

DESENVOLVIMENTO DE FILMES DE CARBOXIMETILCELULOSE PARA ENCAPSULAMENTO DE DROGAS: UMA PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA

DEVELOPMENT OF CARBOXYMETHYL CELLULOSE FILMS FOR ENCAPSULATION OF DRUGS: TECHNOLOGICAL FORECASTING

Antonia de Sousa Leal¹; José Arimateia Dantas Lopes²; Davi da Silva³; Rivelilson Mendes de Freitas⁴; Inês Maria de Sousa Araújo⁵

¹ Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO), Universidade Federal do Piauí, Teresina – PI, Brasil
antoniaaleal27@gmail.com

² Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO), Universidade Federal do Piauí, Teresina – PI, Brasil
arilopes@gmail.com

³ Universidade Federal do Piauí, Teresina – PI, Brasil
dsdavi@ufpi.edu.br

⁴ Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO), Universidade Federal do Piauí, Teresina – PI, Brasil
rivmendes@hotmail.com

⁵ Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO), Universidade Federal do Piauí, Teresina – PI, Brasil
ines.maria.chemistry.ufpi@gmail.com

Resumo

A carboximetilcelulose é um polissacarídeo derivado da celulose com aplicações na forma de filme em processos de encapsulamento e liberação controlada de princípios ativos. Este trabalho consistiu em realizar uma prospecção tecnológica da carboximetilcelulose na obtenção de filmes para o encapsulamento de drogas. Foram pesquisados artigos publicados no banco de dados da Web of Science e depósitos de patentes nas bases EPO, WIPO, USPTO e INPI. Com a combinação dos termos carboximetilcelulose, filme e droga, a busca resultou no total de 17 patentes que após análise constatou que o Japão e República da Coreia foram os maiores depositantes nas bases internacionais. No INPI foi encontrado apenas um depósito, mas, o filme da carboximetilcelulose não tinha aplicação médica. Quanto aos artigos, apenas 35 descreviam pesquisas de filmes com uso da carboximetilcelulose para encapsulamento de drogas. Inglaterra e Escócia foram os países que se destacaram em publicação, com 5 e 4 artigos publicado, respectivamente. De acordo com os resultados desta prospecção, no Brasil, filmes de carboximetilcelulose pode ser um campo com potencial no desenvolvimento de pesquisas para inovação e tecnologia na área farmacêutica, devido ao pequeno número de depósitos de patentes nas diferentes bases pesquisadas e artigos publicados.

Palavras-chave: carboximetilcelulose; filmes; drogas; prospecção.

Abstract

The carboxymethylcellulose polysaccharide is a cellulose derivative with applications in the form of film encapsulation processes and controlled release of active ingredients. This work aimed to

perform a technological forecasting of carboxymethylcellulose in obtaining films for encapsulation of drugs. Papers were published in the database of Web of Science and patent filings bases EPO, WIPO, INPI and USPTO. With the combination of terms, carboxymethylcellulose, film and drug, the search resulted in a total of 17 patents that after analysis found that Japan and South Korea were the largest depositors in the international databases. INPI was found only a deposit, but the film did not have carboxymethylcellulose medical application. About the articles, only 35 described research using carboxymethylcellulose films for drug encapsulation. England and Scotland were the countries that have excelled in publication, with 5 and 4 articles published respectively. According to the results of this exploration in Brazil, carboxymethylcellulose films can be a field with potential for the research development and technology innovation in the pharmaceutical field, due to the small number of patents filed in different researched bases and published articles.

Keywords: carboxymethylcellulose, films, drug, forecasting.

1. Introdução

Filmes, géis e/ou hidrogéis, vem sendo desenvolvidos a partir da biomassa para aplicação na área biomédica e agricultura, no encapsulamento e liberação controlada de agentes ativos com resultados promissores quanto à eficácia de tempo de liberação e a conservação do material revestido (REZA e NICOLL, 2010; KIBAR e US, 2013; BIFANI et al., 2007). As vantagens do desenvolvimento de novos materiais a partir de polímeros naturais são o baixo custo, a abundância, a não toxicidade e a degradabilidade, apesar de apresentarem, em geral, propriedades mecânicas fracas (XIAO et al., 2001; LIANG et al., 2004).

