

## ANÁLISE DOS PEDIDOS DE PATENTES RECENTES ENVOLVENDO CICLODEXTRINAS NO SETOR FARMACÊUTICO

### Analysis of recent patent applications involving cyclodextrins the pharmaceutical industry

José Adão Carvalho Nascimento JUNIOR<sup>1</sup>; Laysa Nunes de ALMEIDA<sup>1</sup>; Carla Maria Lima SILVA<sup>1</sup> & Mairim Russo SERAFINI<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Farmácia, Universidade Federal de Sergipe

\*email: maiserafini@hotmail.com

(Recebido em 31 de janeiro de 2015; aceito em 23 de agosto de 2015)

As ciclodextrinas (CDs) são oligossacarídeos cíclicos unidos por ligações  $\alpha$ -1,4 glicosídicas, podendo capturar várias moléculas orgânicas e inorgânicas na sua cavidade para formar complexos de inclusão. Possuem a capacidade de acomodar moléculas, ou parte delas, no seu interior, sem que ocorra a formação de ligações covalentes entre as duas entidades. Este fator permite alterar a solubilidade de fármacos, regular a velocidade de dissolução, aumentar a estabilidade e proteger as mucosas da irritação ocasionada por determinados fármacos. O presente estudo buscou analisar os pedidos de patentes no período de 2012 a 2014 depositados no Banco de Dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) do Brasil, no *European Patent Office* (Espacenet) e na *World Intellectual Property Organization* (WIPO). Dentre os maiores depositantes encontram-se Estados Unidos e China, com base que no tipo de aplicação observou-se que os medicamentos são os majoritários e no tipo de estudo predominou-se testes *in vitro*.

Palavras-chaves: formas farmacêuticas, inovação terapêutica, complexos de inclusão, ciclodextrina.

Cyclodextrins (CDs) are cyclic oligosaccharides linked by  $\alpha$ -1,4 glycosidic bonds, which can capture several organic and inorganic molecules in its cavity to form inclusion complexes. They have the ability to accommodate molecules, or portion thereof, therein, although without the formation of covalent bonds between the two entities. This factor allows changing the solubility of drugs regulating the dissolution rate to increase the stability and protect the mucosa irritation caused by certain drugs. This study aimed to analyze the patent applications in the period 2012-2014 deposited in Database National Institute of Industrial Property (INPI) of Brazil, the European Patent Office (Espacenet) and the World Intellectual Property Organization (WIPO). Among the major depositors are United States and China, based on application type was noted that the drugs are in the majority and predominant type of study *in vitro* tests.

Keywords: pharmaceutical forms, therapeutic innovation, inclusion complexes, cyclodextrin.

## 1. INTRODUÇÃO

As ciclodextrinas (CDs) se tornaram nos últimos anos um cobiçado alvo de pesquisa em diferentes áreas de aplicação (Barreto & Filho, 2008), tais como alimentos, produtos farmacêuticos, entrega de drogas, engenharia ambiental, agricultura e indústrias químicas (Han, Xie, Du, Zou & Zhang, 2014). É bem conhecido que as ciclodextrinas (CDs) são oligossacarídeos de cone truncado, principalmente compostos de seis a oito monômeros de D-glucose ligados por ligações  $\alpha$ -1,4 glicosídicas (Xie, Yang, Wang & Zhao, 2014).

Os três tipos comuns de CDs são a  $\alpha$ -ciclodextrina ( $\alpha$ -CD),  $\beta$ -ciclodextrina ( $\beta$ -CD),  $\gamma$ -ciclodextrina ( $\gamma$ -CD), que consistem em seis, sete ou oito moléculas de glucose, respectivamente

(Chin et al., 2014). Estas estruturas são obtidas a partir da degradação do amido através da ação da enzima ciclodextrina glicosiltransferase, sintetizada por alguns microrganismos, incluindo *Bacillus macerans* (Deorsola, Mothé, Oliveira & Deorsola, 2014). Ciclodextrinas possuindo menos de seis unidades de glucose não podem ser produzidas enzimaticamente, contudo, CDs com mais de oito unidades já foram isoladas e caracterizadas (Mura, 2014).

