
PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA SOBRE POLIÉSTER BIODEGRÁVEL NA ÁREA DE PREPARAÇÃO MEDICINAL

Cleidiene Souza de Miranda^{1,2*}, Raildo Alves Fiuza Junior², Nádia Mamede José^{1,2}

¹*Escola Politécnica, Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, Universidade Federal da Bahia, R. Prof Aristides Nóvis, 2, Federação, Salvador, Bahia (cleidienesm@gmail.com).*

²*Instituto de Química, Grupo de Energia e Ciências dos Materiais, GECIM, Universidade Federal da Bahia, Rua Barão de Geremoabo, s/n, Ondina, Salvador, Bahia.*

RESUMO

Os polímeros biodegradáveis apresentam-se como uma alternativa ambientalmente sustentável para a sociedade. Podem ser utilizado na confecção de embalagens e materiais para aplicações biomédicas, como sistemas de liberação controlada de fármacos, uso em produtos para tratamento de ferimentos, tais como suturas e gazes cirúrgicas, ou ainda na fabricação de material ortopédico, como parafusos e pinos. O objetivo deste trabalho foi realizar um estudo do monitoramento tecnológico de poliésteres biodegradáveis aplicados na área medicinal usando patentes como fontes de informações, englobando documentos depositados desde o ano de 1986 até o momento por cada país depositante. Existem 18 países que possuem patentes na área, sendo o cenário largamente dominado pelos Estados Unidos, de onde provém cerca de 63% do total de documentos depositadas. São 147 detentores da tecnologia, sendo 34% empresas, 59% pessoas físicas e 7% universidades, mas entre os 11 maiores detentores da tecnologia, são 95% empresas e apenas 5% universidades.

Palavras chave: poliéster, biodegradabilidade, medicina, patente

ABSTRACT

The biodegradable polymers are environmentally friendly alternatives that can be used in the manufacture of packaging and materials for biomedical applications as controlled release systems of drugs, treatment of wounds, or in the manufacture of orthopedic materials such as screws and pins. The objective of this work was the technological monitoring of biodegradable polyesters used in the medical area using patents as sources of information, encompassing documents filed since the year 1986 so far by each applicant country. There are 18 countries that have patents in the area, the scenario being largely dominated by the United States, from which about 63% of all documents filed. They are 147 company applicants and 34%, 59% and 7% individual universities, but among the 11 largest holders of technology, companies are 95% and only 5% university.

Key words: polyester, biodegradability, medicine, patent

Área tecnológica: Química, medicina, polímeros.

INTRODUÇÃO

Os polímeros biodegradáveis apresentam-se como uma alternativa ambientalmente sustentável para a sociedade, uma vez que são produzidos a partir de matérias-primas predominantemente renováveis e não são de origem petroquímica. Podem ser utilizados na confecção de embalagens e materiais descartáveis e até mesmo para aplicações biomédicas, como sistemas de liberação controlada de fármacos, uso em produtos para tratamento de ferimentos, tais como suturas e gazes cirúrgicas, ou ainda a aplicação em material ortopédico, como parafusos e pinos. Além da biocompatibilidade, esses polímeros têm um tempo de duração definido, eliminando assim a necessidade de cirurgia adicional de remoção (VIEIRA, 2010).

Alguns exemplos de polímeros biodegradáveis são compostos de celulose, poli(álcool vinílico), polilactatos, poliésteres como o poli(ϵ -caprolactona) e o poli(β -hidroxibutirato-co-valerato). A maioria dos compostos de alta massa molar que apresentam biodegradabilidade são poliésteres. A principal razão é que as estruturas desses materiais são facilmente atacadas por fungos através de hidrólise. Os poliésteres biodegradáveis são polímeros que possuem ligações ésteres hidrolisáveis (ROSA; PANTANO, 2003).

