

APLICAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS PARA O TRATAMENTO DE CÂNCER: UM MAPEAMENTO TECNOLÓGICO

APPLICATION OF NANOPARTICLES FOR THE TREATMENT OF CANCER: A TECHNOLOGICAL MAPPING

Cleide Ane Barbosa da Cruz¹; Laudiceia Normando de Souza²; Ana Eleonora Almeida Paixão³

¹Programa de Pós-Graduação em Ciência da Propriedade Intelectual- PPGPI

Universidade Federal de Sergipe – UFS – São Cristóvão/SE – Brasil – cleideane.barbosa@bol.com.br

²Programa de Pós-Graduação em Ciência da Propriedade Intelectual- PPGPI

Universidade Federal de Sergipe – UFS – São Cristóvão/SE – Brasil - laudiceianormandosouza@gmail.com

³Programa de Pós-Graduação em Ciência da Propriedade Intelectual- PPGPI

Universidade Federal de Sergipe – UFS – São Cristóvão/SE – Brasil - apaixão@gmail.com

Resumo

A nanotecnologia, como ciência que envolve a manipulação de matéria em escala atômica e molecular voltada para criação de coisas e seres vivos por intermédio de novos materiais, tem utilizado as nanopartículas como uma das formas mais simples de estruturas com tamanhos na faixa nanométrica por oferecerem algumas vantagens exclusivas como sensores com propriedades de superfície aumentadas difundindo-se facilmente dentro das células cancerígenas, facilitando que os agentes quimioterápicos ofereçam significativa estabilidade aos pacientes acometidos pela disseminação sistêmica das células malignas. Considerando o papel da prospecção tecnológica como um meio sistemático de mapear desenvolvimentos científicos e tecnológicos capazes de influenciar significativamente a sociedade no desafio global do combate oncológico, o objetivo desta pesquisa consistiu em realizar um mapeamento tecnológico sobre as tecnologias utilizadas na aplicação de nanopartículas para melhoria do tratamento do câncer. A metodologia consistiu em um estudo exploratório quantitativo, realizando um levantamento de depósitos de patentes na base de dados European Patent Office (Espacenet). Os resultados evidenciam um elevado quantitativo de pedidos de depósitos envolvendo aplicação de nanopartículas no tratamento do câncer, com destaque para os Estados Unidos e a China. As Universidades apresentam o maior quantitativo nos pedidos de depósito por instituição, evidenciando implicitamente o desenvolvimento progressivo de pesquisas e a criação de novos produtos com aplicação de nanopartículas no tratamento de doenças como o câncer.

Palavras-chave: nanotecnologia; mensuração; tratamento de doenças.

Abstract

Nanotechnology, as a science that involves matter manipulation on an atomic and molecular scale focused on creation of things and living beings through new materials, has used nanoparticles as one of the simplest forms of structures with sizes in the nanometer range for offering some unique advantages such as sensors with increased surface properties spreading easily within cancer cells,

facilitating chemotherapeutic agents to offer significant Stability to patients affected by systemic dissemination of malignant cells. Considering the role of technological prospecting as a systematic means of mapping scientific and technological developments capable of significantly influencing society in the global challenge of oncological combat, the objective of this research consisted in carrying out a technological mapping on the technologies used in the application of nanoparticles to improve cancer treatment. The methodology consisted of a quantitative exploratory study, conducting a survey of patent deposits in the European Patent Office database (Espacenet). The results demonstrate the existence of a high number of applications for deposits involving the application of nanoparticles in the treatment of cancer, with emphasis on the United States and China. Universities present the highest quantitative in the filing requests per institution, implicitly evidencing the progressive development of research and creation of new products with nanoparticles application for diseases treatment such as cancer.

Key-words: nanotechnology; measurement; treatment of diseases.

