

PREPARAÇÃO DE NOVOS MATERIAIS À BASE DE COLÁGENO PÍSCEO E QUITOSANA

PREPARATION OF NEW MATERIALS BASED ON PISCE AND QUITOSAN COLLAGEN

Rosiane Silva Penha¹, Lucy Rose de Maria Oliveira Moreira², Jaciene Jesus Freitas Cardoso³,
Cícero Wellington Brito Bezerra⁴

¹ Programa de Pós-Graduação em Biodiversidade e Biotecnologia da Amazônia Legal – REDE
BIONORTE, Universidade Federal do Maranhão, São Luís -MA, Brasil, CEP 65080-805

rosi_penha@yahoo.com.br

² Programa de Pós-Graduação em Biodiversidade e Biotecnologia da Amazônia Legal – REDE
BIONORTE, Universidade Federal do Maranhão, São Luís -MA, Brasil

lucyroze@ig.com.br

³ Departamento de Tecnologia Química, Universidade Federal do Maranhão – UFMA, São Luís,
Maranhão – Brasil

jaciene.cardoso@ufma.br

⁴ Programa de Pós-Graduação em Biodiversidade e Biotecnologia da Amazônia Legal – REDE
BIONORTE, Universidade Federal do Maranhão, São Luís -MA, Brasil

cwbbezerra@hotmail.com

Resumo

Quitosana e colágeno são macromoléculas naturais de amplo interesse e aplicação, e que podem interagir entre si formando compósitos com características de um biomaterial. Suas características comuns permitem a preparação de biocompósitos com melhor desempenho. O presente estudo tem como finalidade realizar um levantamento de pesquisas sobre a produção de materiais a partir de colágeno e quitosana para aplicação na área biomédica. Esta pesquisa está descrita em patentes e artigos científicos, observando que nos últimos anos tem aumentado o interesse no desenvolvimento de novos materiais à base destes biopolímeros, sendo a China o país com maior número de

depósitos de patentes. Os resultados obtidos oferecem dados importantes no desenvolvimento de biomateriais na área biomédica e/ou farmacêutica.

Palavras-Chave: Quitosana, Colágeno, Compósitos, Biomateriais

Abstract

Chitosan and collagen are natural macromolecules and the application of broad, interest and which can interact with each other forming composites with the characteristics of a biomaterial. Their common features allow the preparation of biocomposites with improved performance. This study aims to conduct a survey of research on the production of materials from collagen and chitosan for use in the biomedical field. This research is described in patents and scientific articles, noting that in recent years has increased the interest in developing new materials the basis of these biopolymers, and China is the country with the highest number of patent deposits. The results provide important data on the development of biomaterials in biomedical and / or pharmaceutical

Key-Words: Chitosan, Collagen, Composites, Biomaterials

1. Introdução

A quitosana é um polissacarídeo linear e semicristalino composto de unidades de β -(1 \rightarrow 4)-2-amino-2-desoxi-D-glicose(glicosamina) e unidades menores de β -(1 \rightarrow 4)-2-acetamida-2-desoxi-D-glicose (N-acetilglicosamina) de quitina. A quitosana não é extensivamente presente no meio ambiente. No entanto, pode ser facilmente obtida pela desacetilação da quitina em meio alcalino que é a conversão de grupos acetila a grupamentos amina da quitina (CHEN *et al*, 2006).

A molécula de colágeno tem 280 nm de comprimento, com massa molecular de 300.000 Da, estabilizada por pontes de hidrogênio e por ligações intermoleculares. A sequência de aminoácidos no colágeno é, em geral, uma unidade tripeptídica, glicina-X-prolina ou glicina-X-hidroxiprolina, onde o X pode ser qualquer um dos 20 aminoácidos-padrão (MIHAI *et al*, 2008).

Os compósitos podem ser preparados com a combinação de colágeno e quitosana apresentando uma característica importante para uso como biomaterial, a biocompatibilidade que corresponde à habilidade do material induzir uma resposta adequada a uma aplicação específica com o mínimo de reações alérgicas, inflamatórias ou tóxicas quando em contato com os tecidos vivos, assim seu uso em aplicações biomédicas tem aumentado rapidamente (GOISSIS, 1997).

