

POLÍMEROS MUCOADESIVOS PARA USO VAGINAL: UMA PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA

POLYMERS MUCOADHESIVES FOR VAGINAL USE: A TECHNOLOGICAL FORECASTING

Cristina Alves de Sousa Lages¹; Jurandy do Nascimento Silva¹; Edson Cavalcanti da Silva Filho², Lívio César Cunha Nunes¹; Benedito Borges da Silva¹.

¹ Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina/PI – Brasil
cristinasfarma@gmail.com

¹ Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina/PI – Brasil
jurandy@ifpi.edu.br

¹ Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina/PI – Brasil
liviocesar@hotmail.com

¹ Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina/PI – Brasil
beneditoborges@globo.com

² Programa de Pós-graduação em Ciência dos Materiais, Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina/PI – Brasil
edsonfilho@ufpi.edu.br

Resumo

Novos sistemas capazes de melhorar a liberação de fármacos vêm sendo bastante estudados e com destaque especial para os sistemas que envolvem polímeros mucoadesivos que atuam na mucosa vaginal. Estudos recentes mostram que a vagina também é uma importante via para administração de medicamentos e apresenta vantagens como menor exposição à ação sistêmica e efeitos colaterais. A prospecção teve como objetivo a busca e análises de patentes nas bases European Patent Office (EPO), World Intellectual Property Organization (WIPO), United States Patent and Trademark Office (USPTO), State Intellectual Property Office Of The P.R.C. (SIPO) e no banco de dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) do Brasil. A base do WIPO mostrou resultados significativos para todos os termos buscados, apresentado um somatório de 231 pedidos de depósitos de patentes para todos os termos pesquisados e 16 depósitos para os termos específicos da análise, sendo encontrado entre 2005 a 2012 e apresentando igual classificação internacional (A61K), as demais bases não apresentaram nenhum resultado para esses mesmos termos.

Palavras-chave: *polímero; mucoadesivo; vaginal.*

Abstract

New systems capable of improving drug delivery has been widely studied and with particular emphasis on systems involving mucoadhesive polymers to act on the vaginal mucosa. Recent studies show that the vagina is also an important route for administration of medication and has the advantages such as less exposure to systemic action and side effects. The prospecting had the objective patent search and analysis on the bases European Patent Office (EPO), World Intellectual Property Organization (WIPO), United States Patent and Trademark Office (USPTO), State Intellectual Property Office Of The P.R.C. (SIPO) and the database of the National Institute of Industrial Property (INPI) of Brazil. The basis of the WIPO showed significant results for all search terms, presented a summation of 231 applications for patent filings for all search terms and 16 deposits for specific terms of the analysis, found between 2005 to 2012 and featuring the same international classification (A61K), other bases did not show any results for those terms.

Key-words: *polymer; mucoadhesive; vaginal.*

1. Introdução

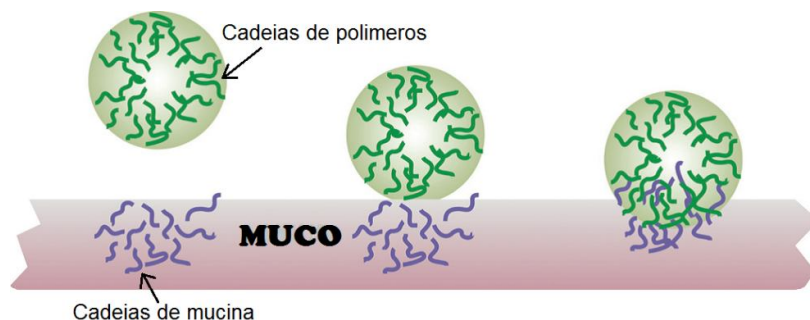
Os novos sistemas de vetorização, capazes de modificar a liberação de fármacos em quantidade adequada num determinado local de absorção, possuem várias vantagens sobre os sistemas de liberação convencionais, como por exemplo, a redução de efeitos colaterais, frequência de administração e custo, prolongando o contato do fármaco com o local de ação contribuindo para melhorar a absorção e biodisponibilidade (CID, 2009). Essa grande diversidade de sistemas, é objeto de pesquisa no campo da indústria farmacêutica, visa otimizar a velocidade e o local de liberação dos fármacos. Dentre estes sistemas estão incluídos os lipossomas, as bombas osmóticas, os revestimentos entéricos, os sistemas transdérmicos, os pró-fármacos, os sistemas matriciais poliméricos, entre outros (LOPES *et al.*, 2005). Os polímeros estão entre os excipientes de grande utilização para obter formas farmacêuticas por serem versáteis principalmente em terapias de liberação controlada (RIOS, 2005).

