

## Uma abordagem atual sobre o impacto dos sistemas de liberação de drogas nos avanços em nanomedicina

### Current approach on the impact of drug delivery systems in advances on nanomedicine

Marcilia Pinheiro Costa<sup>1</sup>, Lana Grasiela Marques<sup>1</sup>, Fátima de Cássia Evangelista Oliveira<sup>1</sup>, Claudia Pessoa<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Depto. de Fisiologia e Farmacologia, Laboratório de Oncologia Experimental, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brasil

<sup>2</sup> Universidade Federal do Ceará e FIOCRUZ/Ceará.

\* Correspondência:

E-mail: marciliacosta@hotmail.com

#### RESUMO

Recentes avanços tecnológicos têm ampliado as possibilidades de atuação das ciências médicas e farmacêuticas nas investigações focadas na otimização de tratamentos e diagnósticos de doenças. Um alvo bastante promissor na busca de recursos terapêuticos mais eficazes são os *drug delivery systems* ou sistemas de liberação de drogas. Diversos desses sistemas vêm sendo projetados e aprovados, em especial os nanodispositivos. Estudos mostram que esses nanossistemas superam as limitações de ativos farmacêuticos convencionais e favorecem a atuação de novas terapias. Neste estudo, foi realizado um levantamento das publicações, depósitos de patentes e estudos clínicos, relacionados aos sistemas de liberação de drogas, nos bancos de dados do *ISI Web of Knowledge*, *Derwent Innovation index* e *clinicaltrials.gov*, respectivamente. Números relevantes quanto a produção técnica desses sistemas foram obtidos, tais como: patentes depositadas; depósitos por países; produtos comerciais disponíveis; números de sistemas de liberação registrados nos bancos de dados de estudos clínicos em humanos e as patologias alvos utilizando esses sistemas. Os resultados deste estudo revela o aumento das pesquisas científicas nesta área e a crescente busca pela aprovação de nanoprodutos inovadores em saúde para comercialização.

**Palavras-chave:** Nanodispositivos; Nanocarreadores, Nanotecnologia.

#### ABSTRACT

Recent technological advances have expanded the possibilities on medical and pharmaceutical sciences through researches focused on optimizing treatment and diagnosis of diseases. A promising target in the search for more effective therapeutic resources are the drug delivery systems. Several of these systems have been designed and approved, in particular nanodevices. Studies show that these nanosystems overcome the limitations of conventional drugs and favors the performance of new therapies. In this study, were performed data search of publications, patent filings and clinical studies related to drug delivery systems through the databases *ISI Web of Knowledge*, *Derwent Innovation index* and *clinicaltrials.gov*, respectively. Important information related to the technical production of these systems were obtained, such as patents filed; deposits by country; commercial products available; number of delivery systems registered in the database of clinical studies in humans and target pathologies using these systems. From the data collected in this study is possible to verify the increased scientific research in this area and an increasing search for approval of innovative nanoproduts in health for commercialization.

**Keywords:** Nanodevices; Nanocarriers; Nanotechnology.

## INTRODUÇÃO

Durante as últimas décadas, uma quantidade considerável de investigações científicas tem buscado desenvolver novos e eficientes sistemas de liberação de drogas (SLD). Os recentes avanços em biotecnologia, ciências farmacêuticas, biologia molecular, química de polímeros e nanotecnologia têm ampliado ainda mais as possibilidades nesse campo de atuação. Enquanto a primeira geração de dispositivos desenvolvidos como SLD foram baseados principalmente em implantes poliméricos, com fármacos depositados sobre a superfície ou incorporado na matriz polimérica, novos e promissores dispositivos têm sido projetados aliando materiais inovadores e nanotecnologia (BALMAYOR, AZEVEDO & REIS, 2011).

Nanotecnologia é um termo genérico utilizado para definir produtos e processos em escala nano/micro (BAWA et al., 2005). A nanotecnologia aplicada à saúde, também chamada de nanomedicina, tem levado ao desenvolvimento de uma variedade de nanoprodutos que estão mudando as bases do diagnóstico, monitoramento e tratamentos de muitas doenças (DOMINGO & SAURINA, 2012). Assim, a nanotecnologia tem permitido a criação de dispositivos versáteis a partir do controle sobre o tamanho, a forma, a multifuncionalização e o perfil de liberação, gerando formulações eficazes com sincronismo de fármaco ou substância bioativa de interesse, sistema de liberação adequado e via de administração favorável a sua aplicação (BALMAYOR, AZEVEDO & REIS, 2011; ASHJARI et al., 2012; ZHANG, CHAN & LEONG, 2013). Uma ampla variedade de sistemas nanocarreadores, visando condicionar a velocidade e o local de liberação dos fármacos, têm sido objeto de investigações na indústria farmacêutica, entre os quais estão incluídos os diferentes tipos: lipossomas, micelas, dendrímeros, nanotubos de carbono, nanopartículas, nanoemulsão, nanocristais, conjugado polímero-droga, sistemas de distribuição de genes, etc (BAMRUNGSAP et al., 2012; FARAZUDDIN et al., 2012; PARHİ, MOHANTY & SAHOO, 2012; YAVUZ, PEHLIVAN & ÜNLÜ, 2013). Quanto a composição desses nanosistemas, eles podem ser baseados em polímeros, materiais inorgânicos (sílica, TiO<sub>2</sub>, partículas magnéticas) ou a mistura destes onde as substâncias de interesse são encapsuladas, dispersas, adsorvidas ou quimicamente ligadas (DOMINGO & SAURINA, 2012). Diversos estudos mostram que esses sistemas melhoram a

