

MAPEAMENTO TECNOLÓGICO DE INCORPORAÇÃO DE BIOATIVOS EM CURATIVOS UTILIZANDO FLUIDOS SUPERCRÍTICOS

Ana Caroline Carvalho Santos ¹
Diego Roberto da Cunha Pascoal ²

RESUMO

O processo de incorporação de bioativos em curativos é baseado na técnica de utilização de fluidos supercríticos como solventes. Devido às muitas aplicações farmacêuticas e biomédicas, o objetivo deste trabalho foi analisar as características, evolução e capacidades tecnológicas deste processo, descritas a partir de dados estatísticos de depósitos de patentes, no que concerne à produção de curativos com bioativos impregnados utilizando fluidos supercríticos. A nomenclatura documento de patente refere-se tanto a pedidos de patente publicados como concedidos. A pesquisa foi realizada a partir de palavras-chave do tema na base de dados do Escritório europeu, o Espacenet. Os dados encontrados foram analisados e compilados em gráficos, sendo que na pesquisa o código de classificação internacional mais encontrado foi o A61L15/44, que se refere a materiais utilizados em ataduras e curativos como medicamentos. Pôde-se observar ainda, que a maioria das publicações é originária da China, país de origem dos inventores mais frequentes no quadro de dados, entretanto os aplicantes mais encontrados são estadunidenses, empresas como a Johnson & Johnson Medical Companies figuram na lista. Ao longo dos anos, observou-se uma evolução descontínua na publicação de patentes relacionadas à tecnologia de curativos incorporados.

Palavras-chave: Fluidos supercríticos. Patente. Curativos.

1 INTRODUÇÃO

O grande desenvolvimento de tecnologias de incorporação de substâncias utilizando fluidos supercríticos ocorreu a partir de 1970, sendo hoje aplicadas em amplas áreas como cromatografia, processamento de polímeros, remediação de solos, geração de energia, etc., causando o aumento significativo no número de patentes publicadas relativos a essa tecnologia [1].

A impregnação de aditivos em matrizes sólidas poliméricas (e semi-sólidas) utilizando fluidos supercríticos, tem se destacado na área de produção de curativos ativos, os quais possuem altas potencialidades de aplicação nos segmentos farmacêuticos e biomédicos [1-2]. Com tais procedimentos, buscam-se conferir funcionalidades específicas a materiais

¹ Graduanda em Engenharia Química, Universidade Católica do Salvador, anacc.santos@ucsal.edu.br

² Docente em Engenharia Civil, Universidade Católica do Salvador, diego.pascoal@pro.ucsal.br

adequando-os às suas aplicações finais, a depender das propriedades intrínsecas das matrizes e aditivos escolhidos e das possíveis interações estabelecidas entre eles [3].

A impregnação/incorporação, de interesse neste trabalho, visando à aplicação farmacêutica/biomédica é baseada na utilização de bioativos, que têm processos de extração simplificados e abundância no território brasileiro [4]. São considerados bioativos compostos extraídos de fontes naturais animais ou vegetais, usualmente, partes de plantas como folhas, flores, frutos etc., com capacidade de alterar/modular processos metabólico implicando em benefícios para a saúde humana [5]. Inicialmente, os curativos foram desenvolvidos com o objetivo final de atuar como uma barreira mecânica cobrindo as feridas, isolando a pele, evitando assim interações da pele com substâncias do ambiente externo. Atualmente, a utilização de curativos biopoliméricos é mais interessante devido a sua similaridade com a matriz celular, além da sua natureza biodegradável e biocompatível, fatores que favorecem mecanismo de cicatrização de feridas [3,6]. Na produção destes dispositivos são aplicados polímeros como quitosana, colágeno, alginato, colágeno, celulose, pectina, poliuretano e ácido hialurônico [3]. Porém, adicionalmente, na produção de curativos poliméricos incorporam-se diversas substâncias objetivando a apresentação de outras funções pelo curativo, formando sistemas de liberação controlada dos bioativos com propriedades antimicrobianas, anti-inflamatórias, anestésicos, entre outras [6].

Para a incorporação de bioativos de produtos naturais nos curativos, as técnicas tradicionais são: mistura física, mistura simples por fusão do polímero, mistura em meio reacional para polimerização ou modificação da matriz, dispersão ou dissolução em solventes ou agentes dispersantes e impregnação por via úmida ou por imersão [3]. É sabido que são desvantagens destes processos de incorporação, a utilização de altas temperaturas (que podem degradar os bioativos termossensíveis) e solventes orgânicos (que podem implicar em diversas etapas para a remoção); ocorrência de reações indesejáveis; produção de resíduos, etc. [2,3,5].

