UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

ALBERTO CHENÚ DEORSOLA

ESTUDO CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO DA CICLODEXTRINA NO BRASIL E NO MUNDO: COM ÊNFASE EM PATENTES E ANÁLISE TÉRMICA

RIO DE JANEIRO
2015

ALBERTO CHENÚ DEORSOLA

ESTUDO CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO DA CICLODEXTRINA NO BRASIL E NO MUNDO: COM ÊNFASE EM PATENTES E ANÁLISE TÉRMICA

Tese submetida ao corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos, da Escola de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Doutor em Ciências.

Orientadora: Profª. Dra. Cheila Gonçalves Mothé (UFRJ)

Co-Orientadora: Dra. Leandra Guimarães de Oliveira (INPI)

RIO DE JANEIRO
2015

CIP - Catalogação na Publicação

D418e

Deorsola, Alberto Chenú
Estudo científico e tecnológico da ciclodextrina no Brasil e no Mundo: com ênfase em patentes e análise térmica / Alberto Chenú Deorsola. -- Rio de Janeiro, 2015.
177 f.

Orientadora: Cheila Gonçalves Mothé.
Coorientadora: Leandra Guimarães de Oliveira.
Tese (doutorado) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Escola de Química, Programa de Pós Graduação em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos, 2015.

1. Estudo científico e tecnológico. 2. Patentes. 3. Ciclodextrina. 4. Análise térmica. I. Mothé, Cheila Gonçalves, orient. II. Oliveira, Leandra Guimarães de, coorient. III. Título.

Elaborado pelo Sistema de Geração Automática da UFRJ com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

ALBERTO CHENÚ DEORSOLA

ESTUDO CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO DA CICLODEXTRINA NO BRASIL E NO MUNDO: COM ÊNFASE EM PATENTES E ANÁLISE TÉRMICA

Tese submetida ao corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos, da Escola de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Doutor em Ciências.

Aprovado em: 08 / 10 / 2015.

Profª. Dra. Cheila Gonçalves Mothé - (EQ/UFRJ)
(Orientadora / Presidente da Banca)

Dra. Leandra Guimarães de Oliveira - (INPI)
(Co-orientadora)

Profª. Dra. Carla Reis de Araújo - (EQ/UFRJ)

Profª. Dra. Eliana Flávia Camporese Sérvulo - (EQ/UFRJ)

Dra. Tatiana Carestiato da Silva - (INPI)

Dra. Jaqueline Souza de Freitas - (INT)

Profª. Dr. José Luis Cardozo Fonseca - (IQ/UFRN)

AGRADECIMENTOS

À Deus, “Força Suprema” que me guia todos os dias da minha vida.

Quero agradecer aos meus pais, Roberto e Maria Lylia (In Memorian), pela vida, dedicação, educação, cuidados, ensinamentos e amor, que me ajudaram a chegar até aqui. E aos meus irmãos, que torceram pelo meu sucesso, minhas conquistas, compartilharam minhas alegrias, minhas tristezas, me aconselhando nas dificuldades e me incentivando a atingir os meus objetivos. Cada um, de seu jeito, contribuiu para a minha formação.

Em especial para a minha esposa, Adriana, e meus filhos, Breno e Gabriel, que me apoiaram ativamente, com muito amor, carinho e paciência para que eu pudesse superar mais esse desafio. Compartilharam minhas alegrias e, igualmente, minhas tristezas, me estimulando nos momentos de angústia, me aconselhando nas dificuldades, me incentivando todos os nossos dias.

Agradeço, em especial, pelo privilégio de ter como orientadora a Profª. Dra. Cheila Gonçalves Mothé (EQ/UFRJ) por toda a sua dedicação, conhecimentos, experiências de vida, ensinamentos, conselhos e incentivos transmitidos durante todo esse período. Obrigado por ter acreditado na minha capacidade e ter contribuído, de forma significativa, para me tornar um profissional melhor. Sem você, com certeza, a realização deste trabalho seria uma tarefa quase impossível.

Agradeço, ainda, a minha co-orientadora Dra. Leandra Guimarães de Oliveira (INPI), que além de amiga, foi ela que me motivou a começar o meu doutorado. A sua experiência na área de Propriedade Industrial contribuiu de forma ímpar em todas as etapas deste trabalho.

E, por fim, a toda equipe do corpo docente e discente do Programa de Pós-graduação em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos da Universidade Federal do Rio de Janeiro pelos ensinamentos que me mostrou o quanto é gratificante aprender e superar novos desafios.

RESUMO

Deorsola, Alberto Chenú. **Estudo científico e tecnológico da ciclodextrina no Brasil e no Mundo: com ênfase em patentes e análise térmica.** Orientadoras: Cheila Gonçalves Mothé e Leandra Guimarães de Oliveira. Tese (Doutorado em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos) – Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015.

Este trabalho teve como objetivo estabelecer um panorama nacional e internacional por meio do estudo científico e tecnológico da ciclodextrina, como foco em encapsulação e análise térmica. A metodologia foi realizada em três etapas a partir do levantamento direto em bases de dados nacionais e internacionais gratuitas: A primeira etapa caracterizou-se pelo estudo preliminar para escolha da base de dados patentária, na qual foi escolhida a base de dados Derwent Innovations Index em razão da facilidade de acesso, maior abrangência e confiabilidade das informações. A segunda etapa caracterizou-se pelos estudos científico e tecnológico, com foco em encapsulação de ciclodextrinas no período de 1981 a 2011, que permitiu estabelecer um panorama das principais áreas de conhecimento, inventores, depositantes, as principais Classificações Internacionais de Patentes, dentre outras. Na terceira etapa, realizou-se um estudo de caso teórico e experimental, com ênfase em análise térmica e ciclodextrina para avaliar a participação das principais técnicas de análise térmica na caracterização das ciclodextrinas, no período de 1945 a 2014. O estudo científico e tecnológico revelou um crescimento das publicações científicas e dos depósitos de pedidos de patentes, sobretudo na área de química. Os Estados Unidos apareceu em destaque tanto no número de publicações quanto no número de depósito de pedidos de patentes (59%) e o Brasil ocupou a 12ª posição em publicações cientificas. Nos últimos 30 anos, a encapsulação de ciclodextrinas foi empregada, principalmente, como excipiente e mais recente em atividade terapêutica específica. No Brasil, estava associada principalmente com biocidas, repelentes ou atrativos de pestes ou reguladores do crescimento das plantas. Dentre as categorias das reivindicações dos depósitos de pedidos de patentes no Brasil, destacaram-se as de Processo (71%) e as de Composição (64%). No entanto, o perfil de deferimento dos depósitos de pedidos de patentes pleiteados no Brasil mostrou que dos 59 documentos analisados 61%, ainda, estavam em análise; 27% foram arquivados e, apenas, 8% foram deferidos. O estudo de caso teórico revelou um crescimento das publicações científicas, sobretudo na área de química, com destaques para a China (253), a Itália (170) e o Brasil (89), em 6ª posição. Três instituições de ensino brasileiras se destacaram: a USP (23), em 6º lugar, a UFMG (23), em 7º lugar, e a UNICAMP (22), em 10º lugar. O estudo revelou, ainda, que a técnica Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) foi a mais empregada, com 91% das publicações científicas. O estudo de caso experimental mostrou as curvas TG/DTG/DTA de amostra comercial de β-ciclodextrina, utilizando equipamento da TA Instruments, mostrou dois estágios de decomposição. O primeiro estágio em torno de 80°C, referente a 12%, associado à perda de água. O segundo estágio em torno de 300°C, referente a 76%, atribuído à decomposição da β-ciclodextrina. Porém, o processo de gelificação mostrado pela curva de DSC somente foi visualizado utilizando o equipamento da Mettler Toledo e foi possível observar, também, que a quantidade de amostra teve influência no evento endotérmico, na temperatura de gelificação, onde foram encontrados diferentes valores de temperaturas (122°C e 135°C); podendo impactar o processamento com as β-ciclodextrinas.

Palavras-chave: Estudo Científico e Tecnológico. Patentes. Ciclodextrina. Análise térmica.

ABSTRACT

Deorsola, Alberto Chenú. **Scientific and technological study of cyclodextrin in Brazil and in the World: with an emphasis on patents and thermal analysis.** Advisers: Cheila Gonçalves Mothé and Leandra Guimarães de Oliveira. Thesis (Doctorate in Technology of Chemical and Biochemical Process) - Chemical School, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015.

This study aimed to establish a nationally and internationally through scientific and technological study of cyclodextrin, focused on encapsulation and thermal analysis. The methodology was carried out in three stages from the direct survey of national and international free data bases: The first stage was characterized by a preliminary study to choose the patent database in which was chosen the database Derwent Innovations Index in because of the ease of access, greater coverage and reliability of the information. The second stage was characterized by scientific and technological studies, focusing on encapsulation of cyclodextrins in the period 1981 to 2011, which established an overview of the key areas of knowledge, inventors, depositors, the main International Patent Classifications, among others. In the third stage, there was a study of theoretical and experimental case, with an emphasis on thermal analysis and cyclodextrin to evaluate the participation of the main thermal analysis techniques in the characterization of cyclodextrins in the period 1945-2014. Scientific and technological study revealed an increase in scientific publications and patent applications deposits, especially in the chemical area. The United States appeared highlighted both the number of publications and in the number of patent applications deposits (59%) and Brazil occupied the 12th position in scientific publications. Over the past 30 years, the encapsulation of cyclodextrins was used mainly as excipient and latest in specific therapeutic activity. In Brazil, it was associated particularly with biocides, pest repellents or attractive or plant growth regulators. Among the categories of claims of patent applications filed in Brazil, the highlights were process (71%) and composition (64%). However, the differing of profiles competed for patent applications deposits in Brazil showed that of the 59 analyzed documents 61%, even, were analyzed; 27% were filed and, only, 8% were granted. The theoretical case study revealed an increase in scientific publications, especially in the chemical area, with highlights to China (253), Italy (170) and Brazil (89), in 6th position. Three Brazilian educational institutions stood out: a USP (23), in 6th place, UFMG (23), in 7th place, and UNICAMP (22), in 10th place. The study also revealed that the technique Differential Scanning Calorimetry (DSC) was the most used, with 91% of scientific publications. The experimental case study showed the curves TG / DTG / DTA commercial sample of β-cyclodextrin, using equipment from TA Instruments, showed two stages of decomposition. The first stage at about 80°C, related to 12%, associated with the loss of water. The second stage around 300°C, related to 76%, attributed to the decomposition of β-cyclodextrin. However, the gelation process by the DSC curve shown only was visualized using the Mettler Toledo equipment and, also, was observed the amount of sample had influence on endothermic event, at the gelation temperature, where different temperature values were found (122°C and 135°C); can impacts processing with β-cyclodextrins.

Keywords: Scientific and Technological Study. Patents. Cyclodextrin. Thermal analysis.

Parte desta tese foi apresentada nos seguintes periódico e congresso:

- DEORSOLA, A.C.; MOTHÉ, C.G; OLIVIERA, L.G; ADRIANA BRIGANTE DEORSOLA, A.B. Technological monitoring of cyclodextrin: World panorama. World Patent Information, n.39, p.41-49, 2014.

- DEORSOLA, A.C.; MOTHÉ, C.G; OLIVIERA, L.G. Monitoramento científico das técnicas de análise térmica em ciclodextrina. Apresentado no IX Congresso Brasileiro de Análise Térmica e Calorimetria (CBRATEC), Serra Negra - SP, Brasil, Nov/2014.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: ESTRUTURA MOLECULAR DAS CICLODEXTRINAS. A: ALFA-CD, B: BETA-CD E C: GAMMA-CD.....13
FIGURA 2: ESTRUTURAS QUÍMICAS DA B-CICLODEXTRINA E B-CICLODEXTRINAS DERIVADAS.....14
FIGURA 3: PROCESSO COM SOLVENTE PARA A PRODUÇÃO E PURIFICAÇÃO DE CICLODEXTRINAS.....18
FIGURA 4: PROCESSO SEM SOLVENTE PARA A PRODUÇÃO E PURIFICAÇÃO DE CICLODEXTRINAS. 19
FIGURA 5: ESTRUTURAS DE FORMAÇÃO DE COMPLEXO DE INCLUSÃO OU COMPLEXO DE NÃO-INCLUSÃO ENTRE FÁRMACO E CD. 31
FIGURA 6: ESQUEMA DE PROCESSO DE UM PEDIDO PCT.....38
FIGURA 7: PÁGINA INICIAL DE BUSCA NA WEB OF SCIENCE. 49
FIGURA 8: PÁGINA DE RESULTADOS DE UMA BUSCA NA WEB OF SCIENCE. 49
FIGURA 9: ANALISE DOS RESULTADOS DE UMA BUSCA NA WEB OF SCIENCE. 50
FIGURA 10: PÁGINA INICIAL DE PESQUISA AVANÇADA DA BASE DE DADOS DO INPI. 52
FIGURA 11: PÁGINA DE RESULTADOS, EXTRAÍDA DA BASE DE DADOS DO INPI. 53
FIGURA 12: TELA INICIAL DE BUSCA NA DERWENT INNOVATIONS INDEX. 55
FIGURA 13: LISTA DE RESULTADOS NA DERWENT INNOVATIONS INDEX.....56
FIGURA 14: ANALISE DOS RESULTADOS NA DERWENT INNOVATIONS INDEX. 56
FIGURA 15: BUSCA AVANÇADA NA BASE DE DADOS ESPACENET.....58
FIGURA 16: LISTA DE RESULTADOS, EXTRAÍDA DA BASE ESPACENET. 59
FIGURA 17: PÁGINA INICIAL, BUSCA AVANÇADA NO PATFT - USPTO.....61
FIGURA 18: PÁGINA DE RESULTADOS, EXTRAÍDA DA BASE USPTO. 61
FIGURA 19: PÁGINA DE BUSCA DE PATENTES, EXTRAÍDA DA BASE DE DADOS PATENTSCOPE.....63
FIGURA 20: PÁGINA DE RESULTADOS, EXTRAÍDA DA BASE PATENTSCOPE. 64
FIGURA 21: PÁGINA DE ANÁLISE DE RESULTADOS, EM FORMA DE TABELA, EXTRAÍDA DA BASE PATENTSCOPE.....65
FIGURA 22: PÁGINA DE ANÁLISE DE RESULTADOS EM FORMA DE GRÁFICO, EXTRAÍDA DA BASE PATENTSCOPE. ...65
FIGURA 23: CURVA TERMOGRAVIMÉTRICA CARACTERÍSTICA DE UMA REAÇÃO EM UM ÚNICO ESTÁGIO. 68
FIGURA 24: CURVA TÍPICA OBTIDA NA CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL.....70
FIGURA 25: CD ENCAPS/TOTAL DE PATENTES DE ENCAPS VERSUS CD ENCAPS/TOTAL DE PATENTS DE CD, EM %.81
FIGURA 26: NÚMERO DE PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS POR ANO. 81
FIGURA 27: Nº DE PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS POR PAÍS. 82
FIGURA 28: NÚMERO DE DEPÓSITO DE PEDIDOS DE PATENTES NO MUNDO: 1981 – 2011. 85
FIGURA 29: MAIORES DEPOSITANTES DE PATENTES POR PAÍS, EM %: 1981 – 2011.....86
FIGURA 30: NÚMERO DE DEPÓSITO DE PEDIDOS DE PATENTES NO BRASIL: 1981 – 2011. 93
FIGURA 31: CATEGORIA DAS REIVINDICAÇÕES DE DEPÓSITO DE PEDIDOS DE PATENTES NO BRASIL: 1981 – 2011. 100
FIGURA 32: MOVIMENTAÇÃO DOS DEPÓSITOS DE PEDIDOS DE PATENTES NO BRASIL: 1981 – 2011.....101
FIGURA 33: NÚMERO DE DEPÓSITO DE PEDIDOS DE PATENTES POR PAÍS DE ORIGEM NO BRASIL: 1981 – 2011. 102
FIGURA 34: Nº DE PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS VERSUS MÉTODOS DE CARACTERIZAÇÃO/CD: 1945 – 2014. 103
FIGURA 35: TÉCNICAS AT VERSUS TÉCNICAS AT/CD, EM %.....106
FIGURA 36: NÚMERO DE PUBLICAÇÕES POR ANO.....107

FIGURA 37: PRINCIPAIS PAÍSES EM PUBLICAÇÕES DE ANÁLISE TÉRMICA E CICLODEXTRINAS. 107
FIGURA 38: CURVAS DA B-CD: TG (VERDE), DTG (AZUL) E DTA (VERMELHO)..... 111
FIGURA 39: CURVA DE DSC DA B-CICLODEXTRINA. 111
FIGURA 40: CURVA DE DSC DA B-CICLODEXTRINA (COM MASSA DE AMOSTRA 5,0800 MG). 112
FIGURA 41: CURVA DE DSC DA B-CICLODEXTRINA (COM MASSA DE AMOSTRA 10,0400 MG). 113

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: PROPRIEDADES FISICO-QUÍMICAS DAS CICLODEXTRINAS 13
TABELA 2: PROPRIEDADES FISICO-QUÍMICAS DAS CICLODEXTRINAS DERIVADAS 16
TABELA 3: COMPLEXOS FÁRMACO - CD COMERCIAIS NO MERCADO FARMACÊUTICO MUNDIAL 23
TABELA 4: PROPRIEDADES FISICO-QUÍMICAS DA AMOSTRA DE B-CICLODEXTRINA 76
TABELA 5: ESTRATÉGIA DE BUSCA – ESTUDO PRELIMINAR 78
TABELA 6: ESTRATÉGIA DE BUSCA NAS BASES WEB OF SCIENCE E DERWENT – SEGUNDA ETAPA 80
TABELA 7: PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS CLASSIFICADAS POR ÁREA DE CONHECIMENTO: 1981- 2011 83
TABELA 8: PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS POR INSTITUIÇÃO DE ORIGEM DOS AUTORES: 1981- 2011 83
TABELA 9: PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS POR TÍTULOS DA FONTE: 1981 – 2011 84
TABELA 10: PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS POR AUTORES: 1981 – 2011 84
TABELA 11: PANORAMA MUNDIAL, CLASSIFICADAS POR ÁREA DO CONHECIMENTO: 1981 – 2011 87
TABELA 12: PANORAMA MUNDIAL, CLASSIFICADAS POR DEPOSITANTE: 1981- 2011 87
TABELA 13: PANORAMA MUNDIAL, CLASSIFICADAS POR CÓDIGO DO DEPOSITANTE: 1981- 2011 88
TABELA 14: PANORAMA MUNDIAL, CLASSIFICADAS POR INVENTOR: 1981- 2011 89
TABELA 15: PANORAMA MUNDIAL, CLASSIFICADAS POR CIP - PERÍODO DE 1981 – 2011 91
TABELA 16: PANORAMA MUNDIAL, CLASSIFICADAS POR CIP - PERÍODO DE 2001 - 2011 92
TABELA 17: PANORAMA NACIONAL, CLASSIFICADAS POR ÁREA DO CONHECIMENTO: 1981 – 2011 94
TABELA 18: PANORAMA NACIONAL, CLASSIFICADAS POR DEPOSITANTE: 1981- 2011 95
TABELA 19: PANORAMA NACIONAL, CLASSIFICADAS POR CÓDIGO DO DEPOSITANTE: 1981- 2011 95
TABELA 20: PANORAMA NACIONAL, CLASSIFICADAS POR INVENTOR: 1981- 2011 96
TABELA 21: PANORAMA NACIONAL, CLASSIFICADAS POR CIP - PERÍODO DE 1981 - 2011 98
TABELA 22: PANORAMA NACIONAL, CLASSIFICADAS POR CIP - PERÍODO DE 2001 - 2011 99
TABELA 23: ESTRATÉGIA DE BUSCA NA BASE DE DADOS WEB OF SCIENCE – TERCEIRA ETAPA: 1945 – 2014 105
TABELA 24: PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS POR ÁREA DE PESQUISA 108
TABELA 25: PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS POR TÍTULOS DA FONTE 109
TABELA 26: PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS POR INSTITUIÇÃO DE ORIGEM DOS AUTORES 109
TABELA 27: PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS POR AUTORES 110

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	Agente de complexação
AND	Operador booleano de interseção
AT	Análise térmica = Thermal analysis
BR	Brasil
CA	Certificado de Adição de Invenção
CIP	Classificação Internacional de Patentes
CN	China
CPI	Código da Propriedade Industrial
CUP	Convenção de Paris
DERWENT	Derwent Innovation Index
DI	Registro de Desenho Industrial
DRX	X-ray diffraction
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
DTA	Análise Térmica Diferencial
DTG	Termogravimetria Derivada
EPO	European Patent Office
EC	Eficácia de complexação
ES	Espanha
FT-IR	Fourier transform infrared spectroscopy
GATT	General Agreement on Trade and Tariffs
GRAS	Generally Recognized as Safe
HPA	Hidrocarbonetos policíclicos aromáticos
HPLC	High-performance liquid chromatography
INID	Internationally Agreed Numbers for the Identification of Data
INPI	Instituto Nacional da Propriedade Industrial
JP	Japão
KC	Constante de afinidade ou de complexação
KD	Constante de dissociação
KR	República da Coréia
LPI	Lei da Propriedade Industrial - Lei Nº 9.279/1996
MS	Mass spectrometry
MU	Patente de Modelo de Utilidade

OMPI	Organização Mundial da Propriedade Industrial
ONU	Organização das Nações Unidas
OR	Operador booleano de união
P&D	Pesquisa e desenvolvimento
PCT	Tratado de Cooperação em matéria de patentes
PI	Patente de invenção
PN	Patent Number
RMN	Nuclear magnetic resonance
RPI	Revista da Propriedade Industrial
RU	Federação Russa
TG	Termogravimetria
TRIPs	Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
US	Estados Unidos
USPTO	United States Patents and Trademark Office
WIPO	World Intellectual Property Office

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 1
1 INTRODUÇÃO 2
CAPÍTULO 2 6
2 OBJETIVOS 7
2.1. OBJETIVO GERAL 7
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS 7
CAPÍTULO 3 8
3 JUSTIFICATIVAS 9
CAPÍTULO 4 11
4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA 12
4.1. A CICLODEXTRINA 12
4.1.1. **Processo de produção** 16
4.1.2. A**valiações toxicológicas** 19
4.1.3. **Aplicações Industriais** 20
4.1.3.1. Ciclodextrinas na indústria farmacêutica 20
4.1.3.2. Ciclodextrinas na indústria de alimentos 23
4.1.3.3. Ciclodextrinas na indústria cosméticos 24
4.1.3.4. Ciclodextrinas na indústria química 26
4.1.3.5. Ciclodextrinas e suas aplicações na área Ambiental 26
4.1.4. **Depósito e concessão de patentes de ciclodextrina** 27
4.2. ENCAPSULAÇÃO 27
4.2.1. **Complexos de inclusão e não-inclusão** 29
4.2.2. **Técnicas de complexação com ciclodextrinas** 31
4.3. PROPRIEDADE INDUSTRIAL 33
4.3.1. P**atentes de invenção** 33
4.3.1.1. Patentes de invenção no Brasil 34
4.3.2. **Tratados internacionais de patentes** 35
4.3.2.1. Convenção da União de Paris – CUP 35
4.3.2.2. Tratado de Cooperação em matéria de patentes - PCT 37
4.3.2.3. Tratado de TRIPs 38
4.3.2.4. Classificação Internacional de Patentes – CIP 39
4.3.3. **Dispositivos legais em Propriedade Industrial no Brasil** 41

4.3.4. **Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI)** 43
4.3.5. **Patentes** 44
4.3.5.1. Patente de Invenção (PI) 45
4.3.5.2. Patente de Modelo de Utilidade (MU) 45
4.3.5.3. Certificado de Adição de Invenção (CA) 45
4.3.6. **O Documento de patente, sua estrutura e conteúdo.** 46
4.3.6.1. Relatório descritivo 46
4.3.6.2. Desenho 47
4.3.6.3. Quadro Reivindicatório 47
4.3.6.4. Resumo 47
4.4. BANCO DE DADOS 47
4.4.1. **Banco de dados não patentário** 48
4.4.1.1. *Web of Science* 48
4.4.2. **Banco de dados de patentes** 51
4.4.2.1. INPI 51
4.4.2.2. DERWENT 54
4.4.2.3. ESPACENET 57
4.4.2.4. Patentes dos EUA – USPTO 59
4.4.2.5. WIPO - Patentscope 62
4.5. MÉTODOS DE CARACTERIZAÇÃO 66
4.5.1. **Espectrometria de massa** 66
4.5.2. **Análise térmica** 67
4.5.2.1. Termogravimétria (TG) 68
4.5.2.2. Termogravimetria derivada (DTG) 69
4.5.2.3. Calorimetria exploratória diferencial (DSC) 69
CAPÍTULO 5 71
5 METODOLOGIA APLICADA 72
5.1. METODOLOGIA TEÓRICA 72
5.2. METODOLOGIA EXPERIMENTAL 75
5.2.1. **Materiais e Métodos** 75
CAPÍTULO 6 77
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO 78
6.1. PANORAMA MUNDIAL: PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS 81
6.2. PANORAMA MUNDIAL: ESTUDO TECNOLÓGICO DE PATENTES 84

6.3. PANORAMA NACIONAL: ESTUDO TECNOLÓGICO DE PATENTES 93
6.3.1. **Análise dos quadros reivindicatórios** 100
6.4. ESTUDO DE CASO – ANÁLISE TÉRMICA 102
6.4.1. **Teórico** 102
6.4.2. **Experimental** 110
CAPÍTULO 7 114
7 CONCLUSÕES 115
PROPOSTA PARA TRABALHOS FUTUROS 119
REFERÊNCIAS 120
ADENDOS 130
ANEXOS 134

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, a aposta no desenvolvimento científico nas áreas da medicina, farmácia, biotecnologia, química, alimentar, agricultura e ambiental, tem resultado no surgimento de novas moléculas terapêuticas, substâncias com potencial para uso cosmético e em aditivos alimentares (JUNGHANS; MULLER, 2008). Muitas destas moléculas, no entanto, apesar de apresentarem um enorme potencial nas suas áreas de aplicação, possuem determinadas características que limitam a sua aplicabilidade, como: baixa solubilidade aquosa, instabilidade perante as condições externas e fisiológicas, baixa especificidade de ação, baixa capacidade de permeação por membranas biológicas ou mesmo características organolépticas indesejáveis. Neste sentido, várias estratégias foram desenvolvidas e aplicadas com sucesso na produção de derivados dessas moléculas mais solúveis, estáveis e específicas, ou o uso de excipientes nas formulações farmacêuticas como co-solventes para aumentar a solubilidade de moléculas terapêuticas, e antioxidantes e conservantes para aumentar a sua estabilidade (BREWSTER; LOFTSSON, 2007).

Uma outra possibilidade de inovação tecnológica avançada reside na incorporação da nanotecnologia. As propriedades únicas e diferenciadas dos nanomateriais têm atraído a atenção não só de cientistas e centros de pesquisa, mas também das empresas, devido ao seu enorme potencial econômico. Dentre as definições mais abrangentes, e normalmente aceitas na comunidade científica, considera-se a nanotecnologia como uma área interdisciplinar que envolve o conhecimento e manipulação de materiais com dimensões entre 1-100 nm (SANTOS; NUNES, 2012). Porém, muito além da questão dimensional, a nanotecnologia representa uma revolução no modo de se projetar e desenvolver novos materiais, baseado nos efeitos intrínsecos e propriedades dos materiais quando são organizados ou divididos em escala nanométrica. Nesta escala, podem surgir novas características ou propriedades físico-químicas que antes estavam ausentes nos materiais macroscópicos, originando novas aplicações ou agregando-lhes diferentes funções (TOMA, 2007).

Com o aparecimento da nanotecnologia, surgiram sistemas com potencial para contornar todas as limitações, sem necessidade de recorrer a processos de modificação química das moléculas, ou mesmo a utilização de excipientes, muitas vezes com potencial tóxico (CARVALHO, 2013). Avanços na tecnologia de liberação controlada de fármacos podem contribuir de forma a assegurar uma concentração adequada do fármaco no plasma

sanguíneo e o micro e o nanoencapsulamento tem sido um método alternativo para aperfeiçoar tal efeito terapêutico (AZEVEDO, 2010).

Com o objetivo de ultrapassar estes obstáculos, as ciclodextrinas começaram a ganhar protagonismo, pois devido à sua natureza anfifílica[1] são capazes de complexar moléculas hidrofóbicas[2] ou partes destas, bem como moléculas hidrofílicas[3]. Adicionalmente, fornecem um microambiente protetor à molécula complexada, evitando deste modo a sua degradação, e melhorando as suas características organolépticas. Também por de derivatização, é possível modificar a velocidade e o local de libertação de um fármaco, sendo deste modo bastante úteis no tratamento de diversas doenças (CARVALHO, 2013).

A análise de tecnologias emergentes e suas consequências são vitais para a economia, a sociedade e as empresas, visto que apoiam decisões críticas em nível governamental e institucional. Os tomadores de decisões precisam estar muito bem informados para priorizar os esforços em pesquisa e desenvolvimento, entender e gerenciar os riscos de inovação tecnológica, explorar a propriedade intelectual e aumentar a competitividade de produtos, processos e serviços (PORTER, 2004).

Em particular, o setor químico-farmacêutico caracteriza-se como pertencente ao complexo da química fina/especialidades e três conjuntos marcam o dinamismo do setor: de pesquisa e desenvolvimento (P&D), produção industrial e comercialização. O padrão de competição é dado pela diferenciação de produtos. Tal setor trata-se de um oligopólio, ou seja, o mercado mundial dominado por líderes que em algumas classes terapêuticas chegam a responder por 80% da demanda. Ressalta-se que são elevados os investimentos em P&D e *marketing* e, como mecanismo para atuação em mercados e retorno dos altos investimentos, apoiam-se em patentes (CANONGIA, 2002).

A atual conjuntura de elevadas taxas de desenvolvimento de novas tecnologias decorrente, principalmente, da alta competitividade nos mercados, gera um enorme desafio para as empresas, que necessitam estar atentas constantemente às ameaças e oportunidades

---

[1] Anfifílicas são moléculas que apresentam a característica de possuírem uma região hidrofílica (solúvel em meio aquoso), e uma região hidrofóbica (insolúvel em água, porém solúvel em lipídios e solventes orgânicos).
[2] Hidrofóbicas são moléculas insolúveis em água, porém solúvel em lipídios e solventes orgânicos.
[3] Hidrofílicas são moléculas solúveis em meio aquoso.
Fonte: SOLOMONS; FRYHLE, 2011.

que estas tecnologias podem trazer. Neste contexto, as empresas buscam aumentar a sua capacidade de utilização de várias ferramentas que suportam o Monitoramento Tecnológico, tais como a formação de redes de conhecimento, estudos de tendências e mapeamento de tecnologias. Uma das ferramentas de Monitoramento Tecnológico é a Análise de Patentes, uma ferramenta poderosa que está ganhando espaço internacionalmente e aos poucos também no Brasil. A Análise de Patentes busca estudar características das trajetórias tecnológicas consolidadas além de identificar possíveis trajetórias emergentes (ROMÃO, 2014).

A avaliação da informação contida nos documentos de patente para análises econômicas tem crescido muito, sendo importante a utilização desta informação no exame do processo do desenvolvimento econômico das empresas, instituições de P&D e universidades, bem como das estratégias implementadas como base ao processo inovativo de cada uma delas (GUERRANTE, 2007).

O monitoramento tecnológico, por meio de patentes, tem-se constituído uma potente ferramenta de apoio à decisão, tendo em vista a riqueza de informações contidas neste tipo de documento, o que permite identificar as tecnologias relevantes, os parceiros envolvidos, nichos de mercado para atuação, inovações incrementais e movimentos de concorrência (CANONGIA, 2004).

O monitoramento tecnológico consiste em coletar, analisar e validar informação sobre desenvolvimentos científicos e tecnológicos em uma área de interesse definida, para dar suporte a uma ação ou decisão específica. Pode ser um estudo isolado que é iniciado e concluído em poucos meses ou um esforço contínuo e interativo (CGEE, 2008 apud OLIVEIRA, 2010).

O presente estudo foi realizado em três etapas a partir do levantamento direto em bases de dados nacionais e internacionais. A primeira etapa caracterizou-se pelo estudo preliminar para escolha da base patentária a ser utilizada no estudo tecnológico. A escolha da base de dados patentária levou em consideração a disponibilidade de acesso, abrangência e qualidade das informações. A segunda etapa caracterizou-se pelo estudo científico e tecnológico da ciclodextrina, com foco em encapsulação. Na terceira etapa realizou-se um estudo científico teórico e experimental da ciclodextrina, com foco em análise térmica.

Para atingir os objetivos, o presente trabalho foi dividido da seguinte forma:

O Capítulo 1 apresenta uma introdução geral ao assunto abordado ao longo desta Tese.

O Capítulo 2 aborda os objetivo gerais e específicos.

O Capítulo 3 apresenta as justificativas que motivaram a realização deste trabalho.

O Capítulo 4 apresenta uma breve revisão da literatura sobre: a encapsulação, a ciclodextrina e suas principais estruturas, formas, processos de obtenção, as principais aplicações industriais e métodos de caracterização por análise térmica. Em seguida uma breve revisão sobre patentes.

O Capítulo 5 descreve a metodologia teórica utilizada nas buscas realizadas em cada base de conhecimento (científica e tecnológica) e uma metodologia experimental para o estudo da estabilidade térmica de uma amostra comercial de Beta – Ciclodextrina.

O Capítulo 6 apresenta a análise dos resultados e discussão do estudo científico e tecnológico no Brasil e no Mundo, bem como do estudo de caso teórico e experimental da Ciclodextrina.

O capítulo 7 apresenta as conclusões, estabelecendo um elo entre os objetivos e as observações em relação ao contexto apresentado.

Ainda fazem parte do corpo deste trabalho às referências bibliográficas, os apêndices e os anexos usados como ilustrações.

CAPÍTULO 2

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Realizar um estudo científico e tecnológico da ciclodextrina no Brasil e no Mundo: com ênfase em patentes e análise térmica.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Utilizar as bases de dados gratuitas para efetuar o estudo científico e tecnológico, com foco em encapsulação de ciclodextrinas, e comparar o perfil de depósitos de patentes no Brasil e no Mundo, no período de 1981 até 2011;

Realizar um estudo científico da ciclodextrina, no Mundo, para avaliar a evolução temporal das publicações científicas, os principais países líderes em publicações científicas, as principais áreas de conhecimento, as principais instituições de origem dos autores, os títulos da fonte e os autores, no período de 1981 até 2011;

Realizar um estudo tecnológico da ciclodextrina para avaliar o perfil dos pedidos de depósitos de patentes, no Brasil e no Mundo, identificando os principais: inventores, depositantes, país depositante e as principais Classificações Internacionais de Patentes, no período de 1981 até 2011;

A partir do estudo tecnológico, analisar os quadros reivindicatórios dos depósitos de pedidos de patentes pleiteados no Brasil, identificando as categorias das reivindicações e comparar a quantidade de patentes deferidas versus pedidos de depósitos de patentes, no período de 1981 até 2011;

Realizar um estudo de caso teórico e experimental para avaliar o perfil das publicações científicas, no período de 1945 até 2014, e a participação das principais técnicas de caracterização para ciclodextrinas, bem como, estudar as propriedades térmicas de amostra da Beta-Ciclodextrina comercial, por meio das técnicas: Termogravimetria, Termogravimetria derivada, Análise Térmica Diferencial e Calorimetria Exploratória Diferencial.

CAPÍTULO 3

JUSTIFICATIVAS

3 JUSTIFICATIVAS

As iniciativas para aplicação industrial das ciclodextrinas (CD) foram bastante tímidas até a década de 70, devido à baixa disponibilidade e preços inacessíveis. Contudo, o consumo anual de CD no mundo está crescendo em altas proporções como consequência da intensa pesquisa neste campo no sentido de melhorar a produção, recuperação e purificação deste oligossacarídeo cíclico (MORIWAKI, *et al.*, 2009). A produção anual da β-Ciclodextrina é de cerca de 10.000 toneladas e preço/kg em torno de US$ 5,00/kg (LOFTSSON; DUCHÊNE, 2007). A produção industrial japonesa atinjiu 600 t/ano, sendo que a maior parte é destinada à indústria de alimentos (CUCOLO, 2009). Há uma centena de diferentes derivados ou complexos de ciclodextrinas disponíveis comercialmente e mais de 130 aplicações relacionadas à ciclodextrinas (SZEJTLI, 1997).

Atualmente, as CD têm aplicações nas diversas áreas do conhecimento, como agroquímicos (biocidas), cosméticos, alimentos, química ambiental e farmacêutica, que inclui o uso das CD como excipiente e, mais recente, em aplicações terapêuticas: para o tratamento de distúrbios do sistema cardiovascular e como agente antineoplásicos, específicos para leucemia ou metástase.

A ocorrência de problemas com a administração sistêmica como: a biodisponibilidade, a reduzida seletividade, a necessidade de altas doses para obtenção de níveis adequados do fármaco em locais específicos, a toxicidade e os efeitos colaterais, são fatores inerentes à tecnologia farmacêutica, que têm levado ao desenvolvimento de sistemas capazes de direcionar o fármaco para sítios específicos do organismo (AULTON, 2005).

A encapsulação molecular de fármacos pelas CD apresenta-se muito vantajosa sob o ponto de vista tecnológico à medida em que modifica as propriedades físicas, químicas e farmacêuticas dos fármacos. Os complexos de inclusão podem ser utilizados na preparação de formas farmacêuticas sólidas, líquidas e semi-sólidas, com aplicação nas vias de administração oral, parenteral[4], pulmonar, nasal, sublingual, retal, ocular e dérmica (VEIGA et al., 2006).

---

[4] Via parenteral: acesso para administração de medicamentos que alcancem espaços internos do organismo, incluindo vasos sanguíneos, órgãos e tecidos (BRASIL, 2010)

A estrutura espacial cônica e a orientação dos grupos hidroxílicos para o exterior conferem às ciclodextrinas propriedades fisico-químicas únicas, sendo capazes de solubilizar-se em meio aquoso e ao mesmo tempo encapsular no interior da sua cavidade moléculas hidrofóbicas. As associações com CD já foram estudadas com mais 515 princípios ativos, melhorando sua biodisponibilidade, estabilidade e segurança. Mais de 30 medicamentos comercializados no mercado mundial contam com a presença deste excipiente em suas fórmulas (SZEJTLI, 2005; CUNHA-FILHO; SÁ-BARRETO, 2007). Os valores de vendas do mercado global de excipientes, que possuem diversas funções em uma formulação farmacêutica, tais como: diluentes, emolientes, veículos, materiais para revestimento, desintegrantes, flavorizantes, corantes, agentes osmóticos e outros, somaram US$ 3.541 milhões de dólares (ARNUM, 2008).

A análise térmica tem sido amplamente utilizada em estudos de caracterização das ciclodextrinas e de seus derivados. Esta técnica é empregada para diferentes aplicações, como: identificação e análise da pureza desses materiais; determinação de temperaturas e entalpias características de mudanças de estados físicos (fusão e vaporização); transformações de fases e reações e avaliação da cinética de decomposição térmica. A análise térmica não tem sido utilizada apenas como um método qualitativo, mas principalmente como método quantitativo de perda de massa, termodinâmico e cinético. Quanto às propriedades dos materiais, podem, inclusive, ser empregadas para caracterização, controle de processo e segurança de materiais, com a vantagem do menor tempo de ensaio e a utilização de pequenas quantidades de amostras (CAMMENGA; EPPLE, 1995; MOTHÉ & AZEVEDO, 2009).

Pela relevância das ciclodextrinas, suas aplicações nas diferentes áreas do conhecimento e expressiva produção mundial; tornou-se pertinente fazer um estudo minucioso científico e tecnológico por meio de patentes; aqui eleita como instrumento principal, como base de dados para consulta e construção da pesquisa de monitoramento tecnológico pertinente à sua utilização tecnológica e industrial.

CAPÍTULO 4

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1. A CICLODEXTRINA

O primeiro registro da ciclodextrina foi publicado em 1891 pelo cientista francês Villiers, onde foi descrito o isolamento e identificação de uma substância cristalina, denominada *cellulosine*, proveniente da degradação bacteriana do amido (VILLIERS, 1891). Em 1903, Franz Schardinger descreveu o isolamento de duas substâncias cristalinas, provenientes da degradação do amido da batata, denominadas inicialmente por *crystalline dextrin* e posteriormente as nomeou α e β-dextrina. Atualmente, esses compostos são denominados ciclodextrinas (α e β-ciclodextrina) ou menos conhecidos ciclomaltodextrina, ciclomaltohexaose e ciclomaltoheptaose respectivamente (SCHARDINGER, 1903). A partir desta data, foram muitos os progressos observados nesta área e somente em 1935, a γ-ciclodextrina (ciclomaltooctaose) foi descoberta por Freudenberg e Jacobi (FREUDENBERG; JACOBI, 1935). Em 1954, as estruturas básicas e características fisico-químicas das α, β e γ-ciclodextrina foram descritas, incluindo a sua estrutura química, tamanho da cavidade, solubilidade, reatividade, capacidade de complexação, e o seu efeito sobre a estabilidade química de moléculas hóspedes (CRAMER, 1954).

As ciclodextrinas (CD) são oligossacarídeos cíclicos, compostos de seis, sete e oito unidades de glicose unidas por ligações tipo α(1-4), resultantes da degradação do amido pela ação da enzima ciclodextrina glicosiltransferases (CGTase), sintetizadas por alguns micro-organismos, dentre eles o *Bacillus macerans*. Elas são também conhecidas como cicloamilose, ciclomaltose e dextrinas de Schardinger (SILVA, 2013; J. ZHANG, P.X.MA., 2013).

As ciclodextrinas (Figura 1) possuem seis, sete e oito unidades de glicose, sendo denominadas de α-ciclodextrina (α-CD), β-ciclodextrina (β-CD) e γ-ciclodextrina (γ-CD) respectivamente. A estrutura espacial cônica e a orientação dos grupos hidroxílicos para o exterior conferem a estes açúcares cíclicos propriedades fisico-químicas únicas, sendo capazes de solubilizar-se em meio aquoso e ao mesmo tempo encapsular no interior da sua cavidade moléculas hidrofóbicas (SILVA, 2013).

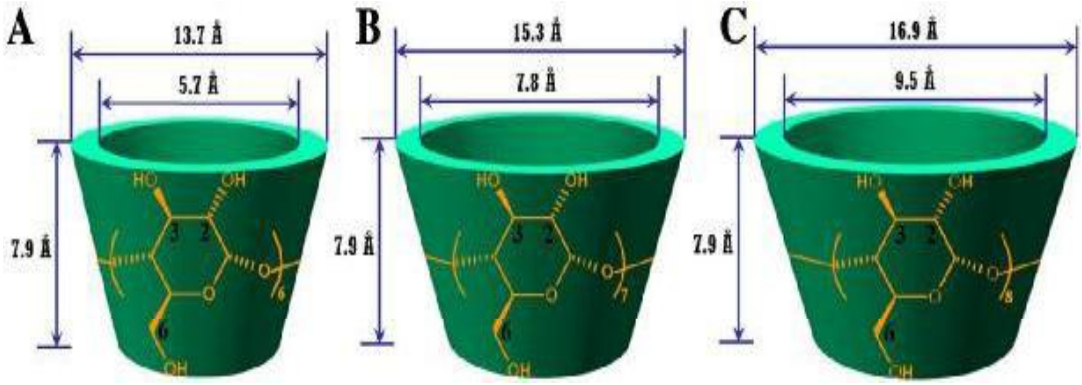


Figura 1: Estrutura molecular das ciclodextrinas. A: Alfa-CD, B: Beta-CD e C: Gamma-CD.
Fonte: J. ZHANG, P.X.MA, 2013.

.

Por razões estereoquímicas e tensão no anel, CD com menos de seis unidades de glicose não se formam e CD com mais de oito unidades de glicose não parecem apresentar grande interesse, posto que devido à sua conformação helicoidal são rapidamente degradadas (MULLER; BRAUNS, 1986). No entanto, existem estudos sobre as propriedades físico-químicas e a capacidade em formar complexos de inclusão da δ-ciclodextrina, o homólogo com nove unidades de glicose (SALTÃO; VEIGA, 2001). A Tabela 1 apresenta algumas propriedades fisico-químicas das principais ciclodextrinas.