administração e a eficácia de ativos farmacêuticos, incluindo anticorpos, peptídeos, vacinas, fármacos e enzimas, entre outros, que têm sido aplicados com sucesso em diversas vias de administração, tais como intravenosa, intramuscular, subcutânea, pulmonar, oral, nasal, ocular, etc. (DOMINGO & SAURINA, 2012; ANSELMO & MITRAGOTRI, 2014).

O crescimento de Pesquisa & Desenvolvimento (P&D) nessa área da tecnologia farmacêutica se deve principalmente a necessidade de superar as limitações das formulações convencionais, e tende a desempenhar um papel cada vez mais importante na nova geração de terapias. Novas moléculas com alto valor terapêutico e complexidade estrutural estão sendo descobertas, para as quais as tradicionais vias de administração ou formulações não fornecem condições ideais para a entrega de ativos íntegros no local e momento adequados com máxima eficácia (UNGARO et al., 2012; ZHANG, CHAN & LEONG, 2013). Deste modo, por meio de alterações nas propriedades físico-químicas (tamanho, dosagem, solubilidade, partição, etc) e fatores biológicos (tempo de meia-vida, absorção, distribuição, metabolismo, etc) é possível contornar os problemas das formulações tradicionais de lipossolubilidade e/ou biodisponibilidade, instabilidade e toxicidade, otimizando a eficácia terapêutica e reduzindo os inconvenientes do tratamento (FATTAL & BARRATT, 2009; WANG, CHUI & HO, 2011; FARAZUDDIN et al., 2012; KIM et al., 2013; NATARAJAN et al., 2014).

A tecnologia associada à modificação da liberação de ativos tem apresentado vantagens significativas em diferentes aspectos. A liberação lenta dos SLD torna fármacos hidrofóbicos adequados para administração, pois a baixa solubilidade em água representa um problema tão grave que algumas empresas farmacêuticas excluem prematuramente os compostos pouco solúveis em seu processo de seleção, independentemente de quão ativos estes compostos sejam em direção a seus alvos moleculares. Estima-se que 40% dos candidatos a fármacos potencialmente valiosos identificados pela triagem de alto rendimento são rejeitados e nunca entrarão em uma fase de desenvolvimento de formulação, devido à sua baixa solubilidade em água (TORCHILIN, 2007). Os SLDs ainda proporcionam um efeito protetor contra a degradação e melhoram a estabilidade dos ativos; permitem liberação controlada reprodutível a longo prazo; possibilitam a entrega de ativos em local desejado no organismo (tecido-alvo ou órgão), seja pelo direcionamento seletivo que resulta do

acúmulo de nanocarreadores em tumores, inflamações ou infecções em virtude do efeito da permeabilidade e retenção (EPR), seja pela funcionalização de superfícies com marcadores sítio específicos; melhoram a biodistribuição e farmacocinética, resultando em maior eficácia; reduzem a frequência de administração; eliminam ou reduzem os efeitos tóxicos ou adversos relacionados a administração sistêmica e sobre dosagens, por uso de pequenas quantidades de droga, em vez de grandes doses; melhoraram a adesão e conforto do paciente e facilitam a administração de medicamentos reduzindo os custos em saúde (TORCHILIN, 2007; KANG et al., 2008; BALMAYOR, AZEVEDO & REIS, 2011; BAMRUNGSAP et al., 2012; KIM et al., 2014).

A comercialização de produtos farmacêuticos e médicos utilizando nanotecnologia tem apresentado grandes avanços. Desde a primeira aprovação, em 1990, da anfotericina B lipossomal pelo *Food, Drug and Administration* (FDA), diversos desses sistemas estão atualmente disponíveis comercialmente para o tratamento de várias doenças (câncer, infecções, etc) (Tabela 1). O custo médio e o tempo necessário para desenvolver um novo SLD (cerca de US \$ 20-50 milhões em 3-4 anos) é significativamente menor do que para um novo medicamento (cerca de US \$ 500 milhões em mais de 10 anos). Surpreendentemente o mercado de SLD nos Estados Unidos cresceu de US \$ 75 milhões em 2001 para US \$ 121 bilhões de 2010 (ZHANG, CHAN & LEONG, 2013). Previsões de mercados globais mostram que em 2015 nanoprodutos chegarão a 10% da produção industrial total de materiais, o que representa cerca de 2,5 trilhões de dólares de negócios e mais de 1 milhão de trabalhadores envolvidos em P&D, produção e atividades relacionadas. E principalmente devido ao grande avanço em nanotecnologia farmacêutica as maiores oportunidades de negócios de curto prazo encontram-se no setor de materiais para medicina (DOMINGO & SAURINA, 2012). É crescente os investimentos em nanotecnologia voltados para a nanomedicina (FLYNN & WEI, 2005; BAWA et al., 2005), e isso se reflete no número de pesquisas nessa área e de produtos entrando no mercado. Segundo busca feita por ETHERIDGE et al., 2013 aproximadamente 247 produtos em nanomedicina já foram aprovados ou estão em fase de aprovação (em diferentes fases de estudos clínicos).