Comparativamente, a incorporação em matrizes poliméricas utilizando fluidos supercríticos não apresentam as desvantagens encontradas nas técnicas tradicionais, como a utilização de solventes ou a presença de contaminantes na matriz polimérica (solvente residual ou sais), tornando assim um processo de alto potencial científico.

Outras vantagens do processo decorrem-se, principalmente, das propriedades dos fluidos supercríticos [1]. São denominados fluidos supercríticos quaisquer substâncias com pressão e temperatura acima do seu respectivo ponto crítico. Em valores superiores a este ponto, as diferenças termodinâmicas encontradas entre líquidos e gases desaparecem,

ocorrendo a formação de uma única fase homogênea, denominada fase supercrítica. As propriedades físicas característica desta fase são alta difusividade e baixa viscosidade, como os gases, e densidade alta, próxima a dos líquidos [1,2,3,4,7]. Devido à inexistência do equilíbrio líquido-gás na fase supercrítica, a tensão superficial do fluido é igual a zero, o que implica na facilidade de penetração em matrizes sólidas (e semi-sólida) permitindo a utilização tecnológica de interesse [1,3]. O fluido supercrítico mais utilizado é o dióxido de carbono (scCO₂) por conta dos seus correspondentes parâmetros críticos (31,1°C e 7,38 MPa), os quais viabilizam seu processamento à baixas temperaturas. Além disso, este supercrítico é inerte, barato, reciclável, não-tóxico, não-inflamável e não-corrosivo [1,2,8].

1.1 Descrição da tecnologia

1.1.1 Aspectos gerais

O processo de impregnação utilizando fluidos supercríticos como solventes (SSI - *Supercritical Solvent Impregnation*) é complexo, já que o mecanismo está sujeito às condições de processamento e as interações estabelecidas entre matriz e solvente supercrítico, aditivo e matriz, e, aditivo e solvente supercrítico [6]. Nesse sentido, o bioativo precisa apresentar solubilidade relativa no fluido supercrítico empregado, sendo que tanto baixíssima quanto altíssima dissolução inviabilizaria o processo de deposição. Por sua vez, a matriz polimérica deve possuir capacidade de intumescimento na presença do solvente supercrítico, porém sem interagir com o mesmo [1,3]. Por fim, o processo de incorporação também depende da taxa de descompressão.

As doses de bioativo incorporadas nas matrizes poliméricas são controladas através da densidade do solvente, concentração inicial do bioativo e da taxa de despressurização [3].

1.1.2 Método de incorporação/deposição de bioativos utilizando fluidos supercríticos

O processo de incorporação utilizando fluidos supercríticos pode ser dividido em quatro etapas: pressurização do sistema, solubilização do bioativo pelo solvente supercrítico, incorporação e despressurização do sistema. Assim, inicia-se adequando o sistema para a atuação do fluido supercrítico, isto é, aumentando a pressão do gás, o que implica na capacidade de dissolução deste [9]. Em seguida, o bioativo escolhido é dissolvido no fluido supercrítico ou numa mistura destes. Para aumentar a solubilidade do aditivo em questão, é comum em alguns casos a adição de co-solventes ou surfactantes, desde que sejam aceitos pela FDA [10-12].

Posteriormente, a mistura fluida formada pelo bioativo-solvente supercrítico é colocada, então, em contato com a matriz polimérica, em pressão e temperatura adequada, por tempo determinado previamente. Nesta etapa, ocorre a promoção da, até então, mistura para a região interior do curativo onde o bioativo deve incorporar-se [14,15]. De acordo com a 1ª lei de Fick, o fluxo, em uma dada direção, é proporcional ao gradiente da concentração [16-18]. Sendo que, a profundidade da inserção do bioativo pelo supercrítico dependerá da morfologia e estrutura da matriz polimérica, além das variáveis como pressão, temperatura e umidade [19,20]. A dissolução da mistura pode atuar como agente plastificante temporário e/ou agente de intumescimento [3,4,13,14].

Após pré-determinado período de tempo, tem-se a etapa final de despressurização do sistema, a onde a mistura é removida por meio da despressurização e expansão controlada por válvulas do sistema [3]. Assim, a matriz retorna ao seu tamanho original ou próximo à este. E, o bioativo encontra-se na superfície dos poros e, molecularmente, disperso na região interior da matriz polimérica [12-15].

2 OBJETIVO

De acordo o apresentado e as potencialidades dessa tecnologia, no segmento farmacêutico e biomédico, na incorporação de bioativos em curativos, este trabalho teve como objetivo avaliar o panorama mundial referente ao tema, com base nos documentos de patentes depositados.

