhuma patente depositada.

Tendo em conta estas considerações e as grandes vantagens da utilização de lipossomas como veículos terapêuticos, é preciso que o Brasil trace estratégias político-científicas que fomentem o desenvolvimento dessa tecnologia, a fim de sanar a necessidade de se buscar tratamentos mais efetivos e eficazes, e que em breve, as formulações contendo lipossomas possam chegar ao mercado para atender à população.

Referências

DING, B.-S. et al. Advanced drug delivery systems that target the vascular endothelium. **Molecular interventions**, v. 6, n. 2, p. 98–112, abr. 2006.

HUA, S.; WU, S. Y. The use of lipid-based nanocarriers for targeted pain therapies. **Frontiers in pharmacology**, v. 4, p. 143, nov. 2013.

KONING, G. A.; STORM, G. Targeted drug delivery systems for the intracellular delivery of macromolecular drugs. **Drug discovery today**, v. 8, n. 11, p. 482–483, jun. 2003.

METSELAAR, J. M.; STORM, G. Liposomes in the treatment of inflammatory disorders. **Expert opinion on drug delivery**, v. 2, n. 3, p. 465–476, maio 2005.

MONTEIRO, N. et al. Liposomes in tissue engineering and regenerative medicine. **Journal of the Royal Society, Interface**, v. 11, n. 101, p. 20140459, dez. 2014.

SZEBENI, J.; MOGHIMI, S. M. Liposome triggering of innate immune responses: a perspective on benefits and adverse reactions. **Journal of liposome research**, v. 19, n. 2, p. 85–90, 2009.

ULRICH, A. S. Biophysical aspects of using liposomes as delivery vehicles. **Bioscience reports**, v. 22, n. 2, p. 129–150, abr. 2002.

Recebido: 13/01/2017

Aprovado: 13/06/2019