1. Introdução

O campo científico emergente da nanotecnologia promete revolucionar ao permitir a sociedade, a manipulação do meio ambiente em nível molecular e atômico. Objetivando uma melhor visão sobre essa revolução na área médica, especificamente no tratamento do câncer, a nanomedicina (nanotecnologia para uso na medicina) potencialmente apresenta-se como redutora das despesas sociais ao permitir a detecção precoce do câncer com elevação das chances de cura por intermédio das estratégias terapêuticas por intermédio da utilização dos nanocarreadores em alvos moleculares mais específicos conduzindo a uma redução dos riscos adversos e efeitos colaterais em comparação com os tratamentos atuais e convencionais com altas chances dos tumores retomarem seu crescimento com efeitos adversos severos e devastadores na vida dos pacientes (KESKINBORA; JAMEEL, 2018).

Além disso, os pacientes acometidos pela disseminação sistêmica de células malignas em um processo denominado metástase, representam um desafio global no tratamento do cancer e a nanotecnologia por intermédio dos nanocarreadores permite a entrega específica e seletiva de agentes quimioterápicos consistindo em uma ferramenta promissora para modulação, neutralização e tratamento eficiente no combate as células cancerígenas (GONCIAR et al., 2019).

Por sua vez, as nanopartículas com propriedades de superfície aumentadas difundem-se facilmente dentro das células cancerígenas, essa junção de agentes quimioterápicos com as nanopartículas oferecem significativa estabilidade dos agentes antitumorais, reduzindo a toxicidade terapêutica nos tecidos saudáveis e aumentando os níveis terapêuticos do fármaco no tecido tumoral (SRINIVASA et al., 2013).

Considerando que o aumento significativo do uso das nanopartículas, representam uma nova perspectiva na detecção, proteção e tratamento de tumores cancerígenos e a prospecção tecnológica tem como um dos seus principais objetivos, o oferecimento de subsídios para o financiamento de atividades de P&D, podendo ser definida como um meio sistemático de mapear desenvolvimentos científicos e tecnológicos capazes de influenciar significativamente a sociedade no desafio global do tratamento oncológico (YESILOT;AYDIN, 2019; ANDRADE et al., 2018).

Dessa forma, o objetivo desta pesquisa foi realizar um mapeamento tecnológico sobre as tecnologias utilizadas na aplicação de nanopartículas para melhoria do tratamento de câncer.

2. Nanotecnologia e Tratamento de Câncer

A nanotecnologia é um termo usado para referir-se ao estudo de manipulação e/ou criação de novos materiais e produtos em escala nanométrica ou em nanômetros (é uma unidade de medida que equivale a um bilionésimo de 1 metro). É utilizada em diversas áreas, porém a área de interesse nesse estudo é a da medicina e farmacêutica, pois futuramente será possível ter uma melhora significativa nos tratamentos de várias doenças, inclusive o câncer (MARTINS et al., 2017).

O tratamento eficiente de doenças como o câncer é um dos objetivos básicos da nanomedicina que se utiliza dos nanocarregadores como sistemas de entrega do fármaco de forma eficiente ao local da doença, possibilitando o aumento das propriedades farmacológicas dos compostos que são utilizados no tratamento e diagnóstico do câncer (VIEIRA; GAMARRA, 2016).

A junção de nanocarregadores com moléculas como anticorpos e seus fragmentos variáveis potencialmente conduzem a uma liberação no aspecto direcionador dos fármacos para as células cancerosas e conseqüentemente sua atenuação, por outro lado, o aspecto distributivo com menor índice de vazamento para as células normais por intermédio de biomarcadores tumorais específicos para o câncer, apresenta uma abordagem terapêutica com alta eficácia por intermédio das nanopartículas (BAHRAMI et al., 2017).

Ainda, as nanopartículas constituem uma das formas mais simples de estruturas com tamanhos na faixa nanométrica, oferecem algumas vantagens exclusivas como sensores, aprimoramento de imagem e agentes de entrega, são aplicadas no diagnóstico e terapia de doenças com capacidade de reconhecimento de locais-alvo específicos no corpo após administração sistêmica dos fármacos, encontrando-se disponíveis em nanopartículas poliméricas, metálicas, lipossomas, micelas, pontos quânticos, dendrímeros etc (DARAEE et al., 2014).

3. Metodologia

A pesquisa corresponde a um estudo exploratório quantitativo, que buscou por meio de um mapeamento a análise de pedidos de depósitos de patentes na base de dados *European Patent Office (Espacenet)*. A Tabela 1 apresenta as palavras-chave utilizadas na busca dos dados.