Polímeros mucoadesivos são geralmente macromoléculas hidrofílicas com numerosos grupos funcionais como carboxilas, hidroxilas, amidas, aminas que interagem com os filamentos das glicoproteínas presentes nas estruturas da mucosa e quando em contato com soluções aquosas, tendem a hidratar e intumescer. Adquirirem propriedades adesivas com a hidratação, no entanto, quando essa é excessiva resulta na formação de uma mucilagem escorregadia, diminuindo a capacidade de adesão (CHIAPPETTA *et al.*, 2006).

A mucoadesão envolvendo a interação de um polímero natural ou sintético a um substrato biológico, como as glicoproteínas do muco (Figura 01), prolonga o contato entre o veículo contendo o fármaco e a superfície da mucosa (HUANG *et al.*, 2000). Isso favorece que o ativo na formulação

possa ter liberação modificada mantendo a concentração do fármaco no nível terapêutico e podendo permitir o direcionamento do fármaco para locais específicos (CID, 2009).

Figura 1 – Interação polímero bioadesivo e muco



Fonte: adaptado de CARVALHO *et al.*, (2010)

A vagina é alvo para administração de uma variedade de medicamentos e com auxílio de matriz polimérica novos sistemas de administração estão sendo desenvolvidos com esse propósito. A presença de muco envolvendo a cérvix nas mulheres disponibiliza uma via alternativa que oferece algumas vantagens em relação a outras vias de administração, tais como: redução na concentração do ativo, posologia, exposição sistêmica, efeitos colaterais e mantendo os efeitos farmacodinâmicos. (ALEXANDER *et al.*, 2004; SILVA, 2009).

Estudos prospectivos adquirem maior relevância como suporte aos processos decisórios tanto no âmbito do Estado quanto no segmento privado. Nesse contexto, o objetivo do trabalho foi realizar uma prospecção tecnológica sobre polímeros mucoadesivos especificamente para uso vaginal, no sentido de analisar a participação dos países nos depósitos de pedidos de patentes em bancos de inovação e tecnologia nacionais e internacionais até os dias atuais.

2. Metodologia

A prospecção foi realizada em abril de 2013, com base nos pedidos de patentes depositados no *European Patent Office* (EPO), *World Intellectual Property Organization* (WIPO), *United States Patent and Trademark Office* (USPTO), *State Intellectual Property Office Of The P.R.C.* (SIPO) e no banco de dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) do Brasil, sendo também pesquisados artigos nas bases de periódicos científicos *Pub Med*, *Science Direct* e *Web of Science*.

Foram utilizadas como palavras-chave os termos polímero *and* mucoadesivo ou *polymer and mucoadhesive*, mucoadesivo *and* vaginal ou *mucoadhesive and vaginal* e polímero *and* mucoadesivo *and* vaginal ou *polymer and mucoadhesive and vaginal*, na pesquisa de artigos

utilizou-se apenas a última combinação de palavras. Os termos em inglês e português foram pesquisados em todas as bases de depósitos de patentes, 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.

As patentes encontradas foram computadas individualmente, a fim de caracterizar o avanço tecnológico considerando pedidos de depósito por base, países, ano de depósito e classificação internacional de patentes (CIP). Para a construção dos gráficos utilizou-se o software Origin Pro 8.0.

3. Resultados e discussão

A base WIPO foi à única que apresentou resultado quando se buscou os termos polímero *and* mucoadesivo *and* vaginal ou *polymer and mucoadhesive and vaginal* (Tabela 1) mostrando um total de 16 patentes, porém quando consultado cada depósito individualmente percebemos repetições nos títulos e resumos das patentes depositadas, como por exemplo, a patente do inventor Giuseppe Bottoni, intitulada “*Mucoadhesive Xyloglucan-Containing Formulations Useful in Medical Devices and in Pharmaceutical Formulations*”, se repete 7 vezes, diferindo apenas nos países depositantes ou ano de depósito, demonstrando uma repetição dessa inovação e não um avanço do tema proposto.

Tabela 1 - Total de depósitos de patentes pesquisadas por base de dados e palavras-chave utilizadas nas pesquisas.