3 METODOLOGIA

Para a busca da tecnologia protegida/descrita em patentes que refere-se ao procedimento de incorporação de bioativos utilizando fluidos supercríticos, utilizou-se das palavras-chave do tema e os códigos de Classificação Internacional de Patentes (IPC), de acordo a Tabela 1, para a associação com os modos representados com os quais procedimento semelhantes poderiam ter sido identificados nos documentos dentro do tema proposto. Com esse método, realizou-se a pesquisa combinando palavras chaves e código de classificação internacional no banco de dados *on-line* do escritório europeu *Espacenet*. Essa plataforma engloba patentes depositadas e publicadas em mais de 80 países, dos quais incluem, por exemplo, os pedidos de patentes depositados no Brasil (referindo ao Instituto Nacional de Propriedade Intelectual - INPI) e nos Estados Unidos da América (por sua vez, *United States Patent and Trademark Office* - USPTO).

Este trabalho realizou-se a partir da coleta, análise e tratamento de dados recolhidos nas patentes encontrados com essa metodologia. Para tal, foram destacadas informações relacionadas especificamente com o processo tecnológico.

Para o tratamento dos dados e geração dos gráficos foi utilizado o software Planilhas Google.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A Tabela 1 mostra o número de patentes depositadas na base de dados europeia, Espacenet, por meio da pesquisa por diferentes palavras-chave. Os códigos utilizados possuem as seguintes descrições: A61F13/00 - curativos ou ataduras; A61L26/00 - aspectos químicos ou uso de materiais em curativos ou ataduras.

TABELA 1 - Pesquisa por palavra-chave

PALAVRAS-CHAVE	SPACENET
Wound dressing*	10,000
Method of impregnation*	8,258
Bioactive*	10,000
Wound dressing* and A61L26/00	683
Wound dressing* and A61F13/00	237
Incorporation* and bioactive*	111
Bioactive* and wound dressing*	57
Impregnation* and wound dressing*	14
Bioactive*, wound dressing* and A61F13/00	11
Bioactive*, wound dressing* and A61L26/00	8
Method of impregnation* and wound dressing*	2
Incorporation*, bioactive* and wound dressing*	2

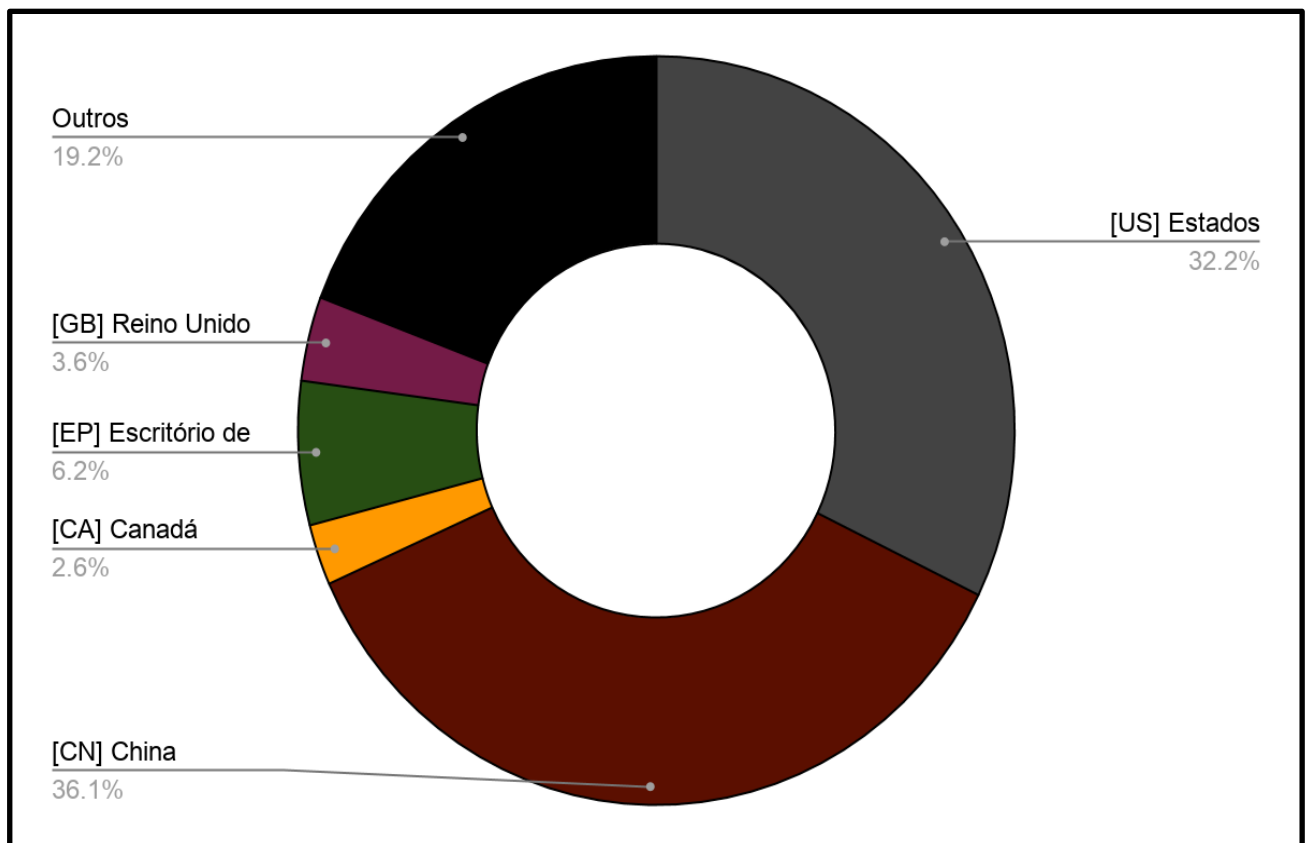
FONTE: Aatoria própria (2018).