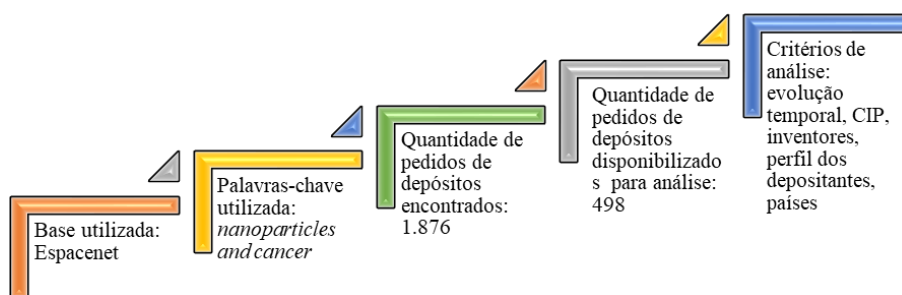
Tabela 1 – Quantidade de Depósitos de Patentes por Palavras-Chaves

Palavras-chave	Quantidade de Depósitos
Nanotechnology	2.072
Nanoparticles	10.000
Nanotechnology and câncer	24
Nanoparticles and câncer	1.876

Fonte: Elaborado pelas autoras, por meio de dados da EPO (2019)

Para esta pesquisa foi realizada as buscas na base do *Espacenet* com as palavras “*nanoparticles and cancer*” campo *Keyword(s) in title or abstract*, visando analisar o objeto desta pesquisa. Os pedidos de depósitos encontrados foram analisados individualmente e separados por ano de depósito, país de origem, inventor, perfil do depositante e Classificação Internacional de Patentes (CIP), conforme pode ser visto na Figura 1.

Figura 1 – Processo de Análise de Depósitos de Patentes



Fonte: Elaborado pelas autoras, por meio de dados da EPO (2019)

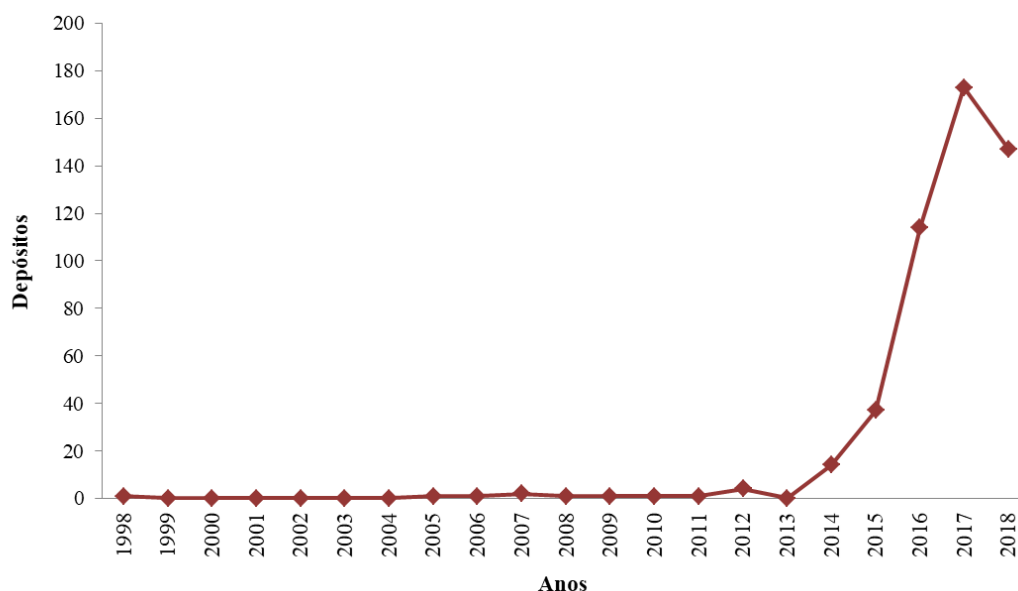
4. Resultados

Em relação à produção tecnológica voltadas a aplicação de nanopartículas para melhoria do tratamento de câncer, percebe-se que as pesquisas vem aumentando, sendo verificados dados de

1998 a 2018 que a base A Figura 2 apresenta a evolução anual dos depósitos de patentes voltados a nanopartículas para melhoria do tratamento de câncer, na qual foi identificado que o primeiro depósito ocorreu em 1998. Observa-se que houve poucos depósitos até o ano de 2013. A partir de 2014, houve um crescimento do número de pedidos de depósitos. Este aumento pode envolver resultados de investimento na respectiva área em estudo.