O estudo tem como finalidade fazer um levantamento de patentes, bem como artigos científicos relacionadas com a obtenção de biomateriais a base de colágeno e quitosana. Propõe a obtenção e aplicação de compósitos a partir da mistura de colágeno pisco e quitosana a fim de melhorar suas propriedades biológicas individuais já existentes, como biocompatibilidade, biodegradabilidade e atoxicidade para serem empregados posteriormente como biomaterial. O uso do colágeno pisco, proveniente de peixe descarta a possibilidade de transmissão de encefalopatia espongiforme bovina (doença da vaca louca) causada por colágeno bovino ou suíno. Os compósitos podem ser processados na forma de pós, géis, hidrogéis, membranas, filmes ou esponjas para aplicação na área biomédica ou farmacêutica, como por exemplo, para regeneração de tecidos, como osso, cartilaginoso e no desenvolvimento de pele artificial, pode ser usado também em sistemas de liberação de fármacos.

2. Metodologia

A metodologia do trabalho consistiu-se na busca de patentes usando as palavras-chave em português: colágeno, quitosana, compósito, biomaterial e aplicação para a base de dados nacional (INPI - *Instituto Nacional da Propriedade Industrial*) e em inglês: *collagen, chitosan, composite, biomaterial e application* para as bases internacionais (WIPO - *World Intellectual Property Organization* e ESPACENET - *European Patente Office*), assim como associações destas palavras. Utilizou-se as mesmas palavras para a busca de artigos científicos utilizou-se o banco de dados internacionais (*Science Direct, Web of Science e Scopus*). A pesquisa foi realizada no mês de junho de 2015 para os últimos cinco anos.

3. Resultados e discussão

O número de patentes e artigos científicos que aparecem nas diferentes bases de dados estão apresentadas nas Tabelas e Figuras elaboradas. As figuras 1, 2 e 3 foram elaboradas a partir das palavras chave: *composite of collagen and chitosan* que delinea melhor o objeto de estudo a fim de verificar a evolução anual de depósito de patentes nessa área e os países depositantes, assim como classificação internacional de patentes.

A partir dos registros encontrados na busca com palavras-chave, foi feita a análise dos resultados encontrados da pesquisa. O maior número de depósitos de patentes foi encontrado na base de dados da *WIPO* (807.969), seguido da *ESPACENET* (45.256) e por último no INPI (248). Na base de dados do INPI, surgiram patentes com números significativos apenas para as palavras-chave citadas (*collagen e chitosan*), quando se refinou a pesquisa, utilizando as palavras-chave principais para o estudo como, compósito de colágeno e quitosana, biomaterial de colágeno e quitosana, não foram encontrados resultados com esse grupamento de palavras, já na *WIPO* os resultados são bastante significativos e podem ser observados para as mesmas palavras-chave, *Composite of collagen and chitosan e Biomaterial collagen and chitosan*, 9.275 e 3.937, respectivamente. O depósito de patentes com as palavras pesquisadas no INPI foi muito inferior, devido pouco interesse dos brasileiros por trabalhos de pesquisa com esses dois biopolímeros juntos, em produção de compósitos, por exemplo, talvez pelo desconhecimento da potencialidade de suas propriedades quando estão em conjunto, sendo assim há a necessidade de desenvolvimento nesta área de biopolímeros. Em relação aos resultados encontrados na base de dados do *ESPACENET*, foram 19 e 15 patentes registradas com as palavras chave com maior interesse para o trabalho em estudo.

Tabela 1: Pesquisa de patentes por palavras-chave e agrupamento das palavras, depositadas na base de dados: INPI, WIPO e ESPACENET.

PALAVRA CHAVE	INPI	WIPO	ESPACENET
<i>Collagen</i>	140	281.251	24.541
<i>Chitosan</i>	98	111.146	18.882
<i>Collagen and chitosan</i>	1	39.959	645
<i>Composite of collagen and chitosan</i>	0	9.275	19
<i>Biomaterial of collagen</i>	0	11.552	52
<i>Biomaterial of chitosan</i>	1	4.939	25
<i>Biomaterial collagen and chitosan</i>	0	3.937	15
<i>Application of collagen</i>	5	231.506	427
<i>Application of chitosan</i>	2	80.612	591
<i>Collagen and chitosan application</i>	1	33.792	59
TOTAL	248	807.969	45.256

Fonte: Autoria própria

Com relação à pesquisa feita com as bases de dados de artigos científicos (resultados apresentados na Tabela 2) foram encontrados maior número de artigos na *SCOPUS* (1.025.969), em seguida a *SCIENCE DIRECT* com 600.410 e a *WEB OF SCIENCE* com 459.462.