A celulose é um dos mais populares e abundantes dentre os biopolímeros naturais, é renovável e biodegradável, o que faz com que tenha as mais diversas utilizações. Há muito tempo, a celulose é usada como material de construção, fibra têxtil e na forma de papel. É um material que após modificação química, adquire propriedades diferentes e, conseqüentemente, amplia os campos de aplicações para revestimento, sistema de liberação controlada de princípios ativos, aditivos em tintas, vernizes, plásticos e compósitos (BARUD, 2006). É um polímero linear e, devido aos grupos hidroxilas presentes em sua estrutura, pode sofrer diversas reações, como adição, substituição, acetilação, esterificação e oxidação, utilizadas na obtenção de seus derivados. As propriedades como a solubilidade, estabilidade térmica, estabilização coloidal, atividade de superfície, termosplasticidade, características do filme e biodegradação, são explicadas com base à natureza química, quantidade e distribuição dos grupos substituintes nos derivados da celulose (SHALABY e SHAH, 1991).

Segundo Shalaby e Shah (1991), os derivados da celulose são amplamente aplicados na obtenção de produtos farmacêuticos, cosméticos, alimentícios, dentre outros. Para tal, é necessário que sejam atóxicos, não carcinogênicos e biocompatíveis, como é o caso da carboximetilcelulose, que é um éter derivado da celulose, comercializado na forma sólida como sal de carboximetilcelulose de sódio (CMC). A CMC é um polímero natural, que possui a estrutura

baseado no polímero do β -(1→4)-D-glucopiranosose da celulose. A carboximetilcelulose vem sendo estudada visando diversas aplicações como, por exemplo: em processos de encapsulamento e liberação controlada de princípios ativos (STANIFORTH, SEN E TALWAR, 1999; WALLACH e CHANG, 1991) e argamassa para construção civil (BRITO, 1998).

Considerando as diversas aplicações da carboximetilcelulose em diferentes setores da economia, este trabalho teve como objetivo um levantamento do estado da técnica da carboximetilcelulose na obtenção de filmes com aplicação no encapsulamento de drogas, através de buscas em bancos de patentes e artigos, no sentido de analisar a participação do Brasil nos depósitos de patentes e, em publicação de artigos.

2. Metodologia

A prospecção tecnológica foi realizada nas bases de dados de patentes do *European Patent Office* (EPO - ESPACENET), na *World Intellectual Property Organization* (WIPO), no *United States Patent and Trademark Office* (USPTO) e no Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) do Brasil. Para o levantamento de artigos foi utilizado o banco de dados da *Web of Science*. Esta pesquisa ocorreu entre os meses de abril e maio de 2013. Os termos usados na busca estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1 – Termos usados na busca de pedidos de patentes.

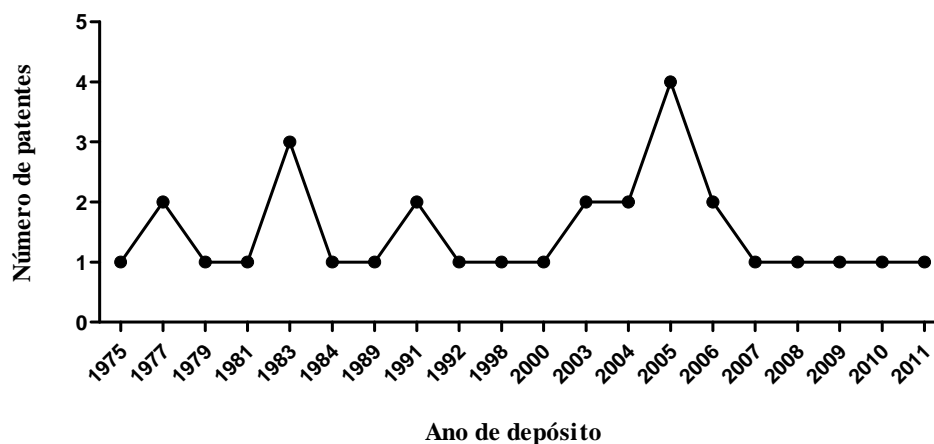
Base de dados	Termos	Patentes/artigos
EPO – ESPACENET	<i>carboxymethylcellulose and film</i>	298
	<i>carboxymethylcellulose and film and drug</i>	08
WIPO	<i>carboxymethylcellulose and film</i>	109
	<i>carboxymethylcellulose and film and drug</i>	09
INPI	carboximetilcelulose and filmes	01
USPTO	<i>carboxymethylcellulose and film</i>	12
	<i>carboxymethylcellulose and drug</i>	08
<i>Web of Science</i>	<i>carboxymethylcellulose and film</i>	266
	<i>carboxymethylcellulose and film and drug</i>	35

Autoria própria (2013)

Inicialmente, a busca nas bases de patentes foram usados os termos “*carboxymethylcellulose and film*”, que resultou em um número de depósitos muito superior nas bases do EPO e WIPO em comparação com os bancos do INPI e USPTO. A pesquisa foi refinada usando um terceiro termo “*drug*”. Foram consideradas válidas as patentes que citassem as palavras-chave no título e/ou

resumo, sendo que todas deveriam estar no resumo. A pesquisa de pedidos de patentes ficou compreendida no período de 1975 a 2011 (Figura 1).