Os polímeros derivados de ácido láctico e glicólico têm recebido muita atenção nas pesquisas de polímeros biodegradáveis alternativos, sendo que já obtiveram aprovação pelo Food and Drug Administration (FDA) para a utilização como sistemas de liberação de drogas, existindo diversos estudos demonstrando sua baixa toxicidade (SOARES et al., 2005). O poli(ácido láctico) (PLA) e o poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA) são poliésteres relativamente hidrofóbicos, instáveis em condição úmida e biodegradáveis a subprodutos atóxicos (ácido láctico, ácido glicólico, dióxido de carbono e água) e produzidos a partir de recursos renováveis. Com o avanço das pesquisas, esses materiais passaram a despertar o interesse nas áreas médicas e farmacêuticas especialmente devido à possibilidade de serem utilizados em implantes temporários (suturas, grampos, nano-reservatórios para drogas etc) (VIEIRA, 2010; ROSA; PANTANO, 2003; SOARES et al., 2005).

As patentes são consideradas instrumentos de inovação e sua prospecção permite levantar o estado da técnica para competitividade, considerando que 80% da tecnologia atual estão protegidas na forma de patentes. O objetivo deste trabalho foi realizar um estudo da técnica de poliésteres biodegradáveis aplicados na área medicinal usando patentes como fontes de informações, englobando documentos depositados desde o ano de 1986 até 2011 por cada país depositante.

METODOLOGIA

A prospecção foi realizada no Banco Europeu de Patentes, o Espacenet® em Maio de 2011. Inicialmente foi utilizada a palavra - chave polyester*, gerando resposta que mostrou que o número existente era grande demais para o sistema de busca. Em seguida, combinaram-se as palavras-chave polyester* e biodegrad*, em que encontraram-se 4124 patentes. Posteriormente, combinaram-se as palavras-chave com códigos da classificação europeia (Tabela 1), escolhendo a combinação das palavras-chaves associada ao código A61K9, referente aplicação na área medicinal, 223 patentes foram encontradas, conforme a Tabela 2. Após a eliminação das duplicidades, converteram-se em 121 documentos que serviram de base para a confecção da prospecção tecnológica.

Tabela 1: Especificação dos códigos da Classificação Europeia de Patentes referente às palavras-chave polyester* e biodegrad*.

Códigos	Especificações
C08G63	Compostos macromoleculares obtidos por reações formando uma ligação éster carboxílicos na cadeia principal da macromolécula (poliéster-amidas)
C08L67	Composições de poliésteres obtidos por reações formando uma ligação éster carboxílicos na cadeia principal (de poliéster-amidas);
A61K9	Preparações medicinais caracterizadas por forma física especial (preparações de contraste ressonância magnética nuclear,...)
A61L31	Materiais para outros artigos cirúrgicos, por exemplo: endopróteses, campos cirúrgicos, fios-guia, dispositivos de oclusão, luvas cirúrgicas,....
D01F6	Filamentos monocomponente artificial ou formas semelhantes de polímeros sintéticos;

Fonte: Autoria própria, 2012.

Tabela 2: Quantidades de depósitos de patentes constantes na Espacenet® resultante da busca com a combinação das palavras-chave e os diferentes códigos.

Palavras - chave		Códigos					Espacenet®
Polyester*	Biodegrad*	C08L67	C08G63	A61K9	D01F6	A61L31	Quantidade
x							100000
x	x						4124
x	x	x					527
x	x		x				539
x	x			x			223
x	x				x		94
x	x	x	x				68
x	x					x	51
x	x		x	x			71
x	x	x		x			4
x	x	x	x	x			2

Fonte: Autoria própria, 2012.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Figura 1 mostra a quantidade de patentes depositadas referente ao código A61K9, que foram utilizadas para investigação, desde o primeiro registro em 1987 até o ano de 2011, que totalizam 121 documentos.