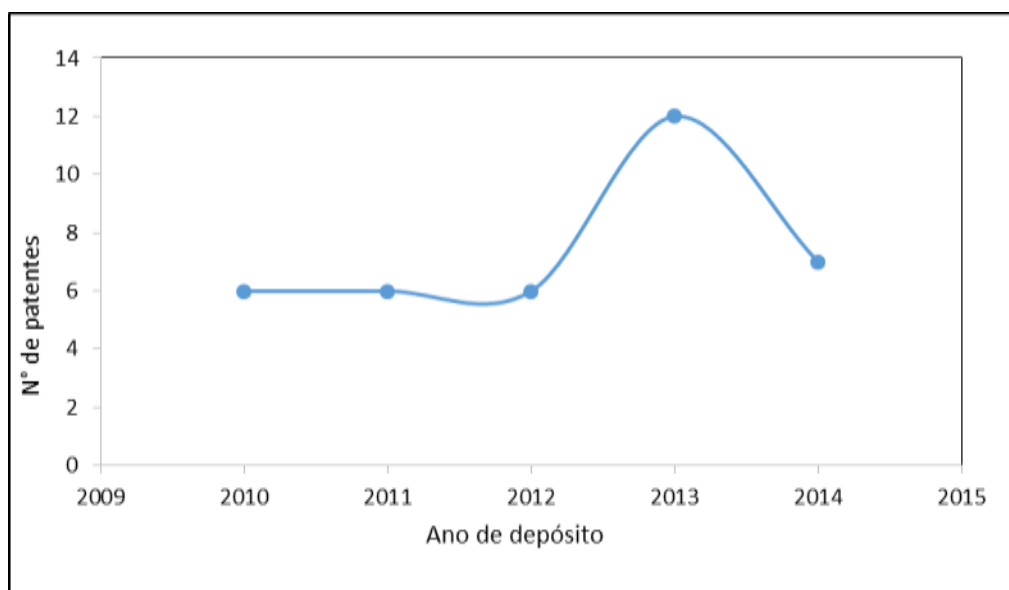
Tabela 2: Pesquisa de Artigos Científicos por palavras-chave e agrupamento das palavras na base de dados: *Science Direct, Web of Science e Scopus*.

PALAVRA CHAVE	SCIENCE DIRECT	WEB OF SCIENCE	SCOPUS
<i>Collagen</i>	313.131	340.175	522.955
<i>Chitosan</i>	54.653	71.181	152.576
<i>Collagen and chitosan</i>	9.316	2.770	20.854
<i>Composite of collagen and chitosan</i>	5.446	521	11.998
<i>Biomaterial of collagen</i>	30.554	2.971	24.967
<i>Biomaterial of chitosan</i>	6.692	1.186	14.205
<i>Biomaterial collagen and chitosan</i>	3.658	218	6.983
<i>Application of collagen</i>	121.314	26.597	142.556
<i>Application of chitosan</i>	47.089	13.167	111.748
<i>Collagen and chitosan application</i>	8.557	676	17.127
TOTAL	600.410	459.462	1.025.969