Figura 1 – Número de patentes por ano de depósito nas bases de dados EPO, WIPO, INPI e USPTO.



Autoria própria (2013)

3. Resultados e discussão

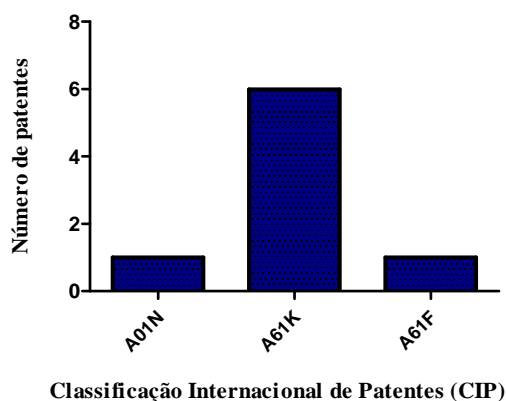
3.1 Patentes depositadas no EPO

Foram encontrados 8 pedidos de patentes na base EPO, os quais continham no resumo as palavras carboximetilcelulose, filme e drogas. As patentes relacionadas na pesquisa diferiam quanto a forma de aplicação do filme: 3 patentes tratavam do encapsulamento de princípio ativo para administração oral; 4 patentes, utilizaram o filme como uma espécie de adesivo sobre a pele para cicatrização; e 1 patente visava a aplicação do encapsulamento como herbicida em plantação de arroz. O Japão foi o país com maior número de pedidos (3 depósitos), seguido pela República da Coreia (2), China, Rússia e a Organização de Patentes Euroasiática, com um pedido cada. Com base em análise do resultado da busca de patentes, o primeiro pedido aconteceu no ano de 1991, sendo que em 2003 foram feitos 2 pedidos. Todas as patentes, exceto uma, estava redigida com caracteres da escrita japonês-chinesa.

A Classificação Internacional de Patentes (CIP) classifica as invenções de acordo com os ramos da indústria, da técnica ou da atividade humana. A Figura 2 indica que a obtenção de filmes a partir da carboximetilcelulose está voltada para a seção de Necessidade Humanas (A), sendo que a classificação A61K apresentou maior número de patentes (6), categoria que engloba patentes de preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas. De acordo com informações

disponíveis no site do Instituto Nacional de Propriedade Industrial, a CIP A61K indica dispositivos ou métodos que dão aos produtos farmacêuticos formas físicas determinadas para sua administração.

Figura 2 – Número de patentes por CIP.

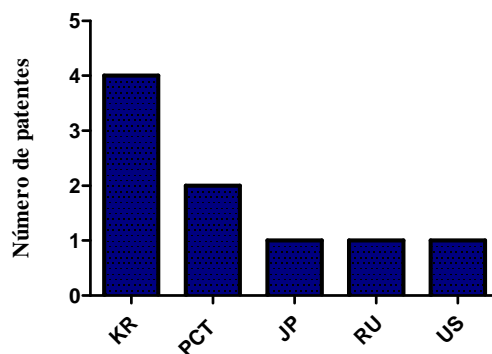


Autoria própria (2013)

3.2 Patentes depositadas na WIPO

Das 9 patentes encontradas na base da WIPO, 1 patente foi encontrada no banco de dados da EPO. Analisando a Figura 3, a República da Coreia detem o maior número de pedidos de patentes, 4 dentre as 9 patentes obtidas na busca de dados na base da WIPO. O Japão fez um pedido, ficando atrás da República da Coreia, o contrário do resultado constatado na base EPO. Das patentes analisadas, 3 pedidos foram feitos no ano de 2005. O pedido mais recente foi em 2010, feito pela Rússia.

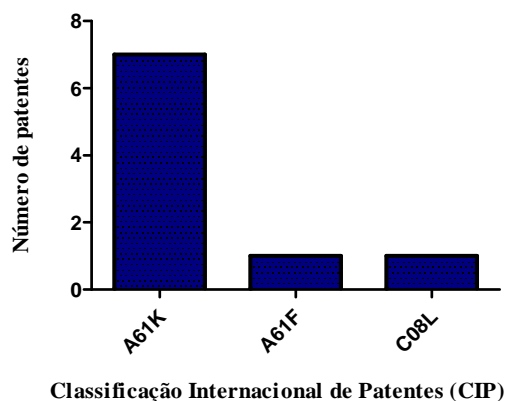
Figura 3 – Número de patentes por país, sendo KR (República da Coreia), PCT (Tratado de Cooperação de Patentes), JP (Japão), RU (Rússia) e US (Estados Unidos da América).