## MÉTODOS

O levantamento de dados de publicações e

depósitos de patentes desse estudo foi realizado por busca em bancos de dados do *ISI Web of Knowledge*. Para a busca de publicações científicas foi utilizada a *Web of Science*. As patentes foram resgatadas do *Derwent Innovation index*, uma ferramenta de pesquisa de patentes que contém mais de 11 milhões de invenções básicas e 22 milhões de patentes, com cobertura desde 1963 até o presente. O método de pesquisa utilizado foi o da definição de palavras-chave relacionadas com o tema "*Drug delivery systems*" e posteriormente, a análise dos documentos encontrados. O mesmo método, da definição de palavras-chave, foi usado para as formas específicas: "*nanoparticles*", "*nanoemulsion*", "*liposomes*", "*micelles*" e "*dendrimers*". Os dados referentes aos estudos clínicos com os nanosistemas foram realizados nos bancos de dados do *clinicaltrials.gov* (*U.S. National Institutes of Health*), usando as palavras-chave: "*liposomes*", "*microemulsion*", "*micelles*", "*nanoemulsion*", "*nanosuspension*" e "*polymer nanoparticles*".

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Partindo de pesquisas acadêmicas até a comercialização de um produto final, as etapas mais comuns são: o desenvolvimento de um produto em potencial seguido de ensaios *in vitro* e *in vivo*, geração de publicações e patentes, transações comerciais (financiamentos), ensaios clínicos e finalmente a comercialização do produto aprovado (ANSELMO & MITRAGOTRI, 2014). Este estudo, por tanto, foi realizado com o objetivo de conhecer algumas dessas etapas e mostrar a evolução de pesquisas realizadas com nanosistemas carreadores de fármacos. Como esperado, na pesquisa da *Web of Science*, foram encontrados um grande número de publicações científicas. E os três primeiros países que se destacam na temática "*Drug delivery systems*" são os Estados Unidos com mais de 2 mil publicações, China (1322) e a Índia (850). O Brasil apresenta-se no *ranking* entre os 15 países com maior publicação científica em artigos nesta temática (Figura 1).

Considerando a importância dos estudos científicos no desenvolvimento de novos e eficientes sistemas de liberação de drogas (SLD) o Brasil possui participação significativa na produção mundial, o que é um indicador de progresso para as pesquisas relacionado ao tema.

Quando avaliado os avanços de novas tecnologias por meio de patentes realizados no banco de dados do *Derwent Innovation index* com o termo "*Drug delivery systems*", observou-se um

crescimento exponencial nos últimos anos (Figura 2).

Em número de patentes depositadas com o termo “*Drug delivery systems*”, há um maior número de pedidos de patentes na Organização Mundial de Propriedade Intelectual (WO) com 468. Os Estados Unidos apresentaram-se com o segundo maior número (338), seguindo pelo Japão (85) e União Européia (82). O Brasil apresentou um registro de patente que está relacionado ao número BR 2008022-14 com o título: “*Pectin methacrylate used as material for use in modified release drug delivery systems and for producing modified specific drug for treating multiple diseases, is synthesized by processing modified pectin with glycidyl methacrylate*” (Figura 3). Por outro lado, no banco de dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial – INPI foram encontrados três registros de patentes com o termo “Liberção controlada de medicamentos”. Uma com depósito no PCT (*The Patent Cooperation Treaty*) com data de 2005, as outras duas patentes são: uma da Universidade Estadual de São Paulo (data de depósito de 2007) e uma da Polisa Biopolímeros para a Saúde Ltda (data de depósito de 2011).

A Índia, um dos países que integra junto com o Brasil o bloco BRICS de países em desenvolvimento com potencial econômico promissor, ficou em terceiro lugar no número de periódicos indexados assim como, entre os cinco primeiros no número de patentes com interesse em proteger suas tecnologias no desenvolvimento de novos e eficientes sistemas de liberação de drogas.

O Número de patentes registradas, por países, relacionadas a sistemas de liberação de drogas, com busca no sistema da *Derwent Innovation index*, com os termos sistema de liberação de drogas associados à nanopartículas, nanoemulsões, lipossomas, micelas e dendrímeros podem ser observados na Figura 4. Observa-se um número total de patentes depositada na Organização Mundial de Propriedade Intelectual (WO), seguida pelos Estados Unidos. As nanopartículas lideram em maior número; isso se deve ou ao termo genérico que abrange diversas sistemas específicos (lipossomas, micelas, etc), bem como pelo número diversificado de formulações de nanopartículas (inorgânicas, poliméricas e associações).

A Figura 5a mostra alguns dos sistemas de liberação (lipossomas, micelas, nanopartículas, nanoemulsões, microemulsões e nanosuspensões) registrados no ClinicalTrials.gov, que é o banco de dados de registros de estudos clínicos em humanos realizados em todo o mundo.