Fonte: Autoria própria

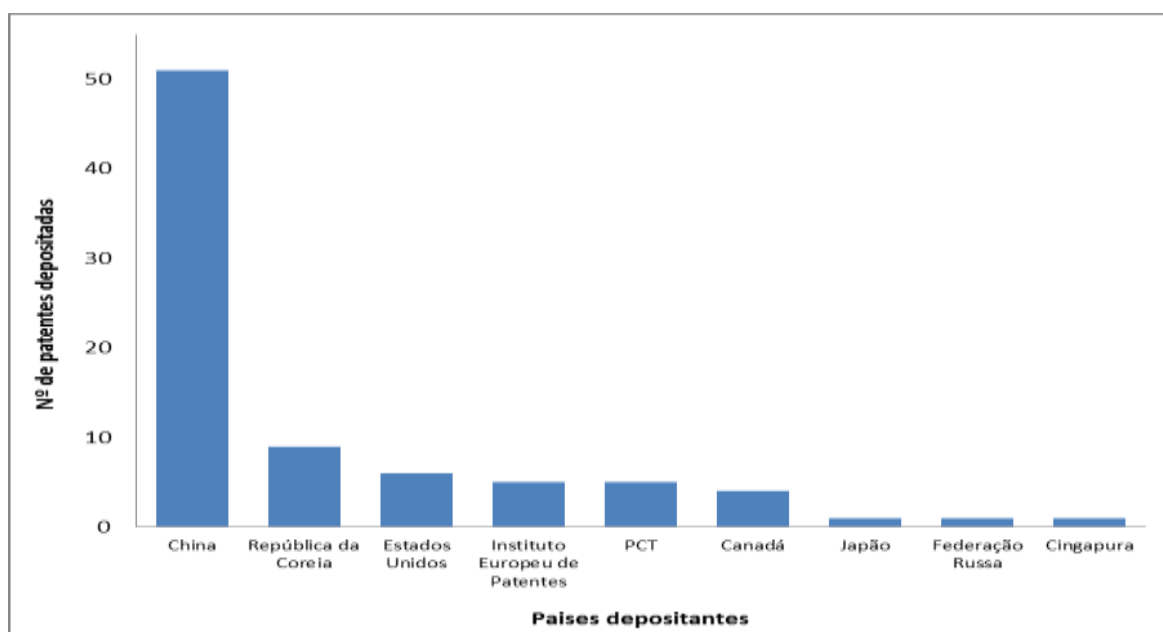
Os resultados apresentados nas Figuras 1, 2 e 3 foram baseados na pesquisa feita pelo banco de dados da *WIPO*, utilizando as palavras *composite of collagen and chitosan*. Na Figura 1, podemos perceber que um total de 37 registros de depósito de patentes foi encontrado sendo distribuídos de 2010 a 2014. O ano de maior número foi 2013 com 12 registros, reduzindo esse valor em 2014 para 7 (sete) registros evidenciando uma tendência para que a área pesquisada constitua interesse em ser desenvolvida, devido os biopolímeros pesquisados possuírem várias vantagens em relação a suas propriedades, biocompatibilidade, biodegradabilidade e atoxicidade para uso na cicatrização de feridas e liberação de fármacos. No período de 2010 a 2012, o número de patentes registrados foi igual.

Figura 1: Número de patentes analisados na WIPO por ano de depósito para as palavras *Composite of Collagen and Chitosan*.



A partir das palavras chaves: *Composite of collagen and chitosan* pode-se observar a distribuição de patentes por país depositante (Figura 2) sendo a China o maior detentor de patentes dentro desta área com 51 patentes. Já os países com menor incidência de patentes foram Japão, Federação Russa e Cingapura, onde cada país apresenta apenas 1 (um) depósito de patente com os termos pesquisados. Este resultado deve-se ao maior interesse da China em produzir materiais com as propriedades dos dois biopolímeros estudados, propriedades com efeitos cicatrizantes e antimicrobianos, para investimento na área médica e farmacêutica.

Figura 2: Número de patentes analisadas na WIPO por país depositante para as palavras *Composite of Collagen and Chitosan*. Onde: PCT = Tratado de Cooperação de Patentes.



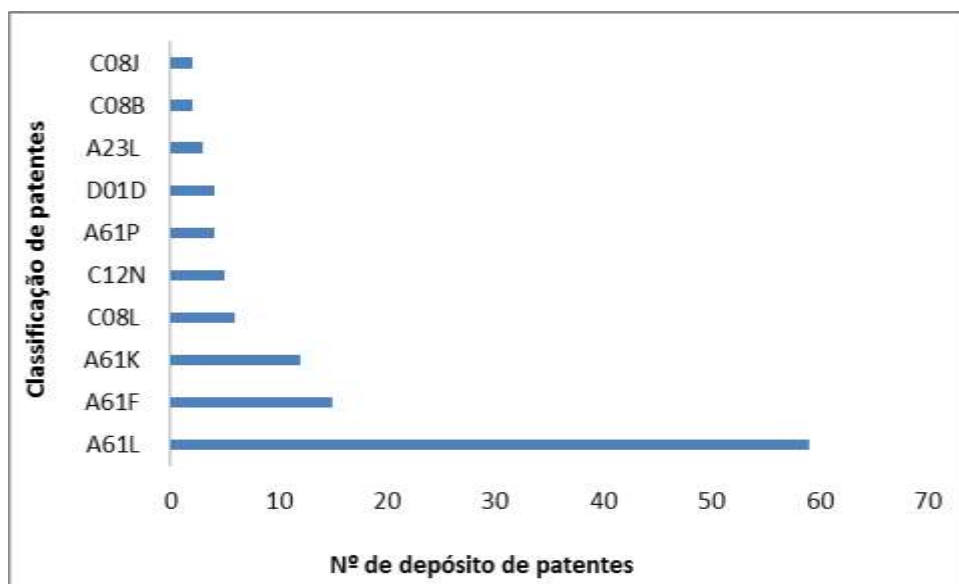
Em relação à classificação internacional de patentes (ICP), o número de pedido de depósitos para as palavras, *Composite of Collagen and Chitosan*, a classe A61 (ciência médica ou veterinária; higiene) foi a que obteve maior número de patentes depositadas (90) em relação às outras classificações, demonstrado na Figura 3. Esta é subdividida nas categorias A61L com 59 patentes, A61F com 15 patentes, A61K com 12 patentes e A61P com 4 (quatro) patentes. Todas detalhadas na Tabela 3. Podendo observar que a maioria das patentes encontradas foi para esterilização, desinfecção, curativos e artigos cirúrgicos.