Palavras-chave	WIPO	EPO	INPI	USPTO	SIPO
Polímero <i>and</i> mucoadesivo ou <i>polymer and mucoadhesive</i>	174	5	4	9	3
Mucoadesivo <i>and</i> vaginal ou <i>mucoadhesive and vaginal</i>	41	3	1	4	6
Polímero <i>and</i> mucoadesivo <i>and</i> vaginal ou <i>polymer and mucoadhesive and vaginal</i>	16	0	0	0	0
TOTAL	231	8	5	13	9

Fonte: Autoria própria (2013)

Os inventores Sen *et al.* (2005) registraram uma formulação farmacêutica vaginal mucoadesivo de liberação modificada. Especificamente, comprimidos vaginais mucoadesivo de liberação modificada, para tratamento de candidíase, com várias vantagens comparadas às formulações comuns, dentre elas: uma concentração contínua do ativo (agente anti-fúngico) na

mucosa vaginal por meio das propriedades mucoadesivos da formulação que mantém um contato constante e prolongado com a mucosa vaginal, melhoria do perfil de efeitos colaterais e aumento da adesão da paciente ao tratamento.

De acordo com Rego *et al.* (2003), a substância ativa pode ficar homoganeamente dispersa na matriz polimérica dentro de um reservatório ou adsorvido em sua superfície. E na sua liberação estão envolvidos processos físicos e químicos, como penetração de água na matriz, difusão do fármaco pelos poros da matriz, por degradação do polímero ou por uma combinação dos dois mecanismos. O desenvolvimento de sistemas de liberação modificada para obter sucesso depende estritamente da seleção de um agente apropriado capaz de controlar a liberação do ativo (COLOMBO *et al.*, 1996).

Acebrón *et al.* (2006) propõem em seu depósito de registro de patente formulações mucoadesivas semi-sólidas para aplicação vaginal de grande versatilidade com melhoria das características físico-químicas e organolépticas, úteis na prevenção e/ou tratamento de várias patologias e doenças em seres humanos ou animais. Os inventores da presente invenção descobriram que a combinação de um ou mais polímeros permite o contato duradouro do ativo com a mucosa vaginal assegurando uma ótima ação sem produzir maior desconforto a paciente. Na invenção usaram um polímero mucoadesivo do tipo ácido poliacrílico reticulado com divinilglicol ou sacarose alilo ou pentaeritritol alilo. Essa combinação de polímeros também possibilitou que as formulações resultantes fossem hidratantes com propriedades organolépticas agradáveis.

A utilização de sistemas matriciais constituídos por diversos tipos de polímeros estão sendo bastante manipulado em formas farmacêuticas mucoadesivas de liberação modificada devido às vantagens inerentes a estes sistemas como: versatilidade, eficácia, baixo custo e produção que usa equipamentos e técnicas convencionais (LOPES *et al.*, 2005). Esses sistemas são capazes de sofrer intumescimento, seguido da erosão do gel formado e dissolução em meio aquoso. Fundamentado nessa capacidade de intumescimento ou solubilidade em água é que são desenvolvidos sistemas matriciais mucoadesivos (MCCARRON *et al.*, 2005). Além disso, a eficácia terapêutica dos ativos que atuam localmente pode ser melhorada inserindo polímeros mucoadesivos nas formulações, pois a disponibilidade do ativo é aumentada na membrana alvo (VALENTA, 2005).

Bottoni *et al.* (2009) descreveram em seu depósito de invenção formulações mucoadesivo, contendo xiloglucano, úteis em dispositivos médicos e formulações farmacêuticas. Propondo formulações mucoadesivas de liberação modificada em soluções aquosas que contêm de 0,05% a 5%, em peso, de um polímero com estrutura de xiloglucano purificado natural e de 10% a 70% em peso de glicerol. Estas formulações são adequadas para a aplicação em mucosas nasais, orais e vaginais e, também, como agentes hidratantes e suavizantes para uso local e/ou sistêmica. Estas

preparações farmacêuticas e dispositivos médicos podem ser desenvolvidos em forma de soluções, géis, óvulos, elixires, aerossóis, cremes, pomadas, lavagens vaginais e qualquer outro sistema de entrega adequado. Um grande número de princípios ativos pode ser utilizado na presente invenção, principalmente antibiótico, antimicóticos, antiprotozoários, antivirais, anti-inflamatórios, desinfetantes, agentes quimioterapêuticos, analgésicos, mucolíticos, antitússicos, os descongestionantes, os reguladores de absorção de cálcio, hormonais e vacinas.