Ao analisar a evolução anual de registros de patente no tema, Figura 1, pode-se verificar que existe uma tendência ao crescimento até o ano de 1998, e o mesmo apresenta 19 patentes, indicando que os anos de 1995 e 1998 representam o estudo das propriedades dos poliésteres biodegradáveis que determinaram as suas possíveis utilizações e aplicações nas áreas de medicina (oftalmologia, ortopedia, cirurgia, cardiologia e estomatologia) e farmácia. Vale salientar que muitos documentos depositados em 2010 e 2011 podem não estar disponíveis devido ao período de sigilo.

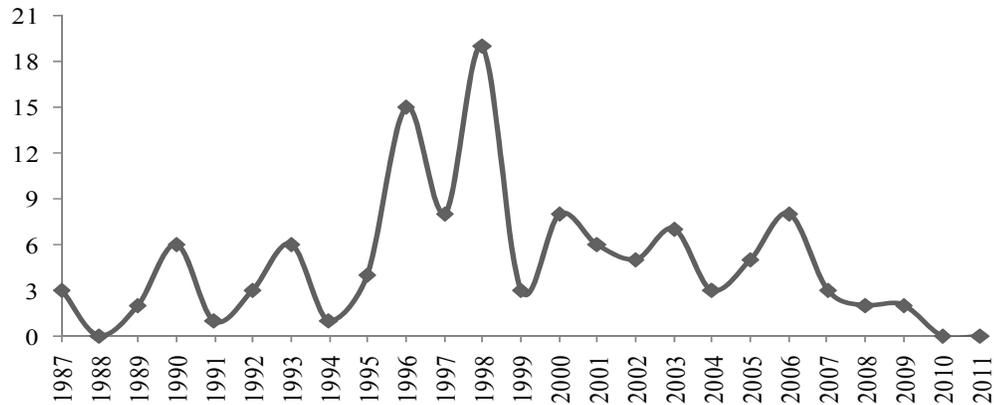


Figura 1: Evolução anual do depósito de patentes na Base Europeia. Fonte: Autoria própria, 2012.

A análise do banco de dados de depósito de patentes distribuídas por países nos quais se originam a tecnologia patenteada, revelam que o cenário é largamente dominado pelos Estados Unidos, de onde provêm cerca de 63% do total de documentos depositadas. O Japão e a Alemanha vêm a seguir, com cerca de 7% e 6%, respectivamente. A China e Coréia do Sul com 4% de registro de patentes. Outros países, 13 no total, somados atingem 16% dos documentos de patentes. No total são 18 países que apresentam patentes no tema (Figura 2).

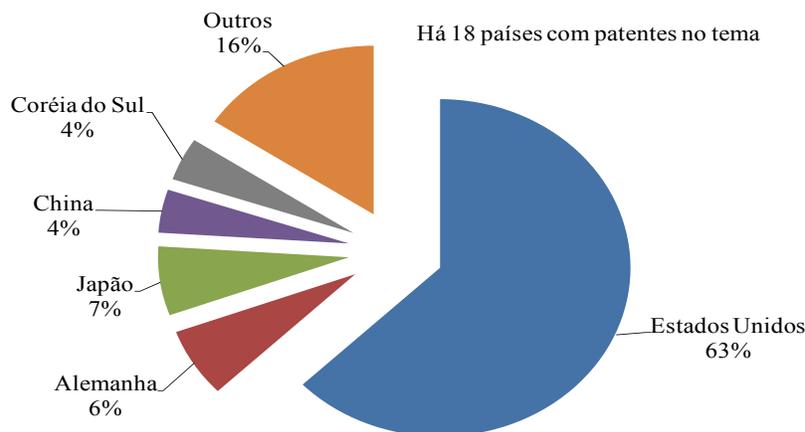


Figura 2: Distribuição de depósitos por país de origem da tecnologia. Fonte: Autoria própria, 2012.