Tabela 3: Classificação dos códigos internacionais de patentes

CÓDIGOS	CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE PATENTES
A61L	Esterilização e desinfecção do ar; material para curativos e artigos cirúrgicos
A61F	Filtros para vasos sanguíneos, dispositivos ortopédicos e proteção de olho e ouvido
A61K	Finalidades médicas, odontológicas e higiene
A61P	Compostos químicos ou preparações medicinais
A23L	Preparo de alimentos ou produtos alimentícios ou bebidas não alcóolicas
C08B	Polissacarídeos e seus derivados
C08J	Processos para formar misturas
C08L	Composições de compostos macromoleculares
C12N	Conservação ou manutenção de micro-organismos
D01D	Manufatura de filamentos, linhas, fibras e cerdas

Fonte: INPI – Instituto Nacional de Propriedade Industrial. www.inpi.gov.br.

Figura 3: Quantidade de depósito de patentes registrada na WIPO de acordo com a classificação do código internacional de patentes para as palavras *Composite of Collagen and Chitosan*.



Com os resultados percebe-se que o desenvolvimento de novos materiais à base de colágeno e quitosana se dão em maior quantidade na área biomédica, devido as suas características biológicas semelhantes, estes têm sido usados principalmente na cicatrização de feridas.

4. Conclusões

Pode-se observar um crescimento gradual de depósito de pedidos de patentes relacionadas ao termo: compósito de colágeno e quitosana, ao longo dos últimos anos, com maior relevância em 2013. A China se destaca com maior depósito de patentes, tendo um maior número de documentos relacionados à área médica, utilizando métodos para desinfecção, esterilização e materiais para ataduras, curativos e artigos cirúrgicos.

Perspectivas

As pesquisas tem avançado na preparação de diversas formas de materiais a base de colágeno e quitosana e na preparação de blendas constituídas dos dois materiais a fim de melhorar as propriedades químicas, físicas e biológicas para um efeito na aplicação biomédica e farmacêutica, como por exemplo, na cicatrização de feridas da pele ou na liberação de fármacos.

Referências

CHEN, X. Z. *et al.* Preparation and biocompatibility of chitosan microcarriers as biomaterial. *Biochemical Engineering. Journal* **27** (2006) 269–274

ESPACENET - **European Patent Office**. www.epo.org/searching/free/espacenet.html. *Acessado 10/06/2015*.

GOISSIS, G., GÓES, J. C. Géis de colágeno aniônico: Ransana como biomateriais. Preparação e caracterização físico-química. *Polímeros: Ciência e Tecnologia* (1997) 32-39

INPI – **Instituto Nacional de Propriedade Industrial**. www.inpi.gov.br. *Acessado 10/06/2015*.

MIHAI, C. *et al.* Mechanical Properties of Collagen Biomimetic Films Formed in the Presence of Calcium, Silica and Chitosan. *Journal of Bionic Engineering* **5** (2008) 149-158

SCOPUS. www.scopus.com. *Acessado 10/06/2015*.

SCIENCE DIRECT. www.sciencedirect.com/. *Acessado 10/06/2015*.

WIPO - **World Intellectual Property Organization**. www.wipo.int/portal/en/index.html. *Acessado 10/06/2015*.

WEB OF SCIENCE

www.apps.webofknowledge.com/UA_GeneralSearch_input.do?product=UA&search_mode=GeneralSearch&SID=2DSvCkXrKhKivVKyPiP&preferencesSaved=. *Acessado 10/06/2015*.

Recebido: 01/02/2017

Aprovado: 13/06/2019