Autoria própria (2013)

A Figura 4 mostra que a classificação A61K apresenta um número maior de patentes, confirmando a especificidade da busca ao limitar a pesquisa nas palavras já citadas na Tabela 1 e concordando a Figura 2, quanto à aplicação de filmes de carboximetilcelulose no setor formulações para finalidades médicas. A categoria A61F, também da seção de Necessidades Humanas (A), mas, voltadas para ataduras e curativos médicos. A CIP C08L está relacionada aos compostos macromoleculares orgânicos, sua preparação ou seu processamento químico.

Figura 4 – Número de patentes por CIP.



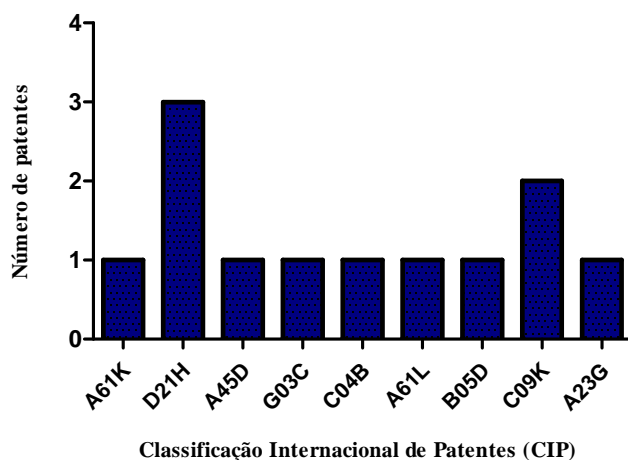
Autoria própria (2013)

3.3 Patentes depositadas na USPTO

No banco de dados de patentes da USPTO não foi obtido nenhum resultado que contivesse as palavras *carboxymethylcellulose*, *film* e *drug*. Os três termos deveriam ser descritos no título e/ou resumo. Usando os termos *carboxymethylcellulose* e *drug* foram encontradas 8 patentes, nas quais utilizaram a carboximetilcelulose como agente espessante, agente de dilatação ou mesmo na composição da droga. A pesquisa com as palavras *carboxymethylcellulose* e *film* resultou em 12 patentes. A análise dessas patentes revelou os Estados Unidos como maior depositante, 6 patentes. O Japão aparece em segundo lugar em número de patentes com 3 pedidos. Países como Panamá, Dinamarca e Suécia também fizeram depósitos, um pedido cada. A palavra droga direcionava a pesquisa para uma aplicação dos filmes de carboximetilcelulose, como não foi encontrada nenhuma patente na busca, diferentes CIPs foram destacadas (Figura 5). As categorias D21H e C09K classificaram um número de 3 e 2 patentes, respectivamente. Os setores de aplicação foram de fabricação do papel e produção da celulose (D21) e produção de materiais para aplicações diversas (C09K). As patentes de classificação C09K descreviam filmes de carboximetilcelulose para diminuir a aderência de óleo residual de superfícies poços de petróleo.

No Instituto Nacional da Propriedade Industrial foi encontrada somente uma patente, depositada no ano de 2006 pela Universidade Federal do Paraná, de classificação C23C, que engloba processos de tratamento de superfícies.

Figura 5 – Número de patentes por CIP.