Ainda, verificou-se que os anos de 2017 e 2018 foram os que mais apresentaram depósitos, com 173 e 147 documentos, respectivamente. Vale ressaltar que o ano de 2018 pode apresentar mais depósitos, uma vez que é preciso considerar o período de sigilo de 18 (dezoito) meses dos documentos.

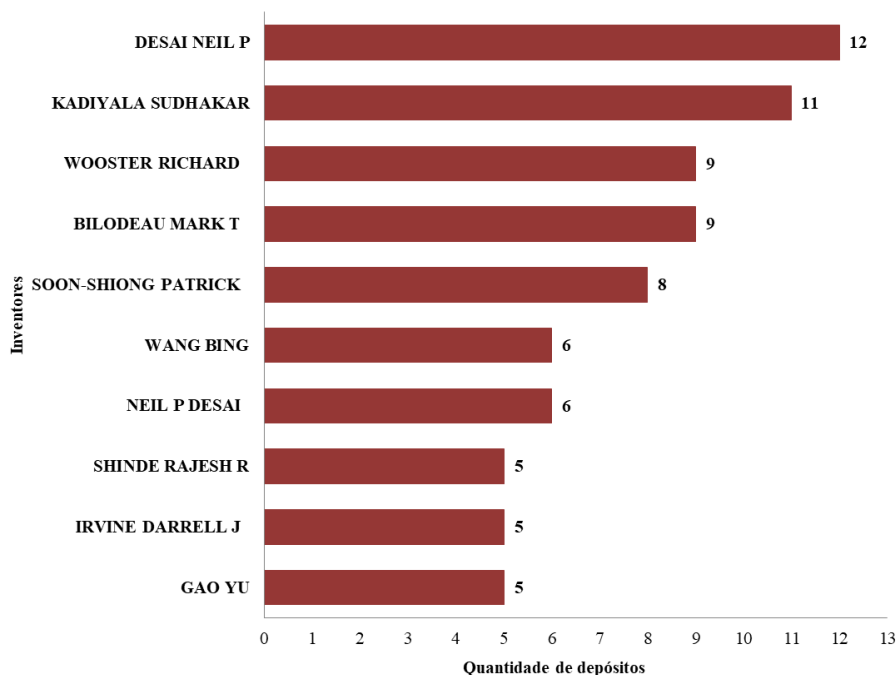
Figura 2 – Evolução anual dos pedidos de depósitos de patentes (1998 – 2018)



Fonte: Elaborado pelas autoras, por meio de dados da EPO (2019)

Em relação aos inventores, a Figura 3 apresenta os inventores com maior quantidade de pedidos de depósitos de patentes de nanopartículas para melhoria do tratamento de câncer, na qual se verifica que os inventores DESAI NEIL P e KADIYALA SUDHAKAR fizeram doze e onze pedidos de depósitos de patentes respectivamente; seguidos de BILODEAU MARK T e WOOSTER RICHARD com nove, SOON-SHIONG PATRICK com oito, NEIL P DESAI e WANG BING com seis e; GAO YU, IRVINE DARRELL J e SHINDE RAJESH R com cinco. Os principais inventores em relação a essa tecnologia são americanos.