A Figura 3 apresenta a evolução anual de registro de patentes dos Estados Unidos. Observa-se que as primeiras pesquisas relacionadas ao tema começou nos Estados Unidos com 2 registros de patentes em 1987 e 1 registro de patente na China em 1987 (Figuras 3 e 4). Nos Estados Unidos apresenta depósito de patente regular, em quase todos os anos de 1987 até 2009, com um perfil crescente até o ano de 1998 com registro de 16 patentes. O Japão, a Alemanha, a China e a Coréia do Sul apresentam um perfil anual bem disperso. A China, por exemplo, possui 5 patentes, sendo uma das em 1985 no início da pesquisa e uma das em 2006.

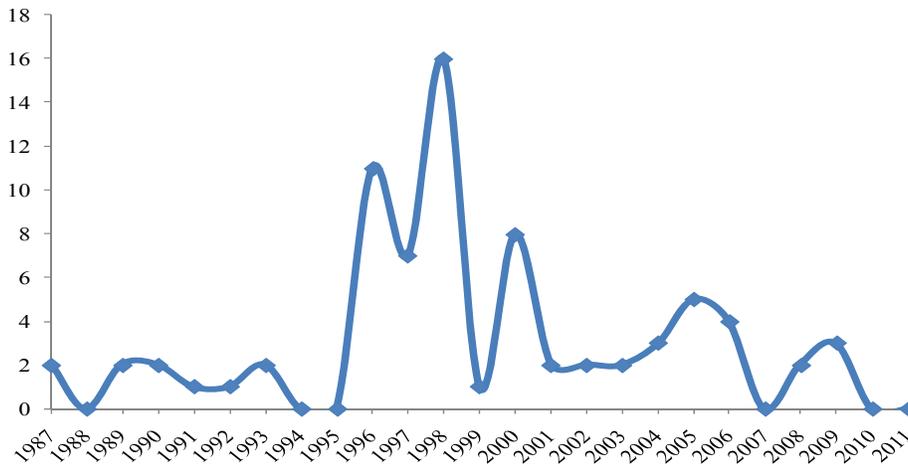


Figura 3: Evolução anual do depósito de patentes dos Estados Unidos. Fonte: Autoria própria, 2012.

O Brasil apresenta um registro de patente em 2006. A sua invenção está relacionada com o “processo de produção de uma formulação farmacêutica que pode tratar degenerações retinianas e doenças do segmento posterior do olho, como a retinopatia diabética, a idade degeneração macular relacionada à, retinite por citomegalovírus, endoftalmite e uveíte”, conforme a Figura 4.

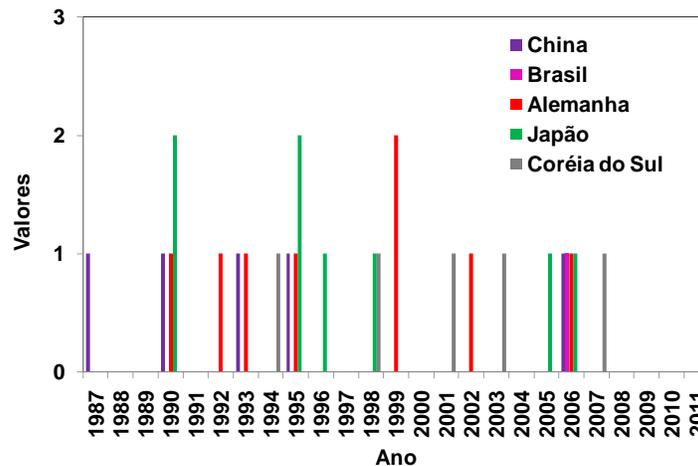


Figura 4: Distribuição anual de depósitos por país de origem da tecnologia. Fonte: Autoria própria, 2012.

Entre os 10 inventores que mais detêm patentes na área medicinal de poliésteres biodegradáveis estão os originários dos Estados Unidos com produção de 70 documentos, entre eles se destacam Justin Hanes (Professor Associado do Departamento de Química e Engenharia Biomolecular, The Johns Hopkins University - JHU) e David A. Edwards, com 13 patentes depositadas no tema (Figura 5).