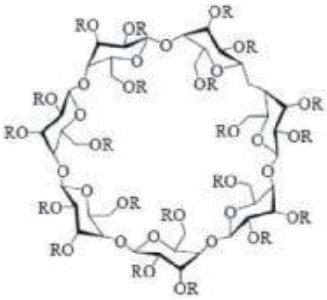
Tabela 1: Propriedades fisico-químicas das ciclodextrinas

Propriedades fisico-químicas	**α-CD**	**B-CD**	**γ-CD**	**δ-CD**
Nº unidades glicose	6	7	8	9
Massa molar	972	1135	1297	1459
Solubilidade em água (g/100 mL a 25 °C)	14,5	1,85	23,2	8,9
Diâmetro da cavidade (Å)	4,7-5,3	6,0-6,5	7,5-8,3	10,3-11,2
Volume da cavidade ($Å^3$)	174	262	427	-
Forma dos cristais	Lâminas hexagonais	Paralelogramas monoclínicos	prismas quadráticos	-
Pka	12,332	12,202	12,081	-
Temp. de decomposição (°C)	275	280	275	-
Tensão superficial (nM/m)	73	73	73	72

Fonte: SALTÃO; VEIGA, 2001.

A solubilidade aquosa da α, β e γ-ciclodextrina é menor do que as das dextrinas lineares, provavelmente devido à forte ligação das moléculas de ciclodextrina no estado cristalino. Em adição, as moléculas de β-ciclodextrina formam ligações intramoleculares de hidrogênio, o que diminui sua capacidade de formar ligações de hidrogênio com as moléculas de água que as rodeiam (DEL VALLE, 2004; LOFTSSON & DUCHÊNE, 2007).

Além das α, β e γ-ciclodextrinas, surgiram promissores derivados, Figura 2, com elevada capacidade de reconhecimento molecular e solubilidade aquosa, ampliando suas possibilidades de utilização.



Tipos de Ciclodextrinas	Radical (R)
β-ciclodextrina (7 unidades de glicose)	-H
Hidroxipropil-β-ciclodextrina	$-CH_2CHOHCH_3$
Sulfobutiléter-β-ciclodextrina	$-(CH_2)_4SO_3^-Na^+$
Metil-β-ciclodextrina (aleatória)	$-CH_3$
β-ciclodextrina ramificada	Grupo maltosil

Figura 2: Estruturas químicas da β-ciclodextrina e β-ciclodextrinas derivadas.
Fonte: DAS *et al.*, 2013.

Várias das propriedades físico-químicas das α, β e γ-ciclodextrinas podem ser moduladas com sua derivação molecular através da introdução de grupos químicos em substituição aos grupos hidroxílicos. O número de grupos funcionais substituíveis oferece ilimitadas combinações semissintéticas, permitindo sua modelagem a grupos particulares de moléculas. O grau de substituição de uma CD modificada indica o número total de grupos OH substituídos por unidade de açúcar. As CD derivadas podem-se dividir em hidrofílicas, hidrofóbicas, anfifílicas e derivados iônicos[5]:

- Dentre os derivados hidrofílicos, os mais estudados e de maior utilização farmacêutica são os oriundos da β-CD. Esta CD possui uma cavidade de diâmetro bastante apropriado para acomodar grupos aromáticos encontrados na maioria dos fármacos, embora, possua uma solubilidade aquosa bastante limitada. A formação intramolecular de ligações de

[5] Derivado iônico é um composto químico no qual existem íons ligados numa estrutura gradeada através de ligações iônicas. Portanto, numa ligação iônica, para que ocorra a atração eletrostática deve haver, ao menos, uma carga positiva e outra negativa (SOLOMONS; FRYHLE, 2011).

hidrogênio entre as hidroxilas secundárias da β-CD dificulta sua interação com as moléculas de água que as rodeiam, resultando em entalpias de hidratação pouco favoráveis. A síntese de derivados de β-CD pela substituição de OH secundárias por outros grupos funcionais, permitem potencializar a solubilidade aquosa destes derivados e ao mesmo tempo suplantar sua toxicidade por via parenteral. Entre os derivados β-CD prioritários pode-se citar os derivados metilados, em que se destacam a metil-β-CD randomizada (RMβCD) e os derivados hidroxipropílicos, em especial a hidroxi-propil-β-CD (HPβCD) (CUNHA-FILHO; SÁ BARRETO, 2008).

- A aplicação farmacêutica das CD hidrofóbicas, como derivados acetilados ou etilados, tem sido menos explorada. Alguns estudos revelam sua utilidade como matrizes de liberação controlada de fármacos com meia-vida biológica curta (CUNHA-FILHO; SÁ BARRETO, 2008).

- Ciclodextrinas anfifílicas são planejadas a partir da incorporação de substituintes alquilas hidrofóbicas e também pela introdução de grupos hidrofílicos como sulfonatos ou polietilenoglicol. A presença destes substituintes modifica a geometria destas CD conferindo-lhes um formato de “saia”. Estas CD formam estruturas supramoleculares como micelas, vesículas e nanopartículas, capazes de reassociação tanto com moléculas hidrofílicas como com hidrofóbicas, proporcionando uma liberação vetorizada de fármacos de diferentes características, como antimicrobianos, antimicóticos e quimioterápicos com melhorias em sua biodisponibilidade (CUNHA-FILHO; SÁ BARRETO, 2008).

- Entre os derivados iônicos, destaca-se a sulfo-butil-éter-β-CD (SBβCD). Este derivado aniônico possui grupos sulfonados que se encontram completamente ionizados no intervalo de pH do trato gastrointestinal. A utilização deste grupo de CD pode ser de especial interesse para fármacos ionizáveis, com melhorias na capacidade complexante comparado com derivados neutros, devido à interação com a cauda hidrofóbica dos substituintes. A Tabela 2 apresenta algumas propriedades fisico-químicas das principais ciclodextrinas derivadas (CUNHA-FILHO; SÁ BARRETO, 2008).

Tabela 2: Propriedades fisico-químicas das ciclodextrinas derivadas

Ciclodextrinas	Massa molar	Solubilidade em água (g/100ml) a 25°C
HPβCD	1400	>60,0
RMβCD	1312	>50,0
SBβCD	2163	>50,0
HPγCD	1576	>50,0

Fonte: LOFTSSON; DUCHENE, 2007 (adaptado pelo autor).

As CD apresentam, ainda, sabor adocicado. Portanto, quando esta for utilizada no processamento de alimentos, o seu poder adoçante não pode ser ignorado, pois uma solução de 2,5% de β-CD é tão doce quanto uma solução de 1,7% de sacarose (MATIOLI *et al.*, 2000).

4.1.1. **Processo de produção**

A enzima Ciclodextrina glicosiltransferase (CGTase) é a única enzima capaz de converter amido e substâncias relacionadas em ciclodextrinas (CD) através de uma reação de transglicosilação intramolecular (ciclização). Também catalisa reações de transglicosilação intermolecular, tais como acoplamento e desproporcionamento. Ela é uma enzima geralmente extracelular, com fraca atividade de hidrólise e produzida por vários tipos de micro-organismos, como *Thermoanaerobacterium, Klebsiella oxytoca e algumas espécies de Bacillus, como B. macerans, B. circulans, B. megaterium, B. firmus, B. stearothermophilus e B. lentus* (TONKOVA, 1998; BIWER *et al.*, 2002). Devido às reações secundárias, a conversão enzimática do amido em ciclodextrinas produz, em geral, uma mistura de dextrinas cíclicas e acíclicas (TSUCHIYAMA *et al.*, 1991).

A exemplo da conversão enzimática do amido pela CGTase de *Bacillus macerans* produz, em geral, em uma mistura de α-ciclodextrina (60%), β-ciclodextrina (20%), γ-ciclodextrina (20%), além de dextrinas lineares e ramificadas e pequenas quantidades de proteínas e de outras impurezas (LOFTSSON; DUCHÊNE, 2007).

É essencial a escolha do micro-orgnismo mais adequado para cada caso, já que a enzima utilizada influencia o tipo e proporção de ciclodextrinas produzidas. É ainda possível otimizar as condições de reação de modo a obter o máximo rendimento com o mínimo de

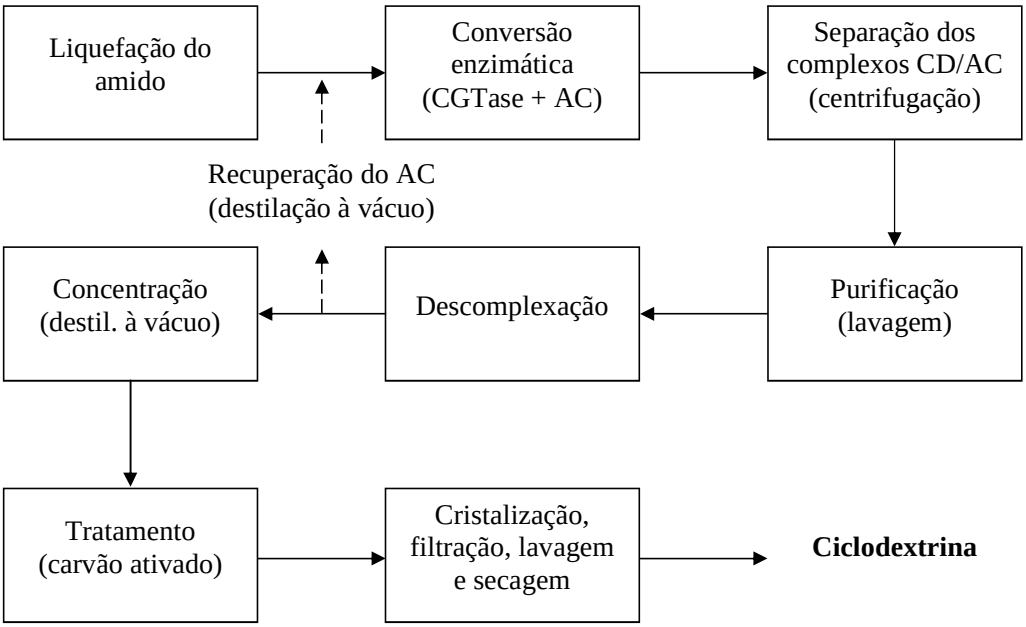
impurezas. As condições que podemos controlar são: temperatura, tipo e concentração de substrato, pH e tipo de enzima utilizada (ZHEKOVA; STANCHEV, 2011). Na industria é utilizado o amido da batata em vez do arroz ou milho, pois este possui uma maior proporção de amilopectina (70% a 75%), levando a um maior rendimento (BIWER *et al.*, 2002). O tempo é também essencial, visto que as enzimas têm também capacidade de hidrolisar as ciclodextrinas possivelmente através de reação com outros componentes de reação (CARVALHO, 2013). Estudos mostraram, por exemplo, que valores ótimos de pH para produção de β-CD e γ-CD pela enzima purificada de *B. firmus* cepa 7B foram diferentes. No caso da β-CD a máxima produção ocorreu em pH 8,0 e da γ-CD foi em pH 6,0. Este resultado é bastante interessante, possibilitando o direcionamento da produção de CD e facilitando as etapas de separação e purificação das mesmas (MORIWAKI *et al.*, 2009).

Em geral, há dois tipos diferentes de processos de produção de ciclodextrina: processo com solvente e processo sem solvente. O processo com solvente requer um solvente orgânico, principalmente tolueno, álcool etílico ou acetona, que atua como um agente de complexação e assim direciona seletivamente a reação da enzima para produzir um tipo particular de ciclodextrina de interesse. O processo sem solvente não requer agentes de complexação e produz uma mistura de ciclodextrinas (SAENGER *et al.*, 1980).

A produção industrial da β-CD pelo processo de conversão não controlado (sem agentes complexantes) com subsequente sacarificação das dextrinas lineares do amido não convertido pela enzima proporciona um rendimento de 18 a 24%. Este método é utilizado no Japão. Já na conversão controlada empregando 5% (v/v) de tolueno, como agente complexante, proporciona um rendimento de 33%. Este processo é utilizado na Hungria (MATlOLl *et al.*, 2000)

Em síntese, o processo de produção da ciclodextrina, pelo método com solvente, é apresentado na Figura 3. O primeiro passo é liquefazer o amido, onde uma solução de amido 20-30% (m/v) hidrolizado é tratado com α-amilase em meio ácido, desintegração mecânica e cozimento rápido, para torná-lo adequado para a sua incubação com CGTase a baixa temperatura. O segundo passo é realizar a conversão enzimática do amido em ciclodextrina, para isso, o amido liquefeito é tratada com CGTase em presença de um agente de complexação (AC), em geral, utilizado o tolueno ou o etanol ou a acetona, sob temperatura e pH controlados, direcionando, assim, a formação do complexo CD-AC para a produção da

CD de maior interesse. Em seguida, o complexo CD-AC é separado da solução de reação através de centrifugação. O complexo separado é então lavado, descomplexado e filtrado. O filtrado é destilado para recuperar o agente de complexação, que é posteriormente reutilizado no processo. E por fim, a solução do produto é concentrada sob destilação à vácuo, tratado com carvão ativado e, em seguida, a CD é cristalizada e filtrada. Os cristais de CD são lavados e secos (BIWER *et al.*, 2002; DAS *et al.*, 2013; LI el al., 2007; CARVALHO, 2013).



Legenda: agente de complexação (AC)

Figura 3: Processo com solvente para a produção e purificação de ciclodextrinas.
Fonte: DAS *et al.*, 2013; CARVALHO, 2013 apud SCHMID, 1996.

No processo sem solvente, mostrado na Figura 4, sem adição de agente complexante, a produção da CD inicia-se com a liquefação do amido e dois processos de conversão enzimática. A primeira etapa é idêntica ao processo com solvente, mas sem adição de agente de complexação; a segunda etapa é a sacarificação enzimática[6], para conversão do amido não convertido remanescente, por meio da adição da Glucoamilase e, por fim, processos de separação e purificação, como: tratamento por carvão ativado, concentração em pressão

[6] Sacarificação enzimática – é o processo de hidrólise no qual o amido é convertido em açúcares fermentáveis. Essa hidrólise pode ser feita por maltagem, por adição de enzimas ou pela ação de ácidos. A hidrólise enzimática ocorre pela catálise das enzimas. A α-amilase é a enzima que quebra o amido para produzir a dextrose, enquanto a maltose é produzida pela β-amilase. Junto com a enzima glucoamilase converte a maltose, dextrina e o amido restante em glicose, podendo chegar a 100% de rendimento. (AGEITEC, 2015)

reduzida, cristalização, separação por centrifugação, lavagem e secagem (DAS *et al.*, 2013; CARVALHO, 2013). As ciclodextrinas produzidas pelo processo sem solvente podem ser aplicadas em alimentos sem restrição, em contraste com ciclodextrinas produzidas em processos com solvente (BIWER *et al.*, 2002).

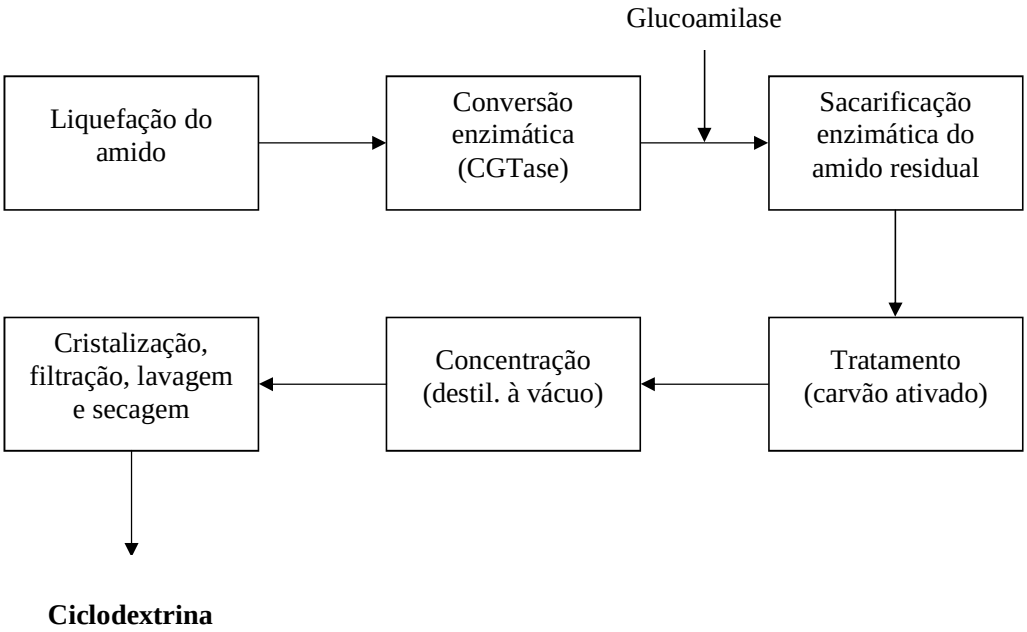


Figura 4: Processo sem solvente para a produção e purificação de ciclodextrinas.
Fonte: DAS *et al.*, 2013; CARVALHO, 2013 apud SCHMID, 1996.

4.1.2. A**valiações toxicológicas**

A estrutura química das ciclodextrinas, a massa molar e seu baixo coeficiente de partição octanol/água são características de compostos que não permeiam facilmente membranas biológicas (LIPINSKI *et al.*, 2001).

Estudos têm demonstrado que as ciclodextrinas, quando administrados por via oral, são praticamente atóxicas devido à falta de absorção a partir do trato gastrointestinal. No entanto, o lipófilo metilado β-ciclodextrinas, até certo ponto, pode ser absorvido e, consequentemente, apenas quantidades limitadas podem ser incluídas nas formulações orais, e não são adequadas para formulações parenterais. Pelas mesmas razões, a inclusão da α-

ciclodextrina em formulações parenterais é severamente limitada, embora já possam ser encontrados em uma formulação comercializada (IRIE; UEKAMA, 1997).

Estudos têm indicado a não toxicidade da γ-ciclodextrina, quando administradas por via intravenosa e praticamente nenhuma absorção (0,1%), após administração oral. Esta é, provavelmente, a ciclodextrina menos tóxica, dentre as três ciclodextrinas naturais (DEL VALLE, 2004).

Outros compostos derivados da ciclodextrinas, tais como 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina e sulfobutileter-β-ciclodextrina já estão sendo comercializados em formulações parenterais em concentrações relativamente elevadas (GOULD; SCOTT, 2005).

4.1.3. **Aplicações Industriais**

Até a década de 70, embora se soubesse da capacidade das CD para formarem complexos de inclusão, as iniciativas para aplicá-las industrialmente foram muito tímidas, basicamente por três motivos: eram disponíveis somente em quantidades pequenas a preços nada acessíveis; os estudos toxicológicos incompletos alertavam para uma toxicidade adversa e, o conhecimento alcançado sobre as CD não era ainda suficientemente amplo para se vislumbrar seu aproveitamento pela indústria. No entanto, a partir das décadas de 70 e 80, como consequência da intensa pesquisa realizada neste campo, alcançou-se êxito na produção de CD e seus derivados em escala industrial e ensaios confiáveis dirimiram dúvidas sobre a sua toxicidade, o que possibilitou a aplicação em diversos campos da indústria, tais como em produtos farmacêuticos, alimentícios, cosméticos, na área têxtil e em biotecnologia (SZEJTLI *et al.*, 1984).

4.1.3.1. Ciclodextrinas na indústria farmacêutica

Uma das propriedades mais importantes das CD é a sua capacidade de formar complexos de inclusão com uma grande variedade de moléculas hóspedes (compostos orgânicos ou inorgânicos, de natureza neutra ou iônica) em solução. Na indústria farmacêutica, as CD desempenham um importante papel no que diz respeito à tecnologia de liberação controlada de fármacos, que representa atualmente uma das fronteiras da ciência envolvendo diferentes aspectos multidisciplinares do conhecimento (SILVA, 2013).

As CD são utilizadas principalmente para melhorar a estabilidade e a biodisponibilidade do princípio ativo e as suas propriedades organolépticas como o sabor e o cheiro em formulações farmacêuticas e redução dos efeitos adversos do fármaco (DEL VALLE, 2004):

- Efeito da CD na biodisponibilidade

Cientistas farmacêuticos têm vindo a renovar seus interesses na técnica de complexação para aumentar a biodisponibilidade[7] de fármacos insolúveis através do aumento da solubilidade do fármaco, da taxa de dissolução e da permeabilidade do fármaco através da biomembrana. Isto resulta no aumento do efeito farmacológico, permitindo efetuar uma redução na dose do fármaco administrado. A HP-β-CD aumenta a permeação corneal por solubilização do pró-fármaco hidrofóbico de Ganciclovir e o entrega ao longo da camada de mucina na superfície da córnea (TIRUCHERAI; MITRA, 2003).

- Efeito da CD sobre a estabilidade do fármaco

Os complexos de inclusão também podem facilitar a manipulação de produtos voláteis. Isto pode levar a uma forma diferente do fármaco de administração, por exemplo, sob a forma de comprimidos. As ciclodextrinas são utilizadas para melhorar a estabilidade de substâncias para aumentar a resistência à hidrólise, oxidação, calor, luz e sais de metais. A inclusão de produtos irritantes em ciclodextrinas também pode proteger a mucosa gástrica por via oral, e reduzir os danos da pele por via dérmica.

- Efeito da CD em odores ou mascarar o sabor do fármaco

O gosto é um dos parâmetros mais importantes que regem a adesão do paciente a administração oral de fármacos amargos, especialmente para pacientes pediátricos. Com o pressuposto de que só molécula de fármaco livre é responsável pelo sabor amargo, a

[7] Biodisponibilidade – indica a velocidade e a extensão de absorção de um princípio ativo em uma forma de dosagem, a partir de sua curva concentração/tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina (BRASIL, 2014)

complexação em ciclodextrina é uma técnica útil para suprimir o sabor amargo do fármaco, como, por exemplo, o brometo de oxifenônio (AHUJA *et al.*, 2005).

- Efeito da CD em efeito adverso do fármaco

A maioria dos agentes farmacêuticos ativos não tem solubilidade suficiente em meio aquoso e os sistemas de formulação tradicional de fármacos insolúveis envolvem uma combinação de compostos orgânicos solventes, surfactantes, e as condições extremas de pH, os quais muitas vezes causam irritação ou outras reações adversas. Ciclodextrinas não são irritantes e oferecem vantagens distintas, tais como a estabilização de compostos ativos, a redução da volatilidade de moléculas do fármaco, e mascaramento de cheiros e sabores desagradáveis.

O primeiro produto farmacêutico contendo ciclodextrina, o Prostarmon E™ comprimidos sublinguais (prostaglandina E2/β-Ciclodextrina), foi comercializado no Japão em 1976 por Ono Pharmaceutical Co. Cerca de 12 anos depois, o piroxicam/β-Ciclodextrina em tabletes foi comercializado na Itália por Chiesi Farmaceutici e a primeira formulação contendo ciclodextrina a ser introduzida no mercado dos EUA foi Itraconazole/2-hydroxypropyl-β-ciclodextrina solução oral, que foi aprovada em 1997. Atualmente, cerca de 30 a 40 medicamentos diferentes são comercializados mundialmente na forma de complexos de ciclodextrina (Tabela 3). Em formulações farmacêuticas, as ciclodextrinas são geralmente utilizados como agentes de solubilização, mas, por vezes, como estabilizadores ou para reduzir a irritação local do fármaco (LOFTSSON; DUCHENE, 2007).

Tabela 3: Complexos fármaco - CD comerciais no mercado farmacêutico mundial

Fármaco / CD	Nome comercial	Indicação	Formulação	País
Dexametasona / β-CD	Glymesason	Analgésico	Creme dérmico	Japão
Iodine/ β-CD	Mena-Gargle	Antiséptico	Líquido tópico	Japão
Nicotina/ β-CD	Nicorette, Nicogum	Redução dos sintomas de abstinência	Comprimido sublingual, Goma de mascar	Suécia
Nimesulida/ β-CD	Mesulid, Nimedex	Anti-inflamatório	Sachê oral	Itália
Nitrogliceina/ β-CD	Nitropen	Dilatador coronário	Comprimido sublingual	Japão
Omeprazol/ β-CD	Omebeta	Antiulcerogênico	Comprimido	Alemanha
Cefalosporina/ β-CD	Meiact	Antibiótico	Comprimido	Japão
Difenildramina/ β-CD	Stada-Travel	Antiemético	Comprimido mastigável	Alemanha
Cetirizina/ β-CD	Cetirizin	Antialérgico	Comprimido mastigável	Alemanha
Dextrometorfano/ β-CD	Rynathisol	Antitussivo	Solução oral	França
Cloranfenicol/ RMβ-CD	Clorocil	Antibiótico	Colírio	Portugal
Ziprasidona/ SBβ-CD	Zeldox, Geodon	Antipsicótico	Solução parenteral	EUA
Voriconazol/ SBβ-CD	VFEND	Antimicótico	Solução parenteral	EUA
Mitomicina/ HPβ-CD	Mitozytrex, MitoExtra	Antineoplásico	Solução parenteral	Suíça
Cefotiam-hexatil/ α-CD	Pansporin T	Antibiótico	Comprimido	Alemanha
Diclofenaco sódico/ HPγ-CD	Voltaren	Anti-inflamatório e analgésico	Colírio	Suíça

Fonte: LOFTSSON; DUCHENE, 2007.

4.1.3.2. Ciclodextrinas na indústria de alimentos

As ciclodextrinas têm sido utilizadas em processos de alimentos, com uma variedade de objetivos: (i) proteger componentes alimentares lipofílicos que são sensíveis ao oxigênio e à luz ou ao calor, (ii) para estabilizar aromas, sabores, vitaminas, e os óleos essenciais contra a degradação, (iii) para suprimir sabores e odores desagradáveis, (iv) converter líquido ingrediente alimentar em pó sólido, (v) para solubilizar as vitaminas e pigmentos, (vi) para controlar a liberação de alguns ingredientes alimentares e para remover o componente indesejável, e (vii) para manter a qualidade dos alimentos durante o armazenamento por uma melhor tecnologia de embalagem (ASP *et al.*, 2006).

O interesse da utilização de ciclodextrinas no processamento de alimentos vem crescendo com o decorrer dos anos. Em 1998, a β-ciclodextrina passou a fazer parte da lista *Generally Recognized as Safe* (GRAS), o que acarretou o aumento nas pesquisas sobre suas aplicações em alimentos. Por serem aditivos multifuncionais, as ciclodextrinas podem ser aplicadas na indústria de alimentos como agente estabilizante. Como exemplo desta aplicação cita-se a encapsulação de compostos de cor do *ketchup* impedindo que ocorra oxidação durante o seu processamento que alcança 100°C. Outra aplicação da CD é em hidrolisados de caseína de leite, uma fonte de proteína prontamente digerível. Neste caso, a adição de β-CD à proteína hidrolisada elimina o residual amargo da mesma, não eliminando as propriedades nutricionais além de ampliar a aplicação industrial da proteína a outros alimentos (HERMES, 2010).

Quando β-CD é misturado com manteiga aquecida, β-CD forma complexos com o colesterol, mas não com os triglicérideos, e complexo β-CD é mais facilmente removido do que a manteiga. Deste modo, mais de 90 % do colesterol pode ser removido em único passo (SZEJTLI, 1997).

Ao longo da última década, as novas tecnologias de embalagem têm substituído as formas convencionais de embalagens de alimentos e bebidas. A utilização de ciclodextrina em materiais de embalagem reduz os contaminantes voláteis orgânicos residuais e melhora as suas propriedades de barreira. Agentes antimicrobianos complexados em CD incorporadas em materiais de embalagem de alimentos, efetivamente, reduzem a perda de aroma das substâncias e melhoraram a preservação microbiana durante o armazenamento. Portanto, os complexos de CD podem ser utilizados como agentes antisépticos ou de conservação (0,1% de iodo-β-CD inibe a decomposição durante 2 meses a 20°C em congelado de marisco ou em produtos de pasta de peixe) (DAS *et al*, 2013).

4.1.3.3. Ciclodextrinas na indústria cosméticos

Muitos componentes cosméticos são insolúveis em água, mas são capazes de formar complexos de inclusão com ciclodextrinas e os resultados são composições / complexos mais solúveis em comparação com os compostos puros. O Triclosan, por exemplo, que atua como um antiséptico tópico e desinfetante, é praticamente insolúvel em água, moderadamente solúvel em soluções alcalinas e bastante solúvel em solventes orgânicos. O complexo de

ciclodextrina de triclosan é solúvel em água e resulta em uma solução clara (BUSCHMANN; SCHOLLMEYER, 2002). As ciclodextrinas usadas em pastas de dentes à base de sílica aumentam a disponibilidade do Triclosan (DEL VALLE, 2004).

As ciclodextrinas são adequadas para produtos de tratamento da pele e cosméticos para maquiagem, que são mais duráveis na superfície da pele. A utilização de ciclodextrina pode evitar o crescimento de micro-organismos e melhorar a eficácia antimicrobiana dos pós de talco, bem como a maioria dos concentrados perfumados (óleo, citral, citronela e rosa). Os óleos essenciais aromáticos podem ser estabilizados por formação de um complexo com CD em preparações sólidas, tais como detergentes em pó, comprimidos perfumados que dissolvem facilmente na água do banho. Em pasta de dentes, a inclusão de uma fragrância em ciclodextrina é vantajosa não só para aumentar a estabilidade, mas também pode ser um bom indicador da duração da escovação. Compostos de fragrância podem ser estabilizados por ciclodextrina e revestida com óleos e incorporado em sabão (DAS *et al.*, 2013).

A maior parte das substâncias cosmeticamente ativas aplicadas na pele possuem algum grau de instabilidade em determinadas condições físicas e químicas, devido por exemplo à sua natureza antioxidante ou proteica, podendo, deste modo, perder eficácia ou mesmo formar compostos irritantes para a pele. A complexação com ciclodextrinas oferece um ambiente protetor à molécula, levando deste modo não só a uma diminuição da irritação da pele, como a um aumento da eficácia, pois uma maior porção da substância está disponível para atuar. Há exemplo, o Ácido Linoleico é um emoliente muito utilizado em formulações cosméticas, entretanto esta substância é sensível a agentes e condições oxidantes. A complexação em α-CD propicia um aumento da sua estabilidade (REGIERT, 2007). Estudos com a Tretinoina, que é um composto bastante útil no tratamento tópico de pele danificada pela radiação solar, pode provocar eritema, irritação e descamação da pele em tratamentos prolongados. Através da veiculação em ciclodextrinas (2-HP-β-CD), a Tretinoina demonstrou igual eficácia com uma diminuição drástica na irritação cutânea (MIURA *et al.*, 2012).

4.1.3.4. Ciclodextrinas na indústria química

As ciclodextrinas e seus derivados na indústria química são usados como catalisadores para melhorar a seletividade de reações, como inibidores da reação, bem como para a purificação e separação de produtos de escala industrial (HEDGES, 1998; BELIKOV *et al.*, 1986).

As CD tem sido extensivamente utilizadas como seletor quiral para a separação de enantiômeros e como aditivo para melhorar a separação de alguns compostos cíclicos. As ciclodextrinas são amplamente utilizadas na separação dos enantiómeros por meio *de* cromatografia líquida ou gasosa e em outras aplicações pode ser encontrada na análise espectroscópica. Em pesquisas de Ressonância Magnética Nuclear, as ciclodextrinas podem atuar como agentes de mudança quirais[8] e dicroísmo circular[9] como agentes seletivos alterando espectro (DEL VALLE, 2004).

4.1.3.5. Ciclodextrinas e suas aplicações na área Ambiental

As CD têm sido empregadas, com sucesso, como moléculas receptoras eficientes na remoção de poluentes, tais como hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPA) e mercúrio, lançados ao solo. Elas podem transferir continuamente os contaminantes insolúveis da superfície do solo para a fase aquosa pela formação de complexos solúveis em água. Na fase aquosa, os micro-organismos podem degradar os contaminantes de forma muito mais fácil e rápida, isso porque estas moléculas se tornam disponíveis para o sistema microbiano e ainda, em particular, pela capacidade que as CD possuem em reduzir a toxicidade da molécula inclusa (SZANISZLO *et al.*, 2005).

Estudos recentes utilizando a β-CD em água para o desenvolvimento de uma metodologia para a despoluição de solos em áreas industriais contaminados com HPA. Os

[8] Um objeto quiral ou assimétrico é um objeto que possui a propriedade de “lateralidade” (da palvra grega *cheir*, que significa mão). Um objeto quiral, como cada uma de nossas mãos, é um objeto que não pode ser sobreposto à sua imagem especular (espelho) (SOLOMONS; FRYHLE, 2011).

[9] Dicroísmo Circular é a medida da absorbância diferencial entre as duas rotações de luz circularmente polarizada por uma molécula assimétrica. Este fenômeno é rotineiramente utilizado no estudo da estrutura secundária de proteínas (FASMAN, G.D., 1996).

estudos mostraram que o uso de CD em água aumentou a capacidade de extração de HPA em cerca de 200 vezes em comparação com a água pura (VIGLIANTI *et al.*, 2006).

Um outro aspecto das aplicações das CD envolve seu uso no desenvolvimento de metodologias para a remoção do caráter tóxico de hidrocarbonetos clorados, como os compostos bifenílicos policlorados (PCBs). Nesta estratégia, as CD são usadas para aprisionar o poluente orgânico em água a fim de que ele possa ser degradado por um catalisador heterogêneo contendo Paládio (CASSEZ *et al.*, 2006). Em outro trabalho foi proposta uma metodologia para a remoção do mercúrio em água, baseada na inclusão de mercúrio em CD (CATHUM *et at.*, 2005).

4.1.4. **Depósito e concessão de patentes de ciclodextrina**

A primeira patente relacionada com ciclodextrina intitulada *Verfahren zur Herstellung von Einschlu βverbindungen physiologisch wirksamer organischer Verbindungen* foi emitida na Alemanha em 1953 (FREUDENBERG *et al.*, 1953). Esta patente descreve as propriedades básicas de α, β e γ-ciclodextrina, a sua precipitação em soluções aquosas e como a complexação aumenta a estabilidade química de compostos biologicamente ativos, aumenta a duração da atividade e melhora o seu sabor (CRAMER, 1987 *Apud* LOFTSSON; DUCHÊNE, 2007).

As patentes de ciclodextrinas estão enquadradas em quatro tipos de categorias diferentes: processo, composto, composição e/ou combinação e uso. No entanto, a categoria composição e/ou combinação, ou seja, combinações de fármaco específico/ciclodextrina representam mais de 1/3 de todas as patentes relacionadas com ciclodextrina. (LOFTSSON; DUCHÊNE, 2007).

4.2. ENCAPSULAÇÃO

Pode se dizer que o processo de encapsulação teve sua origem no modelo celular. Neste modelo, a membrana celular externa atua como um microrreservatório que envolve e protege o citoplasma e demais componentes celulares das agressividades do meio. Além disso, a membrana celular seleciona os nutrientes para o interior das células, controla a

condução nervosa, o transporte de energia e outras funções de sobrevivência da célula (KAWASHINA, 2001; YUAN *et al.*, 2003).

A encapsulação permite que o meterial de núcleo seja isolado do ambiente externo até que a liberação seja desejada (AZEREDO, 2005). As vantagens da encapsulação incluem a liberação controlada e/ou prolongada da substância nelas incorporadas, a redução de efeitos adversos associados à substância, a proteção de compostos da inativação antes de atingirem o local de ação, o aumento da penetração intracelular e o aumento da atividade farmacológica (SANTOS, FIALHO, 2007).

A substância encapsulada pode ser chamada de material de núcleo, agente ativo, material de preenchimento, fase interna ou fase de carga. A substância encapsulante pode ser chamada de revestimento, cobertura, membrana, casca, material de suporte, material de parede, fase externa ou matriz (ZUIDAM; NEDOVIC, 2009).

Muitos fármacos têm sido encapsulados por diferentes técnicas. A escolha do método mais adequado depende das características fisico-químicas do fármaco de interesse, da aplicação e do mecanismo de liberação desejado para a sua ação. A diferença básica entre os métodos existentes está no tipo de envolvimento ou aprisionamento do material ativo pelo agente encapsulante, visto que a combinação entre o material e o agente ativo pode ser de natureza física, química ou físico-química (OLIVEIRA, 2009; SUAVE *et al.*, 2006). Alguns métodos são citados a seguir:

- Métodos físicos: atomização (*spray drying, spray cooling*), pulverização em banho térmico, leito fluidizado, extrusão, co-cristalização e liofilização;
- Métodos químicos: inclusão molecular (ciclodextrinas) e polimerização interfacial;
- Métodos físico-químicos: coacervação, emulsificação seguida de evaporação do solvente, aprisionamento em lipossomas (SANTOS *et al.*, 2000).

Neste sentido, as ciclodextrinas tem se destacado nos processos de encapsulação molecular (inclusão molecular ou complexo de inclusão) devido à sua estrutura específica e a orientação dos seus grupos hidroxilas. Estas são capazes de encapsular moléculas hidrofóbicas no interior de sua cavidade e solubilizar em meio aquoso (VEKAMA, 2004). A capacidade de inclusão das ciclodextrinas permite a modulação da solubilidade e biodisponibilidade de fármacos, reduzir a sua volatilidade e reatividade química, mascarar

sabores e odores desagradáveis, estabilizar compostos sensíveis à degradação pela temperatura, hidrólise, oxidação e prevenir a interação entre fármacos ou entre o fármaco e outras substâncias (AZEREDO, 2005; JANSOOK *et al.*, 2010).

4.2.1. **Complexos de inclusão e não-inclusão**

A característica mais notável de ciclodextrinas, hospedeiro, é a sua capacidade de formar complexos de inclusão sólidos (complexos hospedeiro - hóspede) com uma variedade de compostos sólidos, líquidos e gasosos. A capacidade de uma ciclodextrina para formar um complexo de inclusão com uma molécula hóspede é função de dois fatores principais. O primeiro é estérico, que depende do tamanho relativo da ciclodextrina e da molécula hóspede ou da presença de certos grupos funcionais chaves na molécula hóspede, ou seja, se o hóspede tem o tamanho errado, não vai caber corretamente na cavidade da ciclodextrina. O segundo fator crítico é a interação termodinâmica entre os diferentes componentes do sistema (ciclodextrina, hóspede, solvente), ou seja, para um complexo se formar, deve haver forças favoráveis que conduzam o hóspede à ciclodextrina (DEL VALLE, 2004).

A altura da cavidade da ciclodextrina é a mesma para todos os três tipos, porém o número de unidades de glicose determina o diâmetro interno da cavidade e o seu volume. Baseado nestas dimensões, a α-ciclodextrina pode complexar moléculas de baixa massa molar ou compostos alifáticos ramificados, a β-ciclodextrina pode complexar aromáticos e heterocíclicos e a γ-ciclodextrina pode acomodar moléculas maiores tais como macrocíclicos e esteróides (DAS *et al.*, 2013).

Devido ao caráter hidrofóbico da cavidade interna das CD, estas possuem a capacidade de formar complexos reversíveis com moléculas ou parte destas, de tamanho adequado, que resulta do estabelecimento de um equilíbrio entre a molécula isolada e a complexada (LOFTSSON; BREWSTER, 1996).

A formação e dissociação do complexo são governadas por uma constante de afinidade ou de complexação (Kc) que depende da dimensão da cavidade da CD e da molécula a incorporar. Regra geral, quanto maior for a complementaridade química (tipo e força de ligações estabelecidas) e física (tamanho) entre as duas, maior será a constante de afinidade. No caso da formação de um complexo de inclusão simples F-CD 1:1, o valor de Kc

é determinado pela seguinte equação: Kc = [F.CD] / [F].[CD]. Sendo que [F] = S0 (solubilidade do fármaco no ponto de saturação) e a eficácia de complexação é determinada pela seguinte equação: Ec = Kc.S0 (LOFTSSON *et al.*, 2007).

A Figura 5 apresenta a formação de complexo de inclusão entre um fármaco “F” ou parte dele no interior da cavidade da CD. No entanto, este pode também complexar com uma parte externa da CD, formando, deste modo, um complexo de não-inclusão. Além disso, dependendo da conformação e tamanho de ambos os intervenientes, o fármaco a complexar pode interagir com uma ou duas CD para formar complexo 1:1 ou 1:2; ou a mesma CD pode interagir com uma ou duas moléculas do fármaco para formar complexo 1:1 ou 2:1 (CARVALHO, 2013).

Em soluções aquosas saturadas, as CD frequentemente formam misturas simultâneas de complexos de inclusão e não-inclusão. Isto poderia explicar porque o valor da constante de equilíbrio para a formação do complexo é, por vezes, dependente da concentração e porque o seu valor numérico é frequentemente dependente do método de aplicação (LOFTSSON; DUCHENE, 2007).

A exemplo, a α-CD forma em simultâneo complexos de inclusão e não-inclusão com ácidos dicarboxílicos (GABELICA *et al.* 2002), onde o objetivo é formar um complexo de inclusão cuja constante de dissociação (Kd) seja suficientemente baixa de modo a garantir a estabilidade do complexo, mas superior à concentração plasmática, de modo a garantir a sua dissociação e atuação (CARVALHO, 2013).

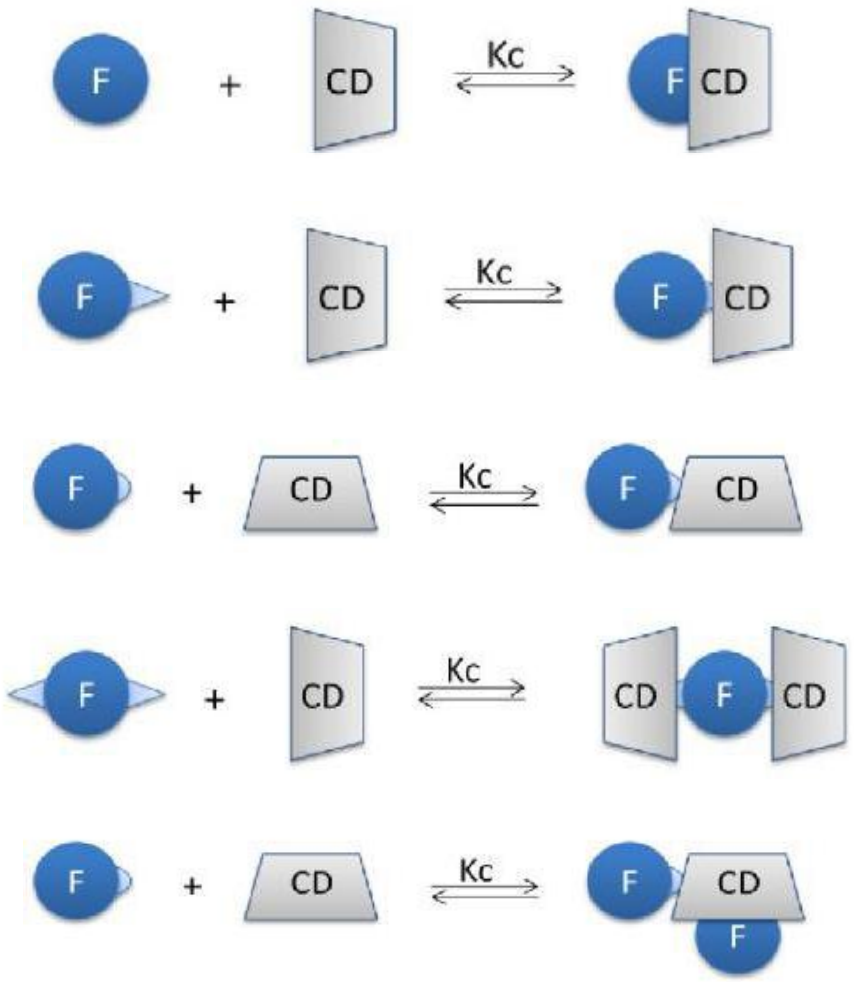
a)

b)

c)

d)

e)



Legenda: a) Formação de um complexo de inclusão de um fármaco com uma ciclodextrina 1:1; b) Formação de um complexo de inclusão de uma porção hidrófoba de um fármaco com uma ciclodextrina 1:1; c) Formação de um complexo de não-inclusão entre um fármaco e a parte externa de uma ciclodextrina 1:1; d) Formação de um complexo de inclusão de uma porção hidrófoba de um fármaco com uma ciclodextrina 1:2; e) Formação de um complexo de inclusão e um complexo de não-inclusão entre um fármaco e uma ciclodextrina 2:1.