Estes carboidratos possuem uma cavidade capaz de encapsular moléculas com propriedades anfífilas, hidrofóbicas e agentes tensoativos (Ali, Rub, Khan, Al Lohedan, & Kabir-ud-Din, 2011). Devido a estas características são capazes de formar complexos de inclusão, muitas vezes de 1:1 de interação com vários óleos essenciais e compostos, melhorando a sua solubilidade, a estabilidade química e a biodisponibilidade (Santos, Kamimuiira, Colina, & Gomes, 2014). Por complexação, as CDs podem aumentar a solubilidade aquosa das substâncias medicamentosas, aumentar a estabilidade de moléculas hóspedes, melhorar o seu sabor e odor, mas principalmente, melhorar a biodisponibilidade da substância veiculada (Liu, Cao, Sun & Zhonggui, 2014). Devido a importância das CDs em diversas aplicações farmacêuticas, objetivou-se nesse trabalho realizar a busca de patentes referentes à utilização das mesmas.

## 2. METODOLOGIA

A busca de patentes foi realizada tendo como base os pedidos de patentes depositados no Banco de Dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) do Brasil, no *European Patent Office* (Espacenet) e na *World Intellectual Property Organization* (WIPO). O objetivo da pesquisa foi avaliar o emprego da ciclodextrina em preparações com finalidades médicas, higiênicas e alimentícias. Tendo como palavra-chave: ciclodextrina (*ciclodextrin*), utilizaram-se os campos de pesquisa “título” e “resumo” e posteriormente o campo “classificação internacional de patentes” (CIP) com o código A61K (Preparações para finalidades médicas, odontológicas e higiênicas).

Os arquivos encontrados foram computados por ano, com a finalidade de caracterizar o número de patentes publicadas nesse período em relação ao tipo de aplicação e estudo. As limitações referentes ao período de sigilo foram respeitadas. O levantamento priorizou os pedidos de depósitos de patentes entre os anos de 2012 a 2014.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Primeiramente, encontrou-se 02 patentes na base do INPI, 287 patentes no Espacenet e 196 patentes na WIPO, totalizando 485 patentes selecionadas no período de 2012 a 2014. Das 2 patentes encontradas no Banco de Dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) do Brasil, a primeira foi publicada em 2012 pela Universidade Federal de Sergipe (UFS), com o objetivo de formular um medicamento com atividade larvicida e carrapaticida. Enquanto que outra foi

publicada em 2013 por ISP do Brasil LTDA, tendo a ciclodextrina propriedades proteção contra os raios UV.

### 3.1. PATENTES DEPOSITADAS NA BASE DO ESPACENET

Analisando o número de patentes depositadas entre 2012 a 2014 por país de origem, pode-se observar de acordo com a Figura 1, que China e Estados Unidos são os maiores detentores das patentes relacionadas a ciclodextrina, sendo que China lidera com 108 patentes, seguida dos Estados Unidos com 55 patentes depositadas.

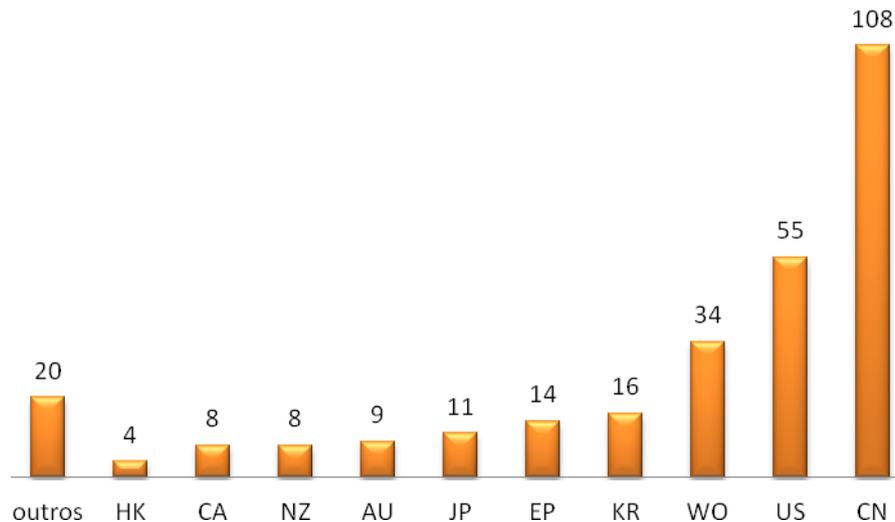


Figura 1. Patentes depositadas por país na base de dados Espacenet no período 2012 a 2014. Sendo CN (China), US (Estados Unidos), WO (Organização Mundial da Propriedade Intelectual), EP (Escritório Europeu de Patentes), KR (República da Coreia), NZ (Nova Zelândia), CA (Canadá), JP (Japão), AU (Austrália), HK (Hong Kong).