Para a coleta de dados para este trabalho, utilizaram-se os dados encontrados pelo cruzamento da palavra-chave *wound dressing** e o código de classificação internacional A61L26/00 com o objetivo de coletar dados representativos sobre o depósito de patentes da tecnologia previamente citada. Ainda que do cruzamento escolhido apresenta-se 683 patentes

publicadas, apenas 385 destas estavam disponíveis para consulta. Com os dados coletados e exportados para o Planilhas *Google*, realizou-se a criação de planilhas e gráficos referentes a distribuição de códigos por país de origem, evolução anual de patentes, depósitos de patentes por inventores e aplicantes. Além de códigos de classificação internacional mais frequentes.

Na Figura 1, demonstra-se a distribuição dos depósitos de patentes por país, o qual se origina a tecnologia patenteada, de acordo com os dados coletados na Espacenet. Mais da metade dos documentos de patentes concentram-se na China (36,1 %) e nos Estados Unidos da América (32,2%). Com o terceiro maior número de depósitos de patentes, está o Escritório de Patentes Europeu. Não foi encontrado nenhum documento de patentes de origem do Brasil nesta pesquisa.

FIGURA 1 - Distribuição de depósitos de patentes por país de origem

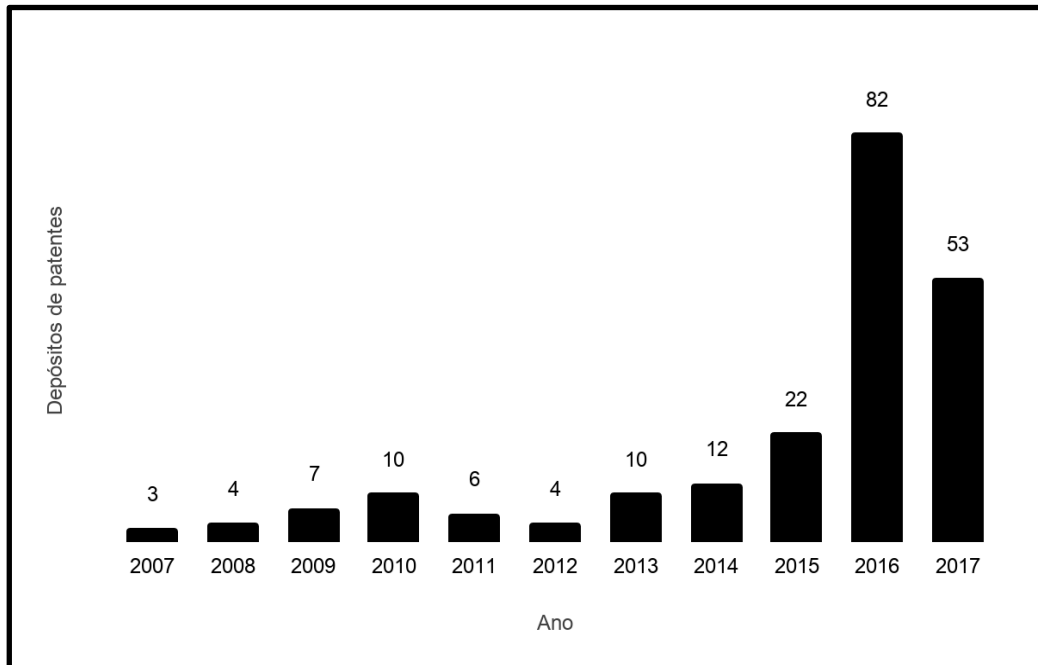


FONTE: A autoria própria (2018)