Figura 5: Estruturas de formação de complexo de inclusão ou complexo de não-inclusão entre fármaco e CD.
Fonte: CARVALHO, 2013.

4.2.2. **Técnicas de complexação com ciclodextrinas**

Vários métodos podem ser utilizados para encapsulação de fármaco com ciclodextrinas (complexo de inclusão), entre os quais podem se destacar os seguintes (AZEREDO, 2005; NITALIKAR *et al.*, 2012; PATIL *et al.*, 2010):

- Mstura física / método de moagem - os complexos de inclusão podem ser preparadas por simples moagem / trituração do fármaco com a ciclodextrina em granulador de massa rápida, geralmente durante 30 minutos.

- Amassamento - pasta de ciclodextrina é preparada com uma pequena quantidade de água para a qual o fármaco é adicionado sem um solvente ou em uma pequena quantidade de etanol. Em seguida, o solvente é evaporado e o complexo, em pó é formado.

- Atomização - neste método, em primeiro lugar, uma solução monofásica de fármaco e ciclodextrina é preparada utilizando um solvente adequado. A solução é então agitada para atingir o equilíbrio e em seguida o solvente é removido por secagem por pulverização.

- Co-precipitação - a ciclodextrina é dissolvida em água e o hóspede é adicionado enquanto se agita a solução de ciclodextrina. A solução de ciclodextrina e hóspede deve ser arrefecida, sob agitação antes de aparecer um precipitado. O precipitado pode ser recolhido por decantação, centrifugação ou filtração e lavagens.

- Dispersão sólida - neste método, o fármaco e a ciclodextrina são dissolvidos em etanol e em água separadamente. Ambas as soluções são misturadas e agitadas para atingir o equilíbrio. A solução resultante é evaporada até a secura, de preferência sob vácuo.

- Liofilização - é um método baseado na desidratação por sublimação de um produto congelado. O sistema de solvente da solução é eliminado através do congelamento primário da solução e subsequente secagem da solução que contém o fármaco e ciclodextrina à pressão reduzida. Este método é apropriado para substâncias termolábeis.

- Fusão - os complexos podem ser preparadas por simples fusão do hóspede, misturada com ciclodextrina em pó fino. Em tais casos, deve haver um grande excesso de hóspede, e após esfriar, este excesso é removido por lavagem cuidadosa com um complexo fraco.

- Neutralização - o fármaco é dissolvido em soluções alcalinas, como hidróxido de sódio / hidróxido de amônio e misturado com uma solução aquosa de CD. A solução resultante é então neutralizada com agitação com solução de ácido clorídrico até atingir o ponto de

equivalência. Um precipitado é formado, correspondente à formação do complexo de inclusão. O precipitado é filtrado e seco.

4.3. PROPRIEDADE INDUSTRIAL

4.3.1. P**atentes de invenção**

O modelo atual de proteção da propriedade intelectual teve sua origem na Grã-Bretanha, no século XV, quando a Coroa inglesa começou a conceder subvenções de privilégios específicos para comerciantes e fabricantes. As cartas abertas marcadas com o Grande Selo Real eram chamadas Cartas Patentes e simbolizavam tais concessões (IPO-UK, 2013).

A mais antiga patente inglesa conhecida foi concedida por Henrique VI a John Flemish-Born de Utynam em 1449. Foram 20 anos de monopólio para o método de fabricação de vitrais que foram usados na confecção das janelas do *Eton College.* Em troca do monopólio, John assumiu o compromisso de ensinar a técnica, ainda desconhecida na ilha, aos artesãos ingleses (CHAVES *et al.*, 2007; IPO-UK, 2013).

Em 1474, foi promulgada a primeira Lei Veneziana sobre patentes que concedia uma licença de exploração exclusiva aos inventores e que já incluía como requisitos de patenteabilidade a novidade e a aplicação industrial; salvaguarda dos interesses do Estado (SILVA, 2008).

Na Inglaterra, em 1624, foi publicado o Estatuto dos Monopólios que incorporou a doutrina do interesse público ao sistema de patentes. Nos 200 anos após o Estatuto dos Monopólios, o sistema de patentes se desenvolveu através do trabalho de advogados e juízes em cortes, sem a regulamentação governamental (IPO-UK, 2013; SILVA, 2008).

Posteriormente, e com objetivo de maximizar seus lucros, os inventores reivindicaram também o controle sobre a distribuição e a comercialização de seus produtos, até então exercido pelos comerciantes, mediante a criação de um sistema de marcas. Com patentes para proteger a produção e marcas para defender a comercialização, o século XIX testemunhou o nascimento da Propriedade Industrial (CHAVES *et al.*, 2007; SILVA, 2008).

4.3.1.1. Patentes de invenção no Brasil

O Brasil é um país que esteve envolvido com a propriedade industrial desde a época em que ainda era uma colônia portuguesa. É possível afirmar que a segunda metade do Século XIX marca um dos períodos de maior transformação econômica do país. Em termos de propriedade industrial, a aproximação com as nações europeias fazia com que idéias de progresso fossem disseminadas na sociedade brasileira muito facilmente (CRUZ, 1883).

A propriedade industrial surgiu como tema no Brasil a partir da transferência da corte portuguesa para o Brasil em 1808, fugindo da eminente ameaça francesa. No ano seguinte, em 28 de janeiro de 1809, foi aprovado o Alvará Régio de 28 de abril de 1809, promulgado por D. João VI que não concedia patente às matérias primas para uso em fábricas, mas concedia favores a fabricantes e à indústria de navegação nacional que, entre outros dispositivos, apresentassem algo específico abordando a propriedade industrial para o incentivo ao desenvolvimento do país.

Com este alvará, o Brasil foi um dos primeiros países do mundo a estabelecer proteção aos direitos do inventor, sendo antecedido somente pela Inglaterra com o seu Estatuto dos Monopólios, de 1623; pelos Estados Unidos com a primeira lei americana de 1790, e pela França, com a Lei de Privilégio de Invenção, de 1791 (Alvará Régio, 1809).

Em 25 de março de 1824, dois anos após a Independência do país, o imperador Dom Pedro I promulga a primeira Constituição brasileira, que, no artigo 179, alínea 26, descreve:

"Os inventores terão a propriedade das suas descobertas, ou das suas produções. A Lei lhes assegurará um privilégio exclusivo temporário, ou lhes remunerará em ressarcimento da perda, que hajam de sofrer pela vulgarização" (BRASIL, 1824).

A lei de 1830 estabeleceu que os privilégios fossem concedidos por prazos variáveis, de cinco a vinte anos; o período de proteção dependendo do entendimento quanto à utilidade do invento. Em outubro de 1882, Dom Pedro II, através da Lei Nº 3.129 regula a concessão de patentes aos autores de invenção ou descoberta industrial, em que determina a propriedade e uso exclusivo ao autor (CHAVES *et al.*, 2007).

O Decreto nº 16.254 de 19 de Dezembro de 1923, estabeleceu a Diretoria Geral de Propriedade Industrial, para execução de serviços de patentes de invenção e de marcas de indústria e de comércio. O Decreto Nº 24.507 de 29 de Junho de 1934 aborda o tema da concorrência desleal (BRASIL, 1934).

O Decreto Lei Nº 7.903 de 27 de agosto de 1945 instituiu o Código da Propriedade Industrial (CPI) que possui definições em relação à propriedade industrial como privilégio de invenção, modelo de utilidade e desenho industrial, marcas de indústria e comércio, título de estabelecimento, insígnia e expressões de propaganda, apresentando também um título referente aos crimes em matéria de propriedade industrial (BRASIL, 1945).

4.3.2. **Tratados internacionais de patentes**

Vários tratados e acordos internacionais foram firmados no âmbito da Propriedade Industrial a partir do século XIX, sendo a Convenção de Paris (CUP), o Tratado de Cooperação de Patentes (PCT) e mais recentemente o Acordo sobre Aspectos de Direitos da Propriedade Intelectual relacionados ao Comércio (TRIPS) e a Classificação Internacional de Patentes (CIP) os mais importantes.

4.3.2.1. Convenção da União de Paris – CUP

A ausência de legislação patentária, face ao avanço da revolução industrial, impôs-se a necessidade de se formular regras mínimas a serem seguidas pelos diversos países interessados em proteger e fomentar o desenvolvimento tecnológico. Surgiu assim, a primeira Convenção Internacional relativa à Propriedade Industrial, denominada Convenção da União de Paris (CUP). Estabelecida originalmente em 1883 e que teve a sua última revisão na Ata de Estocolmo em 1967. Foram 14 os primeiros países fundadores, estando o Brasil entre eles. Atualmente a CUP possui 173 países Membros (ABRANTES, 2011).

A CUP sempre manteve o respeito à autonomia dos países signatários de decidir sobre o regime de proteção que melhor atendesse aos seus interesses sociais, tecnológicos e econômicos (CHAVES *et al.*, 2007; SILVA, 2008).

A CUP foi a primeira tentativa de uma harmonização internacional dos diferentes sistemas jurídicos nacionais relativos à propriedade industrial. Surge o vínculo entre uma nova classe de bens material e ao autor da patente, assimilado ao direito de propriedade (INPI, 2013).

A Convenção de Paris foi elaborada de modo a permitir razoável grau de flexibilidade às legislações nacionais, desde que respeitados alguns princípios fundamentais. Tais princípios são de observância obrigatória pelos países signatários. Cria-se um "território da União", constituído pelos países contratantes, onde se aplicam os princípios gerais de proteção aos Direitos de Propriedade Industrial. A CUP opera o Sistema Internacional de Propriedade Industrial através de quatro aspectos: (INPI, 2013).

- Tratamento nacional - Esse princípio, previsto no Art. 2º da Convenção de Paris, estabelece que os nacionais de cada um dos países membros tenham, em todos os outros países membros da União, a mesma proteção, vantagens e direitos concedidos pela legislação do país a seus nacionais, sem que nenhuma condição de domicílio ou de estabelecimento seja exigida. Assim, os domiciliados ou os que possuem estabelecimentos industriais ou comerciais efetivos no território de um dos países membros da Convenção (art. 3º) são equiparados aos nacionais do país onde foi requerida a patente ou o desenho industrial.

- Prioridade unionista - Esse princípio, estabelecido em seu Art. 4º, dispõe que o primeiro pedido de patente ou desenho industrial depositado em um dos países membros serve de base para depósitos subseqüentes relacionados à mesma matéria, efetuados pelo mesmo depositante ou seus sucessores legais. Tem-se o Direito de Prioridade. Os prazos para exercer tal direito são: 12 (doze) meses para invenção e modelo de utilidade e 6 (seis) meses para desenho industrial.

- Interdependência dos direitos - Esse princípio expresso no Art. 4º da Convenção de Paris, consentâneo com o Princípio da Territorialidade, estatui serem, as patentes concedidas (ou pedidos depositados) em quaisquer dos países membros da Convenção, independentes das patentes concedidas (ou dos pedidos depositados) correspondentes, em qualquer outro País signatário ou não da Convenção. Tal

dispositivo tem caráter absoluto. A independência está relacionada às causas de nulidade e de caducidade, como também do ponto de vista da vigência.

- Territorialidade - Esse princípio estabelece que a proteção conferida pelo estado através da patente ou do registro do desenho industrial tem validade somente nos limites territoriais do país que a concede.

4.3.2.2. Tratado de Cooperação em matéria de patentes - PCT

O PCT foi firmado em Washington em 1970 e regulamentado pelo Decreto nº 81742 de 31/05/78. Este tem como objetivo desenvolver o sistema de patentes e de transferência de tecnologia entre os países industrializados e os em desenvolvimento (ABRANTES, 2011).

O PCT é um tratado multilateral que permite requerer a proteção patentária de uma invenção, simultaneamente, num grande número de países, por intermédio do depósito de um único Pedido Internacional de patente. Este Tratado é administrado pela Organização Mundial da Propriedade Intelectual (OMPI) e conta com 146 países signatários (até setembro de 2012), entre eles o Brasil. O seu principal objetivo é simplificar e tornar mais econômica a proteção das invenções quando a mesma for pedida em vários países. Um pedido PCT pode ser apresentado por qualquer pessoa que tenha nacionalidade, ou seja, residente em um Estado membro do Tratado. O depósito internacional, se já houver um primeiro depósito nacional no país de origem, deve ser realizado, num prazo de até 12 meses, depositar um pedido internacional via PCT no INPI (Oficina Receptora), reivindicando o depósito nacional como prioridade. A partir daí, o requerente tem um prazo de até 30 meses contados a partir desta prioridade, para entrar nas fases nacionais dos países escolhidos. Há Também a possibilidade de se fazer um depósito internacional inicial e num prazo também de 30 meses entrarem com as fases nacionais, países escolhidos, inclusive o Brasil (INPI, 2013).

A publicação internacional, para os pedidos PCT, é feita pela OMPI aos 18 meses contados da data da prioridade (primeiro depósito). O requerente, nos depósitos PCT, também pode solicitar um Exame Preliminar Internacional (opcional). As Autoridades de Exame Preliminar são as mesmas da Busca Internacional. A fase nacional de um processo PCT para os pedidos internacionais nos quais o depositante escolhe o Brasil como Estado Designado, o mesmo deverá apresentar no prazo de até 30 meses contados da data de prioridade, na

recepção do INPI, nas representações do Instituto nos demais Estados ou via postal, o texto do pedido conforme depositado originalmente no idioma português, com relatório descritivo, reivindicações, desenhos (se houver) e resumo, adaptado a norma vigente; formulário próprio com os dados do pedido; instrumento de procuração e recolhimento da retribuição devida (cód. 200 – tabela de retribuição do INPI). A notificação da entrada na fase nacional ocorrerá na RPI (Revista da Propriedade Industrial), após exame de admissibilidade, conforme normas vigentes. O requerimento do exame técnico do pedido deverá ser formulado em até 36 meses da data do depósito internacional (INPI, 2013). A Figura 6 mostra as principais etapas processuais da tramitação de um pedido PCT.

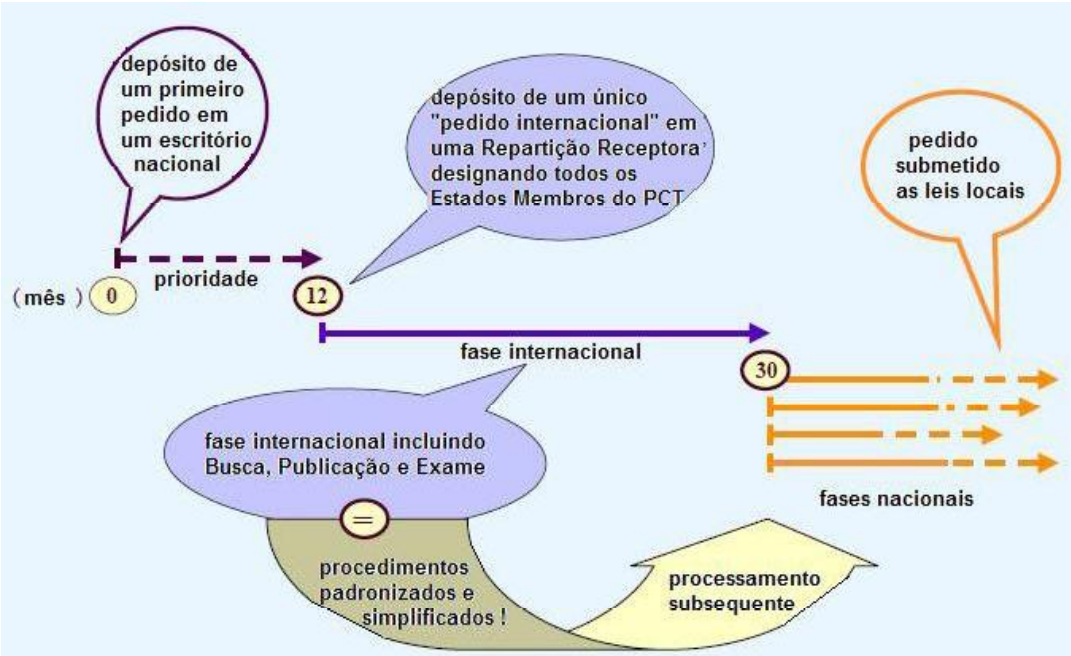


Figura 6: Esquema de processo de um pedido PCT.
Fonte: OLIVEIRA, 2010.

4.3.2.3. Tratado de TRIPs

O acordo trata dos direitos de autor e conexos, marcas, indicações geográficas, desenhos industriais, patentes, topografias de circuitos integrados, proteção do segredo de negócio e controle da concorrência desleal. Este tratado estabelece princípios básicos, quanto à existência, abrangência e exercício dos direitos de propriedade intelectual.

Em 15 de dezembro de 1994, durante a Ata Final da Rodada Uruguai de Negociações Comerciais Multilaterais do *General Agreement on Trade and Tariffs* (GATT), foi estabelecido o Acordo sobre Aspectos de Direitos da Propriedade Intelectual relacionados ao Comércio (TRIPs), que entrou em vigor a partir de 10 de janeiro de 1995, composto por uma posição comum descrita em uma pauta de compromissos expressos por padrões mínimos de proteção à propriedade intelectual, a serem incorporados nas legislações nacionais de cada país, assumidos na forma *single undertaking*, o que significa que o acordo somente pode ser aceito por completo (BARBOSA, 2003; FORERO-PINEDA, 2006; SILVA, 2008).

O art. 27 de TRIPS determina que os Estados Membros concedam patentes para todas as invenções, tanto de produto quanto de processo, e em todos os setores tecnológicos; que cumpram os requisitos básicos de novidade, atividade inventiva e aplicação industrial.

TRIPS é o acordo internacional que propõe determinar padrões mínimos para a proteção da propriedade intelectual nas relações comerciais entre os países.

No que se refere a patentes, o acordo estabelece a obrigatoriedade de conceder proteção às invenções, em todas as áreas tecnológicas que preencham os requisitos de patenteabilidade, bem como, a não discriminação dos direitos conferidos pela patente em razão do lugar da invenção, do campo tecnológico e de serem os produtos importados ou localmente fabricados (DUPIM, 2005)

4.3.2.4. Classificação Internacional de Patentes – CIP

A Classificação Internacional de Patentes (CIP), criado pelo Acordo de Estrasburgo de 1971, prevê um sistema hierárquico de linguagem símbolos independentes para a classificação de patentes e modelos de utilidade de acordo com as diferentes áreas de tecnologia a que pertencem. A CIP divide as tecnologias em oito seções com aproximadamente 70.000 subdivisões. Cada subdivisão tem um símbolo composto de algarismos arábicos e letras do alfabeto latino. A classificação é indispensável para a recuperação de documentos de patentes na busca de "arte prévia". Tal recuperação é necessário para emissão de patente, autoridades, inventores potenciais, unidades de investigação e desenvolvimento, e outros preocupados com a aplicação ou desenvolvimento de tecnologia (WIPO, 2013).

A utilização da Classificação Internacional de Patentes é um modo eficiente para recuperar informação técnica pertinente, uma vez que a experiência mostra que a busca somente com palavras do tipo: títulos, resumos e texto completo, em muitos casos levam às respostas inadequadas (SILVA, 2008).

A Classificação Internacional é revisada periodicamente, a cada 5 anos, a fim de se melhorar o sistema levando-se em conta a evolução técnica. A versão atual da Classificação Internacional de Patentes (2013.1), em português, está disponível no endereço eletrônico do INPI (INPI, 2013).

Para maior compreensão, a classificação Internacional C08B-037/16 foi dividida em Seções, Classes, Subclasses, Grupos e Subgrupos.

Cada Seção é designada por letras maiúsculas de A até H. As oito Seções são intituladas: A- Necessidades Humanas; B- Operações de Processamento; Transporte; C- Química e Metalurgia; D- Têxteis e Papel; E- Construções Fixas; F- Engenharia Mecânica; Iluminação; Aquecimento; Armas; Explosão; G- Física e H- Eletricidade. O título da Seção fornece uma indicação da área de conhecimento. Portanto, a Seção “C” tem como título “química; metalurgia”. A Seção é subdividida em Classes.

Cada Classe consiste da letra pertinente à Seção seguida de um número de dois algarismos. O titulo da Classe fornece uma indicação do conteúdo da mesma. Assim sendo a Classe “C08” tem como título "compostos macromoleculares orgânicos; sua preparação ou seu processamento químico; composições baseadas nos mesmos". Cada Classe compreende uma ou mais Subclasses.

A Subclasse consiste da Classe acompanhado por uma letra maiúscula. O título da Subclasse indica tão precisamente quanto possível o conteúdo da mesma, portanto, a subclasse “C08B” tem como título "polissacarídeos; seus derivados (polissacarídeos contendo menos que seis radicais sacarídeos ligados entre si por ligações glicosídicas; processos fermentativos ou enzimáticos; industria do açúcar; produção de celulose)". Cada Subclasse está dividida em subdivisões denominadas de grupos os quais ou são grupos principais ou subgrupos.

O grupo principal consiste da subclasse seguida de um número de até três algarismos, uma barra oblíqua e o número 00. O título do grupo principal indica tão precisamente quanto possível o conteúdo do mesmo, portanto, o grupo “C08B-037/00” tem como titulo "Preparação de polissacarídeos; seus derivados".

O subgrupo consiste no símbolo da subclasse seguido de um número de um a três algarismos do grupo principal, da barra oblíqua e um número com no mínimo dois algarismos que não 00. O título do subgrupo indica tão precisamente quanto possível o conteúdo do mesmo, portanto, o subgrupo “C08B-037/16” refere-se a “Ciclodextrina; Seus derivados”.

4.3.3. **Dispositivos legais em Propriedade Industrial no Brasil**

O direito ao privilégio temporário para a utilização de uma determinada tecnologia é garantido ao inventor pela Constituição Federal do Brasil (Art. 5°, XXIX).

> Art. 5º - Todos são iguais perante a lei, sem distinção de qualquer natureza, garantindo-se aos brasileiros e aos estrangeiros residentes no País a inviolabilidade do direito à vida, à liberdade, à igualdade, à segurança e à propriedade, nos termos seguintes:
>
> *XXIX - a lei assegurará aos autores de inventos industriais privilégio temporário para a sua utilização, bem como proteção às criações industriais, à propriedade das marcas, aos nomes de empresas e a outros signos distintivos, tendo em vista o interesse social e o desenvolvimento tecnológico e econômico do País.*

A Lei N° 9.279 de 14 de maio de 1996 regula os direitos e obrigações relativos à propriedade industrial (Art. 1°). A proteção dos direitos relativos à propriedade industrial, considerado o seu interesse social e o desenvolvimento tecnológico e econômico do País, efetua-se mediante à concessão de patentes de invenção e de modelo de utilidade; concessão de registro de desenho industrial; concessão de registro de marca; repressão às falsas indicações geográficas; e repressão à concorrência desleal (BRASIL, 1996; Art. 2°).

De acordo com a Lei 9.279/96, que estabelece a Lei da Propriedade Industrial (LPI), é patenteável a invenção que atenda aos requisitos de novidade, atividade inventiva e aplicação industrial.

Pelo artigo 10 LPI, não se considera invenção nem modelo de utilidade:

I) Descobertas, teorias científicas e métodos matemáticos;

II) Concepções puramente abstratas;

III) Esquemas, planos, princípios ou métodos comerciais, contábeis, financeiros, educativos, publicitários, de sorteio e de fiscalização;

IV) As obras literárias, arquitetônicas, artísticas e científicas ou qualquer criação estética;

V) Programas de computador em si;

VI) Apresentação de informações;

VII) Regras de jogo;

VIII) Técnicas e métodos operatórios e cirúrgicos, bem como métodos terapêuticos ou de diagnóstico, para aplicação no corpo humano ou animal;

IX) O todo ou parte de seres vivos naturais e materiais biológicos encontrados na natureza.

Das Invenções e dos Modelos de Utilidade, não são patenteáveis (BRASIL, 1996; Art. 18 da LPI):

I) O que for contrário à moral, aos bons costumes e à segurança, e à ordem e à saúde pública;
II) As substâncias, matérias, misturas, elementos ou produtos de qualquer espécie, bem como a modificação de suas propriedades fisico-químicas e os respectivos processos de obtenção ou modificação, quando resultantes de transformação do núcleo atômico; e
III) O todo ou parte dos seres vivos, exceto os micro-organismos transgênicos que atendam aos três requisitos de patenteabilidade – novidade, atividade inventiva e aplicação industrial – previstos no art. 8º e que não sejam mera descoberta.

O Brasil, que não concedia patentes de produtos e processos químicos e farmacêuticos (desde 1971), passou a reconhecer patentes para o setor farmacêutico a partir de 1997 com a Lei 9.279/1996 (FORERO-PINEDA, 2006; CHAVES *et al.*, 2007; SILVA, 2008).

É notório que, a partir de TRIPS, verifica-se um interesse entre os países desenvolvidos para que o mercado de propriedade industrial tenha regras mínimas e eficazes de alcance global, com a padronização de certas disposições das leis de marcas e patentes, de forma a obter gradativamente uma só proteção em todo o mundo para o mesmo bem móvel. E este interesse se transformou em pressão unilateral, em especial dos Estados Unidos, pela mudança da legislação em países menos industrializados (BARBOSA, 1994).

4.3.4. **Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI)**

O Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), autarquia Federal, vinculada ao então Ministério da Indústria e do Comércio, que tem por finalidade principal executar, no âmbito nacional, as normas que regulam a propriedade industrial tendo em vista a sua função social, econômica, jurídica e técnica. O INPI tem como objetivo promover o desenvolvimento econômico do Brasil, executando medidas capazes de acelerar e regular a transferência de tecnologia e de estabelecer melhores condições de negociação e utilização de patentes, cabendo ainda se pronunciar quanto à conveniência da assinatura, ratificação ou denúncia de convenções, tratados, convênio e acordos sobre propriedade industrial (BRASIL, 1970).

Entre os serviços do INPI, estão os registros de marcas, desenhos industriais, indicações geográficas, programas de computador e topografias de circuitos, as concessões de patentes e as averbações de contratos de franquia e das distintas modalidades de transferência de tecnologia. Na economia do conhecimento, estes direitos se transformam em diferenciais competitivos, estimulando o surgimento constante de novas identidades e soluções técnicas (INPI, 2013; Art. 2º da Lei 9279/96).

4.3.5. **Patentes**

Patente é um título de propriedade temporária sobre uma invenção ou modelo de utilidade, outorgado pelo Estado aos inventores ou autores ou outras pessoas físicas ou jurídicas detentoras de direitos sobre a criação (INPI, 2013).

A invenção descrita em uma patente torna o conhecimento da tecnologia acessível a todos. Entretanto, enquanto não expirar o prazo de vigência da patente, 20 anos, o titular tem o direito de excluir terceiros, sem sua prévia autorização, de atos relativos à matéria protegida, tais como fabricação, comercialização, importação, uso e venda, dentre outros. Por sua vez, como requisito para concessão de uma patente, o Estado exige a descrição detalhada do conteúdo técnico da matéria protegida de forma que um técnico no assunto, isto é, com formação média na área, seja capaz de reproduzir a invenção (OLIVEIRA, 2010; LEI 9279/96; INPI, 2013).

De acordo com Abrantes (2011), o pedido de patente confere ao inventor uma expectativa de direito e somente após a concessão da carta-patente este poderá exercer plenamente seus direitos.

De acordo com Lei 9279/96 em seu artigo Art. 42, a patente confere ao seu titular o direito de impedir terceiro, sem o seu consentimento, de produzir, usar, colocar à venda, vender ou importar com estes propósitos:

I - Produto objeto de patente;

II - Processo ou produto obtido diretamente por processo patenteado.

§ 1º Ao titular da patente é assegurado ainda o direito de impedir que terceiros contribuam para que outros pratiquem os atos referidos neste artigo.

§ 2º Ocorrerá violação de direito da patente de processo, a que se refere o inciso II, quando o possuidor ou proprietário não comprovar, mediante determinação judicial específica, que o seu produto foi obtido por processo de fabricação diverso daquele protegido pela patente.

A natureza do pedido de patente, denominada pelo tipo de solicitação prevista na Lei 9.279/96 da Propriedade Industrial (LPI) pode ser: Patente de Invenção (PI), Patente de Modelo de Utilidade (MU) ou Certificado de Adição de Invenção (CA).

4.3.5.1. Patente de Invenção (PI)

Produtos ou processos que atendam aos requisitos de atividade inventiva, novidade e aplicação industrial. No Brasil, a proteção conferida a PI é de 20 anos a partir da data do depósito.

Pela Lei 9279/96 uma invenção é considerada nova quando não está compreendida no estado da técnica, que é tudo aquilo tornado acessível ao público antes da data de depósito do pedido; é dotada de atividade inventiva sempre que, para um técnico no assunto, não decorra de maneira evidente ou óbvia do estado da técnica; e é considerada suscetível de aplicação industrial quando pode ser utilizada em qualquer tipo de indústria.

4.3.5.2. Patente de Modelo de Utilidade (MU)

O artigo Art. 9 da Lei 9279/96 define Modelo de Utilidade como sendo o objeto de uso prático, ou parte deste, suscetível de aplicação industrial, que apresente nova forma ou disposição, envolvendo ato inventivo, que resulte em melhoria funcional no seu uso ou em sua fabricação. No Brasil, a proteção conferida a MU é de 15 anos a partir da data do depósito.

4.3.5.3. Certificado de Adição de Invenção (CA)

O artigo 76 da LPI (1996) estabelece que o depositante do pedido ou titular de patente de invenção poderá requerer, mediante pagamento de retribuição específica, certificado de adição de Invenção para proteger aperfeiçoamento ou desenvolvimento introduzido no objeto da invenção, mesmo que destituído de atividade inventiva, desde que a matéria se inclua no mesmo conceito inventivo. O certificado será acessório à patente e com mesma data final de vigência desta.

O CA por se tratar de acessório da PI, visa proteger pequenos incrementos no pedido de patente de invenção, portanto faz parte do mesmo conceito inventivo do pedido principal como se fosse um acréscimo consentido por lei, não definindo, portanto, um novo invento (DUPIM, 2005).

4.3.6. **O Documento de patente, sua estrutura e conteúdo.**

Um documento de patente possui informação bibliográfica e técnica. A bibliográfica é apresentada na primeira página do documento e inclui as datas de depósito do pedido e de sua publicação, nome dos inventores, do titular da patente e de seu representante legal assim como identificação do país de procedência do documento, dados da prioridade unionista; símbolos indicativos de um sistema próprio de indexação que é a Classificação Internacional de Patentes (CIP), título da invenção, seu resumo e um desenho ilustrativo. A folha de rosto do documento de patente também contém informações relevantes sobre dados que subsidiaram a análise do documento tais como número de processos de documentos de patentes e as suas correspondentes datas de depósitos (anteriores ao documento analisado), que foram relevantes na busca de anterioridades (SILVA *et al.*, 2011). O Adendo 1 apresenta a folha de rosto e a descrição das partes de um documento de patente.

4.3.6.1. Relatório descritivo

Em linhas gerais, o relatório descritivo deve apresentar a matéria do objeto do pedido de patente e o campo tecnológico ao qual pertence, para facilitar a compreensão e identificação do problema. Após esta breve descrição da matéria pleiteada, o relatório descritivo deve apresentar o estado da técnica correspondente ao problema tecnológico que o objeto de patente se propõe solucionar. Exposto o estado da técnica com suas restrições ou limitações para a resolução do problema, deve se apontar a contribuição do pedido de patente, ou seja, sua finalidade, apresentando os meios necessários para a efetiva resolução do problema de ordem técnica. Deve ser ressaltado o feito técnico novo, o qual destacará a novidade e o esforço decorrente da inventividade humana no processo da invenção (SILVA *et al.*, 2011).

O relatório descritivo deve ser claro e objetivo. Esse relatório deve descrever suficientemente a matéria para a qual se deseja obter a patente, de modo a permitir que um técnico no assunto possa reproduzi-la. A insuficiência descritiva é motivo para anulação da patente concedida ou, caso esta ainda esteja em exame, é motivo para sua não concessão. Os pedidos analisados e não concedidos são considerados objetos de domínio público. A LPI em

seu artigo 24 determina que, quando possível, seja indicada e descrita a melhor forma de executar a invenção.

4.3.6.2. Desenho

Embora os desenhos não sejam obrigatórios, em certos casos eles são essenciais para a compreensão da invenção, devendo preferencialmente constar na documentação do pedido de patente. Os desenhos devem elucidar as informações contidas no relatório descritivo e devem, portanto, ser indicadas e referenciadas ao longo da leitura desse relatório, à medida que seja necessário o apoio de uma representação gráfica. A representação gráfica facilita a melhor compreensão da matéria para o examinador de patente, como também facilita a reprodutibilidade da invenção para um técnico no assunto (SILVA *et al.*, 2011).

4.3.6.3. Quadro Reivindicatório

O quadro reivindicatório deverá definir claramente o escopo da proteção do pedido de patente. As reivindicações devem ser descritas de forma clara e precisa (LPI 9279/96, art. 25), devendo estar fundamentadas no relatório descritivo. O quadro reivindicatório é que delimita o escopo da proteção concedida pela patente (SILVA *et al.*, 2011).

4.3.6.4. Resumo

O resumo deve apresentar as informações, de maneira clara e sucintamente, com o escopo da matéria para a qual é solicitada a proteção, podendo inclusive conter um referencial que remeta ao desenho ilustrativo correspondente. As informações contidas no resumo devem ser suficientes para uma pré-seleção dos documentos selecionados em uma busca para subsidiar a pesquisa de informação tecnológica (SILVA *et al.*, 2011).

4.4. BANCO DE DADOS

O presente trabalho incluiu o estudo de banco de dados não patentários e banco de dados patentários de acesso gratuitos.

4.4.1. **Banco de dados não patentário**

A base de conhecimento *Web of Science* (THOMSON-REUTERS, 2013) foi escolhida para fazer o levantamento das publicações científicas por ser bem representativa na área de pesquisa, permitindo acesso a artigos dos principais periódicos. Além disto, os conceitos de buscas, formas de ordenar, refinar resultados e exportar os resultados são bastante simples.

4.4.1.1. *Web of Science*

Esta base de conhecimento pode ser acessada através do Portal Capes, disponível no endereço eletrônico: http://www.periodicos.capes.gov.br, realizando uma busca pelo respectivo nome no campo Buscar base. No entanto, a base de dados pode ser acessada de qualquer local, desde que seja realizado um cadastro prévio utilizando um e-mail institucional (@ufrj.br ou outro autorizado). O cadastro permite o acesso completo às buscas, ferramentas e resultados das pesquisas na base de conhecimento, porém não permite o acesso à maioria dos textos completos, já que para acessá-los há um redirecionamento para o site da editora que publicou o documento. Em geral esse acesso só é permitido gratuitamente a partir de endereços IP autorizados.

A título de ilustração, pode ser realizada uma busca combinando palavras-chave relacionadas com o termo cyclodextrins, operadores booleanos[10] e recursos de truncagem no campo *Topic* (estratégia de busca semelhante: Título, Resumo e palavras-chave). A busca pode incluir o período desejado, as áreas de conhecimento e todos os códigos internacionais de patentes. Também é possível adicionar mais campos na busca, com termos distintos em cada campo selecionado, ou ainda utilizar operadores booleanos como *AND* ou *OR* ou ainda *AND NOT* para obter melhores resultados, de acordo com a necessidade. A página inicial de busca pode ser vista na Figura 7.

[10] Operadores Booleanos são palavras que informam ao sistema de busca como combinar os termos de sua pesquisa. São eles: AND, OR e NOT e significam, respectivamente, E, OU e NÃO e devem sempre serem digitados em letras maiúsculas para diferenciá-los dos termos pesquisados. Eles podem ser usados entre qualquer termo que está sendo pesquisado (THOMSON-REUTERS, 2013).

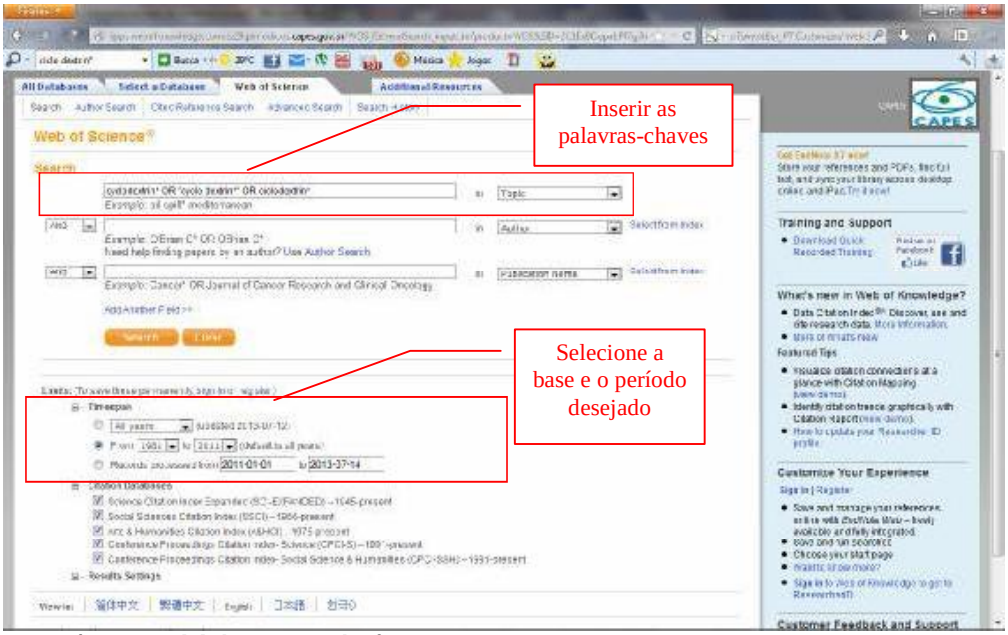


Figura 7: Página inicial de busca na Web of Science.

A Figura 8 apresenta a tela com os resultados da busca, onde é possível ordenar os resultados por data de publicação (mais recentes ou antigos primeiro), número de citações (crescente e decrescente), entre outras opções, e ainda refiná-las por área do conhecimento, nome do(s) autor(es), nome do periódico, instituição de pesquisa, tipo de documento, entre outros.

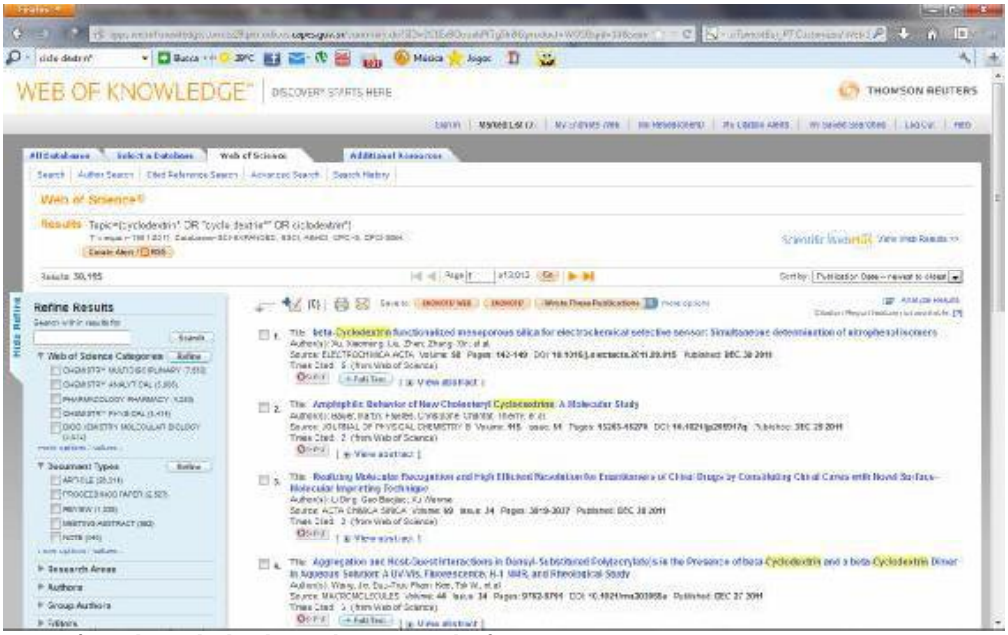


Figura 8: Página de resultados de uma busca na Web of Science.

Após a busca efetuada, os resultados encontrados podem ser analisados através de gráficos, como mostrado, acessando o ícone *Analyse Results*. Os resultados apresentados na Figura 9 são classificados por campo de análise, número de registros, percentual e gráfico de barra. É possível selecionar o tipo de análise desejado dentre uma lista campos de análise, ou elementos de controle, como por exemplo: selecionar os 10, 15, 25 ou 50 principais autores, países, instituições de origem dos autores, áreas de conhecimento, tipo de documento, órgão de fomento, títulos de séries de livros, dentre outros. Nesta fase, ainda, é possível excluir registros para refinamento da busca.

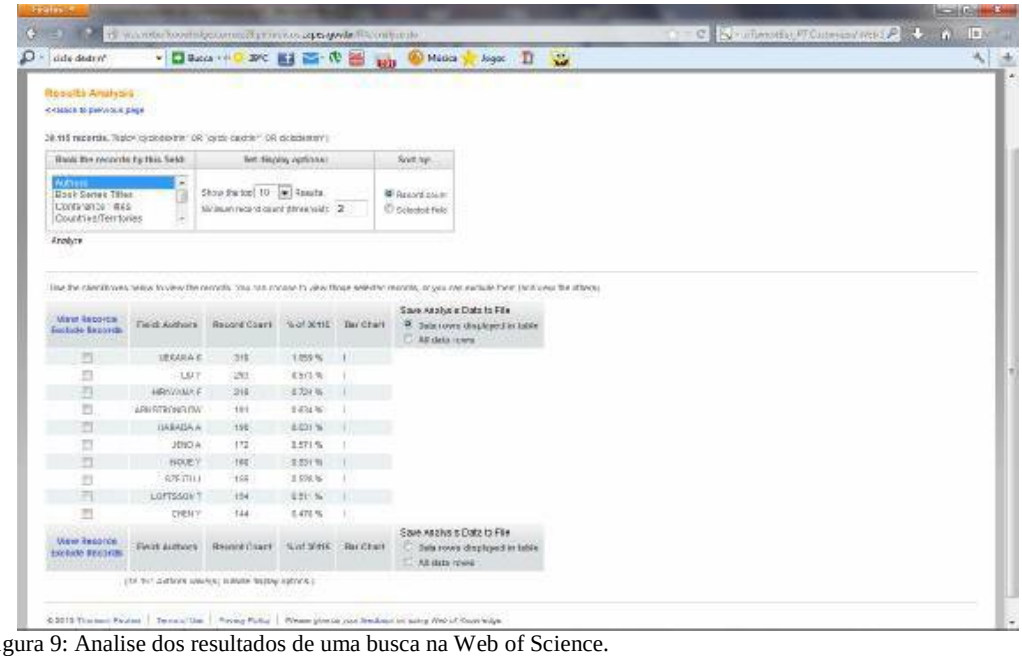


Figura 9: Analise dos resultados de uma busca na Web of Science.

A *Web of Science* também permite exportar os resultados para utilizar as referências externamente, ou seja, utilizando um *software* para gerenciamento. O primeiro passo para exportar os resultados é selecionar quais documentos se deseja exportar; no caso de todos, digita-se o intervalo do primeiro ao último resultado. Em seguida seleciona-se o que vai ser exportado, no caso Autores, Título, Fonte e Resumo. O terceiro passo é selecionar o formato a ser exportado, que pode variar de acordo com o uso pretendido ou programa utilizado, e selecionar Salvar.

O acesso à base compreende os seguintes passos:

- Acessar o portal do Periódicos CAPES: http://www.periodicos.capes.gov.br.ez29.periodicos.capes.gov.br/index.php?option=com_phome;
- Na página principal, dentro do campo Buscar Base, inserir e selecionar a base de busca DERWENT INNOVATIONS INDEX/DII;
- Acessar a pasta “Select a Database”;
- Acessar o *hyperlink* “Web of Science”;
- Digitar as palavras-chaves no campo “TOPIC” unidas com o operador booleano “OR” (cyclodextrin* OR “cyclo dextrin*” OR ciclodextrin*);
- Acessar o ícone “SEARCH”;
- Acessar o ícone “Analyse Results”. Esta base permite, depois da busca efetuada, analisar os resultados, através de gráficos, dos principais resultados para autores, paises/territórios, tipos de documentos, editores, língua, dentre outros.