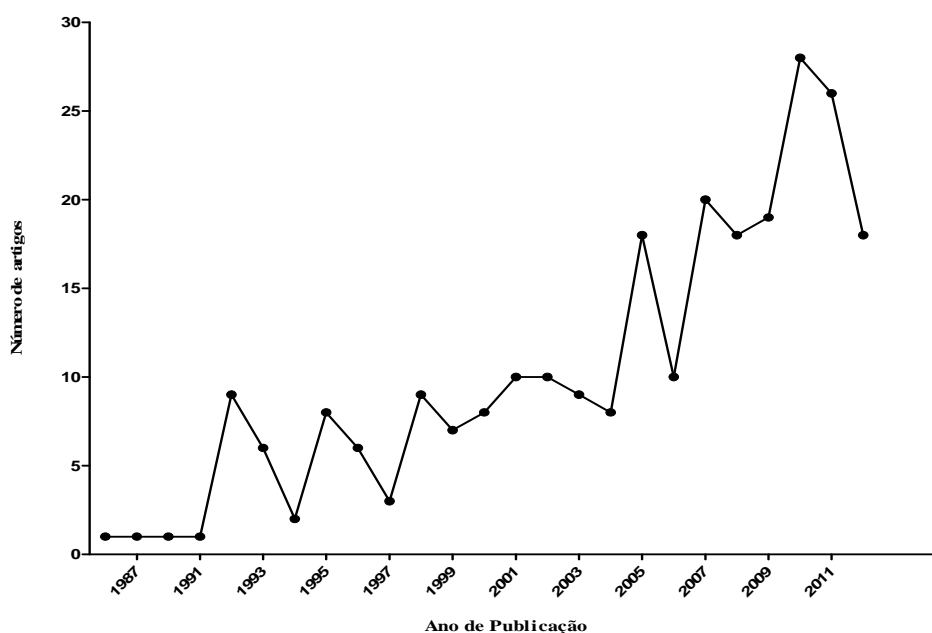


Autoria própria (2013)

3.4 Artigos publicados no banco de dados da *Web of Science*

Na busca por artigos com os termos *carboxymethylcellulose and film* foram encontrados 266 artigos. A Figura 6 mostra um aumento com algumas oscilações no número de publicações de artigos envolvendo filmes obtidos a partir da carboximetilcelulose no período de 1987 a 2012.

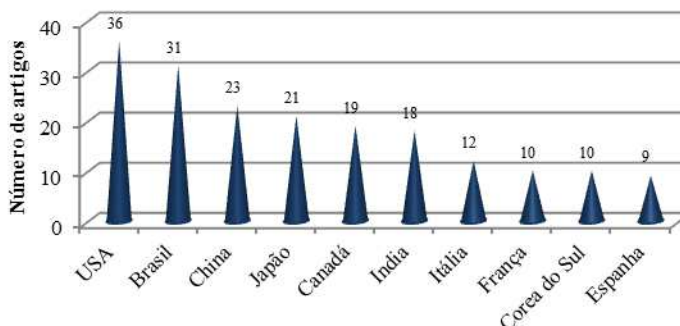
Figura 6 – Número de artigos por ano de publicação.



Autoria própria (2013)

Os Estados Unidos apresentaram o maior número em publicações de artigos, com 36 artigos publicados, seguido do Brasil com 31, China 23 e Japão com 21 artigos publicados (Figura 7). De forma geral, os artigos são de caracterização das propriedades térmicas, mecânicas e hidrofobicidade de filmes obtidos a partir da carboximetilcelulose com outros constituintes seja de origem renovável ou não.

Figura 7 – Número de artigos por país.



Autoria própria (2013)

No Brasil, quanto ao incentivo financeiro em pesquisas visando a obtenção de materiais oriundos de produtos naturais, se destacaram as agências de fomento como Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Fundação de Amparo a Pesquisa de São Paulo (FAPESP) com 7 artigos publicados cada uma (Tabela 2).

Tabela 2 – Número de artigos publicados por Agência de Fomento a pesquisa.

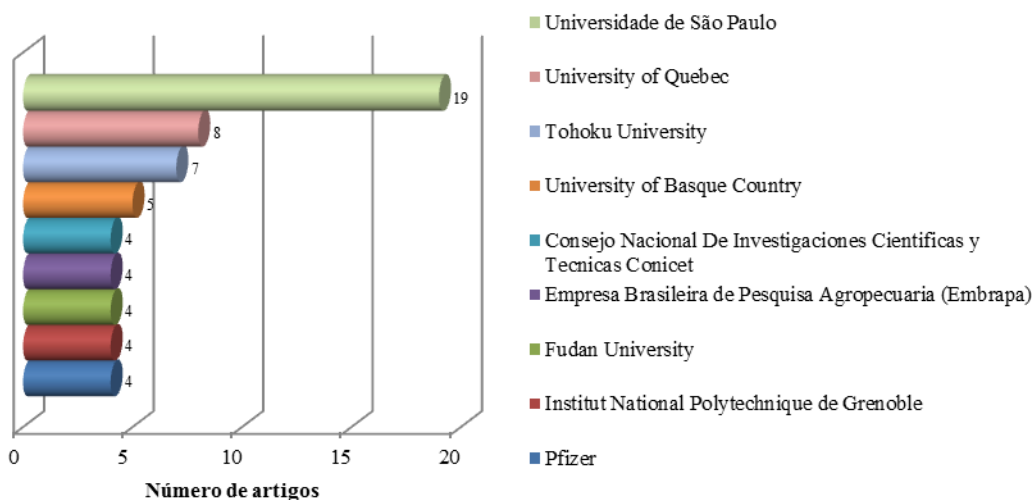
<i>Agências de Fomento</i>	<i>Número de artigos</i>
CNPQ	7
FAPESP	7
National Natural Science Foundation of China	3
Agencia Nacional de Promocion Cientifica y Tecnologica Secyt	2
China Scholarship Council	2
Consejo Nacional de Investigaciones Cientificas y Tecnicas Conicet	2
French Association Nationale de la Recherche et de la Technologie	2
National Institutes of Health	2
Pfizer Ltd Uk	2