Se tratando do tipo de produto ou processo testado e depositado no Espacenet no período de 2012 a 2014, o majoritário são os medicamentos, em um total de 206 patentes, seguido das pré-formulações com 60, cosmético com 15, alimento apenas 1 e indefinidos 9, podendo ser observado na Figura 2. Sendo a maioria desses produtos indicados principalmente para tratamento do câncer, melhorar estabilidade e solubilidade dos fármacos com uso de polímeros, tratamento da acne e melhorar as propriedades dos nutrientes.

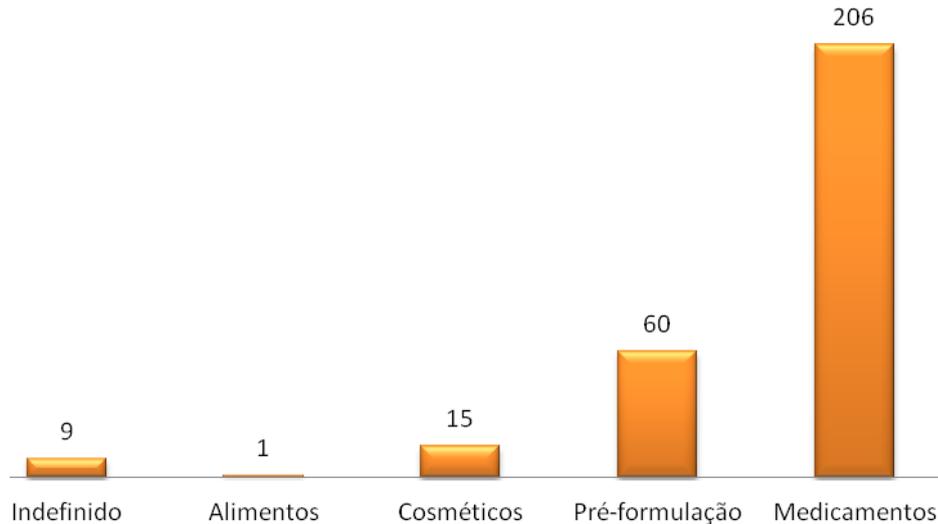


Figura 2. Patentes classificadas por Tipo de Aplicação.

Com base no tipo de estudo aplicado aos produtos, foram realizados testes *in vitro* em 94 patentes, 78 em *in vivo* e em 24 patentes apenas ensaios físico-químico (Figura 3).

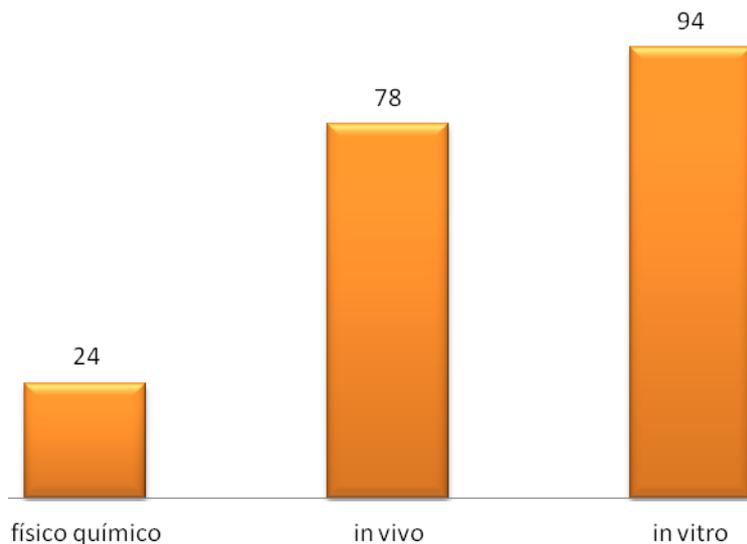


Figura 3. Patentes classificadas por tipo de estudo.