4.4.2. **Banco de dados de patentes**

Além da busca por artigos científicos publicados, outro instrumento muito importante em um trabalho de prospecção tecnológica e pesquisa do "estado da arte" de uma tecnologia é a realização de buscas de patentes.

Nesse tipo de documento específico, destacam-se as seguintes bases de dados: DERWENT, ESPACENET, INPI, USPTO e PATENT SCOPE.

Vale ressaltar que os bancos de dados do INPI, ESPACENET, USPTO, PATENT SCOPE estão disponíveis gratuitamente na internet. No entanto, o DERWENT é uma base de dados de acesso privado cujo acesso só pode ser feito de endereços de IP autorizados ou com uso de um *proxy* via Portal de Periódicos da CAPES (CAPES, 2013).

4.4.2.1. INPI

A base de dados brasileira de patentes do INPI está disponível gratuitamente na internet, disponível no endereço eletrônico http://www.inpi.gov.br e permite acesso a pedidos

de patentes depositados no Brasil, tanto por residentes no país quanto por não-residentes. Já na página inicial da base de dados do INPI é possível uma busca rápida através da “Pesquisa Básica”. Esta busca pode ser feita pelo número do processo, por palavras-chave (no título ou resumo), por nome do inventor ou depositante, ou ainda por CPF/CNPJ do depositante. A “Pesquisa Básica” é muito simples, porém não permite fazer muitas combinações. Portanto, o resultado da busca é limitado, para um resultado mais preciso deve-se utilizar a Pesquisa Avançada.

Na pesquisa avançada, Figura 10, as pesquisas podem ser feitas nos campo título e resumo utilizando palavras-chave em português. Outros campos estão disponíveis onde a busca pode ser feita combinando palavras-chave no título e/ou no resumo. Também é possível buscar em mais campos, tais como: nº do pedido, data do depósito ou um período no qual este tenha ocorrido, nome do inventor e/ou do depositante, Classificação Internacional de patentes e outros. Além disto, a busca pode ser ampliada utilizando-se os operadores lógicos *AND* (para características exigidas) e *OR* (para sinônimos) e empregando a truncagem com o operador “*”, recuperam-se palavras com o mesmo radical e também seus plurais.

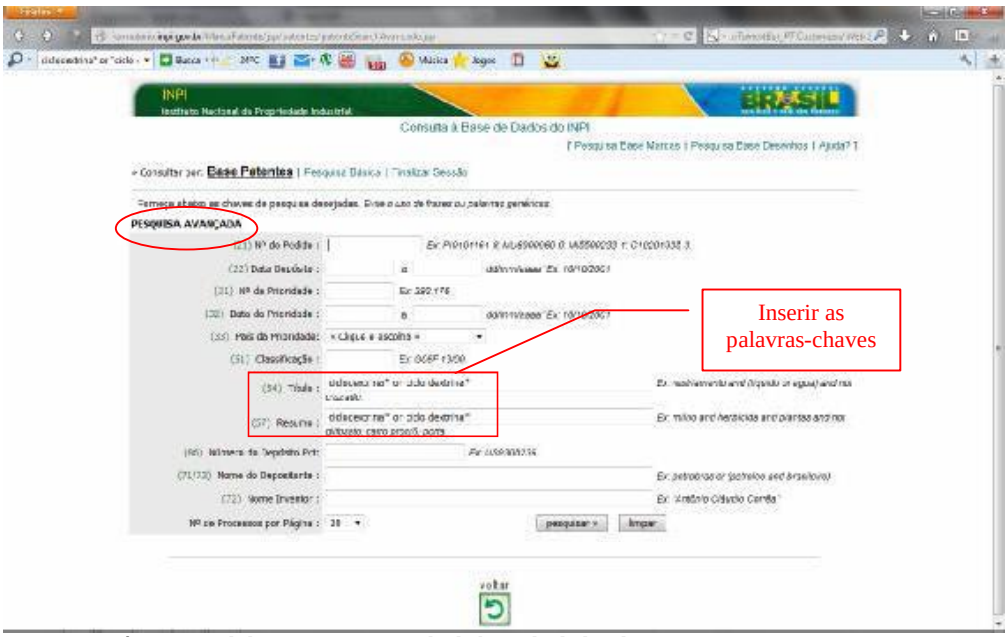


Figura 10: Página inicial de pesquisa avançada da base de dados do INPI.

A título de ilustração, realizou-se uma busca combinando palavras-chave relacionadas com o termo ciclodextrina, operadores booleanos e recurso de truncagem nos campos título e resumo. Na página de resultados, Figura 11, os documentos aparecem listados. Para maiores

informações deve-se acessar o número do processo (na lateral esquerda da tela, em verde) de cada documento de interesse. Ao acessar o no número do processo, aparecem os dados bibliográficos do documento (número, data de depósito, título, resumo, nome do depositante, nome do inventor e outros) e também as petições e publicações referentes ao documento.

Para acessar o documento na sua íntegra, basta acessar o ícone do Espacenet, o documento poderá ser visualizado dentro da base de dados do Espacenet, site de buscas do *European Patents Office* (EPO), que hospeda os documentos de patente do Brasil e de mais de 90 outros países; ou ainda, baixado em formato pdf. Caso o documento não esteja disponível, sua cópia pode ser solicitada ao INPI, no endereço copdocpat@inpi.gov.br.

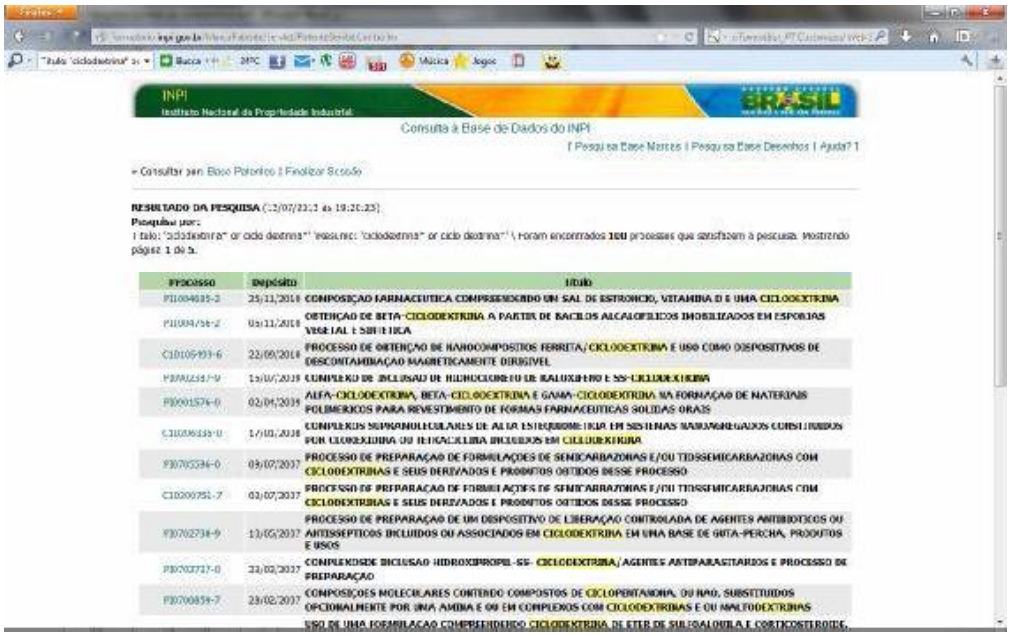


Figura 11: Página de resultados, extraída da base de dados do INPI.

O acesso à base compreende os de seguintes passos:

- Acessar o portal do INPI pela página inicial: http://www.inpi.gov.br/portal;
- Na página principal, acessar a pasta Serviços;
- Acessar o *hyperlink* Busca/Pesquisa: Marcas, Patentes, Desenho Industrial e Programa de Computador;
- Inserir o Login e Senha (não obrigatório) ou acesse continuar;
- Acessar Pesquisa em Base de Patentes;

- Acessar Pesquisa Avançada;
- Digitar as palavras-chave no resumo e no título;
- Acessar PESQUISAR.

4.4.2.2. DERWENT

Uma outra opção de base de conhecimento para busca de patentes é a *Derwent Innovations Index* (DERWENT). Esse banco de dados está disponível dentro do portal *Web of Knowledge*, e possui conceitos e metodologia de busca bem semelhante ao descrito no item 4.4.1.1.

O DERWENT é um poderoso sistema de pesquisa de patentes que combina a *Derwent World Patents Index*, a *Patents Citation Index e a Chemistry Resource*, um banco de dados de estruturas químicas que pode ser usado para localizar patentes contendo informações químicas. A Derwent Innovations Index é atualizada semanalmente e contém mais de 16 milhões de invenções práticas, desde 1963 até os dias de hoje (THOMSON-REUTERS, 2013).

A base de dados do DERWENT é uma base de acesso privado que engloba documentos de patentes publicados em todo o mundo. No entanto, no Brasil, dado sua relevância, está disponível, no portal da CAPES, para consulta gratuita de universidades, Institutos Federais (IF) e Institutos de Pesquisas e Desenvolvimento (P&D).

No que tange a qualidade das informações, a base DERWENT compreende um banco de dados de patentes com mais de 30 milhões de documentos de patentes depositados em diversos países. Além disso, os títulos e os resumos dos pedidos de patentes desta base de dados são reescritos por especialistas das áreas tecnológicas cobertas pelas invenções, de forma a facilitar a recuperação dos pedidos de patentes por meio de palavras-chaves utilizadas nas estratégias de busca.

Os procedimentos e critérios de pesquisa apresentados na página inicial de busca do Derwent, conforme observado na Figura 12, são bem semelhantes ao descrito no item 4.4.1.1. A busca pode ser realizada no Tópico, Título, Inventor, Número da Patente, Classificação

Internacional de patente, Código de classificação Derwent, entre outros. Também é possível selecionar o período desejado a ser pesquisado e as categorias/seções.

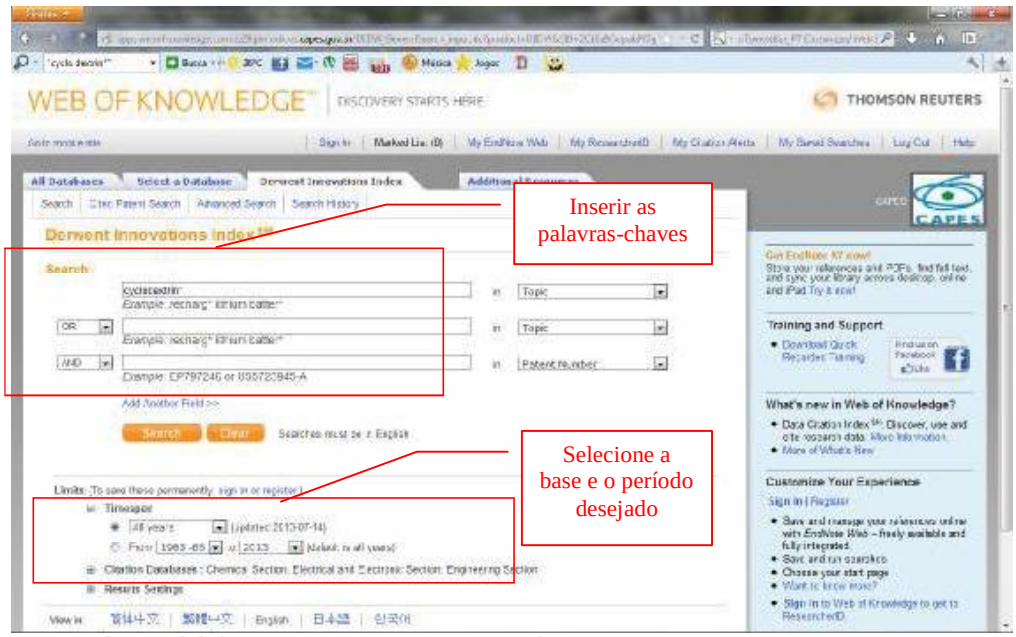


Figura 12: Tela inicial de busca na Derwent Innovations Index.

A página de resultados, apresentada na Figura 13, lista os registros de patente encontrados no casamento dos termos da busca. Cada registro apresenta o número do registro de patente, o título, depositante, o inventor e outros. Na página de resultados, é possível, ainda, refinar a busca por área de conhecimento, inventor, classificação internacional ou outro campo de interesse.

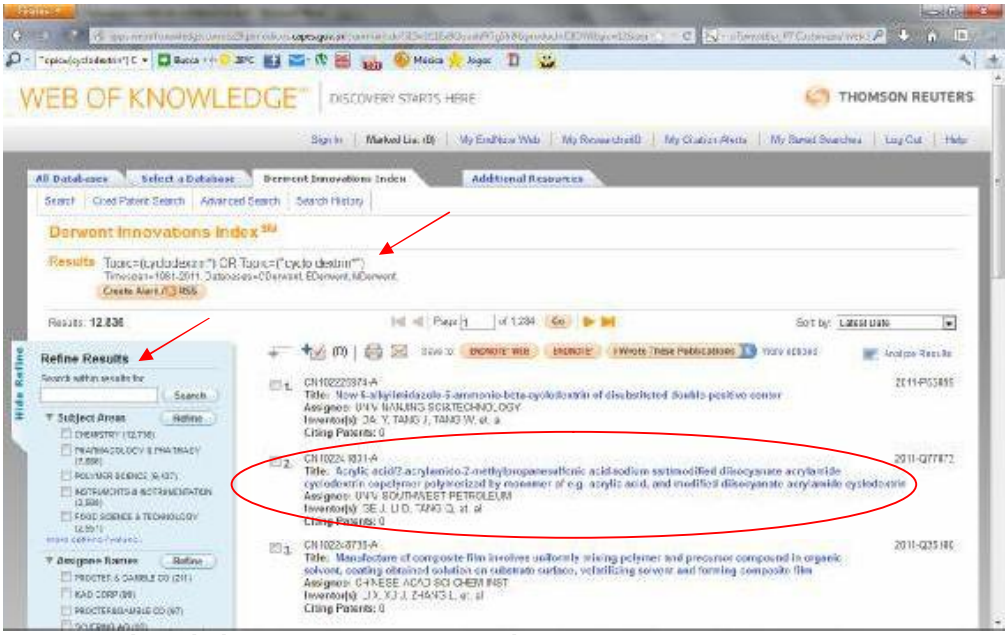


Figura 13: Lista de resultados na Derwent Innovations Index.

Após a busca, os resultados encontrados podem-ser analisados através de gráficos, acessando o ícone *Analyse Results* (Figura 14), selecionando os 10 principais depositantes, inventores, classificação internacional e áreas de conhecimento, dentre outros. Nesta fase, ainda, é possível excluir registros para refinamento da busca.

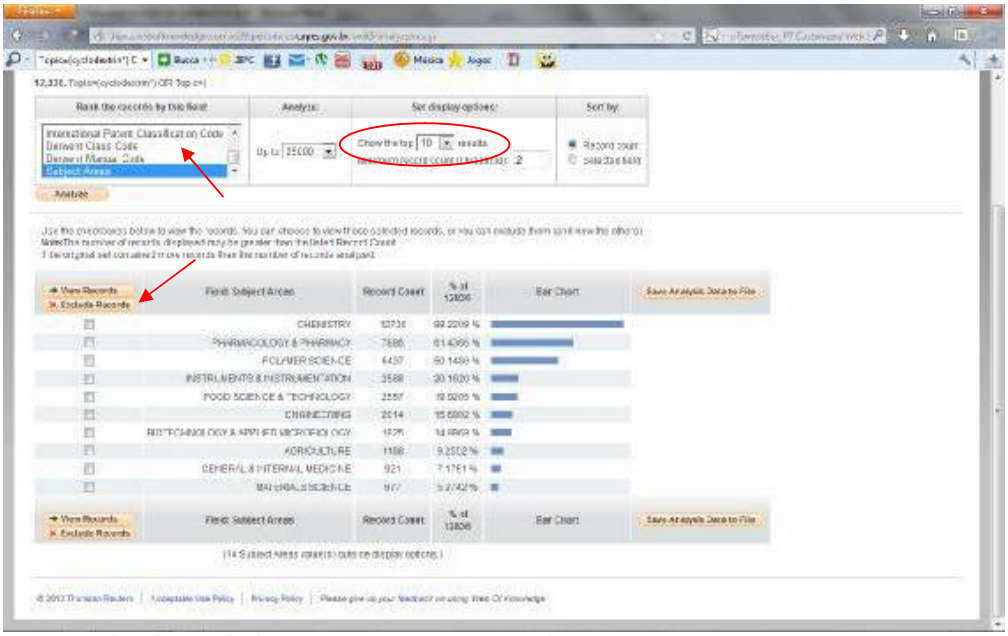


Figura 14: Analise dos resultados na Derwent Innovations Index.

O acesso à base compreende os seguintes passos:

- Acessar o Portal do Periódicos CAPES: http://www.periodicos.capes.gov.br;
- Na página principal, dentro do campo Buscar Base, inserir e selecionar a base de busca DERWENT INNOVATIONS INDEX/DII;
- Digitar as palavras-chave no campo “TOPIC” unidas com o operador booleano “OR”;
- Acessar o ícone “SEARCH”;
- Acessar o ícone “Analyse Results”. Esta base permite, depois da busca efetuada, analisar os resultados, através de gráficos, dos principais resultados para depositantes, inventores, classificação internacional e área de conhecimento, dentre outros.

4.4.2.3. ESPACENET

A *European Patent Office* (EPO) é uma organização intergovernamental criada em 7 de outubro de 1977 com base na Convenção Europeia de Patentes assinado em Munique em 1973. A EPO possui uma base de dados para busca de patentes intitulada de Espacenet. Nesta base de dados encontram-se aproximadamente 80 milhões de pedidos de patentes mundiais, desses, existem patentes depositadas e patentes concedidas em diversos paises da Europa e no mundo. As pesquisas devem ser feitas, preferencialmente, em Inglês e abrange depósitos e concessões de patentes a partir do ano de 1836. O banco de dados é atualizado semanalmente e cobre todas as áreas de conhecimento (EPO, 2013).

Para realizar uma busca deve-se acessar o endereço eletrônico da EPO, http://*www.epo.org* e acessar o *hyperlink search for patents e* em seguida E*spacenet-worldwide patente search.*

Geralmente permite-se acesso ao resumo (em inglês) e ao texto completo da patente, quando disponível. Já na página inicial da Espacenet é possível uma busca rápida. Porém, optou-se pela busca avançada.

A título de ilustração, a Figura 15 apresenta uma busca combinando palavras-chave relacionadas com o termo *cyclodextrins* (com aspas), operadores booleanos e recurso de truncagem. As pesquisas foram feitas no campo Título/Resumo. Outros campos estão disponíveis (*Publication number*, *Application number*, *Priority number*, *Publication date*, *Applicant*, *Inventor*, entre outros), mas não foram utilizados. É possível utilizar *wildcards* (chaves como "*") nesses campos, e em cada um há um ícone de informação (i) com uma descrição sobre o campo. Também há disponível no site um vasto material de ajuda, que explica como utilizar cada campo e realizar as buscas.

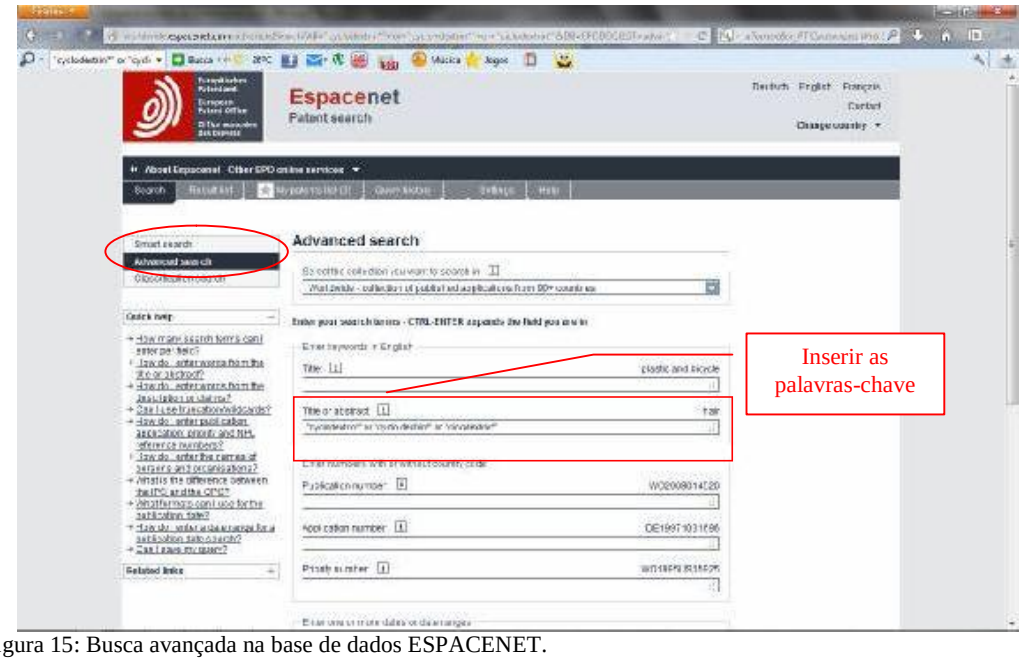


Figura 15: Busca avançada na base de dados ESPACENET.

A página com a lista de resultados, apresentada na Figura 16, é exibida na forma expandida, onde cada página contém apenas quinze resultados da busca. Além da exibição dos resultados na forma expandida, esta base de dados permite uma visualização compacta dos dados, o que possibilita selecionar um número maior de resultados por página e exportá-los nos formatos CSV ou XLS para posterior análise em uma planilha eletrônica, como Excel.

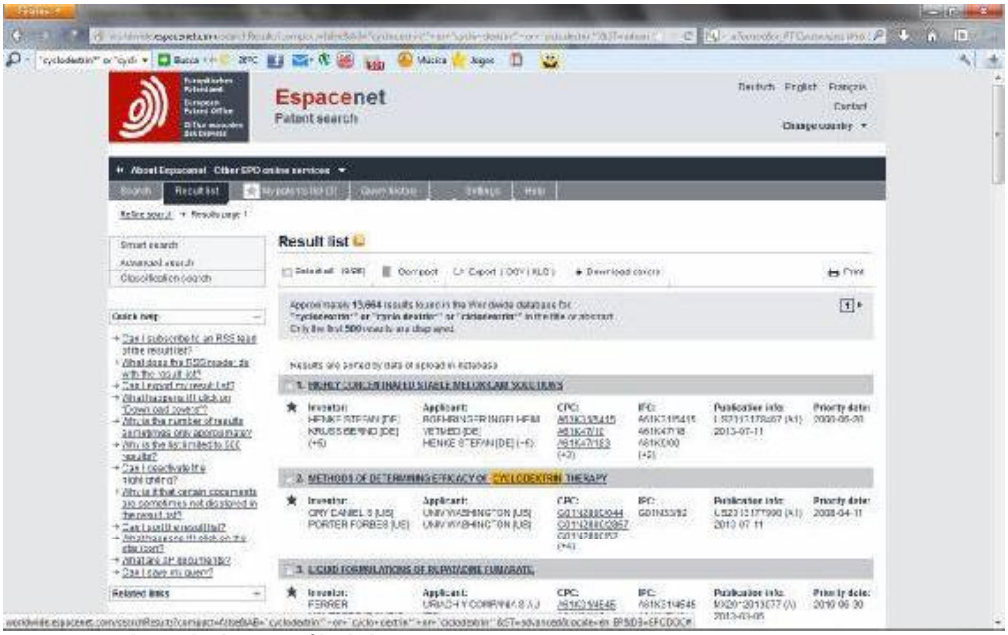


Figura 16: Lista de resultados, extraída da base ESPACENET.

É importante salientar que a Espacenet só apresenta os primeiros quinhentos resultados de uma busca. Dessa forma, é importante, sempre que possível, realizar a pesquisa de forma objetiva e definida.

O acesso à base compreende os seguintes passos:

- Acessar a Base de Patentes do Escritório Europeu de Patentes: http://worldwide.espacenet.com/;
- Acessar a pasta “ADVANCED SEARCH” na página principal;
- Dentro do item “Select the collection you want to search in”, selecionar a base “WorldWide” a qual apresenta uma coleção completa de indexação de patentes publicadas em mais de 90 países;
- Digitar as palavras-chave no campo “Keyword(s) in English: title or abstract”;
- Acesar o ícone “SEARCH”.

4.4.2.4. Patentes dos EUA – USPTO.

O *United States Patents and Trademark Office* (USPTO) é o órgão federal americano responsável pelos registros de patentes e marcas. O USPTO possui uma base de dados com

mais de 7 milhões de patentes. Para acessar a base USPTO o usuário deve acessar o endereço eletrônico http://www.uspto.gov/patents/ e selecionar o ícone *Patent search.*

O USPTO possui duas bases diferenciadas, uma relacionada as patentes concedidas (USPTO Patent Full-Text and Image Database (PatFT)) e a outra relacionada as patentes depositadas (USPTO Patent Application Full-Text and Image Database (AppFT)). No PatFT o usuário tem acesso às patentes americanas concedidas desde 1790, porém o acesso ao texto completo é possível somente para as patentes concedidas desde 1976. Já no AppFT o usuário tem acesso as patentes depositadas desde 2001 (USPTO, 2013).

As buscas realizadas tanto no PatFT como no AppFT possuem interfaces avançadas e simples. Na base USPTO o usuário pode, ainda, realizar a busca usando os operadores booleanos and, or e and not. Também é permitido o uso do caractere de truncamento "$" que substitui um número ilimitado de caracteres. O USPTO cobre todas as áreas de conhecimento e possui uma atualização semanal.

A busca intitulada de "*quick*" na base USPTO, é caracterizada como a busca simples, e é apropriada ao pesquisador iniciante. A busca simples permite o uso de apenas 2 termos e apenas 2 campos, como, por exemplo, o título e resumo.

Neste trabalho, optou-se pela busca no PatFT (patentes concedidas com dados desde 1976) e utilizando a configuração avançada. As buscas avançadas são mais complexas e obrigam o uso de "*Query"* com operadores booleanos. Não existem facilidades para a procura de termos no título ou *abstract* da patente, como em outras bases.

A título de ilustração, realizou-se uma busca combinando palavras-chave relacionadas com o termo cyclodextrins (com aspas), operadores booleanos e códigos de campos Título (TTL) ou Resumo (ABST), como mostrado na Figura 17.

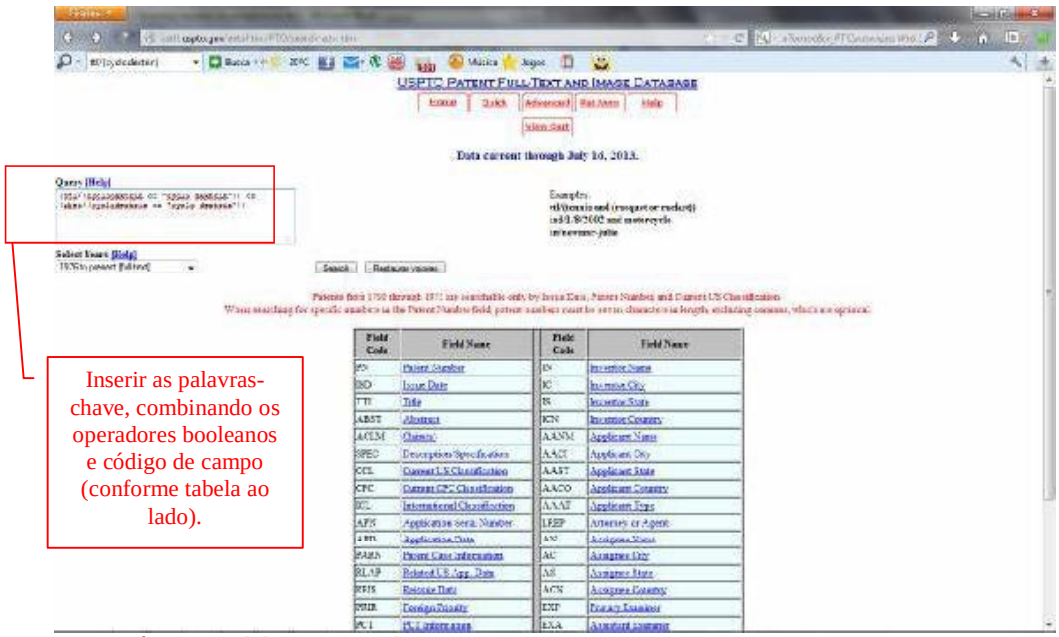


Figura 17: Página inicial, busca avançada no PatFT - USPTO.

Os resultados da busca são apresentados na Figura 18. A página de resultados lista os registros de patente encontrados no casamento dos termos da busca. Cada registro apresenta o número do registro de patente e o título.

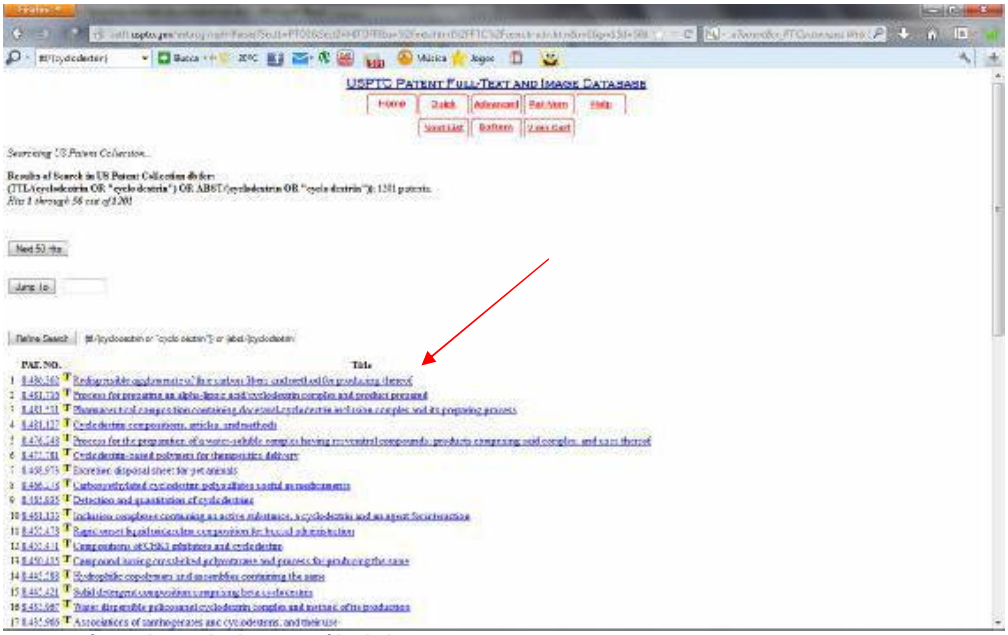


Figura 18: Página de resultados, extraída da base USPTO.

Ao acessar uma das patentes desejadas na lista de documentos, o pesquisador tem acesso ao depósito da patente na integra no corpo do texto *html* da página. A legibilidade e organização do material na versão *html* da base USPTO não é muito convidativa. Entretanto, o acesso via patente oficial em *pdf* é também oferecida ao clicar no ícone *images*, com uma legibilidade e apresentação muito melhor que a versão *html*.

O acesso à base compreende os seguintes passos:

- Acessar a Base de Patentes dos EUA - USPTO: http://www.uspto.gov;
- Na página principal, acessar a pasta "PATENTS" e em seguida em "Patents Search";
- Acessar o item "USPTO Patent Full-Text and Image Database (PatFT)", selecionar o ícone "Advanced Search";
- No campo "Query", digitar as palavras-chave no título (TTL) ou Resumo (ABST). Esta base de dados permite refinar a pesquisa com outras informações em outros campos, tais como "International Patent Classification (IPC)", "Patent number (PN)" e outros;
- Acessar o ícone "SEARCH".

4.4.2.5. WIPO - Patentscope

A *World Intellectual Property Organization* (WIPO) é a Organização das Nações Unidas (ONU) que se ocupa do uso da propriedade intelectual como meio de estimular a inovação e a criatividade. A WIPO é uma das 17 agências especializadas da ONU, criada em 1967, com sede em Genebra. A WIPO possui atualmente 186 estados membros e administra 25 tratados internacionais. A WIPO possui uma base de busca intitulada de Patentscope, disponível no endereço eletrônico http://www.wipo.int/patentscope/en/, cuja cobertura inclui registros de patentes oriundos de diversos escritórios de patentes no mundo. A base Patentscope possibilita a busca em aproximadamente 32,5 milhões de documentos de patente incluindo 2,2 milhões de patentes submetidas via PCT, publicados a partir de 1978 (WIPO, 2013).

A base de busca oferece na busca avançada uma cobertura detalhada por escritório parceiro mundial. Na busca avançada, pode ainda selecionar a língua oficial das patentes

depositadas/concedidas. Existem ainda outras formas de buscas baseada em combinação de campo, e cruzamento de línguas, por exemplo. Neste trabalho optou-se pela forma baseada em combinações de campo.

A título de ilustração, realizou-se uma busca combinando palavras-chave relacionadas com o termo cyclodextrins (com aspas), operadores booleanos e recurso de truncagem nos campos Título ou Resumo em inglês, como mostrado na Figura 19.

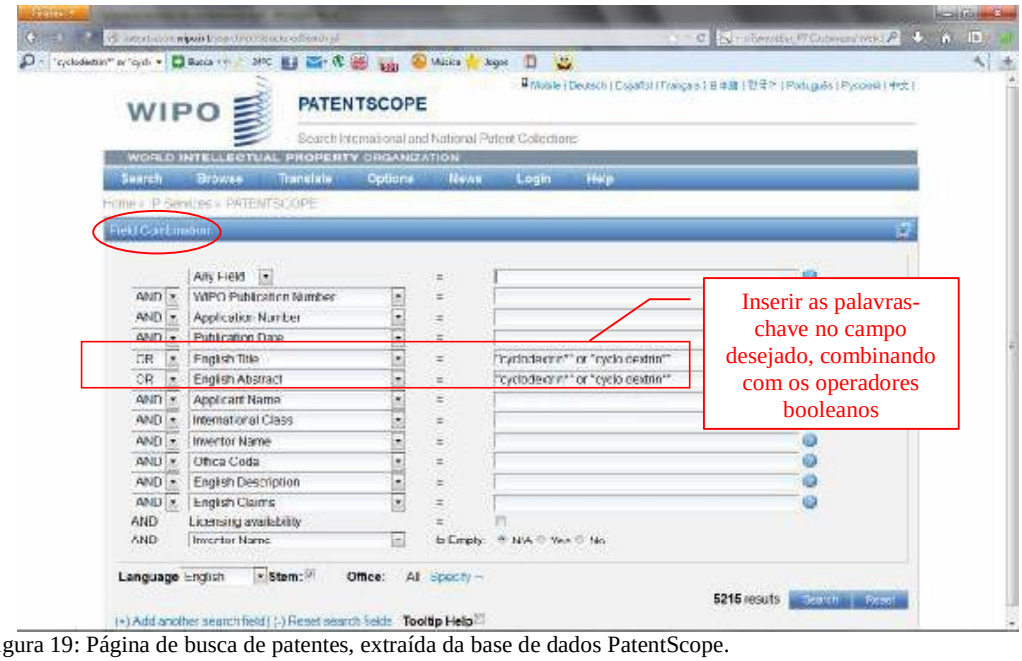


Figura 19: Página de busca de patentes, extraída da base de dados PatentScope.

A página de resultados, apresentados na Figura 20, lista os registros de patente encontrados na combinação dos termos da busca. Cada registro de patente apresenta informações básicas sobre o país depositante, o número do registro de patente, o título, a data de publicação, classificação internacional de patentes, o número do depósito, o nome do Titular/depositante e o nome do inventor. Uma informação bastante útil e detalhada nessa fase da busca fornecida pela WIPO é a discriminação dissertativa da classificação internacional de patentes, quando acessado o ícone de ajuda (?).

Ao acessar o registro de patente escolhido, abre-se um conjunto maior de informações, incluindo diversas abas para informações detalhadas do processo, como, por exemplo: a *National Biblio Data*, relacionado aos detalhes do registro de patente; a descrição, com

informações detalhadas sobre o conteúdo da patente; as reivindicações; as imagens relativas à patente; os documentos disponibilizados por meio de um arquivo xml-based relacionado ao registro da patente, possivelmente para facilitar a recuperação e uso por outros sistemas informatizados (de outros escritórios ou indexadores, por exemplo).

Figura 20: Página de resultados, extraída da base Patentscope.

A base de busca da WIPO apresenta ainda um campo chamado *Analysis* que permite apresentar os resultados da pesquisa em forma padrão (tabelas) e opcionalmente as formas de gráficos (barra e pizza), como ilustrado nas Figuras 21 e 22. A análise dos resultados é apresentada por países, classificação internacional, depositantes, inventores e por data de publicação. E ainda, Os gráficos podem ser salvos no formato GIF para inclusão em documentos ou relatórios acessando com o botão direito em um canto da imagem e selecione Copiar imagem ou Salvar imagem.

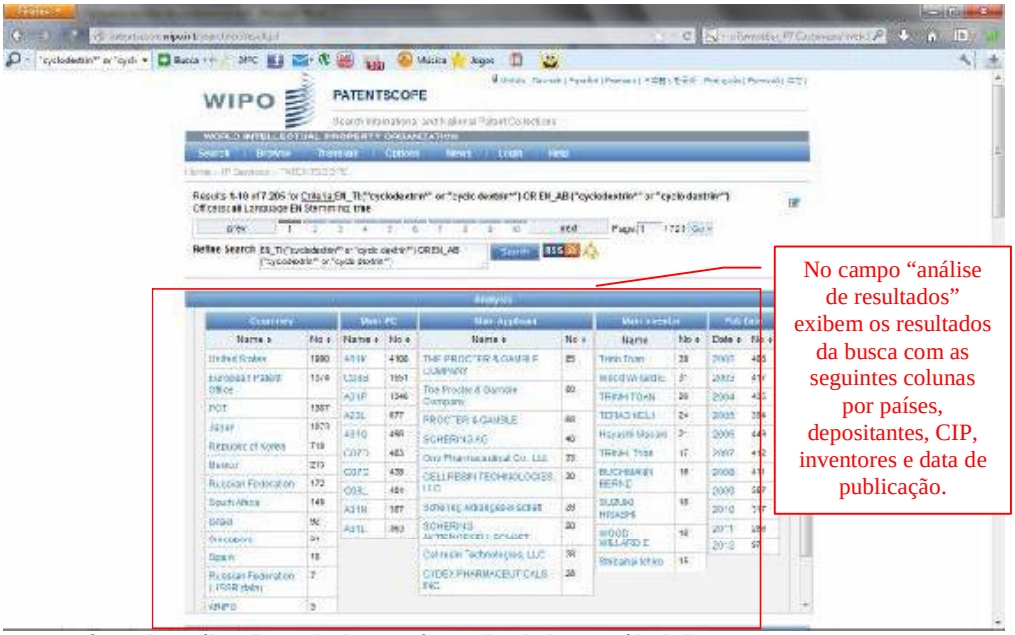


Figura 21: Página de Análise de resultados, em forma de tabela, extraída da base Patentscope.

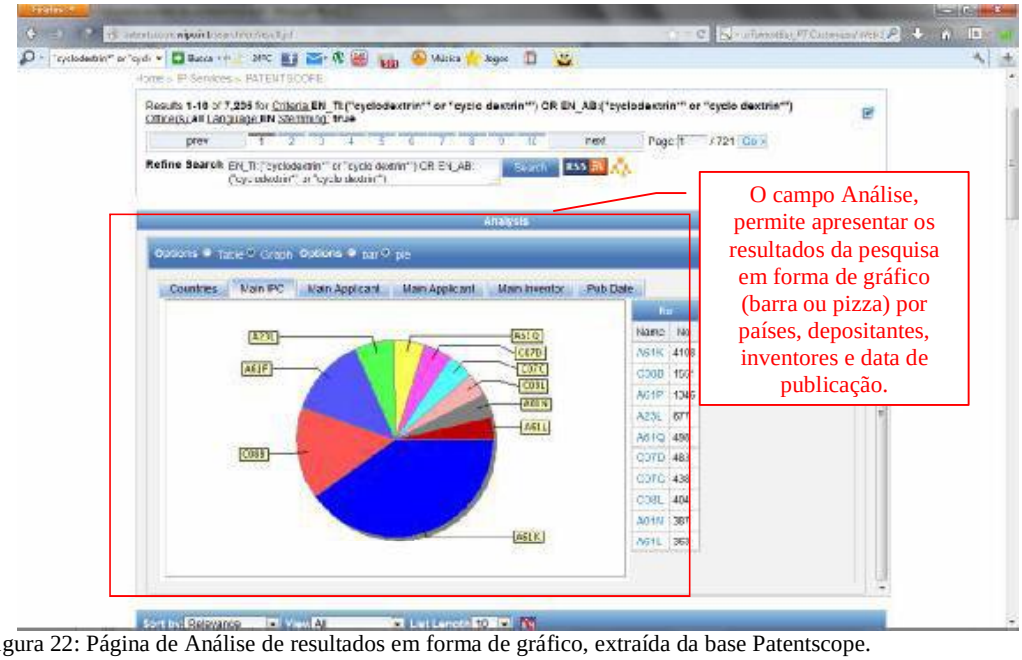


Figura 22: Página de Análise de resultados em forma de gráfico, extraída da base Patentscope.

É recomendado fazer o cadastro na conta Pantentscope. Os usuários registrados podem guardar as suas configurações das consultas realizadas e baixar listas de resultados de até 100 registros. A conta Patentscope é gratuita.

O acesso à base compreende os seguintes passos:

- Acessar a Base de Patentes da WIPO: http://www.wipo.int/portal/index.html.en.
- Na pasta "Gateway to:", acessar o campo "Patents". A página remete a base de dados chamada de "PATENTSCOPE", na página: http://www.wipo.int/patentscope/en/;
- Na pasta "Searching and Analyzing", acessar "PATENTSCOPE search";
- Acessar "Search" e em seguida "Field Combination";
- Digitar as palavras-chave nos campos "English Title" e "English Abstract" combinando com os operadores booleano "OR";
- Acessar "SEARCH".

4.5. MÉTODOS DE CARACTERIZAÇÃO

4.5.1. **Espectrometria de massa**

A Espectrometria de Massas é uma das técnicas com maior importância na análise molecular devido ao seu potencial em fornecer informações de massa molar, assim como para identificar compostos desconhecidos, quantificar materiais conhecidos e elucidar as propriedades químicas e estruturais de moléculas; pode ser realizada com quantidades bem pequenas e a concentrações bem baixas em misturas quimicamente complexas (COLLINS, 2006; SILVERSTEIN *et al.*, 2007).

A técnica consiste de uma fonte de íons, em que os componentes de uma amostra são convertidos em íons. O analisador de massa separa os íons de acordo com a razão massa/carga (m/z). O sistema de detecção e processamento detecta e transforma a corrente dos íons em sinal elétrico. Além disso, o detector amplifica o sinal obtido o qual pode ser processado por sistema computacional. O resultado é um espectro de massa, que é uma representação, em duas dimensões, da intensidade do sinal, que reflete diretamente a abundância das espécies iônicas, versus a razão m/z. A técnica do impacto de elétrons (IE), por exemplo, o espectrômetro de massas bombardeia com um feixe de elétrons de alta energia moléculas que estão na fase vapor e registra o espectro dos íons positivos, depois de separados na base da razão massa/carga (m/z) (SILVERSTEIN *et al.*, 2007).

Um aspecto relevante desta técnica é o sistema de introdução de amostras, que pode se dar por dois métodos: por inserção direta, onde a amostra é colocada em primeiro lugar sobre uma sonda e, em seguida, inserido na região de ionização do espectrômetro de massa ou por infusão direta, onde um capilar simples ou uma coluna capilar é utilizado para introduzir uma amostra, tal como um gás ou uma solução. Essa técnica, por exemplo, inclui a cromatografia de gás (GROSS, 2004).

A pentamidina (PNT), por exemplo, que é usada no tratamento da leishmaniose e em casos de infeção cruzada com o HIV. Os complexos de inclusão da β-CD:PNT, com razões molares: 1:1, 2:1, 3:1 e 4:1, foram investigados por espectrometria de massas (MS) para demonstrar as interações em sistemas hospedeiro-hóspede utilizando a CD em soluções aquosas. O estudo identificou os parâmetros termodinâmicos do processo de inclusão e o coeficiente estequiométrico, indicando o equilíbrio de mais de um sistema complexo em solução aquosa. Um fato interessante é que o complexo de inclusão 2:1 mostrou uma relação de abundância em comparação ao complexo de inclusão 1:1 e os demais complexo de inclusão não foram observados no espectro. O processo de inclusão foi, também, confirmada por meio das técnicas de análise térmica (DE PAULA *et al.*, 2012).