Autoria própria (2013)

As Universidades foram as instituições que tiveram maior número de pesquisas publicadas (Figura 8). A Universidade de São Paulo publicou 19 artigos nos quais apresentaram resultados de caracterização de filmes a partir da carboximetilcelulose associados com: nanopartículas de quitosana (MOURA et al, 2011), butirato de acetila (AMIM et al, 2009), goma de cajueiro (MACIEL et al, 2007), xiloglucanos e lectina (SIERAKOWSKI et al, 2007), óxidos metálicos (ALVES et al, 2001), dentre outros. Com estes trabalhos foram obtidos filmes automontados por

processos eletroquímicos e/ou filmes biodegradáveis com aplicação no setor embalagens. A Embrapa publicou 4 artigos que abordavam a combinação da carboximetilcelulose com a goma do cajueiro e plastificantes (DE BRITTO et al, 2012), quitosana (MOURA et al, 2011; ASSIS e DE BRITTO, 2008), poli (o-etoxianilina) (MATTOSO et al, 1997), tais filmes foram considerados como materiais potenciais para aplicações tecnológicas.

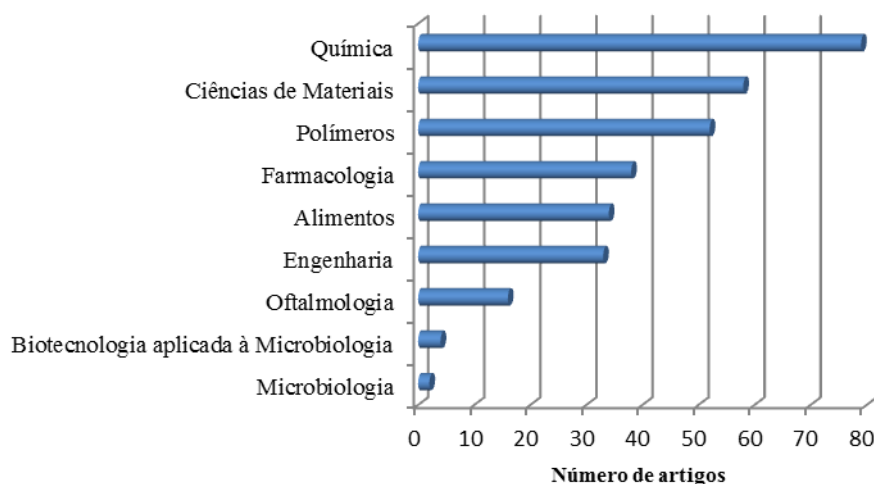
Figura 8 – Número de artigos por Instituições de pesquisa.



Autoria própria (2013)

A Figura 9 mostra as principais áreas de pesquisas que concentraram os estudos de filmes de carboximetilcelulose, sendo que a área da Química se destacou com 79 artigos e as áreas de Ciências de Materiais e Polímeros com 58 e 52 artigos publicados, respectivamente. Estas três áreas interrelacionam conceitos sobre as interações entre diferentes polímeros, sobretudo de ocorrência natural, a adição de aditivos na obtenção de filmes, as propriedades do novo material e sua aplicação.

Figura 9 – Número de artigos por áreas de pesquisa.



Autoria própria (2013)

Na busca de artigos utilizando as três palavras, *carboxymethylcellulose* and *film* and *drug*, que deveriam estar no título e/ou resumo, do total de 266 artigos publicados que caracterizavam filmes de carboximetilcelulose, apenas 35 artigos sugeriam a aplicação do filme para o encapsulamento de drogas. Sendo que o primeiro artigo publicado data do ano de 1993, a partir de então, ocorreram oscilações em números de artigos publicados (Figura 10). No ano de 2010 houve 7 publicações. O interesse de obter filmes de polímeros naturais para sistema de liberação controlada ainda é um desafio, devido à compatibilidade de propriedades necessárias de resistência às diferentes condições expostas pelo organismo, como atravessar a barreira do suco gástrico sem que a liberação da droga aconteça antes de chegar no intestino, por exemplo.

Figura 10 – Número de artigos por ano de publicação.