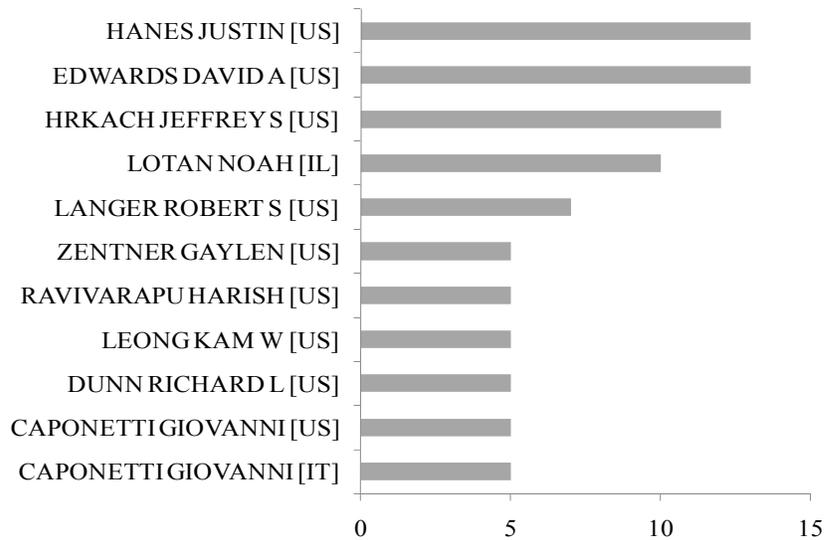


Figura 5: Os inventores com maior número de patentes depositadas. Fonte: Autoria própria, 2012.

Ao analisar a Figura 6 observa-se 147 depositantes de patente no tema, sendo 59% são pessoas físicas, 34% empresas e 7% universidades. Dentre as universidades uma é brasileira, (Universidade de Minas Gerais).

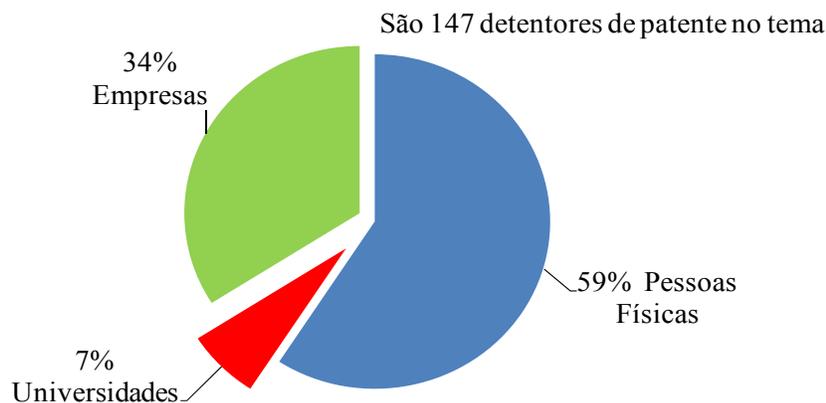


Figura 6: Distribuição de patentes por tipo de instituição. Fonte: Autoria própria, 2012.

A Figura 7 apresenta os 11 maiores detentores da tecnologia, sendo 95% empresas e apenas 5% universidades.

O cenário é amplamente dominado pelas empresas com 52 patentes e a maioria com sede nos Estados Unidos. As empresas pioneiras são Penn State Res Found [US] e Massachusetts Inst. Technology [US] com 8 e 7 registros de patentes, respectivamente. Neste grupo estão também a Medivas LLC [US] com 6 patentes, Macromed Inc [US] com 6 patentes, Takeda Chemical Industries LTD [JP] com 5 patentes, Expression Genetics Inc [US] com 5 patentes, Atrix Lab [US] com 5 patentes e Guilford Pharm Inc [US] com 4 patentes. Quanto às universidades, apenas 10 são detentoras dessa tecnologia, dentre a mais expressiva está a Universidade Johns Hopkins Med. dos Estados Unidos com 3 registros de patentes.