4.5.2. **Análise térmica**

Análise Térmica é como um conjunto de técnicas, que permite medir as mudanças de uma propriedade física ou química de uma substância ou material em função da temperatura ou tempo, enquanto a substância é submetida a uma programação controlada de temperatura. As áreas de aplicação da análise térmica incluem os seguintes estudos: decomposição térmica; determinação de umidade, de voláteis, de resíduos e de teor de cinzas; oxidação térmica; cinética de reação; diagrama de fases; determinação de calor específico; determinação de transição vítrea, de fusão; tempo de armazenamento ou *shelf-life*; dentre outros (MOTHE & AZEVEDO, 2009).

São 6 (seis) as técnicas termoanalíticas mais utilizadas, porém na presente tese serão utilizadas as quatro primeiras técnicas:

- Termogravimetria (TG);
- Termogravimetria derivada (DTG);
- Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC);

- Análise Térmica Diferencial (DTA);
- Análise Mecânica Térmica (TMA);
- Análise Mecânica Dinâmica (DMA);

4.5.2.1. Termogravimétria (TG)

A termogravimetria é uma técnica muito utilizada na caracterização do perfil de degradação de materiais. A exposição a temperaturas elevadas pode, algumas vezes, alterar a estrutura química e, por conseqüência, as propriedades físicas dos materiais (RAY & OKAMOTO, 2003). A análise termogravimétrica mede a variação de massa (perda ou ganho) sofrida pela amostra, resultante de uma transformação física ou química, em função da temperatura ou tempo. A amostra pode ser aquecida ou resfriada a uma velocidade selecionada, ou pode ser mantida a uma temperatura fixa (MOTHÉ & AZEVEDO, 2009).

A Figura 23 apresenta uma curva termogravimétrica de reação de único estágio. Onde a perda de massa é caracterizada por duas temperaturas: a *Ti*, temperatura inicial de decomposição, e *Tf*, a temperatura final. A temperatura inicial de decomposição é a temperatura na qual a variação de massa acumulada atinge a magnitude que a termobalança pode detectar. A temperatura final é a temperatura na qual a variação de massa acumulada atinge seu valor máximo de degradação, correspondendo ao término da reação. A diferença entre essas duas temperaturas (*Tf* – *Ti*) é chamada de intervalo da reação. Quanto menor for a temperatura inicial, menos estável é o material à decomposição térmica.

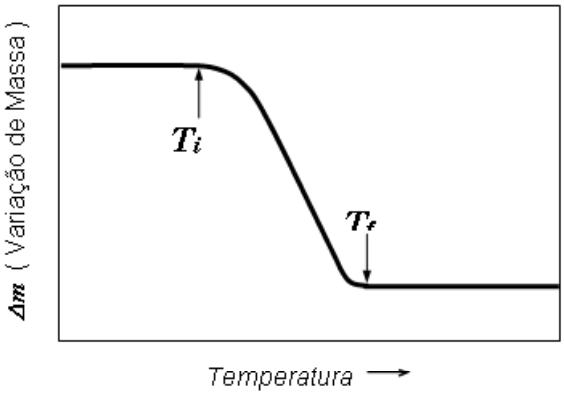


Figura 23: Curva termogravimétrica característica de uma reação em um único estágio.
Fonte: MOTHÉ & AZEVEDO, 2009.

4.5.2.2. Termogravimetria derivada (DTG)

Para uma melhor avaliação e visualização das curvas TG, foram desenvolvidos instrumentos capazes de registrar automaticamente a derivada das curvas TG (DTG). As curvas DTG auxiliam no esclarecimento dos passos das curvas TG. Os degraus correspondentes às variações de massa da curva TG são substituídas por picos que determinam áreas proporcionais às variações de massa, tornando as informações, visualmente, mais acessíveis e com melhor resolução (MOTHÉ & AZEVEDO, 2009).

4.5.2.3. Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

A calorimetria exploratória diferencial permite detectar e quantificar a cristalinidade, e a temperatura de transição vítrea, dentre outros estudos. A DSC pode ser definida como uma técnica que mede as temperaturas e o fluxo de calor associados com as transições dos materiais em função da temperatura e do tempo. Tais medidas fornecem informações sobre a temperatura de fusão cristalina (T_m), temperatura de transição vítrea (T_g) e ainda a determinação do grau de cristalinidade do material por meio da entalpia, (ΔH_f) (RAY & OKAMOTO, 2003).

A Figura 24 apresenta uma curva típica de DSC. Pela figura, o pico apresentado no sentido vertical crescente indica um aumento de entalpia, correspondendo a um evento endotérmico, enquanto a outra curva de sentido oposto, um pico exotérmico. A mudança da linha de base significa, especialmente, a transição vítrea do material (T_g). DSC é uma das técnicas mais empregadas para medir a temperatura de transição vítrea dos diversos materiais, além de fornecer informações sobre a compatibilidade da mistura entre dois ou mais materiais. A temperatura de transição vítrea de um material é a temperatura na qual as cadeias moleculares começam a adquirir energia suficiente para vencer as forças atrativas e mover-se de forma translacional e vibracional (MOTHÉ & AZEVEDO, 2009).

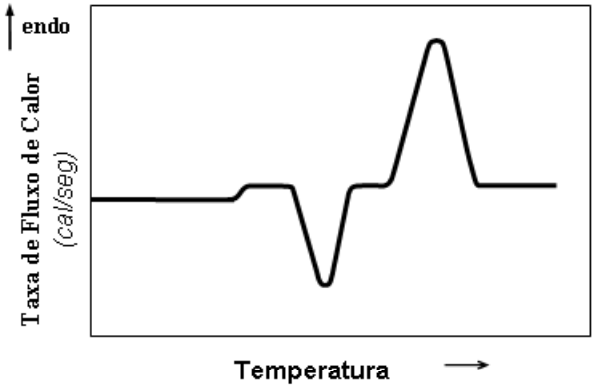


Figura 24: Curva típica obtida na calorimetria exploratória diferencial.
Fonte: MOTHÉ & AZEVEDO, 2009.

Para maior compreensão são apresentadas as análises das curvas TG e DSC da β-ciclodextrina disponíveis na literatura. A curva de TG β-CD mostrou dois eventos térmicos - um em torno de 100°C com 15% de perda de massa, e o segundo na faixa de 300-350°C. Estes dois processos de decomposição térmica podem esta associadas à perda de moléculas de água a partir da cavidade da ciclodextrina e a decomposição completa da β-CD (KOHATA *et al.*, 1993 apud PIRES *et al.*, 2011). Na curva DSC β-CD é possível observar dois picos endotérmicos, um a 100°C e o segundo a cerca de 300°C. Estes eventos podem ser associados à perda de água e a decomposição β-CD, respectivamente (PIRES, *et al.*, 2011).

CAPÍTULO 5

METODOLOGIA APLICADA

5 METODOLOGIA APLICADA

5.1. METODOLOGIA TEÓRICA

A metodologia descrita a seguir foi elaborada de acordo com os procedimentos previstos em cada base de dados pesquisada. Os portais das bases de conhecimento são dinâmicos, e podem ser alterados com o tempo. O importante é compreender os fundamentos e os conceitos nos quais as buscas foram executadas e refinadas.

Assim, para elaboração deste trabalho, foram executadas pesquisas em algumas bases de conhecimento disponíveis gratuitamente pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Desta forma, foi fundamental definir uma estratégia de busca. Entende-se como estratégia de busca a definição dos campos na qual a pesquisa foi realizada, a combinação ou não destes campos e quais termos de busca foram utilizados.

Em uma pesquisa onde se empregam diversos termos de busca em diferentes campos, torna-se importante compreender o que cada tipo de busca pode fornecer resultados, e se estes atenderam aos objetivos do trabalho. Dessa forma, foi importante realizar uma avaliação das estratégias escolhidas e, quando necessário, realizou-se ajustes para obter melhores resultados.

Para ampliar a abrangência das buscas, um procedimento interessante foi realizar a busca no campo “Título” do documento. Porém, dependendo do termo pesquisado, os resultados apresentados podem não representar todos os trabalhos de pesquisa indexados, pois nem sempre o termo inserido estava explicitado no título. Desta forma, outra abordagem válida foi realizar a busca nos campos “Título”, “Resumo” e “palavras-chave”, que retornou um resultado maior de documentos, porém houve, também, o risco de alguns desses resultados não refletirem o assunto desejado.

Vale destacar que muitos dos documentos apresentados nos resultados são repetidos entre as várias buscas com termos distintos e também nas diferentes bases de dados, mas alguns documentos aparecem apenas em determinadas buscas. Também é importante ter em mente que cada base de dados possui certa limitação. Por isso a escolha da base de dados também é fundamental.

Além disso, dependendo da estratégia adotada, os resultados apresentados podem ser mais ou menos relevantes ao tema pesquisado. Uma estratégia de busca equivocada poderá apresentar nos resultados, artigos que podem não ter correlação com o objeto da pesquisa.

Neste sentido, como estratégia de busca, adotou-se uma combinação de palavras-chave nos campos Título e Resumo, associados com operadores booleanos e recurso de truncamento, disponíveis em cada base de dados pesquisada.

A metodologia teórica empregada para o levantamento da produção científica e tecnológica de ciclodextrinas, foi realizada em três etapas a partir do levantamento direto em bases de dados nacionais e internacionais:

- Primeira etapa – Estudo Preliminar

Na primeira etapa realizou-se um estudo preliminar para escolha da base de dados patentária. Inicialmente foram escolhidas algumas bases de busca de patentes reconhecidas internacionalmente, tais como: INPI, ESPACENET, USPTO, PATENT SCOPE e DERWENT. Com o objetivo de ampliar a abrangência do estudo preliminar pantentário, selecionou-se em cada base de busca termos gerais relacionados à ciclodextrina. O levantamento dos dados foi realizado a até 15/07/2013 e cobriram todo o período disponível nas respectivas bases de dados pesquisadas.

E por fim, a escolha da base de dados patentário levou em consideração a disponibilidade de acesso, abrangência e qualidade das informações.

- Segunda etapa

A segunda etapa caracterizou-se pelos estudos científicos (por meio da base de dados *Web of Science*) e tecnológico (utilizando a base patentária selecionada na etapa anterior). Nesta etapa buscou-se recuperar o máximo de documentos científicos e patentários e determinar um panorama, dos últimos 30 anos, das tecnologias existentes no Brasil e no mundial. A estratégia de busca adotada nesta etapa relacionou os termos encapsulação e ciclodextrina. O levantamento dos dados foi realizado em 06/08/2014 e cobriu o período de

1981 a 2011. O período de 30 anos de estudo foi estabelecido, tendo como data limite o ano de 2011, em função do período de sigilo das patentes, que em geral são de 18 meses.

O estudo científico, da segunda etapa, buscou identificar o perfil das publicações científicas no mundo para avaliar a evolução temporal, os principais países líderes em publicações científicas, as principais áreas de conhecimento, as principais instituições de origem dos autores, os títulos da fonte e autores. Enquanto que o estudo tecnológico procurou identificar o perfil dos pedidos de depósitos de patentes, no Brasil e no mundo, para avaliar os principais: inventores, depositantes, país depositante e as principais Classificações Internacionais de Patentes. A partir do estudo tecnológico, analisou-se todos os quadros reivindicatórios dos depósitos de pedidos de patentes pleiteados no Brasil, avaliando as categorias das reivindicações e as quantidades de patentes deferidas versus pedidos de depósitos de patentes.

Vale destacar que, do resultado das buscas patentárias foram analisados somente dados de depósitos de pedido de Patente de Invenção, isto é, as patentes de modelo de utilidade e de certificado de adição foram excluídas do resultado da busca.

- Terceira etapa

A terceira etapa caracterizou-se por um estudo de caso teórico e experimental para identificar a participação dos principais métodos de caracterização das ciclodextrinas e avaliar a evolução temporal das publicações (no Mundo), os principais países líderes em publicações científicas, as principais áreas de conhecimento, as instituições de origem dos autores, os títulos da fonte e autores.

A estratégia de busca adotada nesta etapa relacionou os termos das principais técnicas de analise térmica e ciclodextrina. O levantamento dos dados foi realizado, por meio da base de dados *Web of Science* (THOMSON-REUTERS, 2014), que pode ser acessado através do Portal Capes (CAPES, 2014), em 06/07/2014 e cobriu o período de 1945 até 2014.

O levantamento de dados foi dividido em duas etapas: busca preliminar e busca avançada. Na Busca Preliminar, foram realizadas várias buscas simples com os termos “análise térmica”, “ciclodextrina” e uma combinação simples entre os mesmos. A busca

preliminar foi realizada nos campos título e no tópico (título-resumo), pois nem sempre o termo inserido estava explicitado no título do documento. Na Busca Avançada, utilizando apenas o campo tópico, buscou expandir os termos de busca incluindo na estratégia de busca as principais técnicas de análise térmica para identificar a participação destas na caracterização das ciclodextrina.

5.2. METODOLOGIA EXPERIMENTAL

A parte experimental do estudo de caso estudou as propriedades térmicas de amostra da Beta-Ciclodextrina comercial, por meio das técnicas Termogravimetria (TG), Termogravimetria Derivada (DTG), Análise Térmica Diferencial (DTA) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC). Os ensaios foram realizados no Laboratório de Análise Térmica, Professor Ivo Giolito, da Escola de Química da UFRJ.

5.2.1. **Materiais e Métodos**

Materiais

A amostra de β-Ciclodextrina contendo 25 g foi obtida do lote número SLBH2432V, produto número C4767, comercializada pela Sigma Aldrich do Brasil. Os dados do Certificado de Análise (data do ensaio: 30 jul. 2013) foram apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: Propriedades fisico-químicas da amostra de β-Ciclodextrina

Propriedades fisico-químicas	β-CD
Nome do Produto:	β-Ciclodextrina
Fórmula molecular:	$C_{42}H_{70}O_{35}$
Peso fórmula:	1.134,98 g/mol
Solubilidade (cor):	Incolor
Turbidez:	Límpido
Aspecto (Forma):	pó
Umidade (%):	12
Pureza (TLC):	97%

Fonte: SIGMA ALDRICH DO BRASIL, 2013.

Métodos

- Termogravimetria (TG), Termogravimetria Derivada (DTG) e Análise Térmica Diferencial (DTA)

As técnicas de TG/DTG e DTA foram utilizadas para estudar a estabilidade e decomposição térmica da amostra comercial da β-ciclodextrina, uma vez que as curvas de TG permitem uma avaliação do comportamento térmico desta ciclodextrina. Tais análises foram executadas no Analisador Termogravimétrico, modelo SDT Q 600, da marca TA Instruments. A variação de temperatura foi de 25ºC até 800ºC, sob atmosfera inerte, com fluxo de nitrogênio de 100 mL/min, com razão de aquecimento: 10ºC/min para a amostra, com massa de 10,0670 mg.

- Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A técnica de DSC foi utilizada para verificar as transições térmicas existentes na amostra comercial da β-ciclodextrina e realizar uma possível comparação com os valores obtidos nas curvas de DSC, tal análise foi executada com o Analisador Termogravimétrico, modelo SDT Q 600, da marca TA Instruments. As amostras foram analisadas utilizando um Calorímetro da Mettler Toledo, modelo DSC 1 Star^{e} System. A variação de temperatura foi de -40ºC até 200ºC, sob atmosfera inerte, com fluxo de nitrogênio de 100 mL/min, com razão de aquecimento: 10ºC/min para cada amostra, com massas de 5,0800 e 10,0400 mg.

CAPÍTULO 6

RESULTADOS E DISCUSSÃO

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir do levantamento dos dados, realizado durante o estudo preliminar, nas diversas bases patentárias pesquisadas mostrou que a base de dados DERWENT foi mais abrangente quando comparada com as demais bases de dados gratuitas. A busca utilizando a base de dados DERWENT recuperou 14.572 depósitos de pedidos de patentes, seguidas das bases de dados Espacenet, Patent Scope, USPTO, e INPI com 13.664, 7.205, 1.201 e 100 depósitos de pedidos de patentes, respectivamente. A Tabela 5 apresenta os resultados do estudo preliminar nas diversas bases de dados patentárias pesquisadas, bem como suas respectivas estratégias de busca.

Tabela 5: Estratégia de busca – Estudo preliminar

Base de dados	Palavras-Chave	Nº de depósitos de pedidos de patentes
PATENT SCOPE	*EN_TI:("cyclodextrin*" or "cyclo dextrin*") OR EN_AB:("cyclodextrin*" or "cyclo dextrin*")*	7.205
USPTO	*(ttl/(cyclodextrin or "cyclo dextrin")) or (abst/(cyclodextrin or "cyclo dextrin"))*	1201
ESPACENET	*"cyclodextrin*" or "cyclo dextrin*" or "ciclodextrin*" in the title or abstract*	13.664
DERWENT	*Título: (cyclodextrin* OR "cyclo dextrin*") OR Tópico: (cyclodextrin* OR "cyclo dextrin*")*	14.572
INPI [11]	Titulo: ciclodextrina* ou ciclo dextrina* \Resumo: ciclodextrina* ou ciclo dextrina*	100

Fonte: Adaptado de dados exportados das bases pesquisadas.

A escolha da base de dados levou em consideração a disponibilidade de acesso, abrangência e qualidade das informações. Diante do exposto, decidiu-se por usar a base de dados DERWENT para fazer o estudo tecnológico envolvendo a ciclodextrina.

Para o levantamento dos dados, da segunda etapa do estudo, caracterizado pelos estudos científico (*Web of Science*) e tecnológico (DERWENT) para se determinar um panorama dos últimos 30 anos das tecnologias existentes no Brasil e no mundo, foram

[11] A base engloba somente depósitos no Brasil

realizadas várias buscas simples combinando os termos relativos à “encapsulação” e “ciclodextrina”.

Inicialmente, a busca foi realizada no campo título, sendo considerado todos os anos disponíveis em cada base. Posteriormente, a mesma foi ampliada, substituindo o campo título pelo o campo tópico (título-resumo), pois nem sempre o termo inserido estava explicitado no título do documento. E por fim, a busca foi restringida ao período de 1981 a 2011.

A estratégia de busca apresentada na Tabela 6 mostrou que há uma variação significativa na escolha de alguns termos tanto nas bases de publicações científicas quanto de patentes, ou seja, alguns termos conseguem recuperar um maior número de dados quando comparado com outros termos semelhantes.

A busca identificou, ainda, a aplicabilidade das ciclodextrinas nos processos envolvendo encapsulação. A pesquisa, por publicações científicas para todo o período disponível na base de busca, recuperou 1.637 publicações associadas aos termos ciclodextrinas e encapsulação. Isto representou 4,5% do total de publicações relacionadas com os termos ciclodextrinas (36.152) e 2,1% do total de publicações associados aos termos encapsulação (79.752). A mesma análise, porém com pedidos de depósito de patentes, representaram 4,3% e 0,9%, respectivamente.

Tabela 6: Estratégia de busca nas bases Web of Science e Derwent – Segunda etapa

Etapa	**Estratégia de Busca** (Termo de busca / palavras-chave)	**Web of Science** Publicações Científicas	**Derwent** Registros de Patentes
#1	Título: (encapsulation)	7.691	8.176
#2	Título: (encapsulate)	12.117	32.633
#3	Título: (encapsulated)	12.117	12.655
#4	Título: (encapsulating)	12.117	9.217
#5	Título: (encapsulant)	257	2.697
#6	Título: (encapsulates)	12.117	823
#7	Título: (encapsulants)	218	96
#8	#7 OR #6 OR #5 OR #4 OR #3 OR #2 OR #1	20.232	32.743
#9	Título: (encapsula*)	20.279	32.773
#10	Título: (encapsul*)	20.311	32.793
#11	Título: (encapsu*)	20.316	32.795
#12	Tópico: (encapsu*)	79.752	82.675
#13	Tópico: (cyclodextrin* OR "cyclo dextrin*" OR ciclodextrin*)	36.152	17.012
#14	#13 AND #12	1.637	729
#15	Tópico: (cyclodextrin* OR "cyclo dextrin*" OR ciclodextrin*) AND Tópico: (encapsu*) Tempo estipulado: 1981-2011 (Mundo)	1.175	593
#16	Tópico: (cyclodextrin* OR "cyclo dextrin*" OR ciclodextrin*) AND Tópico: (encapsu*) AND Patent Number: BR* Tempo estipulado: 1981-2011 (Brasil)	-	59

Fonte: Adaptado de dados exportados da Web of Science e Derwent.

No que tange às patentes, a Figura 25 mostrou o crescimento gradual da aplicação da ciclodextrina encapsulada tanto em relação as patentes de ciclodextrinas quanto para as patentes de encapsulação depositadas no período de 1981 a 2011.

Além desta análise, um estudo mais amplo foi realizado, considerando os termos de busca das etapas #15 e #16 da mesma tabela, com o objetivo de estabelecer um panorama mundial científico e tecnológico e um panorama nacional tecnológico respectivamente, que foram mostrados nos itens 6.1 a 6.3.

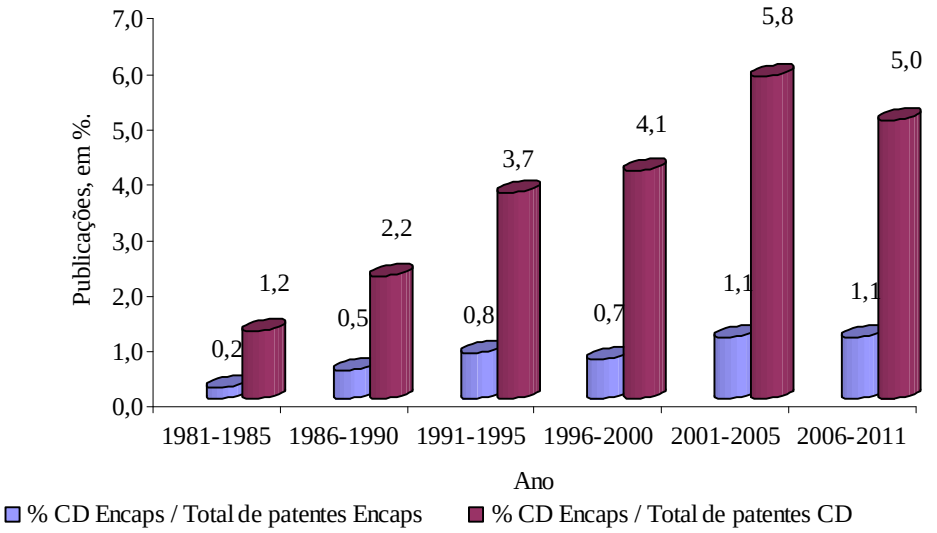


Figura 25: CD encaps/total de patentes de encaps Versus CD encaps/total de patents de CD, em %.
Fonte: Adaptado de dados exportados do Derwent.

6.1. PANORAMA MUNDIAL: PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS

Para o levantamento da produção científica, foi utilizada a base de dados da *Web of Science*, que recuperou 1.175 publicações científicas relacionadas à encapsulação de ciclodextrina A Figura 26 apresenta a evolução temporal do número de publicações científicas. Observou-se claramente um grande crescimento no número de publicações científicas a partir do ano 2000, chegando a mais de 170 publicações científicas anuais em 2011.

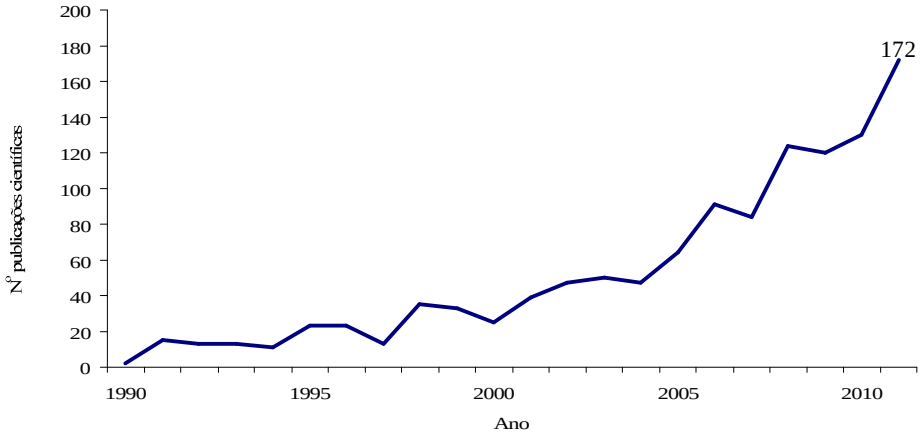


Figura 26: Número de publicações científicas por ano.
Fonte: Adaptado de dados exportados da Web of Science.

A pesquisa revelou um total de 55 países que mais tiveram publicações científicas relacionadas com o tema encapsulação de ciclodextrina. Na Figura 27 foram mostrados os vinte maiores, nos quais os EUA, a China e a Índia lideraram, com 179, 138 e 136 publicações científicas respectivamente. O Brasil ocupou a 12ª posição, com 43 publicações científicas.

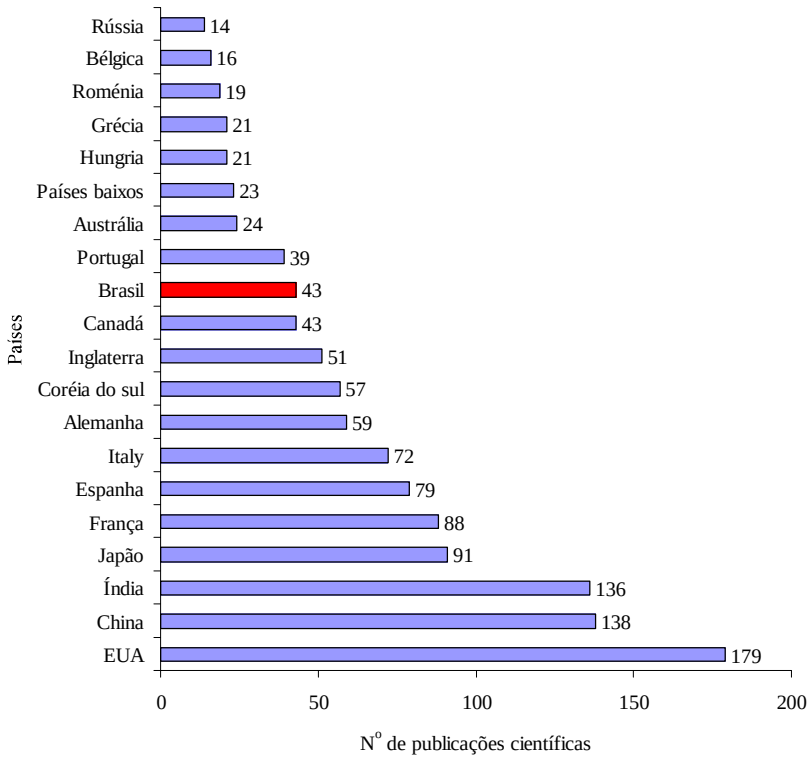


Figura 27: Nº de publicações científicas por país.
Fonte: Adaptado de dados exportados da Web of Science.

A Tabela 7 apresenta o conjunto das 1.175 publicações científicas, classificadas por área de conhecimento. Verificou-se um percentual significativo de publicações diretamente associadas a uma única área de conhecimento: Química (64%), seguida pela Farmácia (17%) e Ciência dos materiais (9%). As demais áreas situavam-se em patamares bem inferiores na faixa de 17,4% a 2,3% publicações. A pesquisa identificou 28 áreas de conhecimento diferentes, porém só foram mostradas as dez maiores, confirmando a concentração do tema em poucas áreas de conhecimento.

Tabela 7: Publicações científicas classificadas por área de conhecimento: 1981- 2011

Área de conhecimento	Número de registros	% de 1.175 publicações
Química	752	64,0
Farmácia	204	17,4
Ciência dos materiais	110	9,4
Tecnologia e ciência dos alimentos	102	8,7
Física	80	6,8
Bioquímica biologia molecular	76	6,5
Engenharia	70	5,9
Ciência de polímeros	64	5,4
Ciência, Tecnologia e outros temas	39	3,3
Microbiologia aplicada, Biotecnologia	27	2,3

Fonte: Adaptado de dados exportados da Web of Science.

A pesquisa apresentada Tabela 8 recuperou um total de 385 publicações científicas em relação a instituições de origem de seus autores, porém só foram mostradas as dez maiores, dos quais os dois maiores foram: Centro Nacional de Pesquisa Científica-CNRS (França) e Universidade de Aveiro (Portugal), com 43 e 27 registros. Destacaram-se, também, a Universidade Tottori (Japão), a Universidade Complutense de Madrid (Espanha) e a Academia de Ciências Chinesa (China), com 23 publicações cada.

Tabela 8: Publicações científicas por instituição de origem dos autores: 1981- 2011

Instituição de origem dos autores	Número de registros	% de 1.175 publicações
Centro Nacional de Pesquisa Científica CNRS	43	3,7
Universidade de Aveiro	27	2,3
Universidade de Tottori	23	1,9
Universidade Complutense de Madrid	23	1,9
Academia de Ciências Chinesa	23	1,9
Universidade de Paris sud Paris XI	20	1,7
Universidade de Oxford	18	1,5
Conselho Científico de Pesquisa Ind. da Índia	17	1,4
Universidade de Jadavpur	15	1,3
Universidade de Londres	14	1,2

Fonte: Adaptado de dados exportados da Web of Science.

A pesquisa apresentada na Tabela 9 recuperou um total de 161 publicações científicas relativos aos Títulos da fonte, porém só foram mostrados os dez maiores, dos quais se destacaram: o *Journal of inclusion phenomena and macrocyclic chemistry e o International journal of pharmaceutics*, com 49 e 35 publicações científicas, respectivamente.

Tabela 9: Publicações científicas por títulos da fonte: 1981 – 2011

Títulos da fonte	Número de registros	% de 1.175 publicações
Journal of inclusion phenomena and macrocyclic chemistry	49	4,2
International journal of pharmaceutics	35	3,0
Journal of physical chemistry B	28	2,4
Journal of the american chemical society	25	2,1
Chemical communications	22	1,9
Journal of photochemistry and photobiology a chemistry	19	1,6
Journal of agricultural and food chemistry	19	1,6
Langmuir	13	1,5
Chemistry a european journal	18	1,5
Supramolecular chemistry	17	1,4

Fonte: Adaptado de dados exportados da Web of Science.

A Tabela 10 apresenta a análise do conjunto de publicações científicas em relação aos autores. A pesquisa recuperou um total de 778 autores diferentes, porém só foram mostrados os dez maiores, dos quais se destacaram: YOSHII, H e FURUTA, T, com 22 registros cada.

Tabela 10: Publicações científicas por autores: 1981 – 2011

Autores	Número de registros	% de 1.175 publicações
YOSHII, H	22	1,9
FURUTA, T	22	1,9
GONÇALVES, IS	21	1,8
BRAGA, SS	21	1,8
PILLINGER, M	20	1,7
JUNQUERA, E	20	1,7
AICART, E	20	1,7
ANDERSON, HL	16	1,4
CHATTOPADHYAY, N	12	1,0
PAL, H	11	0,9

Fonte: Adaptado de dados exportados da Web of Science.

6.2. PANORAMA MUNDIAL: ESTUDO TECNOLÓGICO DE PATENTES

Os resultados do levantamento de patentes referentes aos termos combinados de ciclodextrina e encapsulação no período 1981 – 2011 mostraram 593 depósitos de pedidos de patentes relacionados à encapsulação de ciclodextrina no mundo durante o período em questão.

A Figura 28 mostra a evolução do número de depósito de pedidos de patentes no mundo. Observou-se uma curva ascendente da produção patentária para o período em estudo.

No período de 1981 a 2000, verificou-se um crescimento discreto e a partir de 2001, ocorreu um crescimento significativo do número de depósitos de pedidos de patentes. No período de 2006 a 2010, foi atingido o nível mais alto de depósitos pedidos de patentes (237), o que representa o interesse crescente pela patenteabilidade de pedidos da ciclodextrina e encapsulação. Para o período de 2011 a 2015, estima-se um valor superior a 237, visto que até 2014 foram encontrados 207 registros de depósitos de pedidos de patentes. Isso significa que tal tecnologia em estudo está em fase de crescimento no mundo.

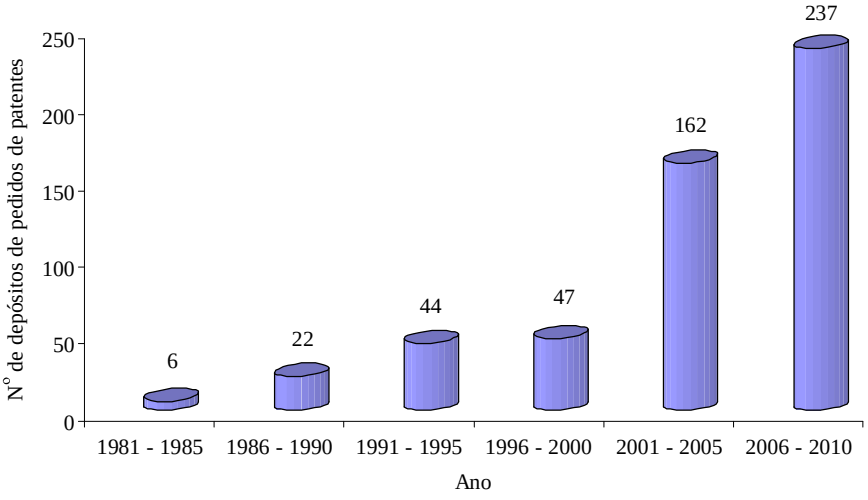


Figura 28: Número de depósito de pedidos de patentes no mundo: 1981 – 2011.
Fonte: Adaptado de dados exportados do Derwent.

A Figura 29 mostra os resultados da análise dos 593 depósitos de pedidos de patentes classificados pelos cinco maiores países depositantes de patentes, os chamados “top 5” (EUA, China, Índia, Japão e República da Corea) e, além destes, o Escritório de Patentes Europeu (EP). Observou-se que o EUA foi o líder com 59% dos depósitos, seguidos do Escritório de Patentes Europeu (45%), Japão (37%), e China (35%) depósitos. Do total dos depósitos de pedidos de patentes classificados por país, apenas 10% foram depositados no Brasil.

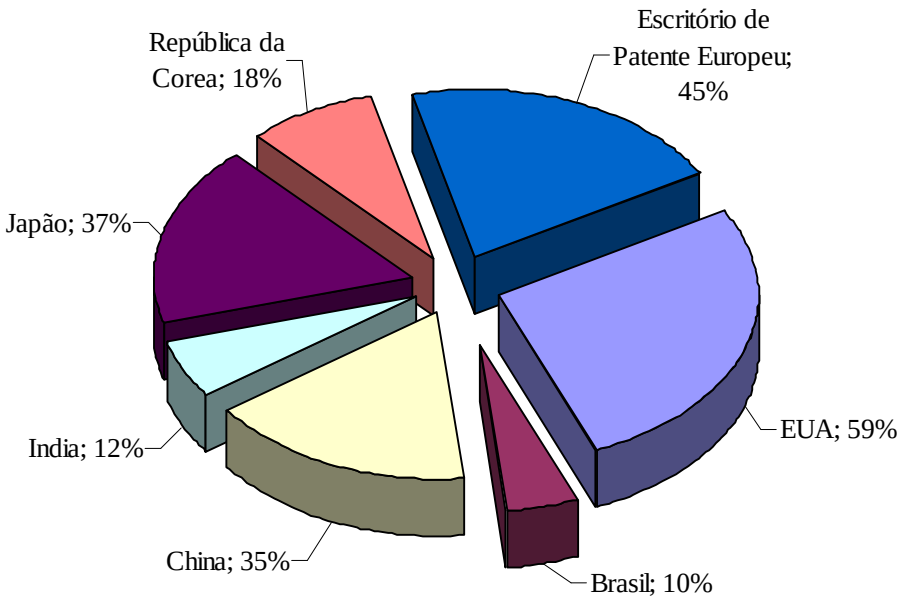


Figura 29: Maiores depositantes de patentes por país, em %: 1981 – 2011.
Fonte: Adaptado de dados exportados do Derwent.

Os resultados do levantamento de depósito de pedidos de patentes permitiram identificar: (i) as principais áreas de conhecimento associadas ao conjunto de patentes, conforme indexação das áreas pela própria base de dados consultada; (ii) o número de depositantes e os destaques, enfatizando-se a presença de empresas; (iii) os principais inventores; e (iv) uma análise pela Classificação Internacional de Patentes (CIP), que revela as subclasses e seus respectivos códigos de maior representatividade para posterior monitoramento da evolução da propriedade intelectual no tema nos próximos anos.

A Tabela 11 apresenta o conjunto dos depósitos de pedidos de patentes levantadas, segundo a classificação por área de especialização do próprio sistema de indexação da referida base. A pesquisa identificou um total de 19 áreas de conhecimento diferentes, porém só foram mostradas as dez maiores. Observou-se um percentual significativo referente a uma única área de conhecimento: química (99,8%), em seguida, duas áreas de conhecimento praticamente com mesma importância: Ciência dos polímeros (63,9%) e Farmacologia e Farmácia (63,6%) respectivamente. As demais áreas possuem de 23,1% a 6,7% do total de depósitos de pedidos de patentes. Cabe ressaltar, porém, que uma determinada patente pode ser classificada em mais de uma área de conhecimento.

Tabela 11: Panorama mundial, classificadas por área do conhecimento: 1981 – 2011

Área do Conhecimento	Número de Registros	% de 593 Patentes
Química	592	99,8
Ciência de polímeros	379	63,9
Farmacologia e farmácia	377	63,6
Tecnologia e ciência dos alimentos	137	23,1
Agricultura	121	20,4
Instrumentos e instrumentação	120	20,2
Biotecnologia e microbiologia aplicada	89	15,0
Medicina interna e geral	62	10,5
Engenharia	60	10,1
Ciência dos materiais	40	6,7

Fonte: Adaptado de dados exportados do Derwent.

O mesmo conjunto de depósito de pedidos de patentes foi analisado em relação a seus depositantes e seus respectivos códigos de depositante Derwent. A Tabela 12 mostrou que a empresa líder é a Procter & Gamble CO (28), seguida da Shering AG (22) e Procter&Gamble CO (20). Os demais depositantes que se destacaram foram: Suzhou Zhiweitang Bio Tech CO Ltd, Yang H e Rohm&Haas CO com 19, 19 e 18 registros de depósitos de pedidos de patentes respectivamente. A busca identificou ainda um total de 1.007 depositantes, porém só foram mostrados os dez maiores. Uma análise mais atenta revela que o depositante Procter & Gamble CO e Procter&Gamble CO, Rohm&Haas CO e Rohm & Haas CO e Schering Berlin & Bergkamen AG e Schering AG possuem nomes semelhantes, o que indica que estes podem fazer parte de uma mesma empresa.

Tabela 12: Panorama mundial, classificadas por depositante: 1981- 2011

Depositante	Número de Registros	% de 593 patentes
Procter & Gamble CO	28	4,7
Schering AG	22	3,7
Procter&Gamble CO	20	3,4
Suzhou Zhiweitang Bio Tech CO Ltd	19	3,2
Yang H	19	3,2
Rohm&Haas CO	18	3,0
Rohm & Haas CO	17	2,5
Schering Berlin & Bergkamen AG	11	1,8
Ocean nutrition Canada Ltd	10	1,7
Beiersdoorf AG	8	1,3

Fonte: Adaptado de dados exportados do Derwent.

A pesquisa identificou um total de 790 códigos de depositantes diferentes, porém só foram mostrados os dez maiores. A Tabela 13 mostrou que a empresa líder foi a Procter & Gamble CO (PROC-C) com 33 registros de depósitos de pedidos de patentes**.** Os demais depositantes que se destacaram foram: Schering AG (SCHD-C), Suzhou Zhiweitang Bio Tech CO Ltd (SUZH-N), Yang H (YANG-I) e Rohm & Haas (ROHM-C) com 24, 20, 20 e 19 registros respectivamente.

As áreas de atuação das quatro maiores empresas depositantes de pedidos de patentes são: a empresa americana Procter & Gamble, que reúne um enorme conglomerado de subempresas, produzindo, dentre outros produtos, alimentos, produtos de higiene e limpeza; a Schering, de origem alemã, é uma empresa do ramo farmacêutico; a empresa chinesa Suzhou Zhiweitang Bio Tech CO Ltd, que atua no ramo de biotecnologia e a empresa americana Rohm and Haas, que fabrica produtos químicos especiais para os mercados de uso final, como a construção civil, equipamentos eletrônicos, embalagens, produtos domésticos e de higiene pessoal.

Tabela 13: Panorama mundial, classificadas por código do depositante: 1981- 2011

Código do Depositante	Número de Registros	% de 593 Patentes
PROC-C	33	5,6
SCHD-C	24	4,1
SUZH-N	20	3,4
YANG-I	20	3,4
ROHM-C	19	3,2
CHEN-I	10	1,7
OCEA-N	10	1,7
CNRS-C	9	1,5
BEIE-C	8	1,3
BEIJ-N	8	1,3

Fonte: Adaptado de dados exportados do Derwent.

A busca identificou 1.802 inventores diferentes relacionados com o tema encapsulação e ciclodextrina, porém só foram mostrados os dez maiores (Tabela 14). Os principais inventores foram KLAR, U, com 23 registros, seguido de YANG, H, com 19 registros, REHWINKEL, H e THIERAUCH, K com 13 registros cada. Os demais inventores que se destacaram foram: VORBRUEGGEN, H (12 registros); KOSTANSEK, EC, VERHALLEN, P e WANG, H com 9 registros cada.

Tabela 14: Panorama mundial, classificadas por inventor: 1981- 2011

Inventor	Número de Registros	% de 593 Patentes
KLAR, U	23	3,9
YANG, H	19	3,2
REHWINKEL, H	13	2,2
THIERAUCH, K	13	2,2
VORBRUEGGEN, H	12	2,0
KOSTANSEK, EC	9	1,5
VERHALLEN, P	9	1,5
WANG, H	9	1,5
CHEN, H	8	1,3
QUAY, SC	8	1,3

Fonte: Adaptado de dados exportados do Derwent.

Com o intuito de avaliar as trajetórias tecnológicas, foi realizada uma análise das dez maiores classificações internacionais de patentes em dois períodos distintos de tempo, o que permitiu uma análise mais detalhada do panorama mundial.

A Tabela 15 mostra os resultados da análise dos 593 depósitos de pedidos de patentes segundo as subclasses e respectivos códigos da Classificação Internacional de Patente (CIP). Neste levantamento de dados recuperou-se 2.010 classificações diferentes sobre o tema em estudo, considerando o período de 1981 – 2011. Observou-se um percentual significativo referente à classificação A61K-047/40, Preparações medicinais caracterizadas pelos ingredientes não ativos, com 14,5%; seguidos da A61K-009/14, Preparações medicinais caracterizadas por formas físicas especiais em forma de partículas, p. ex., pós, com 10,6% e da A61K-009/00, Preparações medicinais caracterizadas por formas físicas especiais, com 1,0%. As demais classificações variaram de 9,8% a 7,6% do total de depósito de pedidos de patentes classificadas.

A Tabela 16 mostra os resultados da análise dos 474 depósitos de pedidos de patentes levando em conta apenas à última década, ou seja, para o período de 2001 – 2011. Nesta busca foram recuperadas 1.615 classificações diferentes. Observou-se um percentual significativo da classificação A61K-047/40, Preparações medicinais caracterizadas pelos ingredientes não ativos, com 15,8%; seguidos da A61K-009/14, Preparações medicinais caracterizadas por formas físicas especiais em forma de partículas, p. ex., pós, com 13,1% e da A61P-009/00, Atividade terapêutica específica de compostos químicos ou preparações medicinais em fármacos para o tratamento de distúrbios do sistema cardiovascular, como por

exemplo: estimulantes cardiovasculares; agentes inotrópicos, i.e., estimulantes da contração cardíaca; antiarrítimicos; vasodilatadores; para tratamento de doenças isquêmicas ou ateroscleróticas; anti-hipertensivos; vasoproptetores; anti-hemorroidais; fármacos para terapia de varizes; estabilizadores capilares, com 12,4%. As demais classificações variaram de 10,8% a 8,2% do total de depósito de pedidos de patentes classificadas. Cabe ressaltar, porém, que uma determinada patente pode ser classificada em mais de uma classificação CIP.