### 3.2 PATENTES DEPOSITADAS NA BASE DA WIPO NO PERÍODO DE 2012 A 2014

Quando observado, na WIPO, o país de origem das patentes, os Estados Unidos lidera o ranking com 70 patentes, seguida da Organização Mundial da Propriedade Intelectual com 53, do Escritório Europeu de Patentes com 31, China com 18, Canadá com 12, Rússia com 6, República da Coreia com 5 patentes e Singapura com apenas 1 (Figura 4).

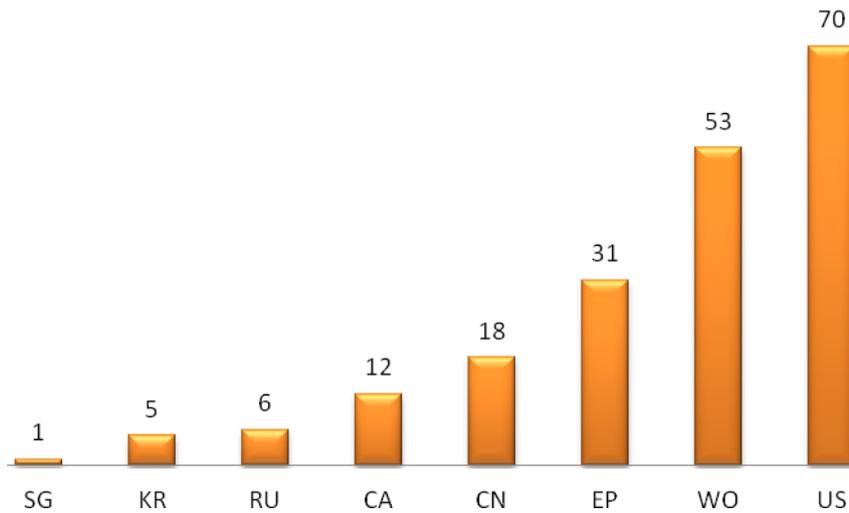


Figura 4. Patentes depositadas por país na WIPO no período de 2012 a 2014. Sendo CN (China), US (Estados Unidos), WO (Organização Mundial da Propriedade Intelectual), EP (Escritório Europeu de Patentes), KR (República da Coreia), CA (Canadá) e RU (Rússia) e SG (Singapura).

Das 195 patentes depositadas, o tipo de aplicação mais utilizado foi medicamentoso com 137 patentes, seguido da pré-formulação com 35, cosmético 12, alimentício 2 e indefinido com 9 (Figura 5).

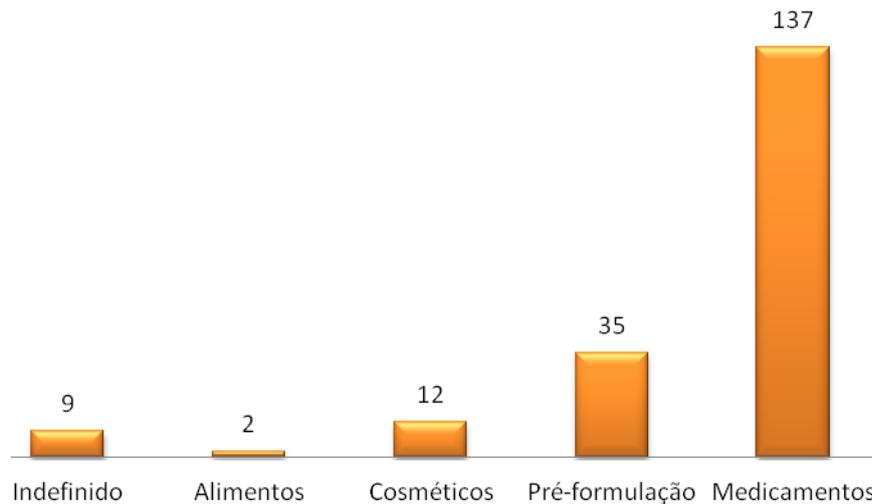


Figura 5. Patentes classificadas por tipo de aplicação.

Através da busca das patentes na WIPO depositadas no período de 2012 a 2014, foi possível classificar por tipo de estudo de 94 patentes *in vitro*, 78 *in vivo* e 24 apenas ensaios físico-químico e ou/nenhum (Figura 6).