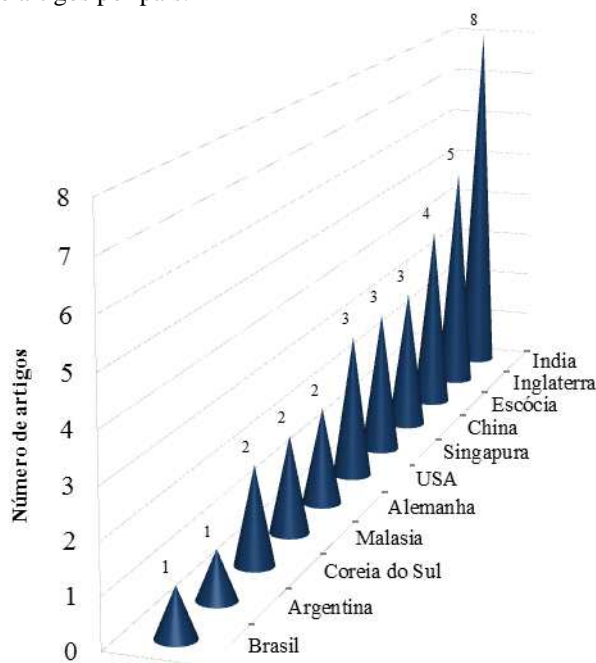


Autoria própria (2013)

A Índia foi o país que mais publicou artigos relacionados a filme de carboximetilcelulose para aplicação em drogas com 8 artigos. A Inglaterra, Escócia e China publicaram 5, 4 e 3 artigos

respectivamente (Figura 11). Países do Oriente se destaca, também, em número de patentes depositadas como Coreia do Sul, Japão e China. O Japão publicou apenas 1 artigo, no entanto foi o país que fez maior número de depósito de patente na base de dados EPO. O único artigo publicado no Brasil foi a pesquisa desenvolvida pela USP em conjunto com UFRJ, financiada pelo CNPq e FAPESP. Este trabalho estudou o efeito da adição de substratos com grupamento amino em filmes obtidos a partir de derivados da celulose e o comportamento de adsorção da javalina ou concanavalina A nestes filmes.

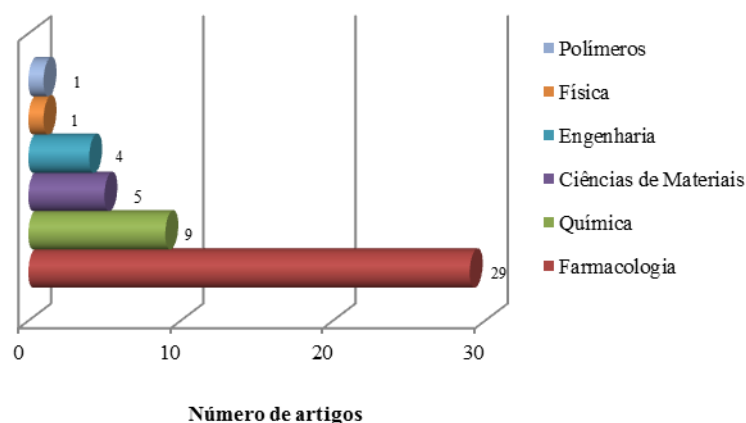
Figura 12 – Número de artigos por país.



Autoria própria (2013)

A Farmacologia foi a área de pesquisa que mais se destacou na publicação de artigos (Figura 13). Este resultado era previsível, pois, o sistema de encapsulamento e liberação de drogas é campo de investigação desta área. Na pesquisa geral de filmes de carboximetilcelulose sem uso do termo “*drug*”, a área de Farmacologia apresentou um número de 38 artigos dentre estes 29 artigos, estão relacionados com o terceiro termo usado na pesquisa.

Figura 13 – Número de artigos por áreas de pesquisa.



Autoria própria (2013)

4. Conclusão

Os dados apresentados na pesquisa demonstraram que o Brasil não apresentou patentes nas bases internacionais. O Japão e a República da Coreia fizeram depósitos com número mais expressivo em relação à quantidade de pedidos encontrados na busca. Os Estados Unidos se apresentaram como maior depositante na base USPTO, mas suas aplicações estavam voltadas para indústria têxtil e indústria petroléira. Com os resultados da prospecção, concluímos que, em se tratando da carboximetilcelulose na obtenção de filmes para aplicação médica, há um número pequeno de artigos e depósitos de patentes, nas diferentes bases pesquisadas, demonstrando ser um campo com potencial no desenvolvimento de pesquisas voltadas para inovação e tecnologia na área farmacêutica, principalmente no Brasil.