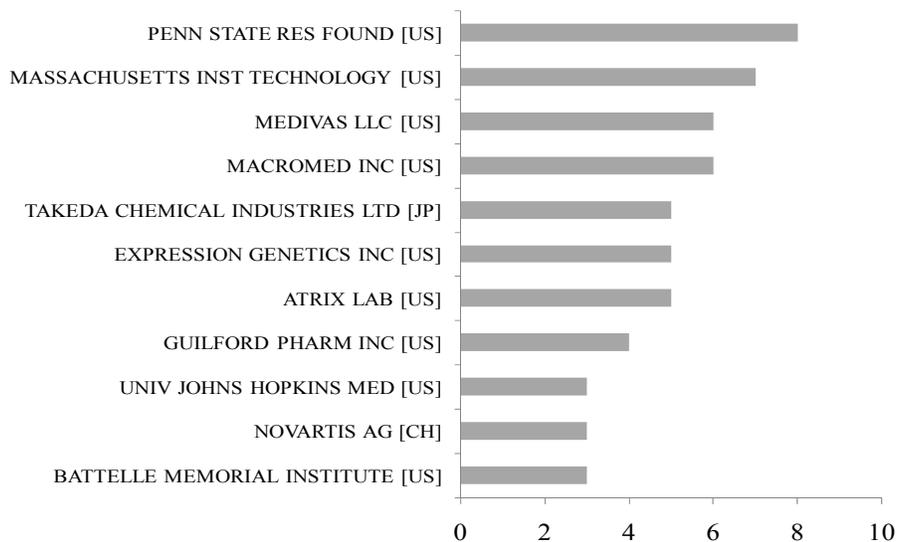


Figura 7: Os 11 maiores detentores da tecnologia no tema. Fonte: Autoria própria, 2012.

Em relação ao código de classificação europeia, encontrou-se 226 códigos diferentes, sendo que destes foram selecionados os com maior número de ocorrências, conforme a Figura 8. Na Tabela 3 podem-se observar as especificações dos códigos de classificação europeia.

Ao analisar a Figura 8 observa-se que o código de maior incidência é o A61K9/16H6D4 com 55 patentes que está relacionado à preparação medicinal utilizando poliésteres Ex: O poli (ácido láctico) (PLA), o poli (ácido glicólico) e o poli(ácido láctico-co-ácido glicólico). Os poliésteres alifáticos são os polímeros que sofrem biodegradação em meio biológico, mais explorados em sistemas de liberação de fármacos, pois apresentam um menor tempo para completa degradação in vivo, implicando em menor probabilidade de reações adversas, decorrentes, muitas das vezes, de fragmentos cristalinos liberados, cujo tempo de degradação seja excessivamente longo. Por exemplo, o PLGA poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) é muito utilizado na produção de uma variedade de dispositivos biomédicos, tais como: enxertos, suturas, implantes, próteses, micro e nanopartículas. Também tem sido usado com sucesso na prestação de amoxicilina no tratamento da listeriose (tratamento da infecção por *Listeria monocytogenes*). Como exemplo, um dispositivo de

entrega de drogas disponíveis comercialmente usando PLGA é Lupron Depot[®] para o tratamento de câncer de próstata avançado (VILLANOVA et al., 2010).