Todos os registrados destas formulações foram contados apresentando um total de 772 formulações em testes clínicos, concluídos ou em andamento. Observou-se 683 registros de testes clínicos em lipossomas; dentre estes, 15 prováveis lipossomas furtivos por apresentarem polietilenoglicol (PEG) na formulação. A Figura 5b mostra as patologias em que as formulações são empregadas. Os ensaios com os nanosistemas são direcionados para diversas patologias, porém testes para diferentes tipos de cânceres lideram os estudos.

## CONCLUSÕES:

As pesquisas em nanotecnologia, nas diversas áreas, têm evoluído nos últimos anos, com destaque para a nanomedicina. Os nanosistemas de liberação de drogas têm aberto novas perspectivas para o tratamento de diversas doenças. O maior número de depósitos de patente, nessa área, é realizado na Organização Mundial de Propriedade Intelectual (WO). Dentre os diversos tipos de nanosistemas em ensaios clínicos, os lipossomas lideram em número. Para os testes clínicos, desses nanosistemas, o câncer é o principal alvo de ensaios realizados. Atualmente, no mercado, os mais diversos tipos de sistemas estão sendo comercializados, e pelo número de pesquisas clínicas em andamento teremos em breve um aumento significativo de novos produtos. O Brasil possui participação significativa em termos de publicações na área, indicando, por tanto, progresso relacionado ao tema. Porém, é evidente a importância de proteção do conhecimento e investimentos nessa área para que se torne um país inovador e competitivo em nanomedicina nos próximos anos.

## AGRADECIMENTOS:

Ao suporte concedido pelas agências de financiamento: CNPq, CAPES e FUNCAP.

## REFERÊNCIAS:

ANSELMO, A. C.; MITRAGOTRI, S. An overview of clinical and commercial impact of drug delivery systems. **Journal of Control Release**. Disponível em: <doi: 10.1016/j.jconrel.2014.03.053.>. Acesso em 25 de jun. 2014;

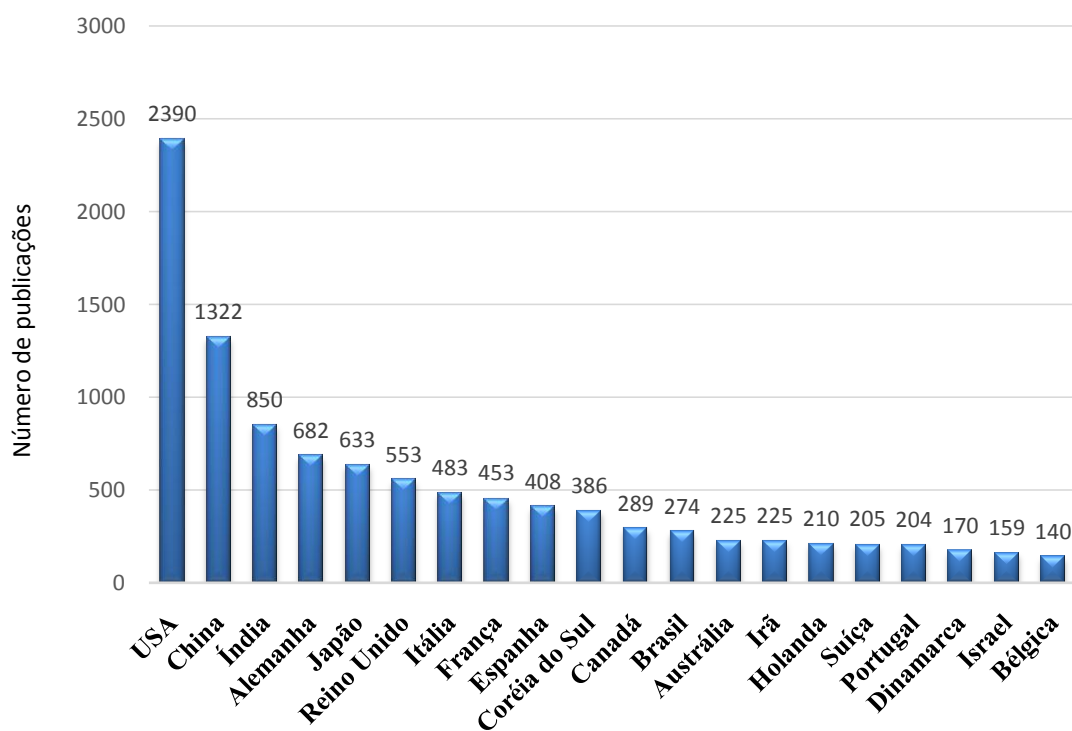
ASHJARI, M.; KHOEE, S.; MAHDAVIAN, A.R.; RAHMATOLAHZADEH, R. Self-assembled nanomicelles using PLGA-PEG amphiphilic block copolymer for insulin delivery: a physicochemical investigation and determination of CMC values.

- Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 23, 2012;
- BALMAYOR, E.R.; AZEVEDO, H.S.; REIS, R.L. Controlled Delivery Systems: From Pharmaceuticals to Cells and Genes. **Pharmaceutical Research**, v. 28, 2011;
- BAMRUNGSAP, S.; ZHAO, Z.; CHEN, T.; WANG, L.; LI, C.; FU, T.; TAN, W. Nanotechnology in therapeutics: a focus on nanoparticles as a drug delivery system. **Nanomedicine**, v. 7, n. 8, 2012;
- BAWA, R.; BAWA, T.S.R.; MAEBIUS, S.B.; FLYNN, T.; WEI, C. Protecting new ideas and inventions in nanomedicine with patents. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine**, v. 1, 2005;
- ClinicalTrials.gov (A service of the U.S. National Institutes of Health). Disponível em <<http://clinicaltrials.gov/>>. Acesso em 10 de jul. de 2014;
- DOMINGO, C.; SAURINA, J. An overview of the analytical characterization of nanostructured drug delivery systems: Towards green and sustainable pharmaceuticals: A review. **Analytica Chimica Acta**, v. 744, 2012;
- ETHERIDGE, M.L.; CAMPBELL, S.A.; ERDMAN, A.G.; HAYNES, C.L.; WOLF, S.M.; MCCULLOUGH, J. The big picture on nanomedicine: the state of investigational and approved nanomedicine products. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine**, v. 9, 2013;
- FLYNN, T.; WEI, C. The pathway to commercialization for nanomedicine. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine**, v. 1, 2005;
- FARAZUDDIN, M.; SHARMA, B.; KHAN, A.A.; JOSHI, B.; OWAIS, M. Anticancer efficacy of perillyl alcohol-bearing PLGA microparticles. **International Journal of Nanomedicine**, v. 7, 2012;
- FATTAL, E.; BARRATT, G. Nanotechnologies and controlled release systems for the delivery of antisense oligonucleotides and small interfering RNA. **British Journal of Pharmacology**, v. 157, 2009;
- IWAMOTO, T. Clinical Application of Drug Delivery Systems in Cancer Chemotherapy: Review of the Efficacy and Side Effects of Approved Drugs. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, v. 36, n. 5, 2013;
- KANG, Y., WU, J., YIN, G., HUANG, Z., YAO, Y., LIAO, X., CHEN, A., PU, X., LIAO, L. Preparation, characterization and in vitro cytotoxicity of indomethacin-loaded PLLA/PLGA microparticles using supercritical CO<sub>2</sub> technique. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 70, 2008;
- KIM, J.K.; KIM, H.J.; CHUNG, J.Y.; LEE, J.H.; YOUNG, S.B.; KIM, Y.H. Natural and synthetic biomaterials for controlled drug delivery. **Archives of Pharmacal Research**, 37, 2014;
- NATARAJAN, J.V.; NUGRAHA, C.; NG, X.W.; VENKATRAMAN, S., 2014. Sustained-release from nanocarriers: a review. **Journal of Control Release**. Disponível em: <doi: 10.1016/j.jconrel.2014.05.029>. Acesso em 25 de jun. 2014;
- PARHI, P.; MOHANTY, C.; SAHOO, S.K. Nanotechnology-based combinational drug delivery: an emerging approach for cancer therapy. **Drug Discover Today**, v. 17, n. 17/18, 2012;
- TORCHILIN, V.P. Micellar Nanocarriers: Pharmaceutical Perspectives. **Pharmaceutical Research**, v. 24, n. 1, 2007;
- UNGARO, F.; ANGELO, I.; MIRO, A.; LA ROTONDA, M.I.; QUAGLIA, F. Engineered PLGA nano- and micro-carriers for pulmonary delivery: challenges and promises. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 64, 2012;
- WANG, Z.; CHUI, W.K.; HO, P.C. Nanoparticulate Delivery System Targeted to Tumor Neovasculature for Combined Anticancer and Antiangiogenesis Therapy. **Pharmaceutical Research**, v. 28, 2011;
- YAVUZ, B.; PEHLIVAN, S.B.; ÜNLÜ, N. Dendrimeric Systems and Their Applications in Ocular Drug Delivery. **The Scientific World Journal**, v. 2013, 2013;
- ZHANG, Y.; CHAN, H.F.; LEONG, K.W. Advanced materials and processing for drug delivery: The past and the future. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 65, 2013;