Referências

- ALVES, C.R; HERRASTI, P; OCON, P. Electrodeposition of polypyrrole/carboxymethyl cellulose on platinum and indium tin oxide. **Polymer Journal**, v.33, n.3, p.255-262. 2001.
- AMIM JUNIOR, J.; KAWANO, Y.; PETRI, D. F. S. Thin films of carbohydrate based surfactants and carboxymethylcellulose acetate butyrate mixtures: Morphology and thermal behavior. **Materials Science and Engineering. C-Biomimetic and Supramolecular Systems**, v. 29, n. 2, p. 420-425. 2009.
- ASSIS, O. B. G.; DE BRITTO, D. Formed-in-place polyelectrolyte complex membranes for atrazine recovery from aqueous media. **Journal of Polymers and the Environment**, v. 16, n. 3, p. 192-197. mai. 2008.
- BARUD, S. H. **Preparo e caracterização de novos compósitos de celulose bacteriana**. 2006. 114 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista. Araraquara.

- BIFANI, V. et al. Effects of murta (*Ugni molinae Turcz*) extract on gas and water vapor permeability of carboxymethylcellulose-based edible films. **LWT - Food Science and Technology**, v. 40, p. 1473-1481. out. 2007.
- BRITO, R. J. E. **Argamassa poliaditivada para assentamento e acabamentos**. BR/PR, PI 9805212-8 A2. 1998.
- DE BRITTO, D.; DE RIZZO, J.S.; ASSIS, O. B.G. Effect of carboximethylcellulose and plasticizer concentration on wetting and mechanical properties of cashew tree gum-based films. **International Journal of Polymer Analysis and Characterization**, v. 17, n. 4, p. 302-311. 2012.
- INPI. Instituto Nacional de Propriedade Industrial. **Classificação Internacional de Patentes**. Disponível em: <http://www.inpi.gov.br/portal/artigo/classificacao_patentes>. Acesso em: 16 abr. 2013.
- KIBAR, E. A. A.; US, F. Thermal, mechanical and water adsorption properties of corn starch-carboxymethylcellulose/methylcellulose biodegradable films. **Journal of Food Engineering**, v.114, p. 123-131. jan. 2013.
- LIANG, H. F. et al. Novel method using a temperature-sensitive polymer (methylcellulose) to thermally gel aqueous alginate as a pH-sensitive hydrogel. **Biomacromolecules**, v. 4, p. 1917-1925. set./out. 2004.
- MACIEL, J. S.; KOSAKA, P. M.; PAULA, R. C. M. Formation of cashew gum thin films onto silicon wafers or amino-terminated surfaces and the immobilization of Concanavalin A on them. **Carbohydrate Polymers**, v. 69, n. 3, p.522-529. jun. 2007.
- MATTOSO, L. H. C. et al. Kinetics of adsorption of self-assembled films from doped poly(o-ethoxyaniline). **Synthetic Metals**, v. 84, p. 123-124. jan. 1997.
- MOURA, M. R.; LOREVICE, M. V.; MATTOSO, L.H. C. Highly stable, edible cellulose films incorporating chitosan nanoparticles. **Journal of Food Science**, v.76, n. 2, p. 25-29. mar. 2011.
- REZA, A. T.; NICOLL, S. B. Characterization of novel photocrosslinked carboxymethylcellulose hydrogels for encapsulation of nucleus pulposus cells. **Acta Biomaterialia**, n. 6, p. 179-186. jan. 2010.
- SHALABY, S.W, SHAH, K.R. **Chemical modifications of natural polymers and their technological relevance in Water Soluble Polymers: Synthesis, Solution Properties, and Applications**. ACS Symposium Series, American Chemical Society, Washington, DC, 1991. 467p.
- SIERAKOWSKI, M. R. et al. Assembling of xyloglucans and lectin onto si wafers and onto amino-terminated surfaces. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 18, n.5, p. 1017- 1023. 2007.
- STANIFORTH, J. H.; TALWAR, N.; SEM, H. **Sistema de liberação de drogas, administrado oralmente, proporcionando controle temporal e espacial**. EUA, PI 99113696-1 A2, 1999.
- WALLACH, D. F. H.; CHANG, NA-CHENG. **Veículo de liberação controlada**. EUA, PI 9106426-0 A2, 1991.
- XIAO, C.; LU, Y.; LIU, H.; ZHANG L. Prepration and characterization of konjac glucomannam and sodium carboxymethylcellulose blends films. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 80, p. 26-31. abr. 2001.

Recebido: 22/07/2013

Aprovado: 30/10/2013