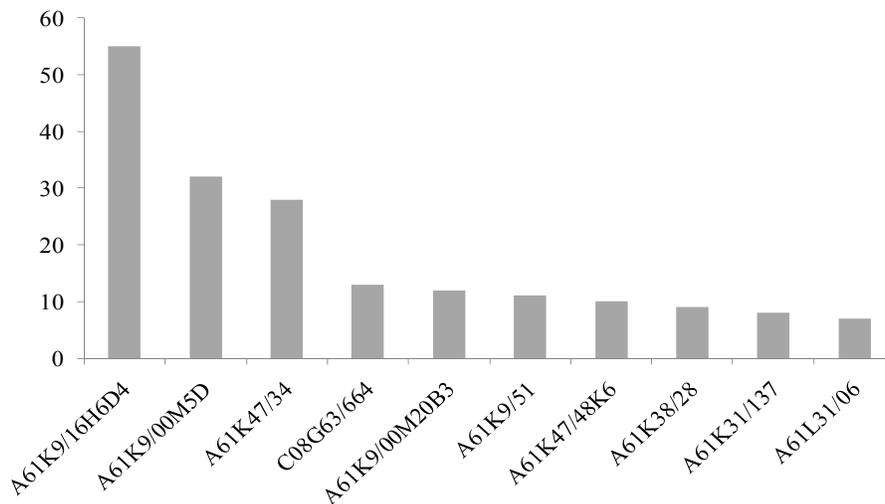


Figura 8: Quantidades de patentes por código de classificação europeia. Fonte: Autoria própria, 2012.

Diversos polímeros, biodegradáveis e não biodegradáveis, são utilizados no preparo de sistemas implantáveis. Os biodegradáveis mais utilizados são o PLA, o PCL e o PLGA. Já o PEVA, o PVA, derivados da celulose, o silicone e polímeros acrílicos são materiais não biodegradáveis, cuja principal desvantagem é a necessidade de remoção posterior. O Zoladex[®] LA é um medicamento para implante subcutâneo, contendo o fármaco (acetato de goserelina) disperso em uma matriz de PLGA que, após controlar a liberação do fármaco por 3 meses, é biodegradada e eliminada do organismo.

O desenvolvimento de implantes intravítreos merece destaque, pois, além de sustentarem a liberação, reduzem, significativamente, a absorção sistêmica do fármaco administrado pela via oftálmica. Um implante biodegradável intravítreo contendo dexametasona foi desenvolvido por pesquisadores da Universidade Federal de Minas Gerais. Dados de estudos *in vitro* mostraram uma liberação de 93% da dexametasona em 25 semanas. Os estudos pré-clínicos realizados mostraram uma liberação do fármaco, em quantidades adequadas, por um período de 8 semanas. Outros exemplos de dispositivos contendo fármacos são: implantes ortopédicos, implantes oftálmicos, cateteres venosos e cateteres urinários.

Antibióticos, anti-inflamatórios, imunossuppressores e antineoplásicos são as principais classes terapêuticas utilizadas na preparação ou recobrimento dos dispositivos poliméricos em questão (VILLANOVA et al., 2010).

Tabela 3. Especificação dos códigos de classificação europeia

Códigos	Especificações
A61K9/16H6D4	Preparação Medicinal utilizando poliésteres Ex: O poli (ácido láctico) (PLA) e o poli(ácido láctico-co-ácido glicólico)
A61K9/00M5D	Preparação de composições medicinais para a administração intravenosa, soluções injetáveis ou dispersões, Ex: subcutânea
A61K47/34	Preparações medicinais caracterizadas pelos ingredientes não ativos utilizados, por exemplo, aditivos inertes compostos por macromoléculas;
C08G63/664	Compostos macromoleculares obtidos por reações formando uma ligação éster na cadeia principal da derivados de ácidos carboxílicos;
A61K9/00M20B3	Preparação de composições medicinais para a administração intravenosa, soluções injetáveis ou dispersões, Ex: implantes cerebrais;
A61K9/51	Preparação de fármacos para elaboração nanocápsulas;
A61K47/48K6	Preparação medicinal caracterizado por ingrediente não-ativo sendo ligado quimicamente ao ingrediente ativo, por exemplo, polímeros conjugados de drogas;
A61K38/28	Preparações medicinais contendo peptídeos (Insulina);
A61K31/137	Preparações medicinais contendo ingredientes ativos orgânicos

Fonte: Autoria própria, 2012.

CONCLUSÃO

A partir dos estudos realizados com a prospecção tecnológica dos poliésteres biodegradáveis na preparação medicinal, observou-se um crescimento irregular anual com o maior número de depósitos concentram-se em 1995 e 1998, com 16 e 18 patentes, respectivamente.