Tabela 15: Panorama mundial, classificadas por CIP - Período de 1981 – 2011

CIP	Descrição por Classificação Internacional de Patentes (CIP)	Número de Registros	% de 593 patentes
A61K-047/40	Preparações medicinais caracterizadas pelos ingredientes não ativos utilizados, p. ex., excipientes[12], aditivos inertes, contendo compostos de polissacarídeos e seus derivados como p.ex. Ciclodextrina e seus derivados.	86	14,5
A61K-009/14	Preparações medicinais caracterizadas por formas físicas especiais em forma de partículas, p. ex., pós	63	10,6
A61K-009/00	Preparações medicinais caracterizadas por formas físicas especiais	59	1,0
A61K-009/48	Preparações medicinais caracterizadas por formas físicas especiais: cápsulas, p. ex., de gelatina, de chocolate.	58	9,8
A61K-009/127	Preparações medicinais caracterizadas por formas físicas especiais envolvendo dispersões; emulsões com Lipossomas.	51	8,6
A61K-009/16	Preparações medicinais caracterizadas por formas físicas especiais em forma de partículas, p. ex., pós aglomerados; granulados; micrograânulos.	49	8,3
C08B-037/16	Preparação de polissacarídeos: Ciclodextrina e seus derivados. Para esta classificação entende-se como preparação: 1. a realização de qualquer tipo de substância, material, composto ou composição; 2. pré-tratamento de um material semi-acabado ou artigo para posterior tratamento, ou 3. composição para uma finalidade específica, por exemplo, medicinal.	49	8,3
A61K-00/00	Preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas.	48	8,1
A61K-047/36	Preparações medicinais caracterizadas pelos ingredientes não ativos, utilizados, p. ex., excipientes, aditivos inertes, contendo compostos macromoleculares de polissacarídeos e seus derivados	46	7,8
A61P-035/00	Atividade terapêutica específica de compostos químicos ou preparações medicinais como agentes antineoplásicos, específicos para leucemia ou metástase.	45	7,6

Fonte: Adaptado de dados exportados do Derwent.

[12] Os excipientes fazem parte de uma formulação combinada com um ou mais agentes não medicinais com funções de solubilizar, suspender, espessar, diluir, emulsificar, estabilizar, conservar, colorir, flavorizar e possibilitar a obtenção de formas farmacêuticas estáveis, eficazes e atraentes. Com o uso seletivo desses agentes não medicinais resultam formas farmacêuticas de vários tipos (Ansel *et al.*, 2000).

Tabela 16: Panorama mundial, classificadas por CIP - Período de 2001 - 2011

CIP	Descrição por Classificação Internacional de Patentes (CIP)	Número de Registros	% de 474 patentes
A61K-047/40	Preparações medicinais caracterizadas pelos ingredientes não ativos utilizados, p. ex., excipientes, aditivos inertes contendo compostos polissacarídeos e seus derivados como p.ex. Ciclodextrina e seus derivados.	75	15,8
A61K-009/14	Preparações medicinais caracterizadas por formas físicas especiais em forma de partículas, p. ex., pós.	62	13,1
A61P-009/00	Atividade terapêutica específica de compostos químicos ou preparações medicinais em fármacos para o tratamento de distúrbios do sistema cardiovascular, como por exemplo: estimulantes cardiovasculares; agentes inotrópicos, i.e., estimulantes da contração cardíaca; antiarrítimicos; vasodilatadores; para tratamento de doenças isquêmicas ou ateroscleróticas; anti-hipertensivos; vasoproptetores; anti-hemorroidais; fármacos para terapia de varizes; estabilizadores capilares.	59	12,4
A61K-009/48	Preparações medicinais caracterizadas por formas físicas especiais: cápsulas, p. ex., de gelatina, de chocolate.	51	10,8
A61K-009/127	Preparações medicinais caracterizadas por formas físicas especiais envolvendo dispersões; emulsões com Lipossomas.	44	9,3
A61K-009/16	Preparações medicinais caracterizadas por formas físicas especiais em forma de partículas, p. ex., pós aglomerados; granulados; micrograânulos.	42	8,9
A61P-035/00	Atividade terapêutica específica de compostos químicos ou preparações medicinais como agentes antineoplásicos, específicos para leucemia ou metástase.	41	8,7
A61K-047/36	Preparações medicinais caracterizadas pelos ingredientes não ativos, utilizados, p. ex., excipientes, aditivos inertes, contendo compostos macromoleculares de polissacarídeos e seus derivados.	40	8,4
A61K-00/00	Preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas.	39	8,2
A61K-047/34	Preparações medicinais caracterizadas pelos ingredientes não ativos utilizados, p. ex., excipientes, aditivos inertes envolvendo compostos macromoleculares obtidos de outro modo que não por reações envolvendo somente ligações insaturadas carbono-carbono.	39	8,2

Fonte: Adaptado de dados exportados do Derwent.

6.3. PANORAMA NACIONAL: ESTUDO TECNOLÓGICO DE PATENTES

Os resultados da estratégia de busca para o levantamento de depósito de pedidos de patentes nacionais[13]. Os resultados identificaram 59 depósito de pedidos de patentes no Brasil durante o período em questão.

A Figura 30 mostra a evolução do número de registros de depósito de pedidos de patentes no Brasil. Observou-se uma curva ascendente da produção patentária para o período em estudo. No período de 1981 a 1995, verificou-se um crescimento discreto e a partir de 1996, ocorreu um crescimento significativo do número de depósitos de pedidos de patentes. No período de 2006 a 2010, atingiu o nível mais alto de depósitos de pedidos de patentes (28), o que representa um interesse crescente pela patentabilidade de pedidos da ciclodextrina e encapsulação no Brasil.

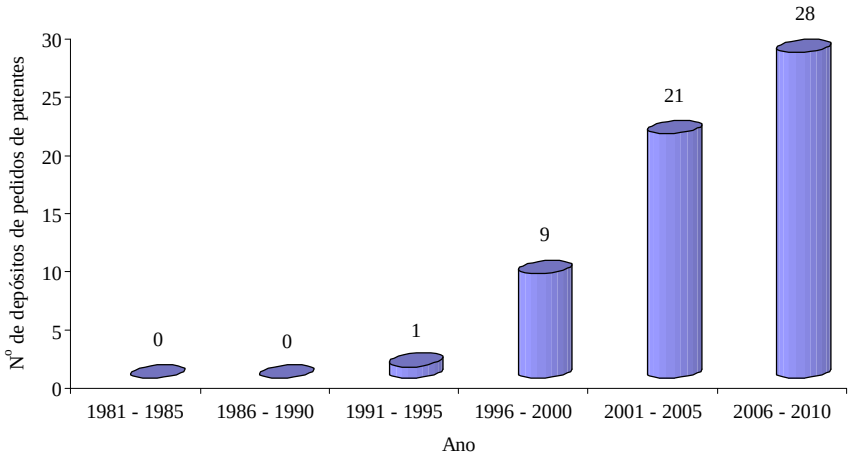


Figura 30: Número de depósito de pedidos de patentes no Brasil: 1981 – 2011.
Fonte: Adaptado de dados exportados do Derwent.

Os resultados do levantamento de depósito de pedidos de patentes permitiram identificar: (i) as principais áreas de conhecimento associadas ao conjunto de depósito de pedidos de patentes, conforme indexação das áreas pela própria base de dados consultada; (ii) o número de depositantes e os destaques, enfatizando-se a presença de empresas; (iii) os principais inventores; e (iv) uma análise pela Classificação Internacional de Patentes (CIP),

[13] Patentes nacionais - Depósitos de pedidos de patentes, de brasileiros ou estrangeiros, depositados no Brasil.

que revela as subclasses e seus respectivos códigos de maior representatividade para posterior monitoramento da evolução da propriedade intelectual no tema nos próximos anos.

A Tabela 17 mostra o conjunto dos depósitos de pedidos de patentes levantadas, segundo a classificação por área de conhecimento. A pesquisa identificou um total de 15 áreas de conhecimento diferentes, porém só foram mostradas as dez maiores. Observou-se um percentual significativo referente a uma única área de conhecimento: química (100,0%), em seguida, destacaram-se duas áreas de conhecimento: Ciência dos polímeros (67,8%) e Farmacologia e Farmácia (47,5%) respectivamente. As demais áreas variaram de 27,1% a 6,8% do total de depósito de pedidos de patentes. Cabe ressaltar, porém, que uma determinada patente pode ser classificada em mais de uma área de conhecimento.

Tabela 17: Panorama nacional, classificadas por área do conhecimento: 1981 – 2011

Área do Conhecimento	Número de Registros	% de 59 patentes
Química	59	100,0
Ciência de polímeros	40	67,8
Farmacologia e farmácia	28	47,5
Agricultura	16	27,1
Instrumentos e instrumentação	12	20,3
Tecnologia e ciência dos alimentos	11	18,6
Medicina interna e geral	8	13,6
Engenharia	7	11,9
Ciência dos materiais	7	11,9
Biotecnologia e microbiologia aplicada	4	6,8

Fonte: Adaptado de dados exportados do Derwent.

O mesmo conjunto de depósito de pedidos de patentes foi analisado em relação a seus depositantes e seus respectivos códigos de depositante Derwent. A Tabela 18 mostrou que a empresa líder foi a Rohm & Haas CO (11), seguida da Rohm&Haas CO (11) e Procter & Gamble CO (7). Os demais depositantes que se destacaram foram: Kostansek EC, Univ. Federal Minas Gerais e a Cargill Inc com 6, 6 e 3 registros de depósito de pedidos de patentes respectivamente. A busca identificou um total de 125 depositantes diferentes, porém só foram mostrados os dez maiores. Uma análise mais atenta revela que o depositante Procter & Gamble CO e Procter&Gamble CO, Rohm&Haas CO e Rohm & Haas CO possuem nomes semelhantes, o que indica que estes podem fazer parte de uma mesma empresa.

Tabela 18: Panorama nacional, classificadas por depositante: 1981- 2011

Depositante	Número de Registros	% de 59 patentes
Rohm & Haas CO	11	18,6
Rohm&Haas CO	11	18,6
Procter & Gamble CO	7	11,9
Kostansek EC	6	10,2
Univ. Federal Minas Gerais	6	10,2
Cargill Inc	3	5,0
Jacobson RM	3	5,0
Procter&Gamble CO	3	5,0
Agrofresh Inc	2	3,4
Biotechnologies Horticulture Inc	2	3,4

Fonte: Adaptado de dados exportados do Derwent.

A pesquisa identificou um total de 101 códigos de depositantes diferentes, porém só foram mostrados os dez maiores. A Tabela 19 mostrou que a empresa líder foi a Rohm & Haas (ROHM-C) com 11 registros no Brasil, seguida pela Procter & Gamble CO (PROC-C), com 7 registros**.** Os demais códigos de depositantes que se destacaram foram: Kostansek EC (KOST-I), Universidade Federal Minas Gerais (UYMI-N) e a Cargill Inc (CRGI-C) com 6, 6 e 3 registros respectivamente.

As áreas de atuação das duas maiores empresas depositantes no Brasil foram: a americana Procter & Gamble, que reúne um enorme conglomerado de subempresas, produzindo, dentre outros produtos, alimentos, produtos de higiene e limpeza; e a americana Rohm and Haas, que fabrica produtos químicos especiais para os mercados de uso final, como a construção civil, equipamentos eletrônicos, produtos domésticos e higiene pessoal.

Tabela 19: Panorama nacional, classificadas por código do depositante: 1981- 2011

Código do Depositante	Número de Registros	% de 59 Patentes
ROHM-C	11	18,6
PROC-C	7	11,9
KOST-I	6	10,2
UYMI-N	6	10,2
CRGI-C	3	5,1
JACO-I	3	5,1
AGRO-N	2	3,4
BIOT-N	2	3,4
CADB-C	2	3,4
DEGS-C	2	3,4

Fonte: Adaptado de dados exportados do Derwent.

A pesquisa identificou um total de 305 inventores diferentes relacionados com o tema encapsulação e ciclodextrina, porém só foram mostrados os dez maiores. Os principais inventores, identificados na Tabela 20, foram KOSTANSEK E C, com 7 registros de depósito de pedidos de patentes, seguidos por KOSTANSEK E. e SINISTERRA MILLAN R D, com 5 registros cada. Os demais inventores que se destacaram forma: SOUZA DOS SANTOS R A (4 registros); JACOBSON R M, STEVENS B M, STRASSBURGER K e STRASSBURGER K J com 3 registros cada.

Tabela 20: Panorama nacional, classificadas por inventor: 1981- 2011

Inventor	Número de Registros	% de 59 Patentes
KOSTANSEK E C	7	11,9
KOSTANSEK E	5	8,5
SINISTERRA MILLAN R D	5	8,5
SOUZA DOS SANTOS R A	4	6,8
JACOBSON R M	3	5,1
STEVENS B M	3	5,1
STRASSBURGER K	3	5,1
STRASSBURGER K J	3	5,1
BOGHANI N	2	3,4
DALY J	2	3,4

Fonte: Adaptado de dados exportados do Derwent.

Com o intuito de avaliar as trajetórias tecnológicas, foi realizada uma análise das dez maiores classificações internacional de patentes em dois períodos distintos de tempo, o que permitiu uma análise mais detalhada do panorama nacional.

A Tabela 21 mostra os resultados da análise dos 59 depósitos de pedidos de patentes segundo as subclasses e respectivos códigos da Classificação Internacional de Patente (CIP). Neste levantamento de dados recuperou-se mais de 500 classificações diferentes sobre o tema em estudo, considerando o período de 1981 – 2011 e observou-se um percentual significativo referente à classificação A61K-047/40, Preparações medicinais caracterizadas pelos ingredientes não ativos, com 30,5%; seguidos pelas classificações: C08B-037/16 (Compostos macromoleculares orgânicos; sua preparação ou seu processamento químico; composições baseadas nos polissacarídeos e seus derivados da ciclodextrina e seus derivados), com 23,7%, A01N-027/00 (Biocidas, repelentes ou atrativos de pestes ou reguladores do crescimento das plantas contendo hidrocarbonetos), com 22,0% e A61K-009/14 (Preparações medicinais

caracterizadas por formas físicas especiais em forma de partículas, p. ex., pós), com 20,3%. As demais classificações variaram de 18,6% a 15,2% do total de patentes classificadas.

A Tabela 22 mostrou os resultados da análise dos 49 depósitos de pedidos de patentes levando em conta apenas à última década, ou seja, período de 2001 – 2011. Nesta busca foram recuperadas 461 classificações diferentes e observou-se um percentual significativo da classificação A61K-047/40 (Preparações medicinais caracterizadas pelos ingredientes não ativos), com 32,7%; seguidos pelas classificações: C08B-037/16 (Compostos macromoleculares orgânicos; sua preparação ou seu processamento químico; composições baseadas nos polissacarídeos e seus derivados de ciclodextrina e seus derivados), com 26,5%, da A01N-027/00 (Biocidas, repelentes ou atrativos de pestes ou reguladores do crescimento das plantas contendo hidrocarbonetos), com 24,5% e da A61K-009/14 (Preparações medicinais caracterizadas por formas físicas especiais em forma de partículas, p. ex., pós), com 24,5%. As demais classificações variaram de 20,4% a 18,4% do total de patentes classificadas.

Cabe ressaltar, porém, que uma determinada patente pode ser classificada em mais de uma classificação CIP.

Tabela 21: Panorama nacional, classificadas por CIP - Período de 1981 - 2011

CIP	Descrição por Classificação Internacional de Patentes (CIP)	Número de Registros	% de 59 patentes
A61K-047/40	Preparações medicinais caracterizadas pelos ingredientes não ativos utilizados, p. ex., excipientes, aditivos inertes, contendo compostos de polissacarídeos e seus derivados como p.ex. Ciclodextrina e seus derivados.	18	30,5
C08B-037/16	Compostos macromoleculares orgânicos; sua preparação ou seu processamento químico; composições baseadas nos polissacarídeos e seus derivados (ciclodextrina; seus derivados)	14	23,7
A01N-027/00	Biocidas, repelentes ou atrativos de pestes ou reguladores do crescimento das plantas contendo hidrocarbonetos.	13	22,0
A61K-009/14	Preparações medicinais caracterizadas por formas físicas especiais em forma de partículas, p. ex., pós.	12	20,3
A01N-003/00	Conservação de plantas ou partes das mesmas, p. ex. inibição da evaporação, melhoria da aparência das folhas (conservação ou amadurecimento químico de frutas ou hortaliças colhidas); Cera de enxertos	11	18,6
C07C-013/04	Compostos acíclicos ou carbocíclicos (preparação de compostos macromoleculares; produção de compostos orgânicos por eletrólise ou eletroforese) envolvendo hidrocarbonetos cíclicos contendo anéis outros que não sejam, ou em adição a, anéis aromáticos de seis membros com anel de três membros.	11	18,6
A61K-031/724	Preparações medicinais contendo ingredientes ativos orgânicos, envolvendo polissacarídeos e seus derivados, p. ex. Ciclodextrinas.	10	16,9
A61K-047/34	Preparações medicinais caracterizadas pelos ingredientes não ativos utilizados, p. ex., excipientes, aditivos inertes envolvendo compostos macromoleculares obtidos de outro modo que não por reações envolvendo somente ligações insaturadas carbono-carbono.	10	16,9
A01N-025/28	Biocidas, repelentes ou atrativos de pestes ou reguladores do crescimento de plantas, caracterizados por suas forma de partícula revestidas (microcápsula).	9	15,2
A01P-021/00	Reguladores do crescimento de plantas.	9	15,2

Fonte: Adaptado de dados exportados do Derwent.

Tabela 22: Panorama nacional, classificadas por CIP - Período de 2001 - 2011

CIP	Descrição por Classificação Internacional de Patentes (CIP)	Número de Registros	% de 49 patentes
A61K-047/40	Preparações medicinais caracterizadas pelos ingredientes não ativos utilizados, p. ex., excipientes, aditivos inertes contendo compostos polissacarídeos e seus derivados como p.ex. Ciclodextrina e seus derivados.	16	32,6
C08B-037/16	Compostos macromoleculares orgânicos; sua preparação ou seu processamento químico; composições baseadas nos polissacarídeos e seus derivados (ciclodextrina; seus derivados).	13	26,5
A01N-027/00	Biocidas, repelentes ou atrativos de pestes ou reguladores do crescimento das plantas contendo hidrocarbonetos.	12	24,5
A61K-009/14	Preparações medicinais caracterizadas por formas físicas especiais em forma de partículas, p. ex., pós.	12	24,5
A01N-003/00	Conservação de plantas ou partes das mesmas, p. ex. inibição da evaporação, melhoria da aparência das folhas (conservação ou amadurecimento químico de frutas ou hortaliças colhidas); Cera de enxertos.	10	20,4
C07C-013/04	Compostos acíclicos ou carbocíclicos (preparação de compostos macromoleculares; produção de compostos orgânicos por eletrólise ou eletroforese) envolvendo hidrocarbonetos cíclicos contendo anéis outros que não sejam, ou em adição a, anéis aromáticos de seis membros com anel de três membros.	10	20,4
A01N-025/28	Biocidas, repelentes ou atrativos de pestes ou reguladores do crescimento de plantas, caracterizados por suas forma de partícula revestidas (microcápsula).	9	18.4
A01P-021/00	Reguladores do crescimento de plantas.	9	18,4
A61K-031/724	Preparações medicinais contendo ingredientes ativos orgânicos, envolvendo polissacarídeos e seus derivados, p. ex. Ciclodextrinas.	9	18,4
A61K-047/34	Preparações medicinais caracterizadas pelos ingredientes não ativos utilizados, p. ex., excipientes, aditivos inertes envolvendo compostos macromoleculares obtidos de outro modo que não por reações envolvendo somente ligações insaturadas carbono-carbono.	9	18,4

Fonte: Adaptado de dados exportados do Derwent.

6.3.1. **Análise dos quadros reivindicatórios**

A partir do levantamento dos 59 depósitos de pedidos de patentes nacionais, na base de busca Derwent, os dados foram exportados para uma planilha Excel, que permitiu organizar por número da patente, país e data da prioridade, título e resumo. Em seguida, foi feito uma consulta à base de busca do INPI para analisar todos os quadros reivindicatórios e os *status* da movimentação dos pedidos pelo INPI. Os dados consultados na base do INPI foram exportados e adicionados à planilha de Excel. A planilha Excel completa é apresentada no Anexo 3.

A Figura 31 ilustrou que dentre as categorias das reivindicações dos depósitos de pedidos de patentes depositados no Brasil, destacam-se as de Processo (71%) e as de Composição (64%), seguidas pela de Uso (34%) e Composto (32%). O crescimento do número de depósitos de pedidos de patentes relacionadas à encapsulação com ciclodextrina no Brasil observado nos últimos anos associado, principalmente, às categorias das reivindicações de processo e composição significa que tal tecnologia está em expansão no Brasil. Vale lembrar que o quadro reivindicatório de um depósito pedido de patente pode estar associado a mais de uma categoria.

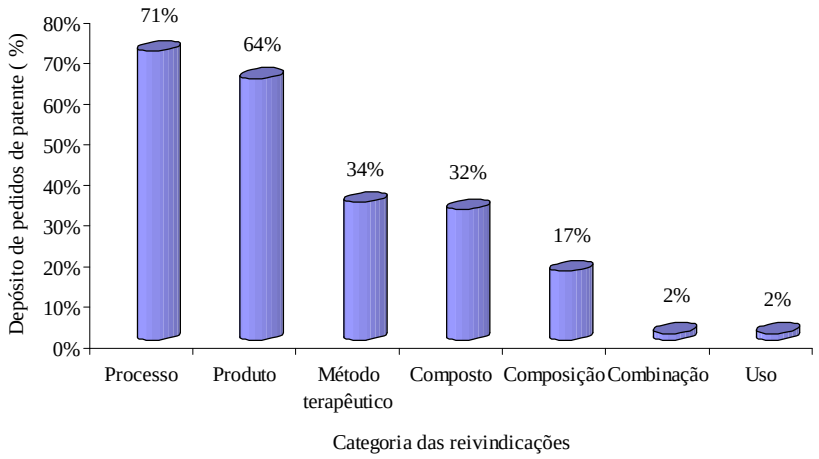


Figura 31: Categoria das reivindicações de depósito de pedidos de patentes no Brasil: 1981 – 2011.
Fonte: Adaptado de dados exportados do Derwent.

Para avaliar o perfil de deferimento dos depósitos de pedidos de patentes no Brasil, foi consultado o endereço eletrônico do INPI para identificar a movimentação dos pedidos pelo INPI. A partir da Figura 32, constatou-se que dos 59 depósitos de pedidos de patentes

depositados no Brasil, 61% dos pedidos, ainda, estão em análise; 27% foram arquivados, na sua grande maioria por falta de pagamento, e, apenas, 8% foram deferidos.

Dentre os depósitos de pedidos de patentes deferidos destacam-se os sistemas de regulagem da fisiologia vegetal e de transferência do ciclopropeno/CD para a planta, ambos para inibir uma resposta de etileno na planta. Os depósitos de pedidos de patentes em análise destacam-se os relacionados com a composição de adoçante (sucralose/CD), extratos de soja encapsulados em CD, processo de estabilização e de liberação de aroma ou de bioaromas encapsulados em CD e aditivo encapsulado de liberação temporal para artigos absorventes (fraldas). E por fim os depósitos de pedidos de patentes arquivados destacam-se o de métodos para tratar bananas com solução liquida de ciclopropeno/CD, em geral, por faltta de pagamento ou de não entrega de documentos.

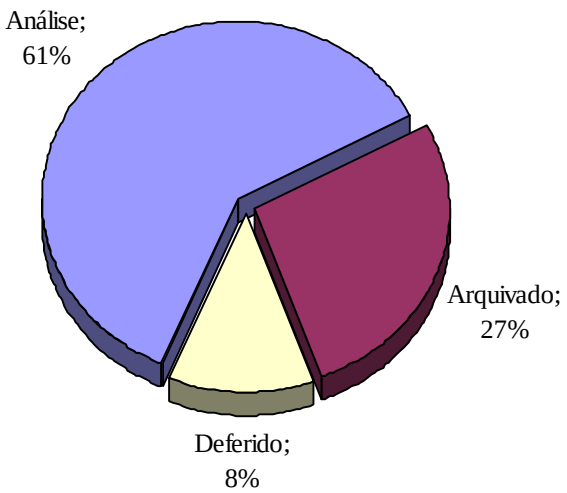


Figura 32: Movimentação dos depósitos de pedidos de patentes no Brasil: 1981 – 2011.
Fonte: INPI.

A Figura 33 apresenta um perfil dos depósitos de pedidos de patentes no Brasil por prioridade (Pais de origem), bem como o status dos deferimentos dos mesmos. Observou-se que dos 59 depósitos de pedidos de patentes depositados no Brasil, os Estados Unidos lideraram em número de depósitos, com 37, seguido do Brasil (depósitos de patentes de brasileiros depositados no Brasil), com 10 depósitos. A título de ilustração, verificou-se que há um número significativo de depósitos de pedidos de patentes, ainda, em análise ou arquivado.

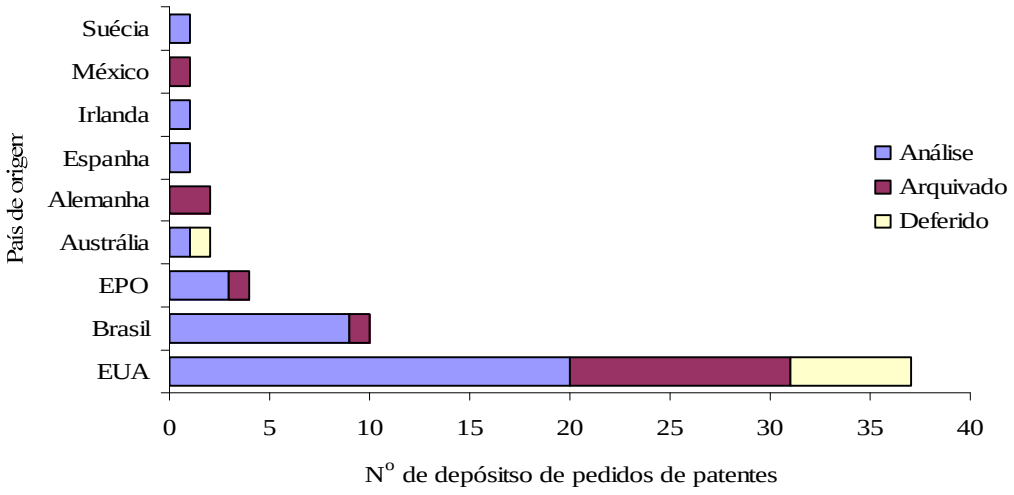


Figura 33: Número de depósito de pedidos de patentes por país de origem no Brasil: 1981 – 2011.
Fonte: INPI.

6.4. ESTUDO DE CASO – ANÁLISE TÉRMICA

6.4.1. **Teórico**

O presente estudo, por meio de publicações científicas, foi realizado para determinar a participação dos principais métodos de caracterização para ciclodextrinas: *Thermal analysis* (AT), *Mass spectrometry* (MS), *Nuclear magnetic resonance* (RMN), *X-ray diffraction* (DRX), *Fourier transform infrared spectroscopy* (FT-IR) e *High-performance liquid chromatography* (HPLC). Tendo em vista a grande importância desta técnica de caracterização para determinação das propriedades técnicas das ciclodextrinas, conforme mostrado na Figura 34, foi escolhido o método de caracterização por análise térmica.

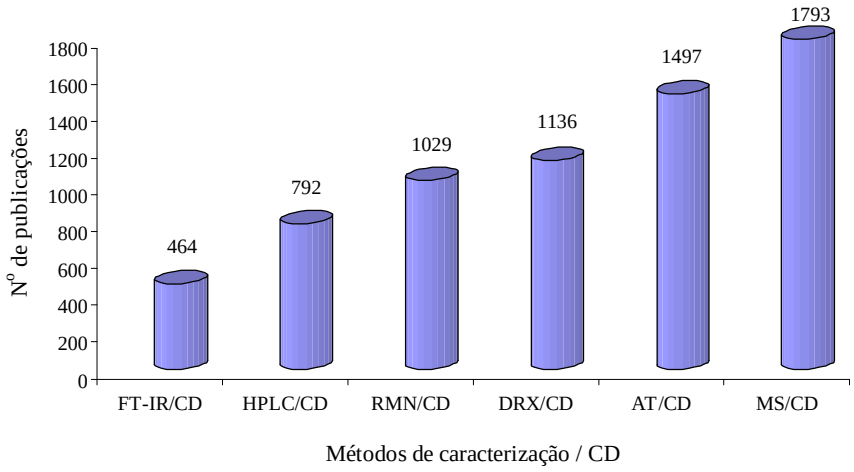


Figura 34: Nº de publicações científicas versus Métodos de caracterização/CD: 1945 – 2014.
Fonte: Adaptado de dados exportados da Web of Science.

O levantamento de dados foi dividido em duas etapas: busca preliminar e busca avançada. Na Busca Preliminar, foram realizadas varias buscas simples com os termos análise térmica, ciclodextrina e uma combinação simples entre os mesmos. A busca preliminar foi realizada nos campos título e no tópico (título-resumo), pois nem sempre o termo inserido está explicitado no título do documento. Na Busca Avançada, utilizando apenas o campo tópico, buscou expandir os termos de busca incluindo na estratégia de busca as principais técnicas de análise térmica, bem como identificar a participação destas na caracterização das ciclodextrina.

A análise da Tabela 23, mais especificamente na Busca Preliminar, mostrou um número bem significativo de publicações relacionado ao termo (“thermal analysis”) no campo Tópico (48.548) em comparação a busca apenas no campo Título (8.962). Isto sugere que este termo genérico não é muito empregado em áreas de destaque, como título do documento, mais sim no resumo do documento. Uma segunda análise na Busca Preliminar procurou identificar a aplicabilidade da análise térmica na caracterização da ciclodextrina, considerando a estratégia de busca do item 6 da Busca Preliminar, nos campos títulos e tópico. A pesquisa recuperou um número muito baixo de publicações científicas tanto no campo título (21) quanto no tópico (309), quando comparado com a busca anterior, o que sugere uma estratégia de busca pouco abrangente. A análise dos 21 documentos encontrados da Busca Preliminar anterior, com leitura do título e do resumo, ou do texto completo, quando disponível, observou-se que boa parte dos documentos faz alusão às técnicas de analise térmica nos seus

resumos ou no corpo do texto. Desta forma optou-se por realizar uma busca ampliada incluindo as técnicas de analise térmica apenas no campo tópico.

A primeira análise na Busca Ampliada, recuperou um número bem maior de publicações combinando os termos análise térmica com os nomes das técnicas de análise térmica no campo tópico[(1)] (121.789) do que na busca preliminar, onde empregava apenas o termo análise térmica no campo tópico (48.548). A pesquisa revelou, também, que do total de publicações científicas com os termos analise térmica e suas respectivas técnicas (121.789), apenas 1% foi empregada na caracterização das ciclodextrinas (1.420).

Tabela 23: Estratégia de busca na base de dados Web of Science – Terceira etapa: 1945 – 2014

Estratégia de Busca (Termo de busca / palavras-chave)	**Número de publicações por campo**	
Busca Preliminar	**Título**	**Tópico**
1. ("thermal analysis")	8.962	48.548
2. (cyclodextrin*)	20.168	35.954
3. (ciclodextrin*)	5	17
4. ("cyclo dextrin*")	8	51
5. (cyclodextrin* OR ciclodextrin* OR "cyclo dextrin*")	20.180	35.975
6. (("thermal analysis") AND ((cyclodextrin* OR ciclodextrin* OR "cyclo dextrin*"))	21	309
Busca Ampliada	**Tópico** (1)	**Tópico** (2)
1. (thermogravimetry)	14.854	131
2. (“evolved gas analysis”)	764	6
3. (“differential scanning calorimetry”)	63.391	1.119
4. (“differential thermal analysis”)	14.460	41
5. (“thermomechanical analysis”)	1.369	3
6. (“dynamic mechanical analysis”)	7.011	9
7. (“thermo optical analysis”)	66	0
8. (thermogravimetry OR “evolved gas analysis” OR “differential scanning calorimetry” OR “differential thermal analysis” OR “thermomechanical analysis” OR “dynamic mechanical analysis” OR “thermo optical analysis”)	93.088	1.234
9. ("thermal analysis" OR thermogravimetry OR “evolved gas analysis” OR “differential scanning calorimetry” OR “differential thermal analysis” OR “thermomechanical analysis” OR “dynamic mechanical analysis” OR “thermo optical analysis”)	**121.789**	**1.420**

(1) (Termo busca / palavras-chave) no campo tópico.
(2) (Termo busca / palavras-chave) AND (cyclodextrin* OR ciclodextrin* OR "cyclo dextrin*") no campo tópico.
Fonte: Adaptado de dados exportados da Web of Science.

Uma segunda análise na mesma tabela procurou estabelecer um comparativo, em %, do emprego de cada técnica de análise térmica, itens 1 a 7, em relação aos termos de busca combinados do item 8 da Busca Ampliada nos campos tópico(1) e tópico(2). A pesquisa revelou, também, a participação das principais técnicas de análise térmica, que incluem: Analise Termogravimétrica – TGA (variação de massa), Calorimetria Exploratória Diferencial – DSC (fluxo de calor), Análise Térmica Diferencial – DTA (diferença de temperatura entre a amostra e uma referência), Análise Mecânica Térmica – TMA (mudanças dimensionais ou deformações), Análise Mecânica Dinâmica – DMA (módulo e amortecimento), Análise Termo-optica – TOA (transmitância de luz) e Análise de gás desprendido – EGA (análise de gases) (AZEVEDO, 2010; ARRUDA, 2014). Dentre as técnicas de caracterização por análise térmica, a mais empregada tem sido a DSC (68%). E

um percentual ainda maior foi observado quando se associou as técnicas de análise térmica com a ciclodextrina (91%), conforme mostrado na Figura 35.

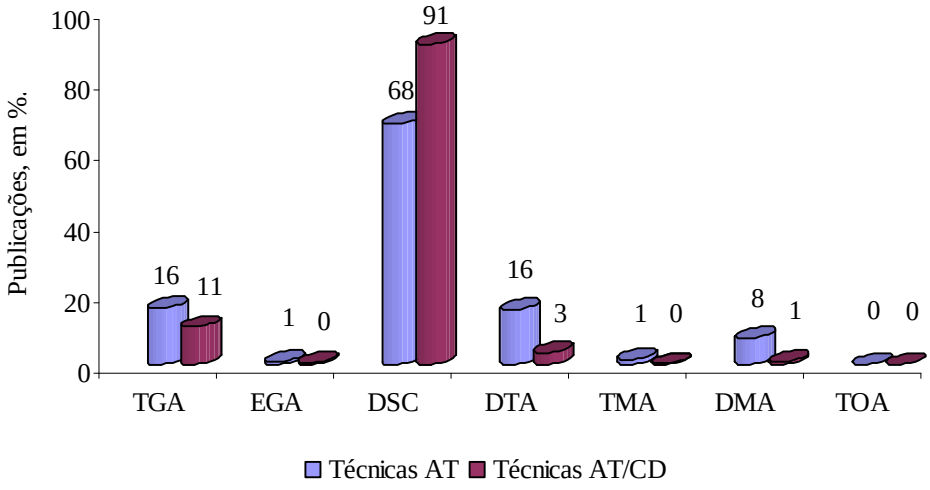


Figura 35: Técnicas AT versus Técnicas AT/CD, em %.
Fonte: Adaptado de dados exportados da Web of Science.

Além da análise para identificar a participação de cada técnica de análise térmica nas publicações científicas, realizou-se um levantamento ampliado, associando os vários termos de buscas relacionados às técnicas de análise térmica e ciclodextrina, no campo Tópico, para identificar: a evolução temporal das publicações científicas, os principais países, áreas de conhecimento, títulos da fonte e organizações de origem dos autores. Esta busca recuperou 1.420 publicações científicas.

A Figura 36 apresenta a evolução temporal do número de publicações científicas. Observou-se claramente um crescimento no número de publicações científicas a partir dos anos 90, chegando a mais de 130 publicações científicas anuais em 2013.

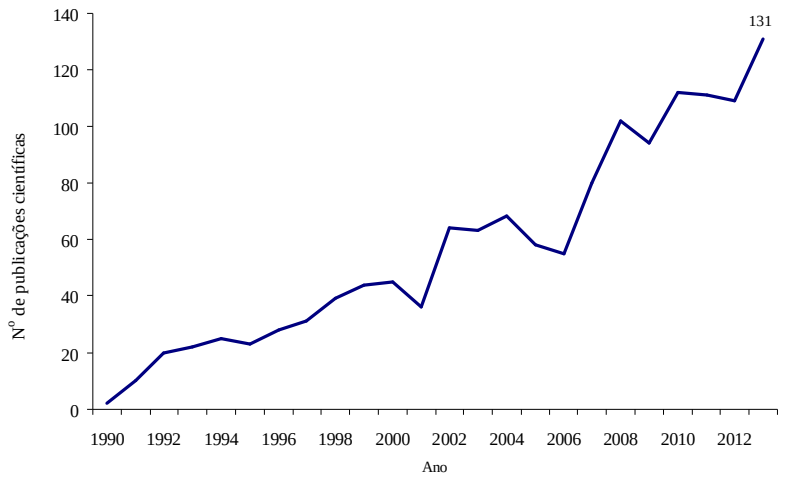


Figura 36: Número de publicações por ano.
Fonte: Adaptado de dados exportados da Web of Science.

Uma outra análise realizada nesta mesma estratégia de busca foi o levantamento dos 20 países que mais tiveram publicações científicas, conforme mostrado na Figura 37. Essa busca mostrou um total de 55 países, nos quais a China e a Itália lideraram as publicações envolvendo a utilização da análise térmica em ciclodextrina, com 253 e 170 publicações respectivamente. O Brasil ocupava a 6ª posição, com 89 publicações.

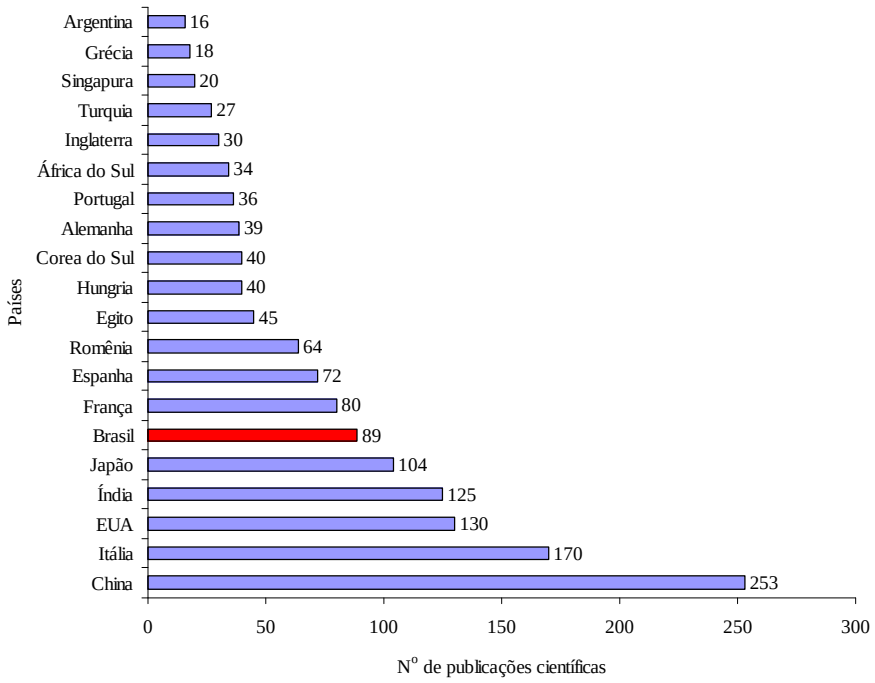


Figura 37: Principais países em publicações de análise térmica e ciclodextrinas.
Fonte: Adaptado de dados exportados da Web of Science.

Em seguida, a Tabela 24 apresenta o conjunto das 1.420 publicações científicas, classificadas por área de conhecimento. A partir desta tabela, constatou-se que um percentual significativo de publicações associadas a duas áreas específicas: Química (726) e Farmacologia e Farmácia (570). As demais áreas situavam-se em patamares bem inferiores, na faixa de 160 a 31 publicações. Nesta busca foram identificadas 29 áreas de conhecimento diferentes, porém só foram mostradas as dez maiores, confirmando-se a concentração dos temas em poucas áreas. Cabe destacar que uma determinada publicação pode ser classificada em mais de uma área de pesquisa.

Tabela 24: Publicações científicas por área de pesquisa

Área de conhecimento	Número de registros	% de 1.420 publicações
Química	726	51,1
Farmacologia e Farmácia	570	40,1
Ciência dos polímeros	160	11,3
Ciência dos materiais	84	5,9
Engenharia	77	5,4
Ciência e tecnologia de alimentos	64	4,5
Biologia molecular, Bioquímica	55	3,9
Ciência e Tecnologia, outros temas	40	2,8
Física	37	2,6
Cristalografia	31	2,2

Fonte: Adaptado de dados exportados da Web of Science.

A pesquisa por título da fonte, mostrada na Tabela 25, recuperou um total de 136 fontes diferentes, porém só foram mostrados os dez maiores, dos quais destacaram-se: *Journal of inclusion phenomena and macrocyclic chemistry*, *International journal of pharmaceutics*, *Drug development and industrial pharmacy* e *Journal of thermal analysis and calorimetry*, com 130, 83, 75 e 51 publicações científicas respectivamente.

Tabela 25: Publicações científicas por títulos da fonte

Títulos da fonte	Número de registros	% de 1.420 publicações
Journal of inclusion phenomena and macrocyclic chemistry	130	9,2
International journal of pharmaceutics	83	5,8
Drug development and industrial pharmacy	75	5,3
Journal of thermal analysis and calorimetry	51	3,6
Journal of pharmaceutical and biomedical analysis	42	3,0
Journal of pharmaceutical sciences	40	2,8
European journal of pharmaceutics and biopharma	35	2,5
Aaps pharmscitech	33	2,3
European journal of pharmaceutical sciences	32	2,3
Chemical pharmaceutical bulletin	28	2,0

Fonte: Adaptado de dados exportados da Web of Science.

A Tabela 26 mostra a análise do conjunto de publicações científicas em relação à Instituição de origem dos autores. A pesquisa por Instituição de origem dos autores recuperou um total de 430 instituições diferentes, porém só foram mostradas as dez maiores, das quais destacaram-se: a Universidade de Florença e a Universidade de Pavia, com 50 e 29 registros. Três instituições brasileiras se destacaram a Universidade de São Paulo, em 6º lugar, com 23 publicações, a Universidade Federal de Minas Gerais, em 7º lugar, com 23 publicações e a Universidade Estadual de Campinas, em 10º lugar, com 22 publicações.

Tabela 26: Publicações científicas por Instituição de origem dos autores

Instituição de origem dos autores	Número de registros	% de 1.420 publicações
Universidade de Florença	50	3,5
Universidade de Pavia	29	2,1
Academia Chinesa de Ciências	27	1,9
Universidade Estadual da Carolina do Norte	25	1,8
Universidade de Santiago de Compostela	24	1,7
Universidade de São Paulo	23	1,6
Universidade Federal de Minas Gerais	23	1,6
Universidade da Cidade do Cabo	23	1,6
Universidade de Coimbra	22	1,5
Universidade Estadual de Campinas	22	1,5

Fonte: Adaptado de dados exportados da Web of Science.

A pesquisa por autores, apresentada na Tabela 27, recuperou um total de 4.190 autores diferentes, porém só foram mostrados os dez maiores, dos quais se destacaram: MURA, P., CAIRA, M.R. e MAESTRELLI, F., com 44, 22 e 21 registros respectivamente.

Tabela 27: Publicações científicas por autores

Autores	Número de registros	% de 1.420 publicações
Mura, P	44	3,1
Caira, MR	22	1,5
Maestrelli, F	21	1,5
Tonelli, AE	20	1,4
Sinisterra, RD	19	1,3
Sorrenti, M	17	1,2
Hadaruga, DI	15	1,1
Torres-Labandeira, JJ	15	1,1
Wei, M	15	1,1
Cirri, M	14	1,0

Fonte: Adaptado de dados exportados da Web of Science.