**Tabela 1. Listagem de diferentes tipos de nanocarreadores disponíveis no mercado.**

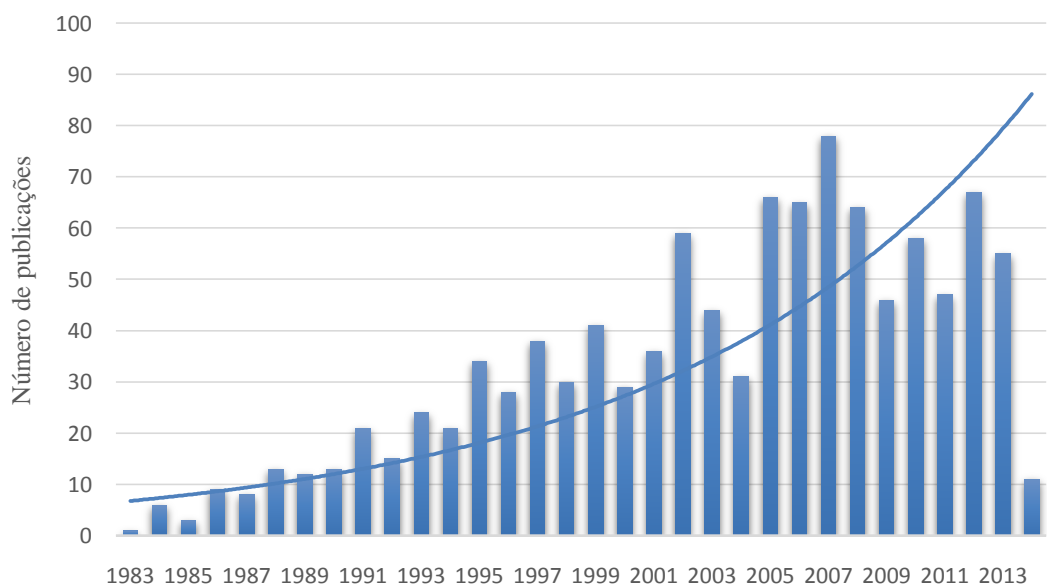
| Nanocarreadores             | Nome comercial          | Substância ativa  | Indicação  | Referências               |
|-----------------------------|-------------------------|---|--|---------------------------|
| Lipossomas                  | AmBisome <sup>®</sup>   | Anfotericina B  | Infecções fúngicas                                     | BAMRUNGSAP et al., 2012   |
|                             | Doxil <sup>®</sup>      | Doxorubicina  | Câncer de ovário, sarcoma de Kaposi's e câncer de mama | BAMRUNGSAP et al., 2012   |
|                             | Caelyx <sup>®</sup>     | Doxorubicina  | Câncer de ovário, sarcoma de Kaposi's e câncer de mama | BAMRUNGSAP et al., 2012   |
|                             | Lipo-Dox <sup>®</sup>   | Doxorubicina  | Quimioterapia do câncer                                | NATARAJAN et al., 2014    |
|                             | Myocet <sup>®</sup>     | Doxorubicina  | Quimioterapia do câncer                                | NATARAJAN et al., 2014    |
|                             | Depocyt <sup>®</sup>    | Citarabina  | Meningite linfomatosa                                  | BAMRUNGSAP et al., 2012   |
|                             | Daunoxome <sup>®</sup>  | Daunorubicina   | Sarcoma de Kaposi's                                    | BAMRUNGSAP et al 2012     |
|                             | Marqibo <sup>®</sup>    | Vincristina   | Leucemia linfoblástica aguda                           | IWAMOTO et al., 2013      |
|                             | Visudyne <sup>®</sup>   | Verteporfina  | Uso ocular   | NATARAJAN et al., 2014    |
|                             | Epaxal <sup>®</sup>     | Vírus da hepatite A inativado                               | Vacina   | NATARAJAN et al., 2014    |
|                             | Inflexal V <sup>®</sup> | Hemaglutinina inativada de vírus da influenza virus (A e B) | Influenza  | NATARAJAN et al., 2014    |
| DepoDur <sup>®</sup>        | Sulfato de morfina      | Dor pós-operatória  | ZHANG, CHAN & LEONG 2013                               |                           |
| Dispersão coloidal lipídica | Amphotec <sup>®</sup>   | Anfotericina B  | Infecções fúngicas                                     | BAMRUNGSAP et al., 2012   |
| Nanopartículas              | Abraxane <sup>®</sup>   | Paclitaxel  | Câncer de mama metastático                             | IWAMOTO et al., 2013      |
| Micelas poliméricas         | Genexol-PM <sup>®</sup> | Paclitaxel  | Quimioterapia do câncer                                | BAMRUNGSAP et al., 2012   |
|                             | Estrasorb <sup>IM</sup> | Estradiol   | Menopausa  | ZHANG, CHAN & LEONG, 2013 |
| Conjugados polímero-droga   | Adagen <sup>®</sup>     | Adenosina deaminase   | Deficiência da enzima adenosina deaminase              | BAMRUNGSAP et al., 2012   |
|                             | Onscaspar <sup>®</sup>  | l-asparaginase  | Leucemia linfoblástica aguda                           | BAMRUNGSAP et al., 2012   |
|                             | Pegasys <sup>®</sup>    | IFN- $\alpha$ -2a PEGylado                                  | Hepatite C   | BAMRUNGSAP et al., 2012   |
| Drogas nanocristalinas      | Rapamune <sup>®</sup>   | Rapamicina  | Imunossupressão  | BAMRUNGSAP et al., 2012   |
|                             | Emend <sup>®</sup>      | Aprepitanto   | Antiemético  | BAMRUNGSAP et al., 2012   |
|                             | Tricor <sup>®</sup>     | Fenofibrato   | Hipercolesterolemia                                    | BAMRUNGSAP et al., 2012   |
|                             | Megace <sup>®</sup>     | Megestrol   | Anti-anorexia  | BAMRUNGSAP et al., 2012   |