A evolução anual de depósitos de patentes publicadas cresceu ao longo dos anos, o que está demonstrado no intervalo entre 2007 a 2017 - Figura 2. No período analisado, observou-se um aumento de 500% no número de depósitos. A incorporação de bioativos em curativos utilizando fluidos supercríticos é uma tecnologia recente e ainda pouco explorada, apresentando grandes potencialidades de crescimento no futuro [1]. Este processo permite

novas configurações de atuação para os curativos, com os bioativos promovendo não só a limpeza e o debridamento, como também agentes antimicrobianos. Além da ação terapêutica, somam-se as vantagens do uso de bioativos naturais à sua natureza biocompatível e biodegradável com o organismo humano. Por isso, não é forçoso dizer que o depósito de patentes de tecnologias relacionados deva continuar aumentando nos próximos anos, pois é uma tendência [15].

FIGURA 2 - Evolução anual dos depósitos de patentes entre 2007 a 2017

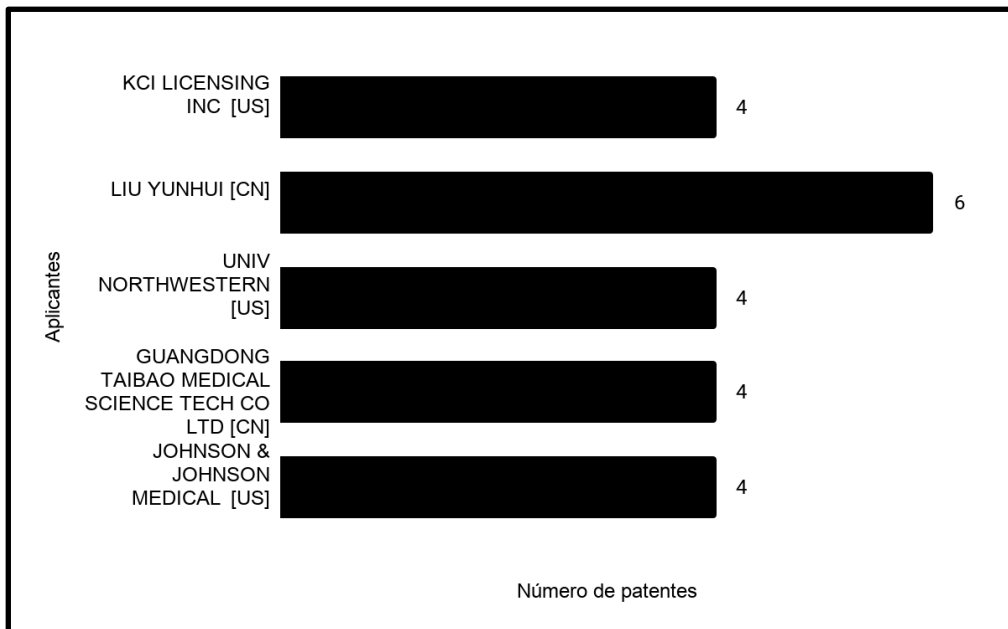


Fonte: Autoria própria (2018).

Na Figura 3, associou-se o número de depósitos publicados aos aplicantes da tecnologia. Podemos observar que os aplicantes com maiores números de publicações são de origem privadas, sendo a maioria destas americanas. Nos resultados encontramos 4 patentes aplicadas por grandes empresas como: a multinacional Kinetic Concepts Inc, empresa de tecnologia médica aplicada a feridas, e a Johnson & Johnson Medical Companies, empresa produtora de equipamentos médicos e soluções de diagnóstico. Além disso, quatro patentes também foram aplicadas pela Northwestern University (NU), universidade privada sediada no estado estadunidense de Illinois [21-23].