Mathias *et al.* (2012) propõem formulações para aumentar a absorção de um fármaco que possa ter pouca biodisponibilidade oral. Através do desenvolvimento tecnológico de formulações líquida, semi-sólida ou sólida que contenha um polímero derivado do ácido poliacrílico, preferencialmente Carbopol 971P, e um potenciador de permeação, preferencialmente L- α -lisofosfatidilcolina, composição essa que é livre de polissacarídeos. Essa junção melhora a biodisponibilidade de uma droga que tem propriedades de absorção deficiente. Além disso, propõe várias vias de administração que possa atuar em mucosas do trato gastrointestinal, nasal, vaginal e cavidade oral.

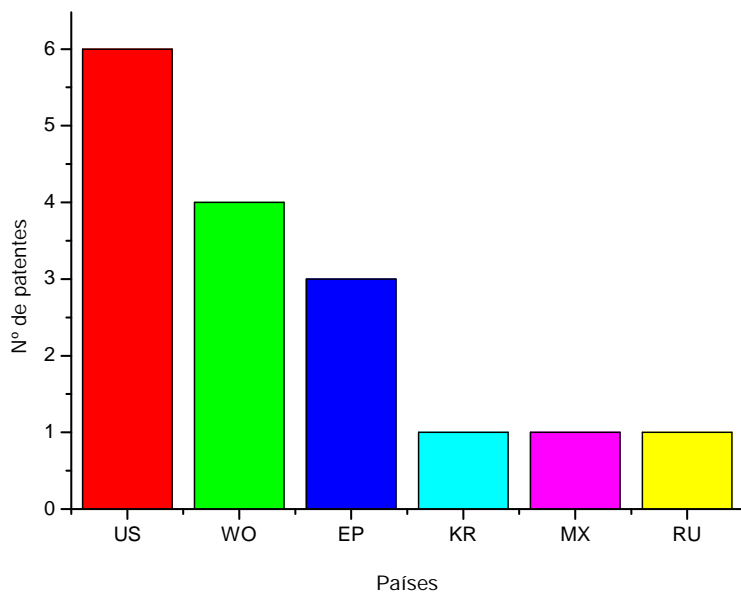
A base brasileira do INPI apresentou como resultado das buscas apenas 1,88% de patentes depositadas, com países unionistas a Alemanha e Reino Unido, das quais apenas uma patente para uso em tratamento de infecção vaginal, vaginite, por meio de um mucoadesivo com liberação prolongada contendo o ativo triazol, e o restante para uso em formas medicamentosas de multipartículas para uso oral. Nenhum dos registros de depósitos de patentes encontrados na base do INPI é de inventores ou depositantes brasileiros.

Algumas características dos sistemas mucoadesivos merecem destaque nas preparações sólidas e semi-sólidas, por exemplo, a consistência de gel no estado ativado, rápida ação mucoadesiva e prolongamento do tempo de retenção o que garante uma liberação modificada da substância ativa, aumentando o intervalo de dosagem. Há vários sistemas de liberação de fármacos mucoadesivos para uso por via vaginal dentre eles temos gel, comprimido, filme, emulsão, óvulos, etc (ACARTÜRK, 2009). Machado (2012) sugere o desenvolvimento de uma folha vaginal. Uma inovadora forma farmacêutica que pode ter utilidade posteriormente de veículo para vários fármacos e vasta aplicação tópica vaginal infecciosa e inflamatória. É diferente de todos os filmes vaginais já desenvolvidos pelas suas dimensões, tecnologia, excipientes, aplicabilidade a várias patologias vaginais e potencialidade para produção em larga escala. Essa folha, após introdução, expande-se e cobre a parede da cavidade vaginal e por possuir polímeros mucoadesivos adere à cavidade aumentando a exposição do ativo com a mucosa prolongando a liberação do mesmo.

De acordo com a Figura 2 os Estados Unidos da América lidera o *ranking* em número de patentes depositadas na base WIPO, com um total de 6 patentes depositadas dos 16 depósitos de

patentes encontrados, seguido da Organização Mundial da Propriedade Intelectual e a Oficina Europeia de Patentes com 4 e 3 patentes respectivamente, os demais países com depósito são a República da Coreia, México e Rússia com 1 depósito cada.

Figura 2 - Patentes depositadas no WIPO por país. Sendo KR (República da Coreia), US (Estados Unidos), WO (Organização Mundial da Propriedade Intelectual), RU (Rússia), MX (México) e EP (Oficina Europeia de Patentes).