6.4.2. **Experimental**

Para uma melhor compreensão da estabilidade térmica, processamento e composição da ciclodextrina nas suas aplicações foram realizadas análises de TG, DTG, DTA e DSC.

Figura 38 mostra as curvas de TG, DTG e DTA de amostra comercial de β-ciclodextrina utilizando o equipamento da TA Instruments. A curva TG apresentou dois estágios de decomposição. O primeiro estágio em torno de 80°C, referente a 12%, associado à perda de água; o segundo estágio em torno de 300°C, referente a 76%, atribuído à decomposição da β-ciclodextrina e uma composição de 7% de resíduos a 800°C. A Curva DTG mostrou dois estágios de decomposição, com perda máxima em 323°C. A Curva DTA mostrou dois eventos endotérmicos. O primeiro em 80°C e o segundo em 323°C referentes ao primeiro e segundo estágios de decomposição. Os resultados obtidos estão de acordo com a literatura (KOHATA *et al.*, 1993; PIRES *et al.*, 2011; DEORSOLA *et al.*, 2014).

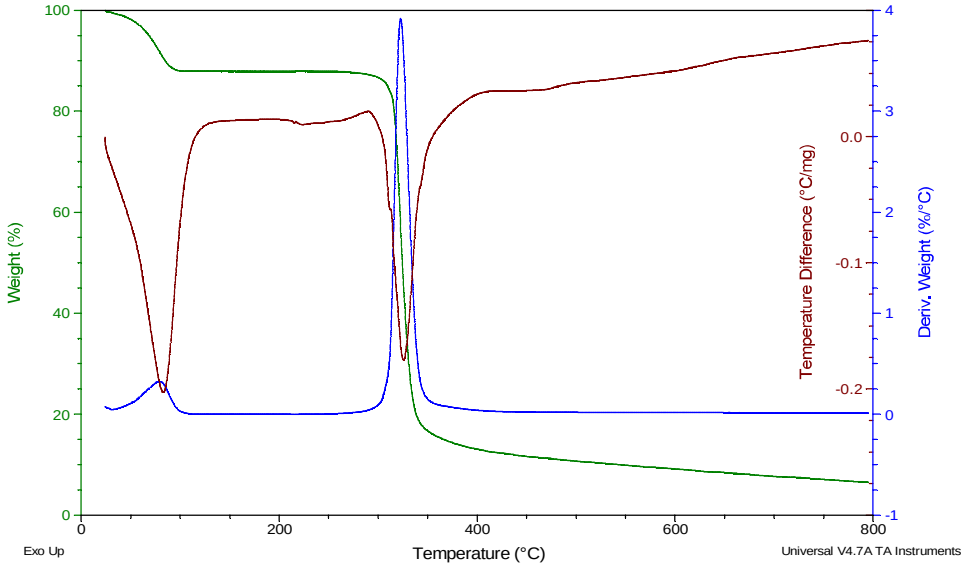


Figura 38: Curvas da β-CD: TG (verde), DTG (azul) e DTA (vermelho).

A Curva DSC, no mesmo equipamento TA Instruments, representada na Figura 39, mostrou dois eventos endotérmicos. O primeiro referente à evaporação da água em 80°C e o segundo referente à degradação da β-ciclodextrina em 323°C.

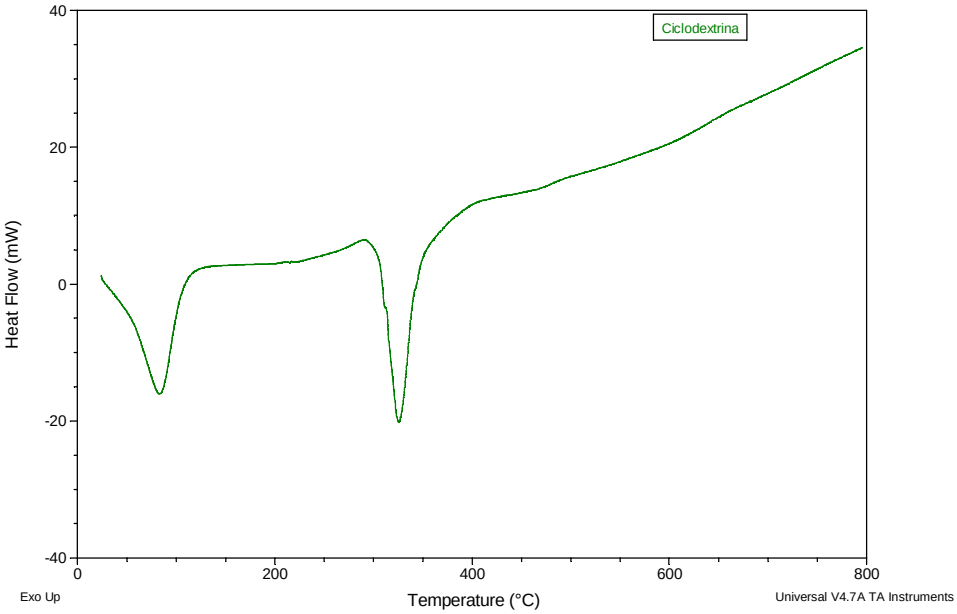


Figura 39: Curva de DSC da β-ciclodextrina.

Em seguida, são apresentados os resultados das análises das curvas DSC da amostra comercial de β-ciclodextrina utilizando o equipamento da Mettler Toledo, em diferente faixa

de temperatura de -40°C até 200°C para estudar mais detalhadamente as possíveis mudanças físicas e químicas que envolvem os processos endotérmicos ou outras transições térmicas da amostra.

Foram selecionadas duas amostras com massas aproximadas de 5 mg e 10 mg. O efeito da quantidade de massa da amostra foi observado. A Figura 40 apresenta a curva de DSC da β-ciclodextrina com massa de 5,0800 mg de amostra, onde pode ser observado um evento endotérmico em 122°C, referente a temperatura de gelificação[14]. A Figura 41 mostra a curva de DSC com massa de 10,0400 mg de amostra e exibe um evento endotérmico em 135°C, também referente à gelificação (MOTHÉ & AZEVEDO, 2009).

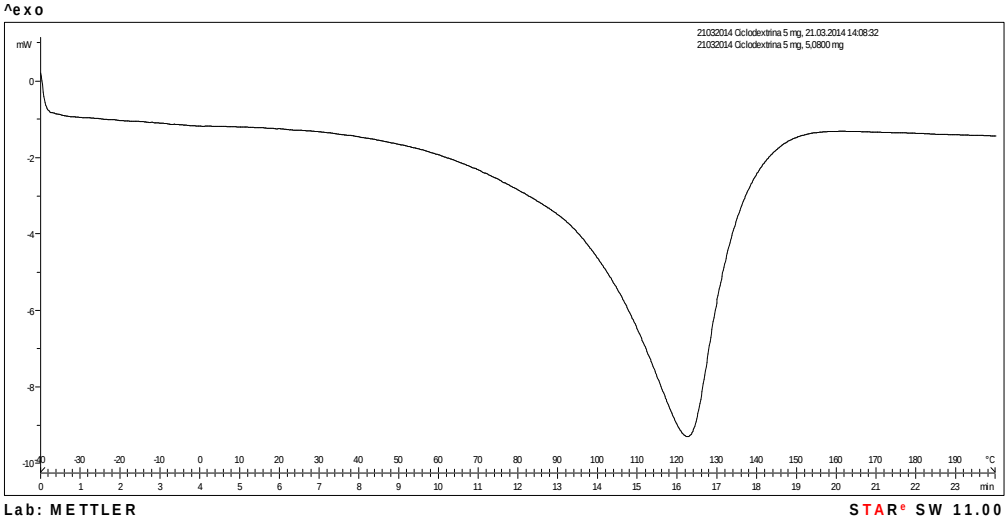


Figura 40: Curva de DSC da β-ciclodextrina (com massa de amostra 5,0800 mg).

[14] Gelificação: processo que tem origem na formação de uma rede cristalina tridimensional, isto é, na criação de uma estrutura sólida contínua num meio solvente, onde as macromoléculas são interligadas por zonas limitadas chamadas de zonas de junção. A solidez das zonas de junção e também o seu número são responsáveis pela rigidez do gel e determinam o seu caráter reversível ou não (MOTHÉ; MIRANDA, 2013)

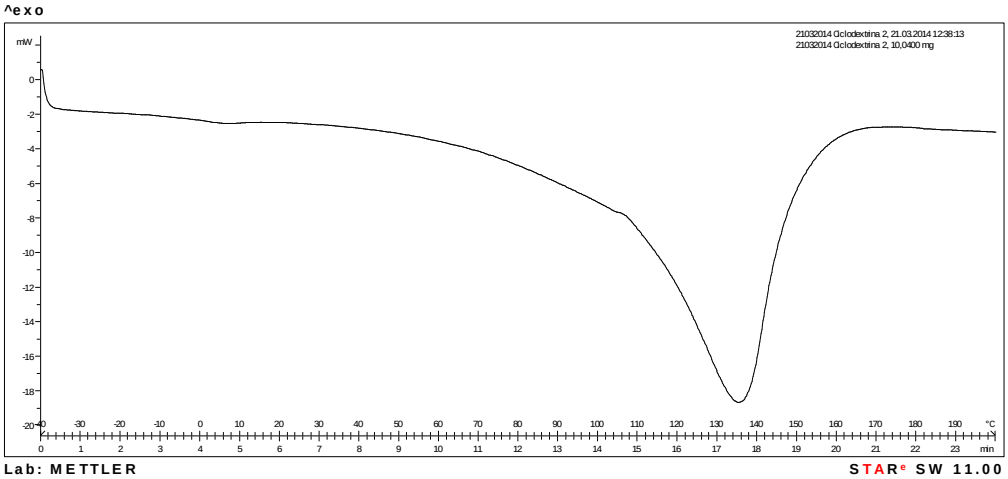


Figura 41: Curva de DSC da β-ciclodextrina (com massa de amostra 10,0400 mg).

Assim, a quantidade de amostra teve influência no evento endotérmico, na temperatura de gelificação, obtidas pelas curvas de DSC (122°C e 135°C). Esse processo de gelificação não foi observado na curva de DSC utilizando o equipamento da TA Instruments, que somente mostrou evento de perda de massa referente à evaporação de água na amostra de β-ciclodextrina.

CAPÍTULO 7

CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

A partir do levantamento dos dados foi possível efetuar um panorama científico e tecnológico das ciclodextrinas, com foco em encapsulação de ciclodextrinas, e comparar os perfis das publicações científicas, no Mundo, e dos depósitos de pedidos de patentes, no Brasil e no Mundo, no período de 1981 até 2011. Conclui-se que:

- A metodologia empregada para o levantamento dos dados patentários e a escolha pela base de dados DERWENT para o monitoramento tecnológico se mostrou adequado em razão da facilidade de acesso, maior abrangência e pela alta confiabilidade das informações disponíveis neste banco de dados.

- A estratégia de busca foi capaz de recuperar o maior número de dados possíveis, pelo uso de recursos como o truncamento e/ou o emprego de operadores booleanos como OR ou AND, não limitando a busca com um único termo.

- Analisando as publicações científicas e os depósitos de pedidos de patentes no Brasil e no Mundo, observou-se um crescimento mais significativo a partir do ano 2000, isto significa que há um crescimento da tecnologia em estudo.

- As publicações envolvendo o tema encapsulação com ciclodextrinas representaram 4,5% do total de publicações relacionadas com os termos ciclodextrinas e, apenas, 2,0% do total de publicações associados aos termos encapsulação. A mesma análise, porém em depósito de pedidos de patentes, representaram 4,3% e 0,9% respectivamente.

- Em relação aos países, constatou-se que os Estados Unidos apareceu em destaque tanto no número de publicações científicas (179) quanto no número de depósitos de pedidos de patentes (350). O Brasil ocupa a 12ª posição em produção textual (43) e, apenas, 10% dos depósitos de pedidos de patentes foram depositados no Brasil (59).

- As universidades/centros de pesquisa tiveram o maior número de publicações de artigos, enquanto as pessoas jurídicas depositaram mais patentes. Dentre as Universidades/Centros de Pesquisa que mais se destacaram em publicações foram o Centro Nacional de Pesquisa Científica (CNRS), da França, e a Universidade de Aveiro, em Portugal. As empresas que

mais depositaram pedidos de patentes no Brasil e no Mundo foram às empresas americanas Rohm & Haas CO e a Procter & Gamble CO, respectivamente.

- Em relação às áreas de conhecimento, conclui-se que as áreas de química e farmácia apareceram em destaque na publicação de artigos e são publicadas preferencialmente nos seguintes periódicos: *Journal of inclusion phenomena and macrocyclic chemistry* e no *International journal of pharmaceutics*. As áreas de química e ciência dos polímeros apareceram em destaque em número de depósito de pedidos de patentes, tanto no Brasil e no mundo.

- A partir da análise das classificações internacionais de patentes dos períodos: 1981 a 2011 e 2001 a 2011 pode-se constatar a prevalência pela classificação A61K, que estabelece o uso da ciclodextrina em preparações medicinais caracterizadas pelos ingredientes não ativos (excipientes) ou por formas físicas especiais em pílulas, pastilhas ou comprimidos. No período de 2001 a 2011, constatou-se, ainda, um aumento da classificação A61P, que está associado ao uso da ciclodextrina em atividade terapêutica específica de compostos químicos ou preparações medicinais como agentes antineoplásicos, específicos para o tratamento da leucemia ou da metástase. No Brasil não houve mudanças significativas no perfil de depósitos de pedidos de patentes entre os dois períodos analisados, destacando-se as classificações: a A61K (Preparações medicinais caracterizadas pelos ingredientes não ativos); seguidos pelas classificações: C08B (Compostos macromoleculares orgânicos; sua preparação ou seu processamento químico; composições baseadas nos polissacarídeos e seus derivados de ciclodextrina e seus derivados) e a A01N (Biocidas, repelentes ou atrativos de pestes ou reguladores do crescimento das plantas contendo hidrocarbonetos).

- Dentre as categorias das reivindicações dos depósitos de pedidos de patentes no Brasil, destacaram-se as de Processo (71%) e as de Composição (64%), seguidas pela de Uso (34%) e Composto (32%).

- O perfil de deferimento dos depósitos de pedidos de patentes no Brasil mostrou que dos 59 depósitos de pedidos de patentes depositados no Brasil, 61% dos pedidos, ainda, estavam em análise; 27% foram arquivados, na sua grande maioria por falta de pagamento, e, apenas, 8% foram deferidos.

A partir do levantamento dos artigos científicos publicados, no período de 1945 a 2014, que utilizaram as técnicas de análise térmica na caracterização das ciclodextrinas, conclui-se que:

- Houve um crescimento no número de publicações científicas a partir dos anos 90, confirmando o incremento do uso das técnicas de análise térmica nas publicações relacionadas com ciclodextrinas.

- Do total de publicações científicas relacionadas com os termos análise térmica e suas respectivas técnicas, apenas 1% foram empregadas na caracterização das ciclodextrinas. Dentre as técnicas analisadas, a mais empregada foi a Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), com 68%. Um percentual ainda maior foi observado quando se associou as técnicas de análise térmica com a ciclodextrina (91%).

- A China, com 253 e a Itália, com 170, lideraram as publicações que empregaram a análise térmica na caracterização das ciclodextrina. O Brasil ocupa a 6ª posição, com 89 publicações.

- Houve um número significativo de publicações associadas diretamente a duas áreas de conhecimento específicas: Química e Farmácia. Sendo estas publicadas, preferencialmente, nos seguintes periódicos: *Journal of inclusion phenomena and macrocyclic chemistry, International journal of pharmaceutics, Drug development and industrial pharmacy e Journal of thermal analysis and calorimetry*.

- Dentre as Instituições de origem dos autores, destacaram-se a Universidade de Florença e a Universidade de Pávia, com 50 e 29 registros. Três instituições brasileiras se destacaram: a Universidade de São Paulo, em 6º lugar, com 23 publicações, a Universidade Federal de Minas Gerais, em 7º lugar, com 23 publicações e a Universidade Estadual de Campinas, em 10º lugar, com 22 publicações.

A partir dos resultados dos ensaios de analise térmica realizados em amostra da β-ciclodextrina comercial para o estudo das suas propriedades térmicas, pode se concluir que:

- As análises realizadas pelas técnicas de Termogravimetria (TG), Termogravimetria derivada (DTG) e Análise Térmica Diferencial (DTA) de amostra de β-ciclodextrina,

utilizando equipamento da TA Instruments, mostrou que a curva TG apresentou dois estágios de decomposição. O primeiro estágio em torno de 80°C, referente a 12%, associado à perda de água. O segundo estágio em torno de 300°C, referente a 76%, atribuído à decomposição da β-ciclodextrina. A Curva DTG mostrou dois estágios de decomposição, com perda máxima em 323°C. A Curva DTA mostrou dois eventos endotérmicos. O primeiro em 80°C e o segundo em 323°C referentes ao primeiro e segundo estágios de decomposição. Porém, o processo de gelificação mostrado pela curva de DSC somente foi visualizado utilizando o equipamento da Mettler Toledo. E foi possível observar, também, que a quantidade de amostra teve influência no evento endotérmico, ou seja, na temperatura de gelificação, obtiveram-se diferentes valores de temperaturas (122°C e 135°C), relevantes para o processamento com a β-ciclodextrina.

PROPOSTA PARA TRABALHOS FUTUROS

A partir do levantamento dos dados foi possível efetuar um panorama científico e tecnológico das ciclodextrinas, com foco em encapsulação de ciclodextrinas, e comparar os perfis das publicações científicas, no Mundo, e dos depósitos de pedidos de patentes, no Brasil, no período de 1981 até 2011; e das conclusões obtidas até o presente momento, são apresentadas algumas propostas para trabalhos futuros:

- Analisar os quadros reivindicatórios e os status da movimentação dos pedidos dos depósitos de pedidos de patentes, no Mundo: avaliando os principais processos, composições, produtos e as principais ciclodextrinas envolvidas, bem como avaliar o percentual de patentes depositadas / concedidas.

- Ampliar os estudos científico e tecnológico das ciclodextrinas, incluindo outros termos de busca, tais como: complexo de inclusão, automontagem, recognição ou outros, pela relevância do tema.

- Estudar a composição e avaliar o comportamento térmico de amostras de α-ciclodextrinas e γ-ciclodextrinas ou de outras ciclodextrina derivadas para verificar o efeito sobre amostra de novas amostras comerciais pelas técnicas de TG, DTG, DTA e DSC e avaliar suas propriedades e aplicações.

REFERÊNCIAS

ABRANTES, A.C.S. de. **Introdução ao sistema de patentes: Aspectos técnicos, institucionais e econômicos.** Rio de Janeiro, Livraria e Editora: Lúmen Júris, 2011.

AGEITEC. **Agencia Embrapa de Informação Tecnológica**, Disponível em: <http://www.agencia.cnptia.embrapa.br/gestor/agroenergia/arvore/CONT000fbl23vn102wx5eo0sawqe3djg2152.html>. Acesso em: 2015

AHUJA, A; CHALLA, R; ALI, J; KHAR, R.K. Cyclodextrin in drug delivery: An updated review. **AAPS PharmSciTech,** v. 06, n.2, p. E329-E357, 2005

Alvará Régio de 1809. Disponível em: <http://www5.inpi.gov.br/conteudo/produtos/patente/pasta_legislacao/alvara_28_04_1809_html>. Acesso em: jun. 2013.

ARNUM, P.V. Crescimento do mercado de excipientes. **Pharmaceutical Technology**, v.4, n.12, p. 62- 66, 2008.

ARRUDA, K.S. **Introdução as Técnicas de Análise Térmica e Aplicações.** Workshop Análise Térmica – Mettler Toledo. Instituto Nacional de Tecnologia - INT, Rio de Janeiro, mai. 2014.

ASP, M.L.; HERTZLER, S.R.; CHOW, J.; WOLF, B.W. Gamma-cyclodextrin lowers postprandial glycemia and insulinemia without carbohydrate malabsorption in healthy adults. **J Am Coll Nutr**, v. 25, n. 1, p. 49-55, 2006.

AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas.** 2. ed., Porto Alegre, Artmed, 2005. Cap 21, p. 317-322.

AZEREDO, H.M.C. Encapsulação: aplicação à tecnologia de alimentos. **Alim. Nutr,** v. 16, n. 1, p. 89-97, 2005

AZEVEDO, A. **Síntese, Caracterização de Copolímeros Anfifílicos e de Microencapsulados Biodegradáveis de L,L-Lactídeo e Etileno Glicol.** Tese de Doutorado em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos, UFRJ, Rio de Janeiro, 2010. Orientação: Mothé, C.G e Hui, W.S

BARBOSA, D.B. **Uma introdução à propriedade intelectual**, 2a edição, Lúmen Juris editora, Rio de Janeiro, 2003. 1268p.

BELIKOV, V.G.; KOMPANTSEVA, E.V.; BOTEZAT-BELYI, YU.K. Cyclodextrins and their inclusion compounds with drugs (review), **Pharm. Chem. J**., v. 20, n. 5, p. 299–306, 1986.

BIWER, A; ANTRANIKIAN, G; HEINZLE, E. Enzymatic production of cyclodextrins. **Appl Microbiol Biotechnol**, n. 59, p. 609–617, 2002.

BRASIL, CONSTITUIÇÃO POLÍTICA DO IMPÉRIO DO BRASIL, de 25 de maio de 1824. **Coleção das leis do império do Brasil de 1824**, p. 7. Disponível em: <

http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao24.htm> . Acesso em: jun. 2013

BRASIL. DECRETO nº 24.507, de 29 de junho de 1934. Approva o regulamento para a concessão de patentes de desenho ou modelo industrial, para o registro do nome commercial e do titulo de estabelecimentos e para a repressão á concorrencia desleal, e dá outras providencias. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 26 jul. 1934. Disponível em: <http://www2.camara.leg.br/legin/fed/decret/1930-1939/decreto-24507-29-junho-1934-498477-publicacaooriginal-1-pe.html>. Acesso em: jun. 2013

BRASIL. DECRETO LEI nº 7.903, 27 de agosto de 1945. Código da Propriedade Industrial. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 29 set. 1945. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto-lei/1937-1946/Del7903.htm> . Acesso em: jun. 2013

BRASIL. RESOLUÇÃO RDC Nº 24, DE 14 DE JUNHO DE 2010. Dispõe sobre o registro de medicamentos específicos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Ministério da Saúde / ANVISA, Brasília, DF, 17 jun. 2011. Seção 1, p.79

BRASIL. LEI nº 9.279, de 14 de maio de 1996. Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 15 mai. 1996. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm > . Acesso em: jun. 2013

BRASIL. LEI nº 5.648, de 11 de dezembro de 1970. Cria o Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 14 dez. 1970. Disponível em: < http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L5648.htm > . Acesso em: jun. 2013

BRASIL. LEI nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 11 fev. 1999. Disponível em: <http://legislacao.planalto.gov.br/legisla/legislacao.nsf/Viw_Identificacao/lei%209.787-1999?OpenDocument>. Acesso em: fev. 2014

BREWSTER, M.E.; LOFTSSON, T. Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers. **Advanced drud delivery reviews**, v. 59, n. 7, p. 645-666, 2007

BUSCHMANN, H.J.; SCHOLLMEYER, E. Applications of cyclodextrins in cosmetic products: A review. **J Cosmet Sci**., v. 53, n. 3, p. 185-191, 2002.

CAMMENGA, H.K.; EPPLE, M. Basic principle of thermoanalyticasl techniques and their applications in preparative chemistry. **Angew. Chem., Int. Ed. Engl.**, v.34, n.11, p.1171-1187, 1995.

CANONGIA, C.; PEREIRA, M.; ANTUNES A. Gestão da informação e monitoramento tecnológico: o mercado dos futuros genéricos. **Perspect. cienc. inf.**, v. 7, n. 2, p. 155-166, jul./dez. 2002.

CANONGIA, C.L. **Modelo de estratégia de prospecção: sinergias entre inteligência competitiva (IC), Gestão do conhecimento (GC) e Foresight (F) - estudo de caso: uso de biotecnologia em drogas contra câncer de mama.** Tese de Doutorado, UFRJ/EQ, Rio de Janeiro, 2004. Orientação: Antunes, A.M.S e Pereira, M.N.F.

CAPES. **Portal de Periódicos CAPES.** Disponível em: <http://www.periodicos.capes.gov.br>. Acesso em: jun. 2013

CHAVES, G.C.; OLIVEIRA, M.A.; HASENCLEVER, L.; MELO, L.M. A evolução do sistema internacional de propriedade intelectual: proteção patentária para o setor farmacêutico e acesso a medicamentos. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, p. 257-267, 2007.

CARVALHO, I.M. **Ciclodextrinas: novas aplicações.** Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2013.

CARVALHO, I.M. **Ciclodextrinas: novas aplicações.** Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2013 apud SCHMID, G. **Preparation and industrial production of cyclodextrins**. *In:* Atwoods et al (eds). Comprehensive supramolecular chemistry, vol 3. Cyclodextrins. Oxford, Pergamon, p. 41–56, 1996.

CASSEZ, A.; PONCHEL, A.; BRICOUT, H.; FOURMENTIN, S.; LANDY, D.; MONFLIER, E. Eco-efficient catalytic hydrodechloration of carbon tetrachloride in aqueous cyclodextrin solutions. **Catal Lett**, v. 108, n. 3-4, p. 209-214, 2006

CATHUM, S.; VELICOGNA, D.; OBENAUF, A.; DUMOUCHEL, A.; PUNT, M.; BROWN, C. E.; RIDAL, J. Detoxification of mercury in the environment. **Anal. Bioanal. Chem**., v.381, n. 8, p.1491-8, 2005.

CGEE. **Estudos Temáticos e de Futuros**. Disponível em: <http://www.cgee.org.br/> .Acesso em: mai. 2010 apud OLIVEIRA, L.G. **Estudo do monitoramento tecnológico de patentes farmacêuticas do omeprazol e seus derivados com uma comparação do perfil de depósitos de brasileiros e estrangeiros no mundo**, Tese de Doutorado em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos, UFRJ, Rio de Janeiro, 2010.

COLLINS, C.H. **Fundamentos de cromatografia**. Campinas: Ed. UNICAMP**,** 2006, 453 p. ISBN 8526807048

CRAMER, F. **Einschlussverbindungen**. Springer-Verlag, Berlin. 1954.

CRUZ, M. A entrada do Brasil na Convenção Internacional para proteção da propriedade industrial. Paris, 1883. Disponível em: <http://www.denisbarbosa.addr.com/arquivos/historia/murillo.doc>. Acesso em: jun. 2013.

CUCOLO, G.R. **Produção de ciclodextrinas a partir de amidos de diferentes fontes vegetais e seu emprego na inclusão molecular de aroma cítrico**. Tese Doutorado em Ciências Biológicas, USP,Rio Claro, 2009. Orientador: SILVA, R.

CUNHA-FILHO, M.S.S.; SÁ-BARRETO, L.C.L. Utilização de ciclodextrinas na formação de complexos de inclusão de interesse farmacêutico. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl,** v.1, n. 28, p. 1-9, 2007.

DAS, S.K.; RAJABALAYA, R.; DAVID, S.; GANI, N.; KHANAM, J.; NANDA, A. Cyclodextrins:The Molecular Container. **Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences**, v. 4, n. 2, p. 1694, apr./jun. 2013.

DEL VALLE, E.M.M. Cyclodextrins and their uses: a review. **Process Biochemistry**, v. 39, p.1033–1046, 2004.

DEORSOLA, A.C.; MOTHÉ, C.G; OLIVIERA, L.G. **Monitoramento científico das técnicas de análise térmica em ciclodextrina**. Apresentado no IX Congresso Brasileiro de Análise Térmica e Calorimetria (CBRATEC), Serra Negra - SP, Brasil, Nov/2014.

DE PAULA, E.E.B.; DE SOUSA, F.B.; DA SILVA, J.C.C.; FERNANDES, F.R.; MELO, M.N.; FREZARD, F.; GRAZUL, R.M; SINISTERRA, R.D; MACHADO, F.C. Insights into the multi-equilibrium, superstructure system based on β-cyclodextrin and a highly water soluble guest. **International Journal of Pharmaceutics**, n. 439, p. 207– 215, 2012.

DUPIM, L.C.de O. **Panorama das atividades patentárias no estado do rio de janeiro no período de 1990 a 2003**. Dissertação de Mestrado em Tecnologia, CEFET/RJ, Rio de Janeiro, 2005. Orientação: Spritzer, I.M de P.A e Epsztejn, R.

EUROPEAN PATENT OFFICE (EPO). **Espacenet Patent Search.** Disponível em: <http://www.epo.org>. Acesso em: jul. 2013

FASMAN, G.D. **Circular Dichroism and the Confromational Analysis of Biomolecules**. Plenum Press, New York, 1996.

FIGUEIRAS, A.; CARVALHO, R.A.; RIBEIRO, L., TORRES-LABANDEIRA, J.J.; VEIGA, F.J.B. Solid-state characterization and dissolution profiles of the inclusion complexes of omeprazole with native and chemically modified-cyclodextrin. **European Journal Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 67, p. 531-9, 2007.

FORERO-PINEDA, C. The impact of stronger intellectual property rights on science and technology in developing countries. **Research Policy**, v. 35, p. 808-824, 2006.

FREUDENBERG, K., JACOBI, R. Uber Schardinger Dextrine aus Starke. **Liebigs Ann**. **Chem**. n.518, p.102–108, 1935.

GABELICA, V.; GALIC, N.; DE PAUW, E. On the specificity of cyclodextrin complexes detected by electrospray mass spectroscopy. **Journal of the American Society for Mass Spectrometry,** v.13,n. 8, p. 946-953, 2002

GIODARNO, F., NOVAK, C., MOYANO, J.R. Termal analysis of cyclodextrins and their inclusion compounds. **Thermochim Acta**, v. 380, p. 123-151, 2001.

GOULD, S.; SCOTT, R.C. 2-Hydroxypropyl-β-cyclodextrin (HP-β-CD): a toxicology review. **Food Chem. Toxicol.**, v. 43, p.1451–1459, 2005

GROSS, J. Mass spectrometry a textbook. 1ªed ed. [S.l.]: **Springer**, 2004. ISBN 10 3-540-40739-1

GUERRANTE, R.D.S.; GULLO, L.M.G. **Maiores Depositantes de Pedidos de Patente no Brasil, com Prioridade Brasileira. (Publicados entre 1999 e 2003).** Instituto Nacional da Propriedade Industrial, Rio de Janeiro, 2007.

HEDGES, A.R. Industrial Applications of Cyclodextrins. **Chem Rev**, v. 98, n.5, p.2035-2044, 1998.

HERMES, V.S. **Purificação e caracterização de Ciclodextrina Glicosiltransferase Produzida por Stenotrophomonas maltophilia.** Dissertação de Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos, UFRGS, Porto Alegre, 2010. Orientação: Hertz, P.F.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL (INPI). Disponível em: <http://www.inpi.gov.br>. Acesso em: mar. 2013.

_____. Busca prévia: Patente. Disponível em: <http://www.inpi.gov.br/portal>. Acesso em: jul. 2013

_____. Classificação Internacinal de Patentes. Disponível em: <http://ipc.inpi.gov.br/ipcpub/#refresh=page&notion=scheme&version=20130101&symbol=C08B0037160000&viewmode=h>. Acesso em: jul. 2013.

INTELECTUAL PROPERTY OFFICE – UK (IPO-UK). Disponível em: http://www.ipo.gov.uk/about-history-patent.htm; Acesso em: jun. 2013.

IRIE, T.; UEKAMA, K. Pharmaceutical applications of cyclodextrins. III. Toxicological issues and safety evaluation. **J. Pharm. Sci.**, v. 86, p.147–162, 1997.

JANSOOK P., KURKOV S.V., LOFTSSON T., MESSNER M. Self-assembled cyclodextrin aggregates and nanoparticles. **International Journal of Pharmaceutics.** n. 387, p. 199-208, 2009.

JUNGHANS, J.A.H.; MULLER, R.H. Nanocrystal technology, drug delivery and clinical applications. **International journal of nanomedicine**, v. 3, n. 3, p. 295-310, 2008.

J. ZHANG, P.X.MA, Cyclodextrin-based supramolecular systems for drug delivery: Recent progress and future perspective (Article in press). **Advanced Drug Delivery Reviews**, 2013, http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2013.05.001

KAWASHIMA, Y. Nanoparticulate systems for improved drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 47, p. 1-2, 2001.

KOHATA, S.; KOUKI, J.; AKIRSA, O. Thermal decomposition of cyclodextrins (α-, β-, γ- and modified β-CyD) and of metal-(β-CyD) complexes in the solid phase. **Termochim. Acta.**, n. 217, p. 187-198, 1993 apud PIRES, M.A.S; SANTOS, R.A.S; SINISTERRA, R.D. Pharmaceutical Composition of Hydrochlorothiazide:β-Cyclodextrin: Preparation by Three Different Methods, Physico-Chemical Characterization and In Vivo Diuretic Activity Evaluation. **Molecules**, n. 16, p. 4482-4499, 2011.

LI, J. Self-assembled supramolecular hydrogels based on polymer–cyclodextrin inclusion complexes for drug delivery: Review article. **NPG Asia Materials**, v. 2, n. 3, p. 112–118, 2010.

LI Z, WANG M, WANG F, GU Z, DU G, WU J, CHEN J. **Appl Microbiol Biotechnol**, v. 77, n. 2, p. 245-255, 2007.

LIPINSKI, C.A.; LOMBARDO, F.; DOMINY, B.W.; FEENEY, P.J. Experimental and computatorial approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Adv. Drug Deliv**, v. 46, p. 3–26, 2001

LOFTSSON, T., BREWSTER, M. Pharmaceutical applications of cyclodextrins: Drug solubilisation and stabilization. **Journal of Pharmaceutical Sciences.** v.85, n.10, p.1017-1025, 1996.

LOFTSSON, T.; DUCHÊNE, D. Historical Perspectives: Cyclodextrins and their pharmaceutical applications. **International Journal of Pharmaceutics**, n. 329, p. 1–11, 2007.

LOFTSSON, T.; HREINSDÓTTIR, D.; MÁSSON, M. The complexation efficiency. **Journal of inclusion phenomena and macrocyclic chemistry**, v.57, n. 1, p. 545-552, 2007

MORIWAKI, C.; MAZZER, C.; PAZZETTO, R.; MATIOLI, G. Produção, purificação e aumento da performance de ciclodextrina glicosiltransferases para produção de ciclodextrinas. **Quim. Nova**, v. 32, n. 9, p. 2360-2366, 2009.

MATIOLI, G.; MORIWAKI, C; MAZZONI, R.B.; ZANIN, G.M.; MORAES, F.F. Estudos de parâmetros que influenciam na produção da enzima CGTase de Bacillus firmus, cepa n° 37. **Acta Scientiarum**, v. 22, n. 2, p.311-316, 2000.

MATTE, C.R. **Imobilização covalente de ciclodextrína glicosiltransferase em microesferas de sillca-pollelllenoglicol.** Dissertação de Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos, UFRGS, Porto Alegre, 2011. Orientação: Hertz, P.F.

MIURA, T., TAKADA, A., OOE, A. Tretinoin Cyclodextrin Complex (RA/CyD) Causes Less Irritation with an Equal Antiwrinkle Effect Compared with Conventional Tretinoin: Clinical and Histologic Studies of Photoaged Skin. **A esthetic plastic surgery**, v. 36, n. 4, p. 971-981, 2012.

MOTHÉ, C. G.; AZEVEDO, A. D. **Análise térmica de materiais**. 2ª edição, São Paulo, Artliber Editora, 2009, 324 p.

MOTHÉ, C. G.; MIRANDA, I.C. **Aproveitamento energético e caracterização de resíduos de biomassa**. 1ª edição, Rio de Janeiro, Editora Publit, 2013, v. 1, 391p.

MULLER, B.W.; BRAUNS, U. Hydroxypropyl-β-cyclodextrin derivatives: influence of average degree of substitution on complexing ability and surface activity. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 75, n. 6, p. 571-572, 1986

NITALIKAR, MANOJ. M.; SAKARKAR, D.M.; JAIN, P.V. The Cyclodextrins: A Review **Journal of Current Pharmaceutical Research.** v.10, n. 1, p. 01-06, 2012.

OLIVEIRA, L.G. **Estudo do monitoramento tecnológico de patentes farmacêuticas do omeprazol e seus derivados com uma comparação do perfil de depósitos de brasileiros e estrangeiros no mundo**, Tese de Doutorado em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos, UFRJ, Rio de Janeiro, 2010. Orientação: Mothé, C.G e Silva, T.C.

OLIVEIRA, S. S. A. M. **Preparação e caracterização in vitro de micropartículas de heparina fracionada potencialmente aplicáveis ao tratamento da trombose venosa profunda**. Dissertação de Mestrado. Universidade de São Paulo, 2009, p. 82. Orientadora: Marchetti, J.M.

PATIL, J.S.; KADAM, D.V.; MARAPUR, S.C.; KAMALAPUR, M.V. Inclusion complex system; a novel technique to improve the solubility and bioavailability of poorly soluble drugs: a review. **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research.** v. 2, n. 2, p. 29-34, 2010.

PIRES, M.A.S; SANTOS, R.A.S; SINISTERRA, R.D. Pharmaceutical Composition of Hydrochlorothiazide:β-Cyclodextrin: Preparation by Three Different Methods, Physico-Chemical Characterization and In Vivo Diuretic Activity Evaluation. **Molecules**, n. 16, p. 4482-4499, 2011.

PORTER, A.L.Technology futures analysis: towards integration of the field and new methods. **Technological Forecasting and Social Change**, n. 49, 2004.

RAY, S.S; OKAMOTO,M. Polymer/layered silicate nanocomposites: a review from preparation to processing. **Progress in Polymer Science**, v.28, n. 11, p. 1539-1641, 2003.

RIBEIRO, A.; FIGUEIRAS, A.; SANTOS, D.; VEIGA, F. Preparation and Solid-State Characterization of Inclusion Complexes Formed between Miconazole and Methyl-β-Cyclodextrin. **American Association of Pharmaceutical Scientists**, v. 9, n. 4, p. 1102-9, 2008.

REGIERT, M. Oxidation-stable linoleic acid by inclusion in α-cyclodextrin. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**, v. 57, n. 1, p. 471-474, 2007.

SÁ BARRETO, L.C.L.; CUNHA-FILHO, M.S.S. Ciclodextrina: Importante Excipiente Farmacêutico Funcional. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 27, n. 4, p. 629-36, 2008.

SAENGER, W. Cyclodextrin Inclusion Compounds in Research and Industry. **Angew. Chem. Int. Ed. Engl**., n. 19, p. 344–362, 1980.

SALTÃO, R.; VEIGA, F. Ciclodextrinas em novos sistemas terapêuticos. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 37, n. 1, 2001.

SANTOS, P.R.; NUNES, J.daS. **Cenário Mundial do Patenteamento em Nanobiotecnologia de 2000 a 2008.** Instituto Nacional da Propriedade Industrial INPI/DICOD/CEDIN/CEPRO, Rio de Janeiro, Jan. 2012.

SANTOS, R. M. M.; FIALHO, S. L. Nanopartículas. **Biotecnologia Ciência e Desenvolvimento**, Ano 10, Número 37, Janeiro/Fevereiro, 2007.

SILVA, M.R.M. **Formulação líquida oral do acetato de hidrocortisona incluso em ciclodextrina: desenvolvimento e validação da metodologia analítica.** Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas, UFRJ, Rio de Janeiro, 2005. Orientação: Garcia, S. e Santos, dos E.P.

SILVA, E.F.; PERALTA, P.P.; OLIVEIRA, L.G. O sistema de patentes e o uso da informação contida em documentos de patentes - possibilidades de alternativas de estratégia competitiva na economia do conhecimento. In: CONGRESSO NACIONAL DE EXCELÊNCIA EM GESTÃO. 7., 2011, Rio de Janeiro. **Anais...** Rio de Janeiro: CNEG, T11_0440_1798, 2011

SILVA, F. de C. Ciclodextrinas como veículos para administração de fármacos. Portal dos Fármacos. Disponível em: <http://www.portaldosfamiacos.ccs.ufrj.br/resenhas_ciclodextrinas.html>. Acesso em: 06 jun. 2013

SILVA, T.C. **Patentes farmacêuticas: estudo e comparação do perfil de depósitos de brasileiros e estrangeiros no Brasil, publicados no período de 1997 até 2008,** Monografia de Especialização em Farmacologia: Atualização e Novas Perspectivas, UFLA, Minas Gerais, 2008.

SILVERSTEIN, R.M; WEBSTER, F.X; KIEMLE, D.J. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 7ª edição, Rio de Janeiro, Livros Técnicos e Científicos Editora SA (LTC), 2007.

SCHARDINGER, F. Uber Thermophile Bakterien aus verschiedenen Speisen und Milch, sowie uber einige Umsetzungsprodukte derselben in kohlenhydrathaltigen Nahrlosungen, darunter krystallisierte Polysaccharide (Dextrine) aus Starke. **Z. Untersuch. Nahr. u. Genussm**, n. 6, p. 865–880, 1903.

SOLOMONS, T.W.G.; FRYHLE, C.B**. Química Orgânica**. Rio de Janeiro: LTC Editora. Vol 1, 7.ed., 2001

SUAVE, J.; DALL'AGNOL, E. C.; PEZZIN, A. P.T.; SILVA, D. A. K.; MEIER, M. M.; SOLDI, V. Microencapsulação: Inovação em diferentes áreas. **Health and Environment Journal**, v. 7, n. 2, p. 12-20, dez. 2006.

SZEJTLI, J.; ATWOOD, J.L.; DAVIES, J.E.D.; MACNICOL, D.D. **Inclusion Compounds**. Academic Press: London, v. 3, cap. 11. 1984

SZEJTLI, J. Utilization of cyclodextrins in industrial products and process. **J Mater Chem**, v. 7, n. 4, p. 575-587, 1997.

SZEJTLI, J. Cyclodextrin complexed generic drugs are generally not bio-equivalent with the reference products: therefore the increase in number of marketed drug/cyclodextrin formulations is so slow. **J. Incl. Phenom. Macroc. Chem.**, v.1, n.52, p.1-11, 2005.

SZANISZLO, N.; FENYVESI, E.; BALLA, J. Struclure-slability sludy of cyclodcxlrin complexos wilh selecied volatile hydrocarbon contaminants of soils. **J lncl Phenom Macrocycl Chem**, v. 53, n. 3, p. 041-248, 2005.

ROMÃO, M. Gestão da Inovação - Monitoramento tecnológico sob novo prisma: análise de patentes. Biblioteca Terra Fórum Consultores. Disponível em: <http://www.terraforum.com.br>. Acesso em: 28 mai. 2014

TIRUCHERAI, G.S., MITRA, A.K. Effect of hydroxypropyl beta cyclodextrin complexation on aqueous solubility, stability and corneal permeation of acylester prodrugs of Ganciclovir. **AAPS PharmSciTech.**, v. 4, n. 3, p.1-12, 2003.

TOMA, S.H. **Química Supramolecular e Aplicações Nanotecnológicas de Compostos Polipiridmicos de Rutênio**. Tese de Doutorado em Química Inorgânica - Instituto de Química, USP, São Paulo, 2007. Orientação: TOMA, H.E

TONKOVA, A. Bacterial cyclodextrin glucanotransferase. **Enzyme and Microbial Technology**, v. 22, n. 8, p. 678-686, 1998

TSUCHIYAMA, Y.; YAMAMOTO, K.; ASOU, T.; OKABE, M.; YAGI, Y.; OKAMOTO, R. Novel process of cyclodextrin production by the use of specific adsorbents: Part 1. Screening of specific adsorbents. **Journal of Fermentation and Bioengineering**, v. 71, n. 6, p. 407-412, 1991.