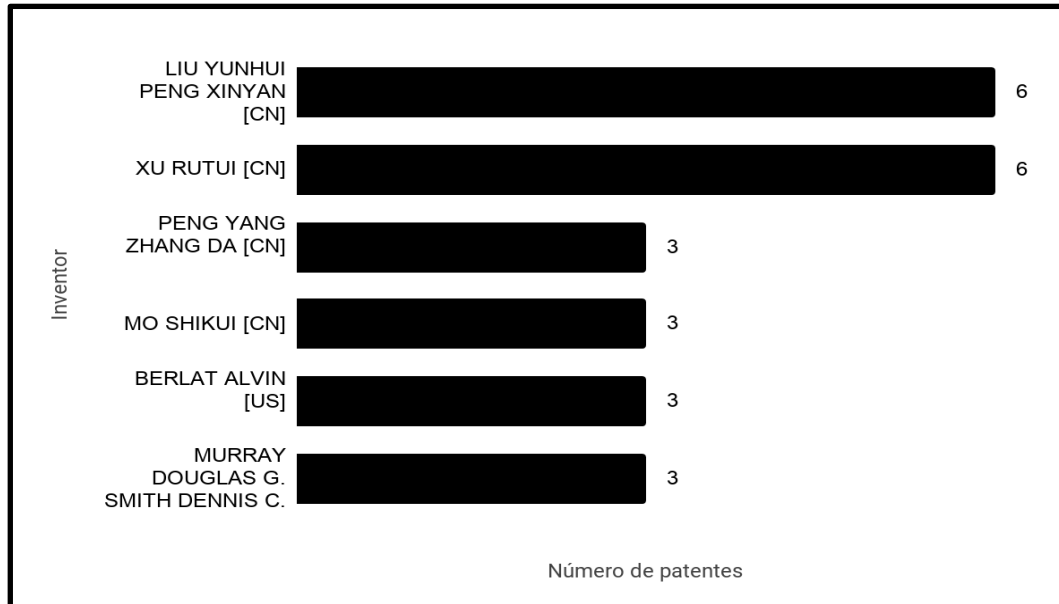
Por sua vez, a Figura 4 correlacionou os dados de inventores e número de publicações. Percebe-se que os escritores com maiores números de publicações são de origem chinesa, ou seja, a produção tecnológica deste país tende a ser mais concentrada do que as estadunidenses, de onde se origina número comparável de publicações.

FIGURA 3 - Depósitos de patentes relacionados à incorporação de bioativos em curativos utilizando fluidos supercríticos, por aplicantes



Fonte: Autoria própria (2018).

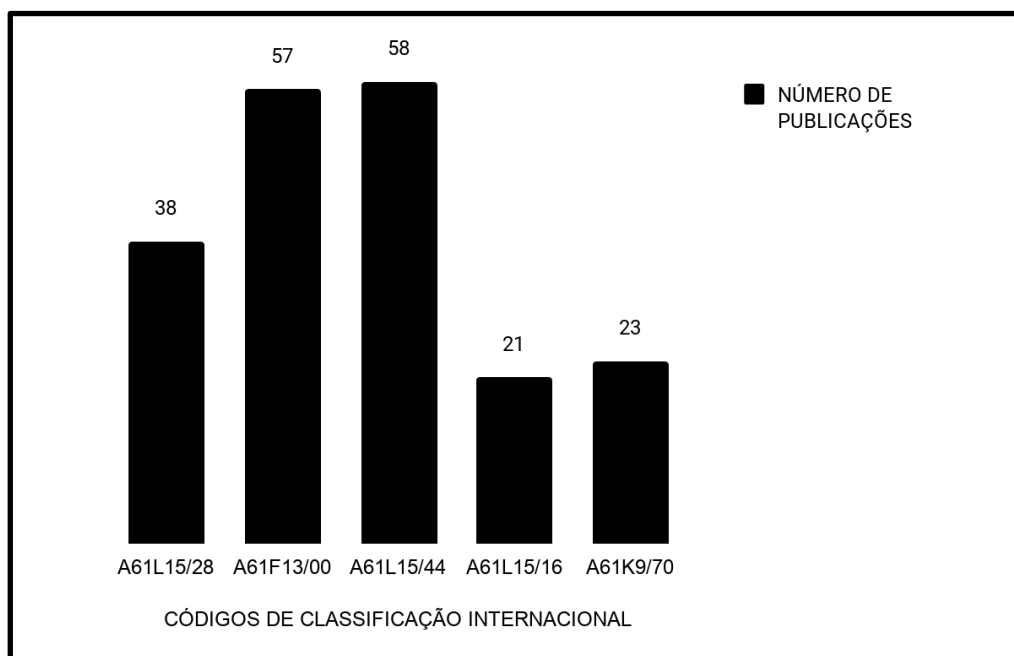
FIGURA 4 - Depósitos de patentes relacionados à incorporação de bioativos em curativos utilizando fluidos supercríticos, por inventores



Fonte: Autoria própria (2018).

A Figura 5 apresenta os cinco códigos de classificação internacional mais frequentemente presentes nas patentes analisadas.