Figura 3 – Depósitos de patentes por inventores



Fonte: Elaborado pelas autoras, por meio de dados da EPO (2019)

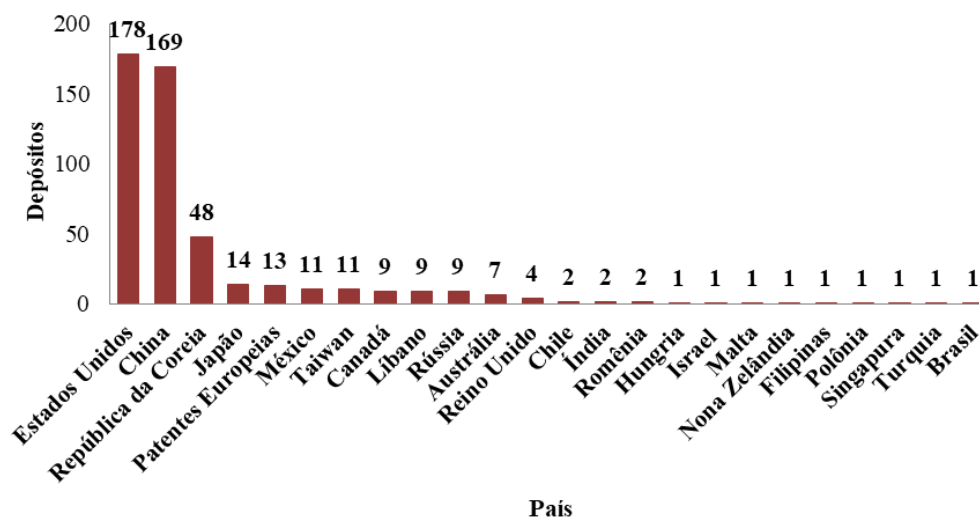
A Figura 4 destaca os países que são líderes nos pedidos de depósitos de patentes sobre nanopartículas para melhoria do tratamento de câncer no período de 1998 a 2018. Percebe-se que a primeira posição é ocupada pelos Estados Unidos, seguida da China, República da Coreia, Japão, Patentes Europeias, México, Taiwan, Canadá, Líbano, Rússia, Austrália, Reino Unido, Chile, Índia, Romênia, Hungria, Israel, Malta, Nona Zelândia, Filipinas, Polônia, Singapura, Turquia e Brasil.

Evidencia-se que dos documentos encontrados na pesquisa, os principais países que realizaram pedidos de depósitos sobre o tema foi os Estados Unidos com 36% e a China com 34%. Em relação aos Estados Unidos, Vieira e Gamarra (2016) destacaram em sua pesquisa algumas nanopartículas terapêuticas que se encontram em ensaio clínico, dentre elas a maioria foi desenvolvida nos Estados Unidos.

Além disso, Rosso (2018) explica que o modelo cancer center adotado nos Estados Unidos e em outros países vem mostrando sucesso nas últimas décadas para diagnosticar e tratar o câncer. Estas informações mostram que os Estados Unidos vêm buscando aprofundar suas pesquisas no tratamento da doença, isso pode explicar o país ter aparecido como maior depositante.

Ainda, percebe-se que foi identificado um depósito realizado pelo Brasil, mas isso não significa que não há patentes no país, visto que a pesquisa se aprofundou apenas em uma base de dados.

Figura 4 – Distribuição de Depósitos por País de Origem

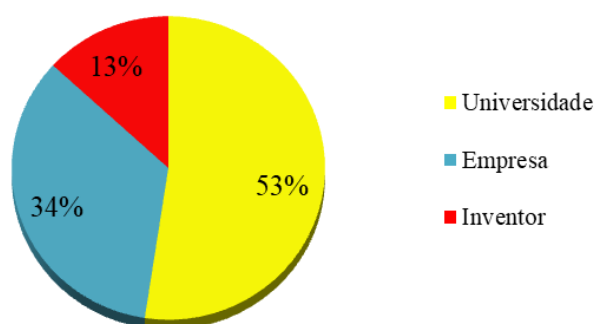


Fonte: Elaborado pelas autoras, por meio de dados da EPO (2019)

Ao verificar a quantidade de pedidos de depósitos por tipo de instituição, percebe-se na Figura 5 que 53% dos documentos de patentes têm como titulares as Universidades, enquanto as empresas possuem 34% das tecnologias desenvolvidas em nanopartículas para melhoria do tratamento de câncer, sendo apenas 13% foram desenvolvidas por inventores.