**Figura 1. Número de publicações por países com o termo “Drug delivery systems” no sistema da Web of Science.**



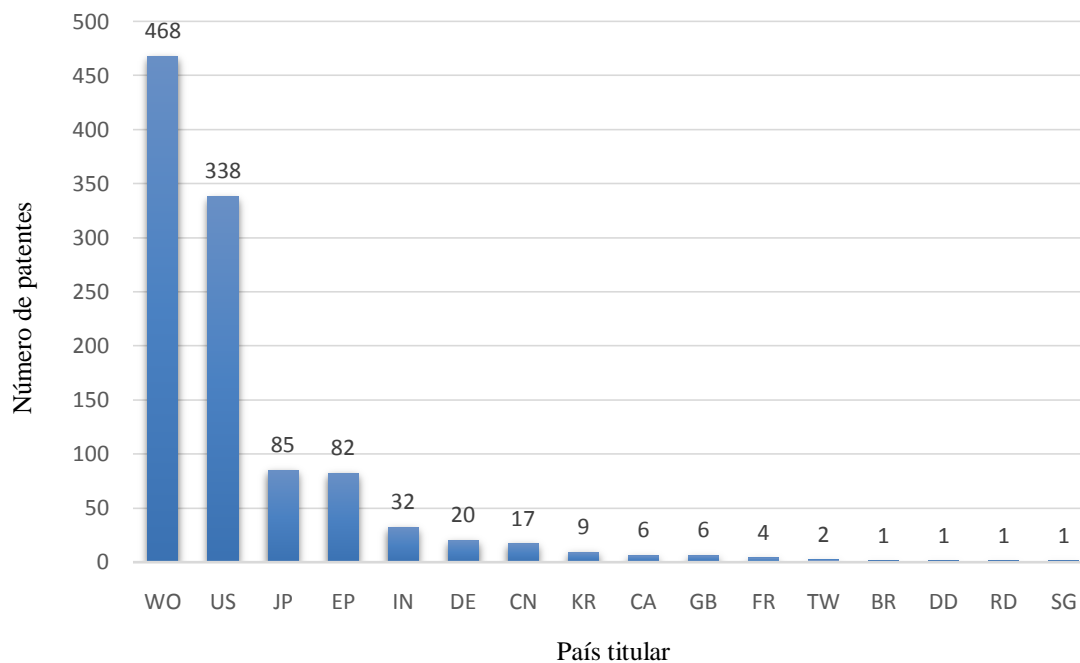
Fonte: autoria própria.

**Figura 2. Número de publicações com o termo “Drug delivery systems” no sistema da DerwentInnovation index nos últimos anos.**



Fonte: autoria própria.

**Figura 3. Ranque dos países que mais depositaram patentes com o termo “Drug delivery systems”; o referido termo encontrava-se no resumo ou título da patente.**

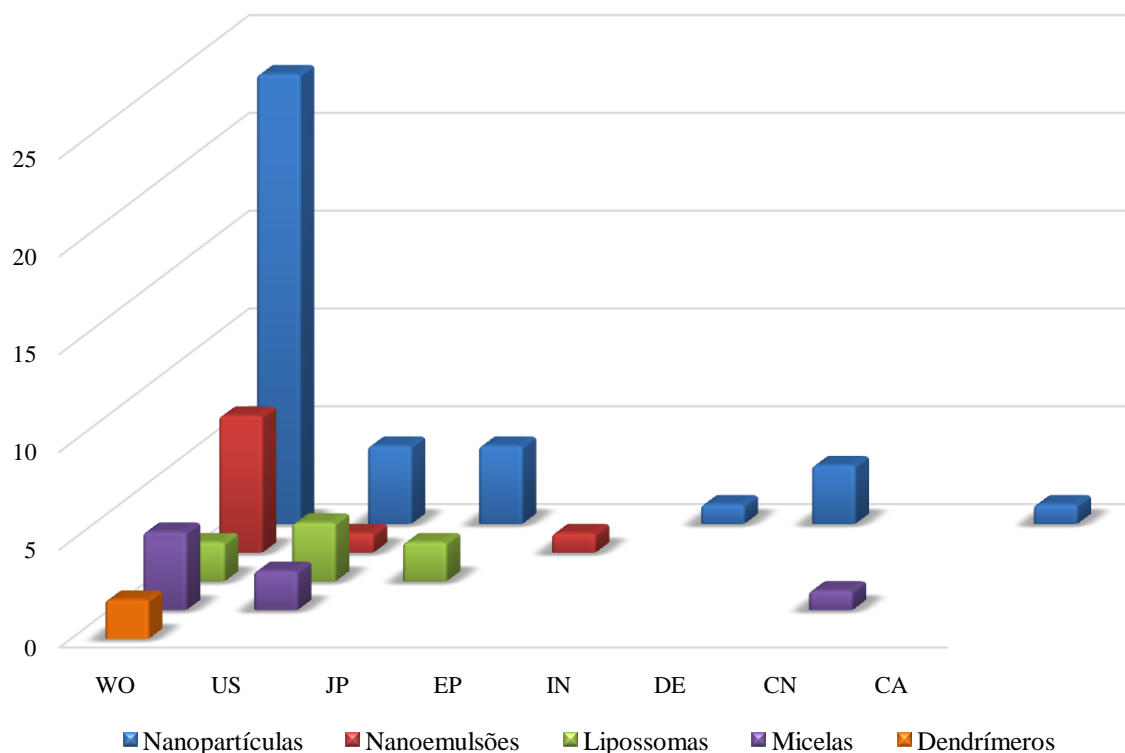


Legenda: WO: Organização Mundial de Propriedade Intelectual; US: Estados Unidos; JP: Japão; EP: Escritório Europeu de Patentes; IN: Índia; DE: Alemanha; CN: China; KR: Coreia; CA: Canadá; GB: Reino Unido; FR: França; TW: Taiwan; BR: Brasil.