Fonte: Autoria própria (2013)

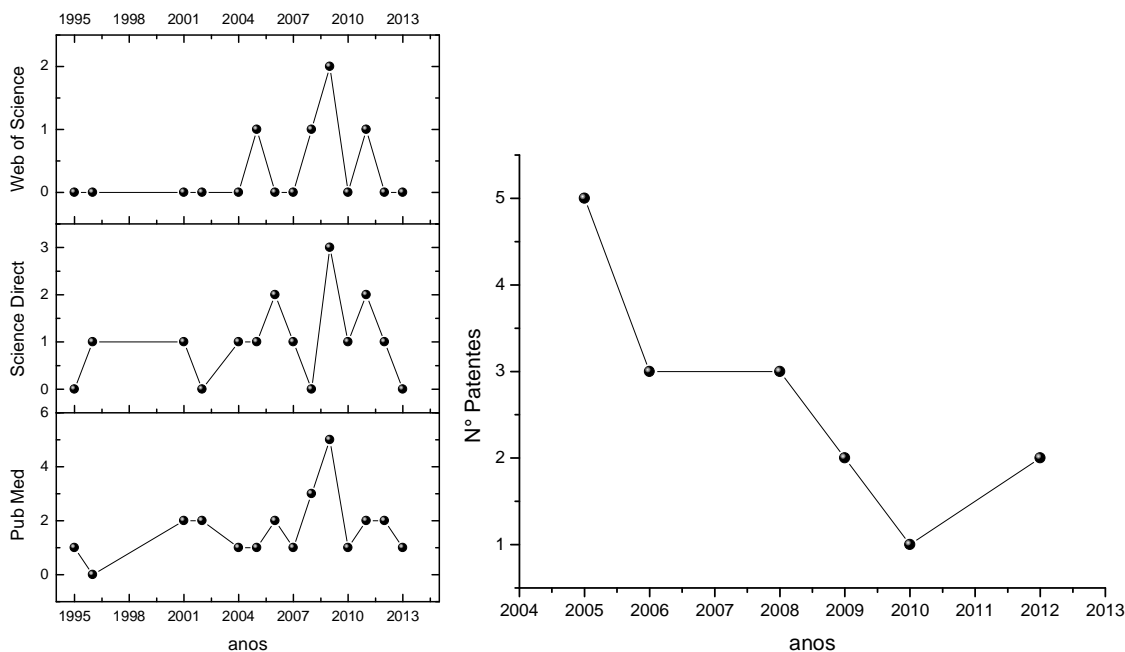
Segundo Jannuzzi *et al.* (2007) um símbolo completo da Classificação Internacional de Patentes compreende os símbolos combinados que representam a classe, subclasse e o grupo principal ou subgrupo sendo a estrutura hierárquica da classificação dada por uma distinção da tecnologia em diversos níveis, ou seja, de sua divisão (seção, classe, subclasse, grupo e subgrupo) em ordem decrescente de hierarquia.

Analisando os depósitos de patentes encontrados na base WIPO, para os termos polímero and mucoadesivo and vaginal ou polymer and mucoadhesive and vaginal, e considerando a informação de Jannuzzi *et al.* (2007), observou-se que todas as patentes encontradas estão alocadas na seção “A” (necessidades humanas), classe “61” (ciência médica ou veterinária e higiene) e subclasse “K” (preparações para fins médicos, odontológicos ou higiênico), apresentando como símbolo “A61K”.

Como observado na figura 3, o período de ocorrência de artigos envolvendo as palavras-chave *polymer and mucoadhesive and vaginal*, nas bases de periódicos científicos *Pub Med*, *Science Direct* e *Web of Science*, datam entre 1995 até recentemente 2013, com um ponto máximo de publicações no ano de 2009 para ambas as bases consultadas o que diverge dos depósitos de

patentes que no mesmo ano encontra-se em decréscimo. A base *Pub Med* obteve maior destaque apresentando um total de 24 artigos publicados sobre o tema buscado, sendo que no ano de maior publicação verificou-se um total de 5 artigos.

Figura 3 - Evolução anual de publicações de artigos nas bases de periódicos científicos e depósitos de patentes na base mundial WIPO.



Fonte: Autoria própria (2013)

4. Conclusão

Portanto, com a descoberta e desenvolvimento de materiais mucoadesivos mais específicos é possível oferecer característica carreadora única para muitos fármacos possibilitando desenvolver novos produtos com maior biodisponibilidade, melhor absorção, menos efeitos colaterais. Vale apenas ressaltar que a base brasileira do INPI mostrou pouquíssimos resultados nessa prospecção, sendo este, um campo promissor as inovações tecnológicas no Brasil.