FIGURA 5 - Distribuição dos códigos de classificação internacional



Fonte: Autoria própria (2018).

As classificações mais presentes nos resultados foram: A61L15/28, A61F13/00, A61L15/44, A61L15/16 e A61K9/70. Entre os quais os códigos A61L15/44 e A61F13/00 foram os mais encontrados sendo observados em, respectivamente, 58 e 57 publicações. Por sua vez, o código A61L15/28, o qual mais se refere ao tema deste trabalho, foram encontrados 38 depósitos de patentes publicados, analisou os aspectos químicos e/ou o uso de carboidratos e seus derivativos em curativos ou ataduras.

Na Tabela 2, segue os significados de cada código de classificação, presente na Figura 5, na base de dados do Espacenet.

TABELA 2 - Significado das classificações internacionais de patentes na Espacenet (2018)

CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL	SIGNIFICADOS DOS CÓDIGOS DE CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL
A61L15/28	Aspectos químicos do e/ou uso de polissacarídeos ou seus derivativos em ataduras ou curativos;
A61F13/00	Ataduras ou curativos;
A61L15/44	Ataduras ou curativos com medicamentos incorporados;
A61L15/16	Ataduras, curativos ou absorventes para fluidos fisiológicos;
A61K9/70	Folhas, filamentos; Filmes, fibras do tipo da matriz contendo drogas;

FONTE: Espacenet.

Ao longo dos anos, observou-se um aumento de depósito de patentes relacionadas aos processos químicos dos bioativos [24]. Por meio deste estudo prospectivo, também podemos afirmar o aumento de depósitos de patentes relativos a impregnação de bioativos em curativos utilizando fluidos supercríticos. Os denominados curativos ativos fazem parte da nova configuração de produção científica biomédica/farmacêutica que se direciona para o desenvolvimento de equipamentos/utensílios a partir de bioativos, buscando características como biodegradabilidade, sustentabilidade, biocompatibilidade aliado ao baixo custo de produção [25, 26].

Assim, o mapeamento tecnológico permite observar a orientação do desenvolvimento tecnológico mundial, possibilitando aos pesquisadores identificar outras variáveis, aspectos que possam ser incorporadas às pré-existentes maximizando os resultados encontrados [27].

5 CONCLUSÃO

Por meio deste estudo prospectivo, observou-se a tendência de crescimento de publicações de patentes na base da Espacenet relacionadas a incorporação de bioativos em curativos utilizando fluidos supercríticos.

Em relação à evolução anual dos depósitos dessa tecnologia, notou-se que entre os anos de 2007 e 2017 o número de publicações de patentes apresentou um crescimento descontínuo. Além disso, neste estudo, notou-se que os códigos A61L15/44 (ataduras ou curativos com medicamentos incorporados) e A61F13/00 (curativos ou ataduras) foram mais frequentemente associados às patentes depositadas; por sua vez, o código A61L15/28 (aspectos químicos e/ou uso de polissacarídeos e seus derivados em curativos ou ataduras) foi o terceiro mais encontrado nos dados coletados. Dos documentos depositados, foi possível observar que a China lidera o número de publicações com 36,1% dos depósitos, seguido dos Estados Unidos da América com 32,2%. Não foi encontrado nenhum depósito de patente de origem brasileira. Também foi observada a predominância de inventores chineses com maiores número de publicações. Entretanto, os aplicantes com maior frequência de publicação são dos EUA, com grandes empresas como as Kinetic Concepts Inc e Johnson & Johnson Medical Companies na lista. Sendo que, todos os aplicantes com maiores números de publicações são de origem privada.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] ZIZOVIC, Irena. Potencial of Supercritical Solvent Impregnation for Development of Materials with Antibacterial Properties. **International Archives of Medical Microbiology**, Poland, 2017, 1:001.
- [2] REVERCHON, Ernesto. et al. Supercritical fluids processing of polymers of pharmaceutical and medical applications. **The Journal of Supercritical Fluids**, n. 47, p. 484-492, 2009.
- [3] SILVA, C.V. **Impregnação/deposição de agentes bioativos em curativos poliméricos usando CO₂ supercrítico**. 2018. 122p. Tese(doutorado). Programa de Pós-graduação em Engenharia Industrial, Universidade Federal da Bahia.
- [4] PASCOAL, D.R.C, *et. al.* Copaiba oil-loaded commercial wound dressings using supercritical CO₂: A potential alternative topical antileishmanial treatment. **Journal of supercritical fluids**, n. 129, p.106-115, 2017.
- [5] AZMIR, J.; et al. Techniques for extraction of bioactive compounds from plant materials: A review. **Journal of Food Engineering**, n.117, p.426-436, 2013.
- [6] ZAHEDI, Payam. et. al. A review on wound dressings with an emphasis on electrospun nanofibrous polymeric bandages. **Polymers for Advanced Technologies**, n.21, p.77-95, 2009.
- [7] AKTINS, Peter.; PAULA, Julio de. **Físico-Química**. 9. ed. Rio de Janeiro: LTC,2005. 1 v.
- [8] LIAO, Shen-Kung; CHANG, Pi-Shiun. Literatures on dyeing technique of supercritical fluid carbon dioxide. **American Journal of Analytical Chemistry**, n. 3, p. 923-930, 2012.
- [9] GINTY, Patrick J. et al. Drug delivery goes supercritical. **Materials Today**, n. 8, p. 42-48, 2005.
- [10] BRAGA, E.M. *et al.* Supercritical solvent impregnation of ophthalmic drugs on chitosan derivatives. **The Journal of Supercritical Fluids**, n. 44, p.245-257, 2008.
- [11] SANCHEZ-SANCHEZ, J. et al. Impregnation of mango leaf extract into a polyester textile using supercritical carbon dioxide. **The Journal of Supercritical Fluids**, Spain, 2017, 128: 208-217.
- [12] DIAS, A.M.A. et al. Wound dressings loaded with an anti-inflammatory jucá (*Libidibia ferrea*) extract using Supercritical carbon dioxide technology. **The Journal of Supercritical Fluids**, n. 74, p. 34-45, 2013.
- [13] SCHMITZ, Michael.; EBERLEIN, Thomas.; ANDRIESSEN, Anneke. Wound treatment costs comparing a bio-cellulose dressing with moist wound healing dressings and conventional dressings. **Wound Medicine**, 2014, 6:11-14.