Entende-se ao verificar os resultados, que as Universidades e empresas estão buscando desenvolver pesquisas relacionadas à aplicação das nanopartículas.

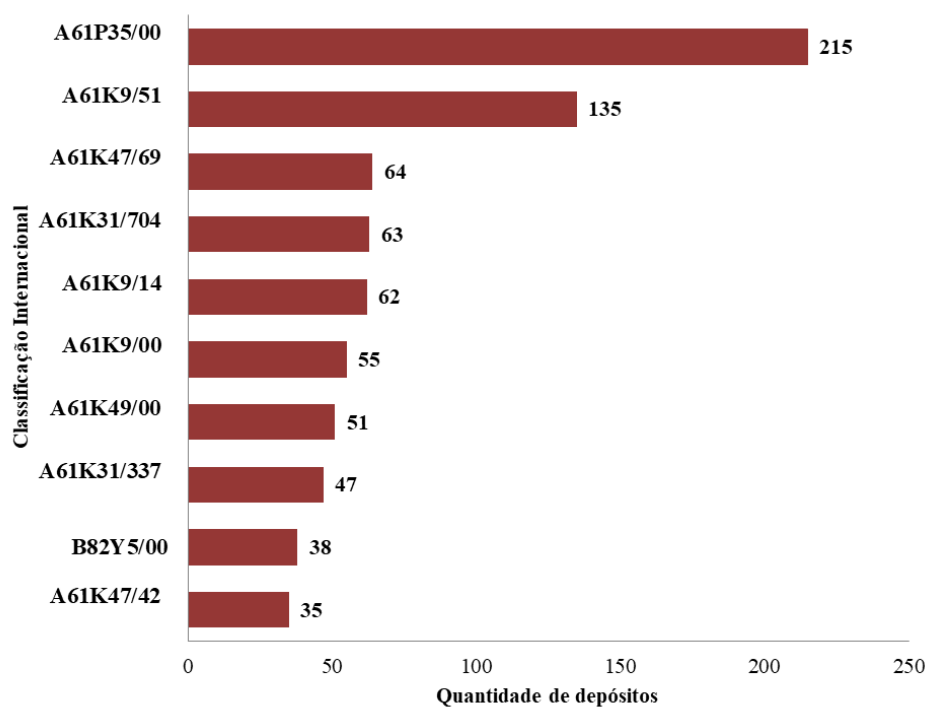
Figura 5 – Perfil dos Depositantes



Fonte: Elaborado pelas autoras, por meio de dados da EPO (2019)

Quanto ao código da CIP, percebe-se na Figura 6 que a classificação mais presente nos resultados encontrados foi a A61P35/00, seguidas das classificações A61K9/51, A61K47/69, A61K31/704, A61K9/14, A61K9/00, A61K49/00, A61K31/337, B82Y5/00 e A61K47/42. No Quadro 1 encontram-se os significados das CIPs destacadas na figura mencionada.

Figura 6 – Número de pedidos de depósito por Código de Classificação Internacional – CIP



Fonte: Elaborado pelas autoras, por meio de dados da EPO (2019)

Quadro 1 – Classificações Internacionais dos pedidos de depósitos de patentes

<i>Código da CIP</i>	<i>Significado da Classificação Internacional de Patentes - CIP</i>
A61P35/00	Agentes antineoplásicos
A61K 9/51	Nanocápsulas
A61K47/69	O conjugado sendo caracterizado pela forma física ou galênica, p. ex. emulsão, partícula, complexo de inclusão, stent ou kit
A61K31/704	Ligados a um anel carbocíclico condensado, p. ex. senosídeos, tiocolquicosídeos, escina, daunorubicina, digitoxina
A61K9/14	Em forma de partículas, p. ex. pós
A61K9/00	Preparações medicinais caracterizadas por formas físicas especiais
A61K49/00	Preparações para testes in vivo
A61K31/337	Tendo anéis de quatro membros, p. ex. taxol
B82Y5/00	Nano biotecnologia ou nano medicina, p. ex. engenharia de proteínas ou liberação de fármacos
A61K47/42	Proteínas; Polipeptídeos; Seus produtos de degradação; Seus derivados, p. ex. albumina, gelatina ou zeínas

Fonte: Elaborado pela autora, através de dados do INPI (2019)

Observa-se que a maioria das classificações representa a seção A, que faz parte das necessidades humanas, sendo que a classe A61 representa ciências médicas, veterinárias e higiene. A classificação B corresponde a operações de processamento; transporte.