Fonte: autoria própria.



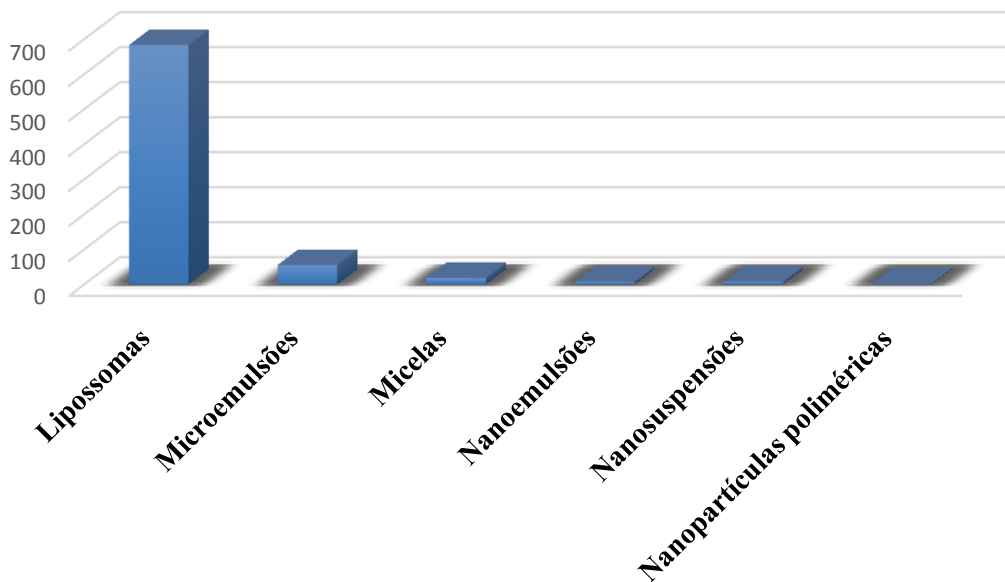
**Figura 4. Número de patentes depositadas relacionados aos sistemas de liberação indicados nas legendas coloridas.**



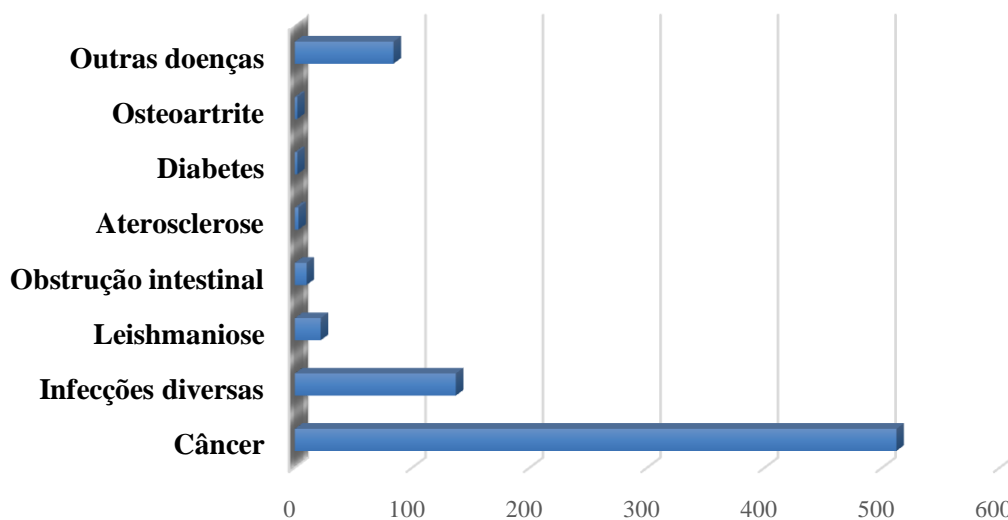
Legenda: WO: Organização Mundial de Propriedade Intelectual; US: Estados Unidos; JP: Japão; EP: Escritório Europeu de Patentes; IN: Índia; DE: Alemanha; CN: China; CA: Canadá.  
 Fonte: autoria própria.

Figura 5. Dados de pesquisas de ensaios clínicos para os diversos sistemas de liberação de drogas registrados no clinicaltrials.gov. a) Formas farmacêuticas registradas; b) Patologias associadas aos estudos clínicos das formulações.

a)



b)



Legenda: Soma total de acessos 772. Pesquisa realizada em julho de 2014.  
 Fonte: autoria própria.