- [14] RIZZI, Michela. **Supercritical fluid impregnation of pharmaceutical into starch: experiments and parameters optimization**. 2011. 110p. Tese (mestrado). Dipartimento di Principi e Impianti di Ingegneria Chimica. Università Degli Studi di Padova.
- [15] BOATENG, Joshua. Advanced therapeutic dressings for effective wound healing - a review. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, p. 104:11, 2015.
- [16] MUIR, C. E.; LOWRY, B. J.; BALCOM, B.J. Measuring diffusion using the differential form of Fick's law and magnetic resonance imaging. **New Journal of Physics**, 2011, 015005 (15pp).
- [17] FUNAZUKURI, Toshitaka. Concerning the determination and predictive correlation of diffusion coefficients in supercritical fluids and their mixtures. **The Journal of Supercritical Fluids**, n. 134, p. 28-32, 2018.
- [18] GINTY, P.J. et al. Drug delivery goes supercritical. **Materials Today**, n. 8, p. 42-48, 2005.
- [19] WEIDNER, Eckhard. Impregnation via supercritical CO₂ - What we know and what we need to know. **The Journal of Supercritical Fluids**, 2018, 220-227.
- [20] KAMOUN, Elbadawy A.; KENAWY, El-Refaie S.; CHEN, Xin. A review polymeric hydrogel membranes for wound dressings applications: PVA-based hydrogel dressings. **Journal of Advanced Research**, v. 8, n.3, p. 217-233, 2007.
- [21] KINETIC CONCEPTS INC. Disponível em: <http://www.kci-medical.ca/CA-ENG/home>. Acesso em: 10 jun. 2018.
- [22] JOHNSON & JOHNSON MEDICAL COMPANIES. Disponível em: <https://www.jjmc.ca/>. Acesso em: 10 jun. 2018.
- [23] NORTHWESTERN UNIVERSITY [US]. Disponível em: <https://www.northwestern.edu/>. Acesso em: 10 jun. 2018.
- [24] SOUTHAN, Christopher. Expanding opportunities for mining bioactive chemistry from patents. **Drug discovery today: technologies**, vol 14, p. 3-9, 2015.
- [25] PATTANASHETTI, Nandini A.; HEGGANAVAR, Geetha B.; KARIDURAGANAVAR, Mahadevappa Y. Smart biopolymers and their biomedical applications. **International Conference on Sustainable and Intelligent Manufacturing**, p. 14-17, 2016.
- [26] S. Gopi, A. Amalraj, S. Thomas, Effective drug delivery system of biopolymers based on nanomaterials and hydrogels - A review. **Drug Designing**, n. 5, p. 1-7, 2016.
- [27] ALBORT-MORANT, Gema. et al. Mapping the field: a bibliometric analysis of green innovation. **Sustainability**, n. 9, v.6, p.10-11, 2017.