5. Conclusão

Em relação à produção tecnológica voltada a aplicação de nanopartículas para melhoria do tratamento de câncer, percebe-se que as pesquisas vêm aumentando, sendo verificados dados de 1998 a 2018 que a base *European Patent Office* disponibilizou apenas 498 documentos para análise. Vale destacar que foram poucos dados encontrados em 2018, pois é preciso considerar o período de sigilo de 18 (dezoito) meses dos documentos.

Ainda, verificou que Estados Unidos e China foram os líderes em realizar pedidos de depósitos sobre o tema em estudo, demonstrando que estes países vêm buscando investir em novas tecnologias para tratamento do câncer.

Além disso, as Universidades foram consideradas na pesquisa os maiores depositantes, evidenciando que essas instituições vem buscando expandir suas pesquisas em relação a utilização da nanotecnologia no tratamento de doenças, bem como visam sua utilização para combate de células cancerígenas.

Dessa forma, essa pesquisa demonstra que os estudos em relação à nanotecnologia vêm se expandindo, permitindo o desenvolvimento de novos produtos e processos que melhorem o tratamento de doenças como o câncer. Sugere-se como pesquisa futura análise a aplicação das nanopartículas em outras áreas do conhecimento, como energia, tecnologia da informação, entre outras, visando identificar a potencialidade de uso que a nanotecnologia tem em diferentes áreas.

Referências

- ANDRADE, H.S; CHIMENDES, V.C.G; ROSA, A.C.M; SILVA, M.B; CHAGAS, M.F - Técnicas de prospecção e maturidade tecnológica para suportar atividades de P & D. **Revista Espacios**, v, 39, n. 08, 2018.
- BAHRAMI, B. et al. Nanoparticles and targeted drug delivery in cancer therapy. **Immunology Letters**, v. 190, p. 64-83, 2017.
- DARAE, H. et al. Application of gold nanoparticles in biomedical and drug delivery. **Artificial Cells Nanomedicine, and Biotechnology**, v. 44, n. 1, p. 1-13, 2014.
- GONCIAR, D; MOCAN, T.; MATEA, C.T; ZDREHUS, C; MOSTEANU, O; MOCAN, L; POP, T. Nanotechnology in metastatic cancer treatment: Current Achievements and Future Research Trends. **Journal of Cancer**, v. 10, n. 6, p. 1358-1369, 2019.
- KESKINBORA, K. H; JAMEEL, M. A. Nanotechnology Applications and Approaches in Medicine: A Review. **Journal of Nanoscience & Nanotechnology Research**, v. 2, n. 2, p. 1-5, 2018.
- MARTINS, A. P.; ANNIBAL, E. A. N.; SANTOS, A. T. F.; UGRINOVICH, L. A. Nanopartículas lipossomas para tratamento do câncer de mama. **Revista de Trabalhos Acadêmicos da FAM: TCC 2016**, v. 2, n.1 2017.
- ROSSO, V. **O modelo cancer center**. 2018. Disponível em: <<https://hbrbr.uol.com.br/modelo-cancer-center/>>. Acesso em: 01 jul. 2019.

SRINIVASA, R. B.; KANAKA, B.; UNDURTI, N. D.; PRASAD, T. N. V. K. V; KAKARLA, S. Recent advances of nanoparticles in câncer therapy and diagnosis. **Journal of Medicine in Scientific Research**, v. 1, n. 2, p. 95-102, 2013.

VIEIRA, D. B.; GAMARRA, L. F. Avanços na utilização de nanocarreadores no tratamento e no diagnóstico de cancer. **Einstein**, v. 14, n. 1, p. 99-103, 2016.

YESILOT, S.; AYDIN, C. Silver nanoparticles; a new hope in cancer therapy?. **Eastern Journal of Medicine**, v. 24, n. 1, p. 111-116, 2019.