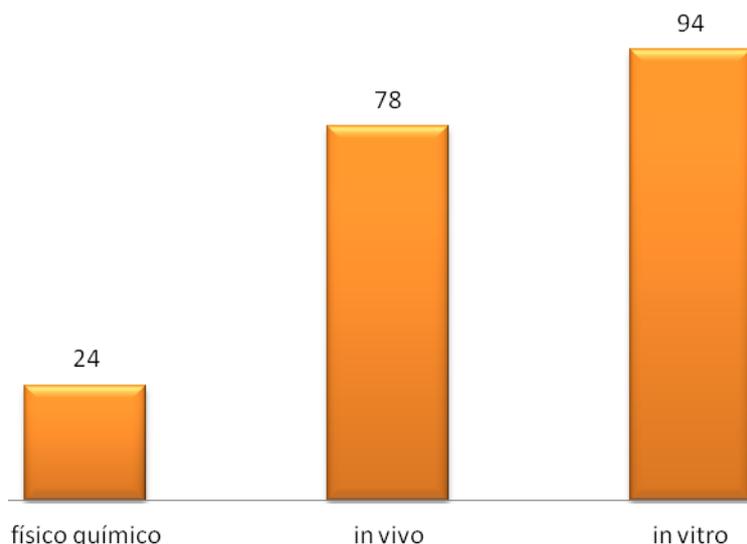


Figura 6. Patentes classificadas por tipo de estudo.

#### 4. CONCLUSÃO

Após a realização desta busca foi possível avaliar o cenário mundial e brasileiro, no que se trata a respeito do depósito de patentes de ciclodextrina entre o período de 2012 a 2014. Os dados demonstram um crescente número de patentes depositadas no Espacenet liderada pela China, enquanto que no WIPO pelos Estados Unidos. Tratando-se de aplicação a ciclodextrina foi mais utilizada para formulação de medicamentos comprovando assim as suas propriedades físico-químicas de melhora de solubilidade, principalmente.

#### 6. REFERÊNCIAS

- Ali, M.S., Rub, M.A., Khan, F., Al Lohedan, H.A. & Kabir-ud-Din (2011).  $\beta$ -Cyclodextrin-promazine hydrochloride interaction: Conductometric and viscometric studies. *Journal of Saudi Chemical Society*, 19(1): 83-87.
- Barreto, L.C.L.S. & Filho, M.S.S.C (2008). Ciclodextrina: Importante excipiente farmacêutico funcional. *Latin American Journal of Pharmacy*, 27(4): 629-636.
- Chen, M., Shen, X., Liu, P., Wei, Y., Meng, Y., Zheng, G. & Diao, G. (2014).  $\beta$ -Cyclodextrin polymer as a linker to fabricate ternary nanocomposites AuNPs/pATP- $\beta$ -CDP/rGO and their electrochemical application. *Carbohydrate Polymers*, 19: 26-34.
- Chin, Y.P., Raof, S.F.A., Sinniah, S., Lee, V.S., Mohamed, S. & Manan, N.S.A. (2014). Inclusion complex of Alizarin Red S with  $\beta$ -cyclodextrin: Synthesis, spectral, electrochemical and computational studies. *Journal of Molecular Structure*, 1083: 236-244.
- Deorsola, A.C., Mothé, C.G., Oliveira, L.G. & Deorsola, A.B. (2014). Technological monitoring of cyclodextrin – World panorama. *World Patent Information*, 39: 41-49.
- Han, J., Xie, K., Du, Z., Zou, W. & Zhang, C. (2014).  $\beta$ -Cyclodextrin functionalized polystyrene porous monoliths for separating phenol from wastewater. *Carbohydrates Polymers*, 120: 85-91.
- Liu, M., Cao, W., Sun, Y. & Zhonggui, E. (2014). Preparation, characterization and in vivo evaluation of formulation of repaglinide with hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin. *International Journal of Pharmaceutics*, 477(1-2): 159-166.

- Mura, P. (2014). Analytical techniques for characterization of cyclodextrin complexes in aqueous solution: A review. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 101: 238-250.
- Santos, E.H., Kamimaira, J.A., Colina, E.L. & Gomes, L.C. (2014). Characterization of carvacrol beta-cyclodextrin inclusion complexes as delivery systems for antibacterial and antioxidant applications. *LWT – Food Science and Technology*, 60(1): 583-592.
- Xie, H., Yang, B., Wang, F. & Zhao, Y. (2014). Host-guest inclusion system of artesunate with  $\beta$ -cyclodextrin and its derivatives: Characterization and antitumor activity. *Journal of Molecular Structure*, 1085: 90-96.