Referências

- ACEBRÓN, A.F., CAMPUZANO, A. G., IGARTUA, M. O., PEDRAZ, J.L.M., RODRÍGUEZ, A.G. **Semi-solid mucoadhesive formulations**. EP n. 1652535. 16 jul 2004,03 mai 2006.
- ACARTÜRK F. Mucoadhesive Vaginal Drug Delivery Systems. **Rec Pat on Drug Deliv & Form.** v. 3, n. 3, p. 193-205. 2009.
- ALEXANDER, N. J.; BAKER, E. ; KAPTEIN, M.; KARCK, U.; MILLER, L.; ZAMPAGLIONE, E. Why consider vaginal drug administration? **Fert. Ster.** v. 82, n. 1, p. 1-12, 2004.

BOTTONI, G.; MAFFEI, P.; SFORZINI, A.; FEDERICI, M.; CARAMELLA, C.; ROSSI, S.; GIUSEPPE, C. V. **Mucoadhesive xyloglucan-containing formulations useful in medical devices and in pharmaceutical formulations.** US n. 20090081133.01 jun 2006, 26 mar 2009.

CARVALHO, F. C.; BRUSCHI, M. L.; EVANGELISTA, R. C.; GREMIÃO, M. P. D. Mucoadhesive drug delivery systems. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 46, n. 1, 2010.

CHIAPPETTA, A. D.; GERGIC, P. E.; LEGAPSI, J. M.; CANTARELLI, N. G.; GAMBOA, G. F. N.; BREGNI, C. Comprimidos Bioadhesivos formulados con excipientes hidrofílicos para uso bucofaríngeo. **Acta Farmaceutica Bonaerens**, v. 25, n. 3, p. 360 – 365, 2006.

CID, Y. P. **Desenvolvimento de sistemas de liberação mucoadesivos para o celecoxibe na quimioprevenção do câncer oral: influência da azona como promotor de penetração.** 2009. 130 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)-Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2009.

COLOMBO, P., R. BETTINI, P. SANTI & N.A. PEPPAS. **J. Control. Release.** v. 39, p. 231-7. 1996.

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

JANNUZZI, A. H. L; AMORIM, R. C. R.; SOUZA, C. G. Implicações da categorização e indexação na recuperação da informação tecnológica contida em documentos de patentes. **Ciência da Informação**, Brasília, v. 36, n. 2, Ago. 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-19652007000200003&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 01 mai. 2013.

LOPES, C. M; LOBO, J. M. S; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, São Paulo, v. 41, n. 2, p. 143-154, jun. 2005 . Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-93322005000200003&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 27 abr. 2013.

MACHADO, R. S. M. **Desenvolvimento de uma nova forma farmacêutica: a folha vaginal.Experiência Profissionalizante na Vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.** 2012. 106 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)- Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2012.

MATHIAS, N. R., LIANLI, L. **Composition for enhancing absorption of a drug and method.** US n. 20120053130. 30 out 2010, 01 mar 2012.

MCCARRON, P.A., R.F. DONNELLY, A. ZAWISLAK, A.D. WOOLFSON, J.H. PRICE & R. MCCLELLAND. **Int. J. Pharm.** v. 293, p. 11-23. 2005.

REGO, M.G.B., S.F. LIGÓRIO, J.A. CARDILHO, R.C. SIQUEIRA, R. JORGE & A.S.J. CUNHA. **Arq. Bras. Oftalmol.** v. 66, p. 891-6. 2003.

RIOS, M. Polymers for Controlled Release: Formulation Follows Function. **Pharm. Technol.** New York, v. 29, n. 6, p. 42-50, 2005.

SILVA, L. F. J. S., **Nova Associação de Digluconato de Clorexidina e Cloridrato de Lidocaína em Gel Urogenital. Desenvolvimento farmacotécnico, avaliação da qualidade e da estabilidade da formulação.** 2009. 175 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2009.

SEN, N., PRASATH, K., A., BHONSLE, S., KRISHNAN, A. **Sustained release,mucoadhesive vaginal pharmaceutical compositions.** US n. 20050255157, 11 mai 2005, 17 nov 2005.

VALENTA C. The use of mucoadhesive polymers in vaginal delivery. **Adv Drug Deliv Rev.** nov 3, v. 57, n. 11, p. 1692-712. 2005.

Recebido: 31/10/2013
Aprovado: 18/02/2014