Há 18 países que possuem patentes na área, sendo o cenário largamente dominado pelos Estados Unidos, de onde provém cerca de 63% do total de documentos depositadas. O Japão e a Alemanha vêm a seguir, com cerca de 7% e 6%, respectivamente. A China e Coréia do Sul com 4% de registro de patentes no tema. O Brasil na base de dados europeia apresenta apenas uma patente depositada no tema.

São 147 depositantes da tecnologia, sendo 34% empresas, 59% pessoas físicas e 7% universidades, mas entre os 11 maiores detentores da tecnologia, são 95% empresas e apenas 5% universidade.

Os poliésteres mais utilizados na preparação de fármacos são o poli (ácido láctico) (PLA), poli (ácido glicólico) e o poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA) pois são hidrofóbicos, instáveis em condição úmida e biodegradáveis a subprodutos atóxicos (ácido láctico, ácido glicólico, dióxido de carbono e água) e produzidos a partir de recursos renováveis.

PERSPECTIVAS

A síntese de polímeros biodegradáveis são materiais promissores para a medicina, visto que eles não requerem remoção cirúrgica e apresentam poucos efeitos colaterais. Matrizes poliméricas biodegradáveis já são biocompatíveis e degradáveis.

Ao adicionar o ácido cítrico com o ácido sebácico e com o glicerol foi observado melhoras significativas quando comparado com o poliéster do ácido sebácico e glicerol, devido ao tamanho da cadeia do ácido cítrico. Estes elastômeros de poliéster a partir de diácidos alifáticos é um material promissor por se tratar de um biomaterial degradável, principalmente, por apresentar três características que incluem estrutura de rede tridimensional estável, certa elasticidade que pode fornecer estímulo mecânico para a engenharia de construções de tecidos, e resistências mecânicas adequadas, especialmente combinadas com suaves tecidos e órgãos dos corpos (LIU et al, 2009; TANG et al, 2006; YOU et al, 2010; BRIOUDE et al, 2007).

Os EUA é o detentor de mais de 50 % desta tecnologia. Observando-se a necessidade de novas pesquisas em outros países para reduzir a concentração da tecnologia. O Brasil encontra-se defasado nesta área, necessitando de pesquisas para reverter esse quadro.

REFERÊNCIAS

- BRIOUDE, M. M. et al. Synthesis and Characterization of Aliphatic Polyesters from Glycerol, by-Product of Biodiesel Production, and Adipic Acid. **Materials Research**, n. 4, v. 10, p. 335-339, 2007.
- LIU, Q. Preparation, properties and cytotoxicity evaluation of a biodegradable polyester elastomer composite. **Polymer Degradation and Stability**, v. 94, p. 1427–1435, 2009.
- ROSA, D. S.; PANTANO FILHO, R. **Biodegradação: um ensaio com polímeros**. Moara Editora, Itatiba, São Paulo, 2003.
- SOARES, A. Q. Polímeros biodegradáveis: novas perspectivas para as ciências farmacêuticas. **Revista Eletrônica de Farmácia**. V2, p. 202-205, 2005.
- TANG, J. Synthesis and characterization of elastic aliphatic polyesters from sebacic acid, glycol and glycerol. **European Polymer Journal**, v. 42, p. 3360–3366, 2006.
- VIEIRA, M. M. G. **Desenvolvimento de compostos poliméricos biodegradáveis modificados com cargas e fibras naturais vegetais**. 2010. 250f. Dissertação, (Mestrado em Ciência e Engenharia de Materiais) - Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, 2010.
- VILLANOVA, J. C. O. Aplicações Farmacêuticas de Polímeros. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, vol. 20, nº 1, p. 51-64, 2010.
- YOU, Z. A functionalizable polyester with free hydroxyl groups and tunable physiochemical and biological properties. **Biomaterials**, n. 31, p. 3129–3138, 2010.