THOMSON-REUTERS. **Web of Knowledge (Thomson-Reuters)**. Disponível em: <http://www.webofknowledge.com>. Acesso em: jul. 2013

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION (WIPO)**.** Disponível em: <http://www.wipo.int/portal/en/index.html>. Acesso em: jun. 2013

_____. Classificação Internacional de Patentes. Disponível em: <http://www.wipo.int/classifications/ipc/en/>. Acesso em: jun. 2013

_____. Patentscope Search. Disponível em: <http://www.wipo.int/patentscope/en/>. Acesso em: jul. 2013

UNITED STATES PATENTS AND TRADEMARK OFFICE (USPTO). **USPTO Patent Search**. Disponível em: <http://www.uspto.gov>. Acesso em: jul. 2013

YUAN, J.; LI, Y.; LI, X.; CHENG, S.; JIANG, L.; FENG, L.; FAN, Z. The „crew-cut" aggregates of polystyrene-b-poly(ethylene glycol)-b-polystyrene triblock copolymers in aqueous media. **European Polymer Journal**, v. 39, p. 767-776, 2003.

VEKAMA K. Design and Evaluation of Cyclodextrin-Based Drug Formulation. **Chem. Pharm. Bull**. v.52, p. 900-15, 2004.

VEIGA, F.J.B; PECORELLI, C.C.M.F.; RIBEIRO, S.S.L. **As ciclodextrinas em tecnologia farmacêutica.** 1. ed., Coimbra, Minerva Coimbra, 2006, 7p.

VIGLIANTI, C.; HANNA, K.; DE BRAUER, C.; GERMAIN, P. Removal of polycyclic aromatic hidrocarbons from aged-contaminated soil using cyclodextrins: Experimental study. **Environ. Pollut.**, v. 140, n. 3, p. 427-435, 2006.

VILLIERS, A. Sur la fermentation de la fécule par l'action du ferment butyrique. Compt. Rend. **Acad. Sci**, n. 112, p. 536–538, 1891.

ZHEKOVA, B.Y., STANCHEV, V.S. Reaction Conditions for Maximal Cyclodextrin Production by Cyclodextrin Glucanotransferase from Bacillus megaterium. **Polish Journal of Microbiology**, v. 60, n. 2, p. 113-118, 2011.

ZUIDAM, N. J; NEDOVIC, V. A. Encapsulation Technologies for Active Food Ingredients and Food Processing. New York: **Springer**, p. 400, 2009.

.

ADENDOS

Adendo 1

Folha de rosto e a descrição das partes de um documento de patente, bem como seus respectivos código *Internationally Agreed Numbers for the Identification of Data* (INID).

US 20120196831A1

(19) **United States**

(12) **Patent Application Publication**

Han et al.

(10) **Pub. No.: US 2012/0196831 A1**

(43) **Pub. Date: Aug. 2, 2012**

(54) **COMPOSITION FOR TREATING AND PREVENTING OBESITY INCLUDING HIGH WATER-SOLUBLE 2-HYDROXYPROPYL-BETACYCLODEXTRIN AS EFFECTIVE COMPONENT**

(75) Inventors: **Gyoon-Hee Han**, Hwaseong (KR); **Yong Seok Choi**, Seoul (KR); **Sang-Bae Han**, Cheongju (KR); **Jong-Ho Lee**, Gunpo (KR); **Hwan-Mook Kim**, Daejeon (KR); **Song-Kyu Park**, Daejeon (KR); **Ki-Ho Lee**, Seoul (KR); **Jong-Soon Kang**, Cheongwon-gun (KR); **Ki-Hoon Lee**, Daejeon (KR); **Chang-Woo Lee**, Cheongwon-gun (KR)

(73) Assignee: **SONG HO BIOMED CO., LTD**, Gunpo-si Gyeonggi-do (KR)

(21) Appl. No.: **13/500,843**

(22) PCT Filed: **Oct. 8, 2010**

(86) PCT No.: **PCT/KR10/06912**

§ 371 (c)(1), (2), (4) Date: **Apr. 6, 2012**

(30) **Foreign Application Priority Data**

Oct. 8, 2009 (KR) 10-2009-0095568
Oct. 8, 2009 (KR) 10-2009-0095569
Nov. 3, 2009 (KR) 10-2009-0105449

Publication Classification

(51) **Int. Cl.**

A61K 31/724	(2006.01)
A61P 3/04	(2006.01)
A61P 9/12	(2006.01)
A61P 3/10	(2006.01)
A61P 9/10	(2006.01)
A61P 9/00	(2006.01)
A61P 25/00	(2006.01)
C08B 37/16	(2006.01)
A61P 3/06	(2006.01)

(52) **U.S. Cl.** **514/58**; 536/103

(57) **ABSTRACT**

There is provided a composition for preventing and treating obesity including high water-soluble β-cyclodextrin derivatives as an effective component. Specifically, the composition including the high water-soluble β-cyclodextrin derivatives, especially, 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin (HP-β-CD, HPBCD) has effects on suppressing an increase in body weight induced by a high fat diet, suppressing appetite through decreasing an amount of dietary intake, decreasing body fat, decreasing liver weight, and significantly decreasing a sharp increase of blood sugar induced by intaking glucose and maltose on an empty stomach so that it can be useful for preventing and treating obesity, preventing and treating various diseases induced by obesity, and suppressing a sharp increase of blood sugar after dinner.

A codificação INID está organizada em oito grupos, classificados pelas dezenas de 10 a 80, contendo subdivisões.

[10] IDENTIFICAÇÃO DE DOCUMENTO.
[11] Número do documento (usualmente também é o número da patente, se concedida): **2012/0196831**
[12] Tipo de documento: **Patente de invenção concedida nos Estados Unidos**.
[13] Fase de processamento (indica se o pedido de patente foi publicado com ou sem exame de substância, embora possa haver especificações examinadas e notificadas na publicação. De acordo com o país, cada letra indica a fase de processamento em que se encontra o documento: **A1 (indica que o pedido foi cadastrado e ainda está em análise)**.
[19] Autoridade nacional (indica a autoridade da editora do documento): **Estados Unidos**.

[20] DADOS DE PEDIDOS NACIONAIS
[21] Número designado para o pedido nacional (indica o número provisório do pedido, antes que o documento receba a numeração final INID [11]): **“Application Number”: 13/500,843**.
[22] Data de depósito do pedido: **“PCT Filed”: 08/10/2010**.

[30] DADOS DA PRIORIDADE UNIONISTA
[31] Número(s) conferido(s) ao(s) pedido(s) de prioridade(s) unionista(s), conforme o país de origem: **10-2009-0095568, 10-2009-0095569 e 10-2009-0105449**
[32] Data do(s) depósito(s) do(s) respectivo(s) pedido(s) de prioridade(s) unionista(s): **08/10/2009, 08/10/2009 e 03/11/2009**.
[33] Autoridade nacional em que se encontra(m) depositado(s) o(s) respectivo(s) pedido(s) de prioridade(s) unionista(s): **República da Coréia (KR)**.
Deve-se atentar para o fato de que o depósito nos Estados Unidos preencheu toda a disponibilidade conferida pelo prazo de até 12 meses de prioridade para o depósito em outro país, a contar do depósito no país de origem.

[40] DATA(S) DA COLOCAÇÃO À DISPOSIÇÃO DO PÚBLICO
[41] Data de colocação à disposição do público através da visualização, ou copiar a seu pedido, um documento de patente não examinada, em que não tomou nenhuma concessão lugar em ou antes da referida data
[42] Data de colocação à disposição do público através da visualização, ou copiar a seu pedido, um documento de patente examinado, em que não tomou nenhuma concessão lugar em ou antes da referida data:
[43] Data de colocação à disposição do público através de impressão ou processo similar de um documento de patente não examinada, em que não tomou nenhuma concessão em ou antes da referida data: **02/08/2012**
[44] Data de colocação à disposição do público através de impressão ou similar processo de um documento de patente examinado em que nenhuma concessão ou apenas uma concessão provisória ocorreu em ou antes da referida data
[45] Data de colocação à disposição do público através de impressão ou processo similar de um documento de patente sobre a qual outorga ocorreu em ou antes da referida data
[46] Data de colocação à disposição do público o pedido(s) de um documento de patente
[47] Data de colocação à disposição do público através da visualização, ou copiar a seu pedido, um documento de patente sobre a qual concessão tenha ocorrido antes ou na data em questão
[48] Data de emissão de um documento de patente corrigido

[50] INFORMAÇÃO TÉCNICA.
[51] Classificação Internacional de Patente (essa indexação é feita pela autoridade governamental editora do documento, contendo diversos campos técnicos, básicos e suplementares, previsíveis de inter-relação com outras invenções: **A6IK 31/724, A61P 3/04, A61P 9/12, A61P 3/10, A6IP 9/10, A6IP 9/00, A6IP 25/00, C08B 37/I6 e A6IP 3/06.**
[52] Classificação Nacional (o documento está também classificado pela indexação do Escritório norte-americano: **514/58 e 536/103**.
[54] Título da invenção (esse título refere-se ao pedido nos Estados Unidos, não necessariamente uma versão literal do pedido no país de origem ou em qualquer outro): **“Composition for treating and preventing obesity including high water-soluble 2-hydroxypropyl-betacyclodextrin as effective component”**.
[55] Palavras-chave

[56] Relação dos principais documentos sobre o estado da técnica.
[57] Resumo: “abstract”.
[58] Campo de busca (designa os campos de busca básicos das classificações utilizadas Internacional e/ou Nacional).

[60] REFERÊNCIA A OUTROS DOCUMENTOS DE PATENTES NACIONAIS LEGAIS OU PROCESSUALMENTE RELACIONADOS. INCLUINDO PEDIDOS NÃO PUBLICADOS. Não se aplicam ao exemplo em questão.
[61] Números e, se possível, data de depósito de pedidos anteriores, ou número de publicações anteriores, ou número de patentes anteriormente concedidas, certificados de inventor, modelo de utilidade ou similares em relação ao(s) qual (is) o presente documento é aditivo.
[62] Número e, se possível, data de depósito de um pedido anterior em relação ao qual o presente documento é uma parte dividida.
[63] Número e data do depósito de um pedido anterior em relação ao qual o pedido está relacionado, por exemplo, pedido dividido.
[64] Número de uma publicação anterior que é "reeditado".

[70] IDENTIFICAÇÃO DAS PARTES RELACIONADAS COM O DOCUMENTO.
[71] Depositante (trata-se de um pedido de privilégio de patente depositado por pessoa jurídica): **dados descritos no campo [73]**
[73] Nome do Titular: **Song HO Biomed CO., LTD,** cujo escritório principal se localiza na cidade da Coréia (KR).
[74] Agente (designa os representantes do depositante perante a autoridade nacional, usualmente escritórios especializados em propriedade industrial do país do depósito a que se refere o documento): **ausente**.
|75] Inventores (relaciona os nomes dos inventores, quanto pessoas físicas, responsáveis pela invenção): **Gyoon-Hee Han, Yong Seok Choi, Sang-Bae Han, Jong-Ho Lee, Hwan-Mook Kim, Song-Kyu Park, Ki-Ho Lee, Jong-Soon Kang, Ki-Hoon Lee e Chang Woo Lee.**

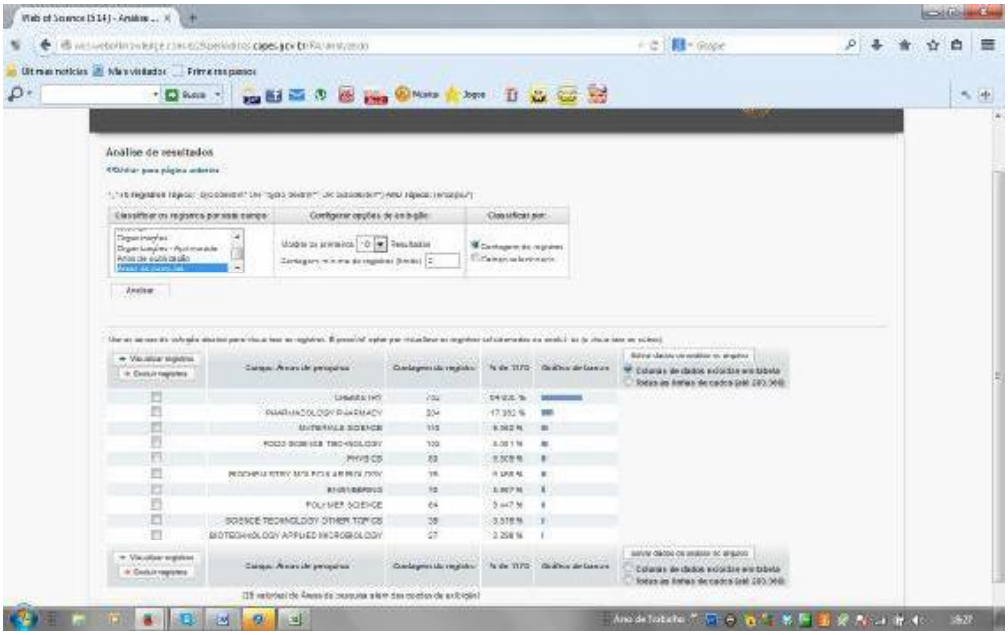
[80] IDENTIFICAÇÃO DE DADOS RELACIONADOS A CONVENÇÕES INTERNACIONAIS ALÉM DA CONVENÇÃO DE PARIS.
[81] Países Designados.
[85] Data do Inicio da Fase Nacional.
[86] Número, idioma e Data do Deposito Internacional: **PCT/KR10/06912 em 06/abril/2012**
[87] Número, Idioma e Data da Publicação Internacional.

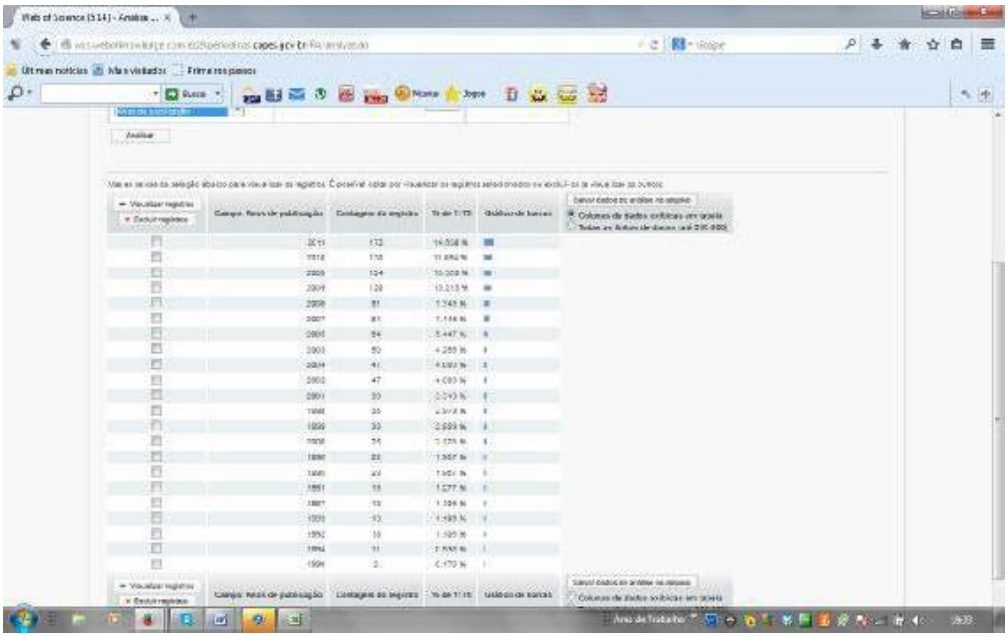
ANEXOS

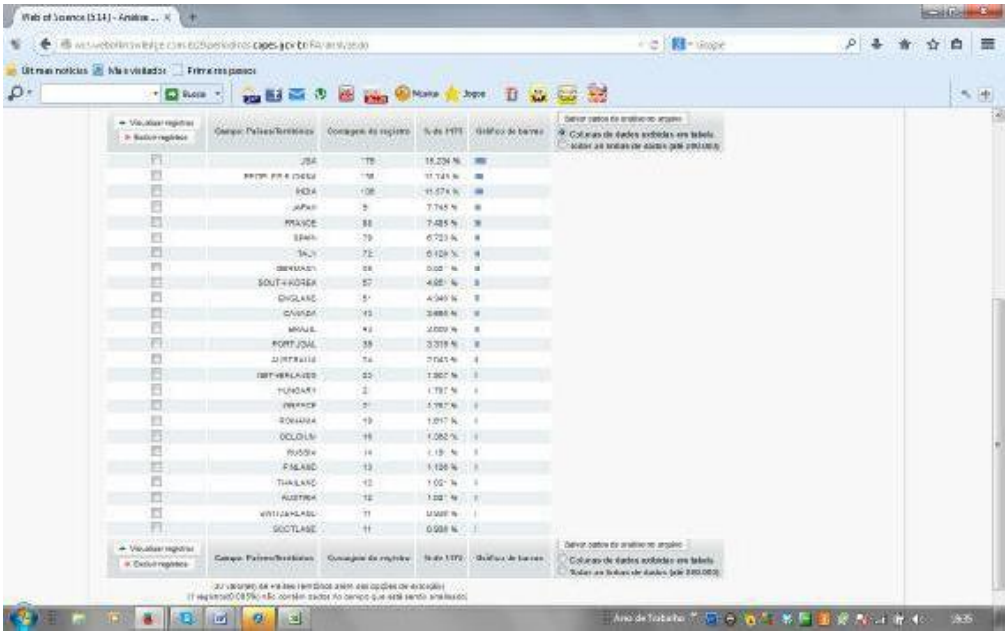
Anexo 1

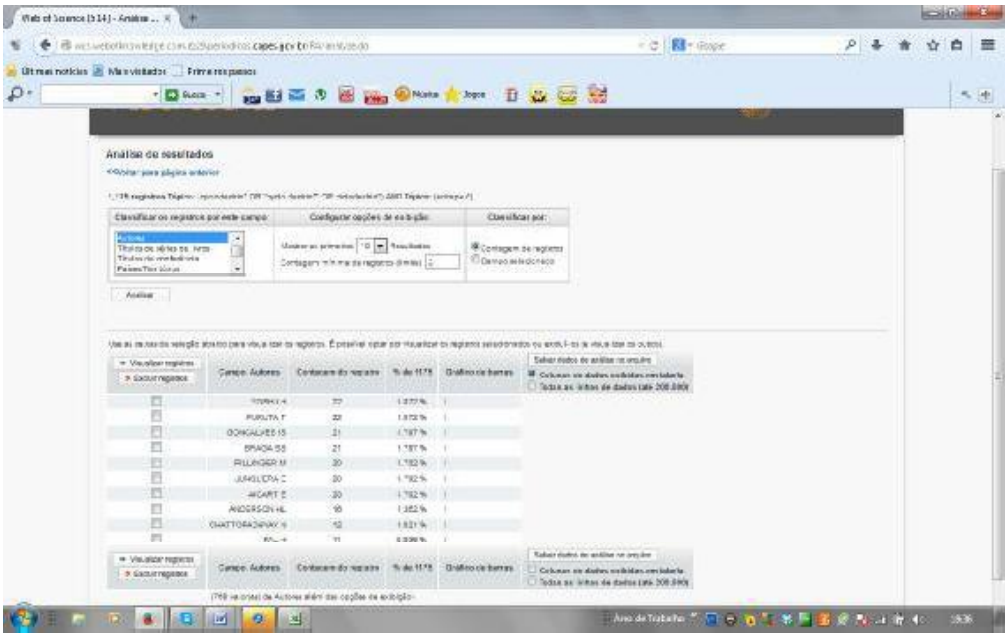
Publicações científicas: Web of Science

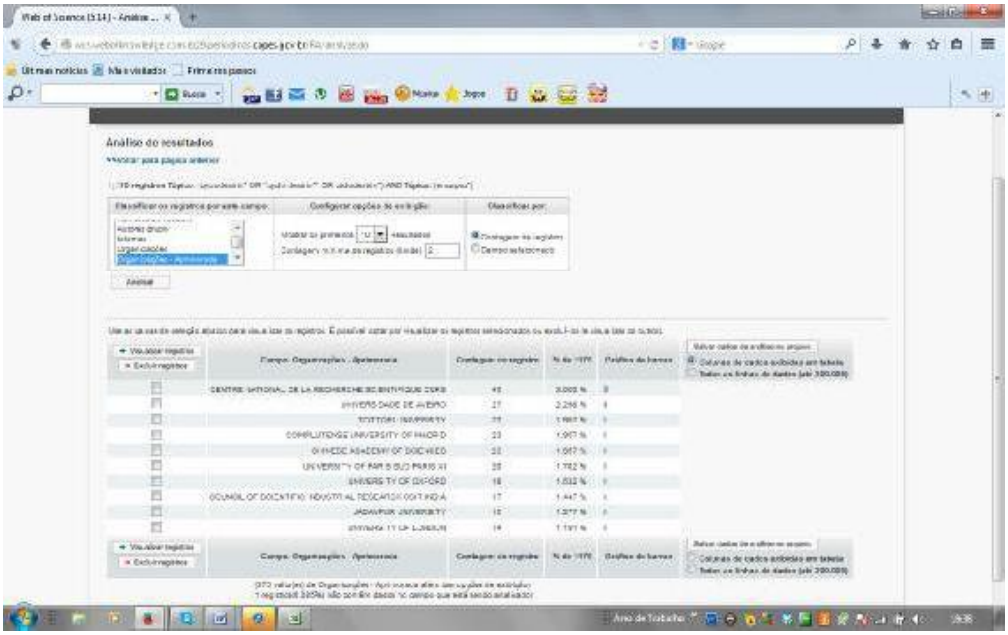
Tópico: (cyclodextrin* OR "cyclo dextrin*" OR ciclodextrin*) AND Tópico: (encapsu*) - Tempo estipulado: 1981-2011 – Acesso 06/08/2014

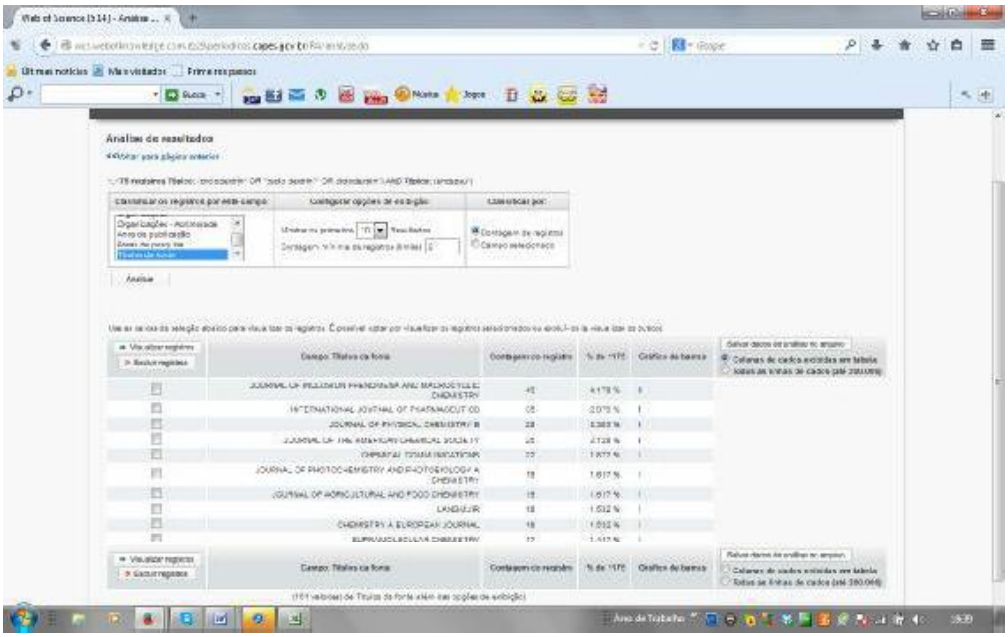







Análise de resultados

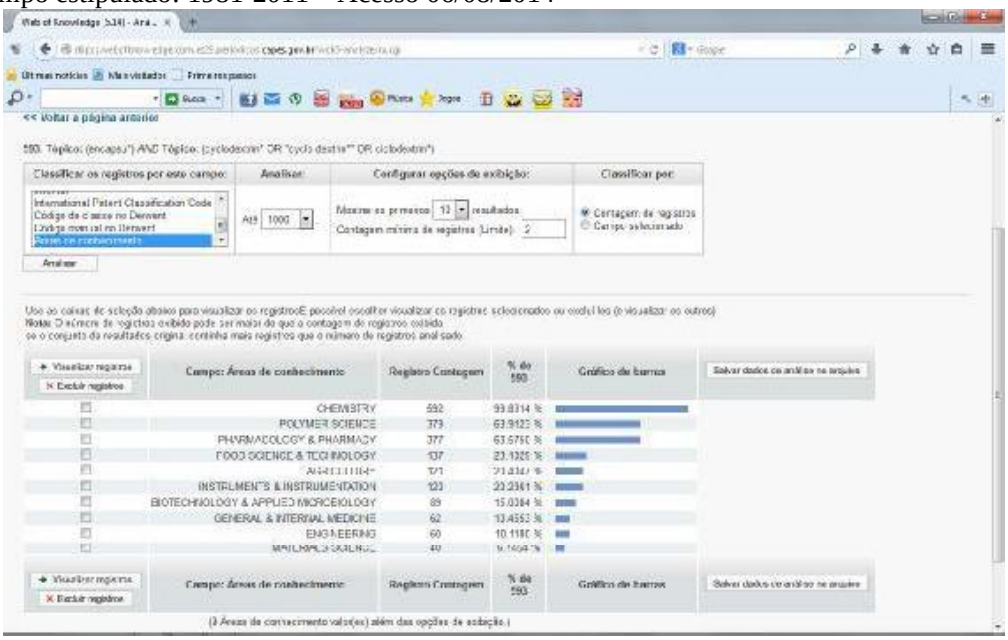

Análise de resultados

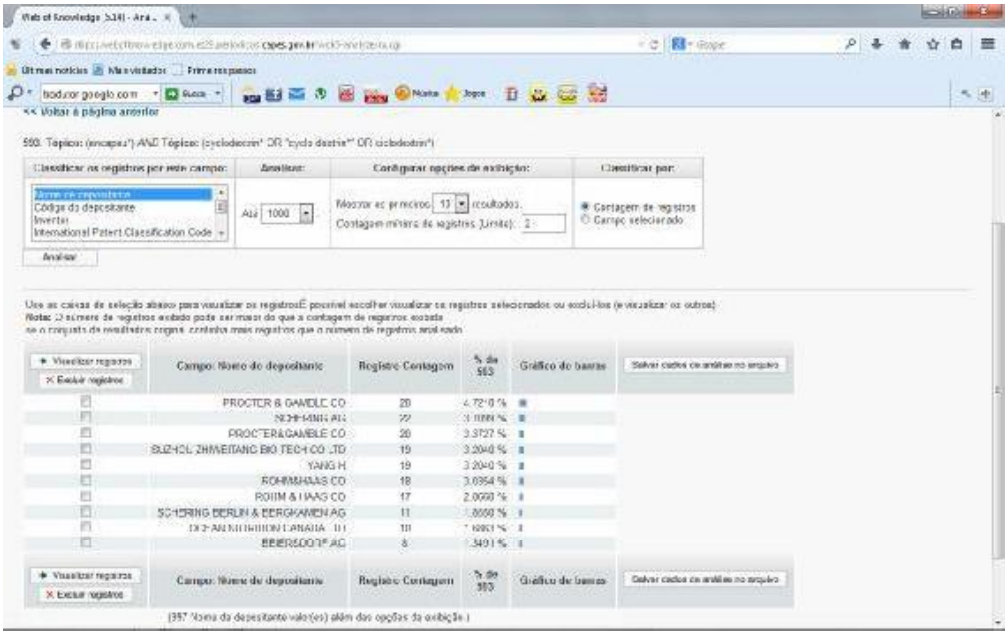

Análise de resultados

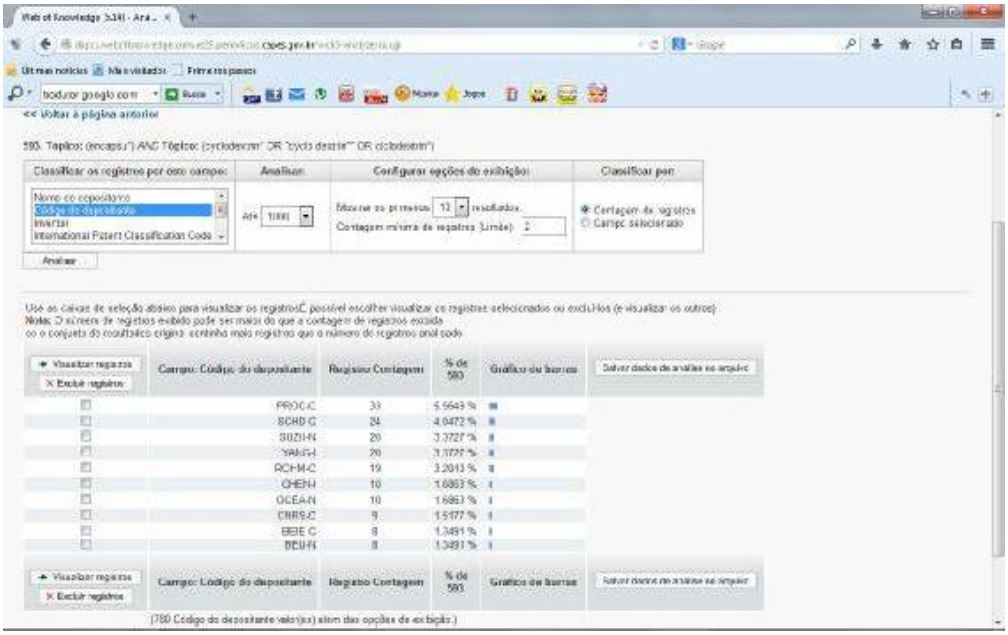
Anexo 2

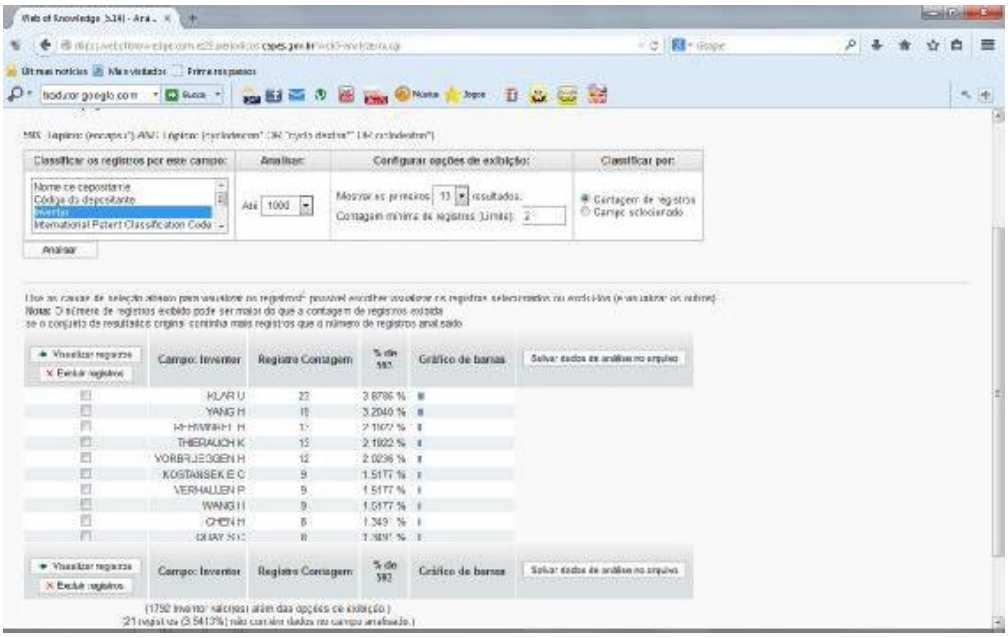
Patentes: Derwent - Mundo

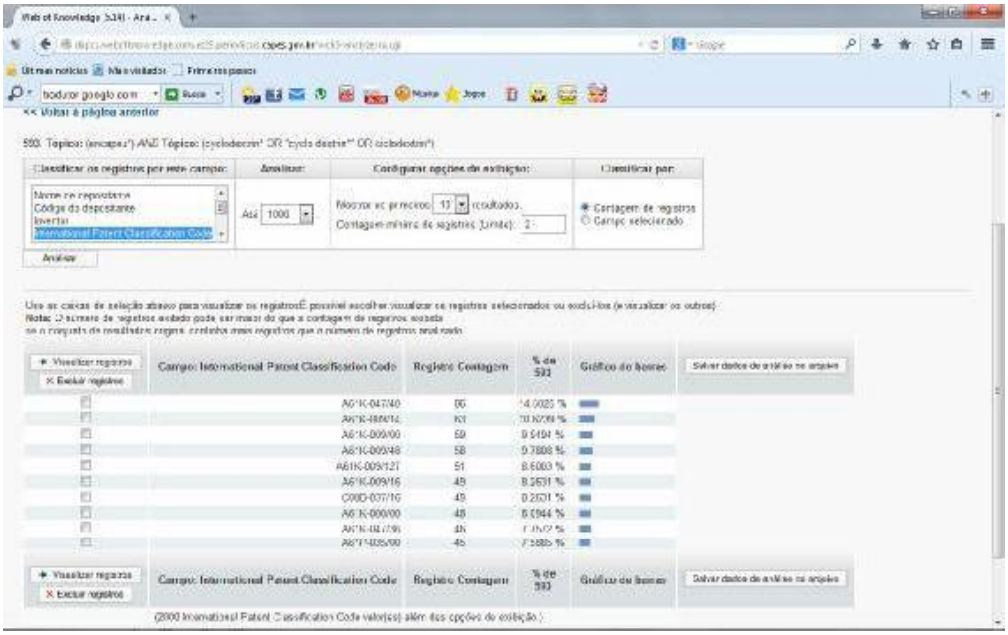
Tópico: (cyclodextrin* OR "cyclo dextrin*" OR ciclodextrin*) AND Tópico: (encapsu*) - Tempo estipulado: 1981-2011 – Acesso 06/08/2014

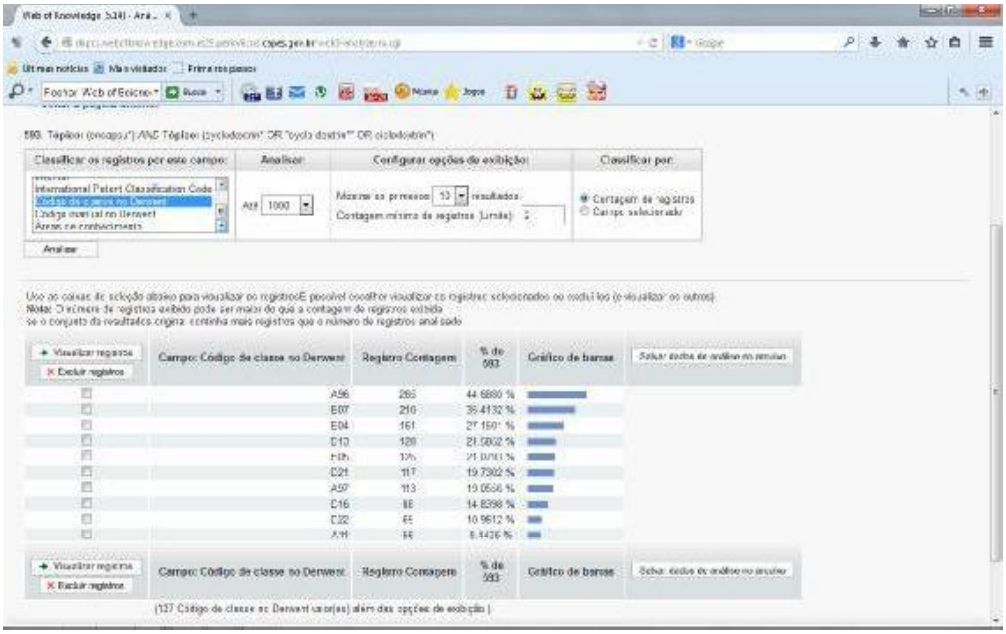





Classificar os registros por este campo:
Analisar:
Configurar opções de exibição:
Classificar por:
Nome do depositante
Código do depositante
Inventor
International Patent Classification Code
Analisar
Visualizar registros
Excluir registros
Campo: Código do depositante
Registro Contagem
% de 593
Gráfico de barras
PROCAC 33 5.5649 %
SCHB G 24 4.0472 %
SUZIH 20 3.3727 %
YANG H 20 3.3727 %
ROHM-C 19 3.2043 %
CHEN H 10 1.6863 %
OCEAN 10 1.6863 %
CHRS-C 9 1.5177 %
BBE C 8 1.3491 %
BEUN 8 1.3491 %

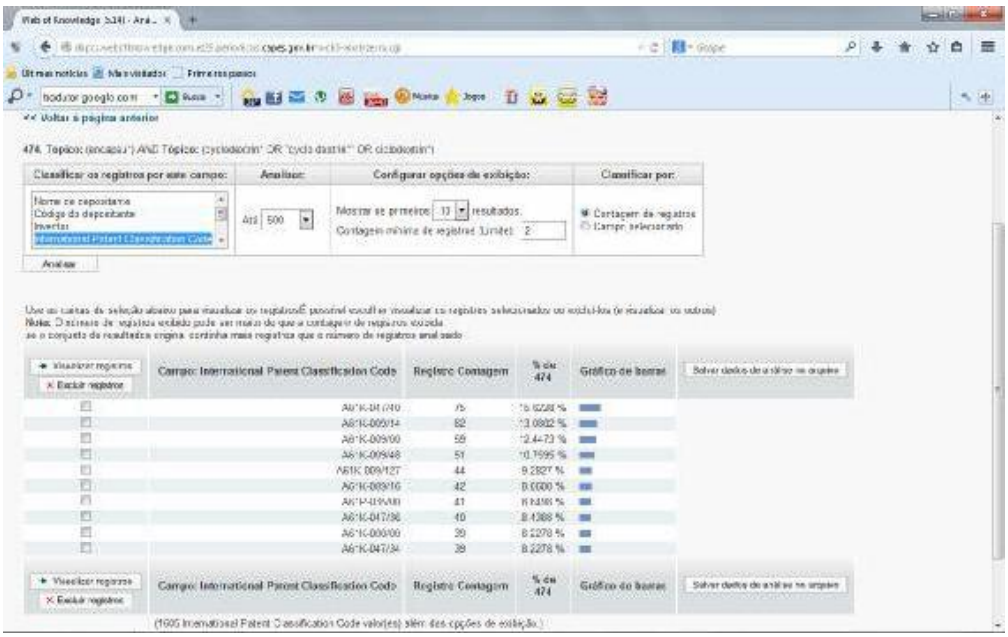

Classificar os registros por este campo:
Analisar:
Configurar opções de exibição:
Classificar por:
Nome do depositante
Código do depositante
Inventor
International Patent Classification Code
Analisar
Visualizar registros
Excluir registros
Campo: Inventor
Registro Contagem
% de 593
Gráfico de barras
KLAR U 23 3.8786 %
YANG H 19 3.2040 %
THIERAUCH K 13 2.1922 %
VORBRUEGGEN H 12 2.0236 %
KOSTANSEK E C 9 1.5177 %
VERHALLEN P 9 1.5177 %
WANG H 9 1.5177 %
CHEN H 8 1.349 %

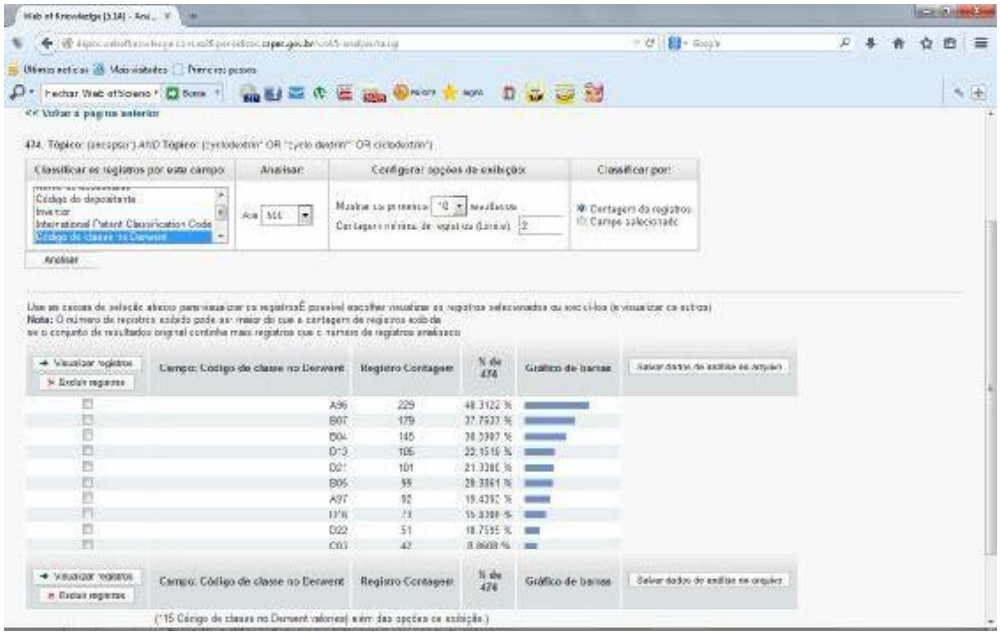

Classificar os registros por este campo:
Analisar:
Configurar opções de exibição:
Classificar por:
Nome do repositório
Código do depositante
Inventor
International Patent Classification Code
Analisar
Contagem de registros
Campo selecionado
Visualizar registros
Excluir registros
Campo: International Patent Classification Code
Registro Contagem
% de 593
Gráfico de barras


Classificar os registros por este campo:
Analisar:
Configurar opções de exibição:
Classificar por:
International Patent Classification Code
Código de classe no Derwent
Analisar
Contagem de registros
Campo selecionado
Visualizar registros
Excluir registros
Campo: Código de classe no Derwent
Registro Contagem
% de 593
Gráfico de barras

Patentes: Derwent - Mundo

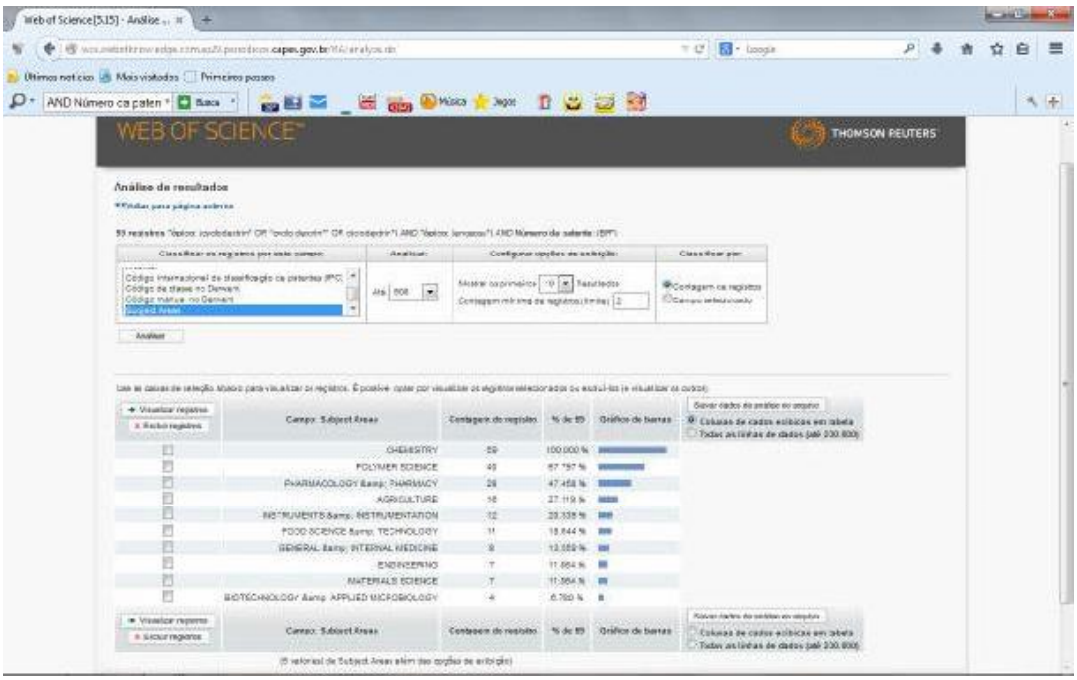
Tópico: (cyclodextrin* OR "cyclo dextrin*" OR ciclodextrin*) AND Tópico: (encapsu*) - Tempo estipulado: 2001-2011 – Acesso 06/08/2014

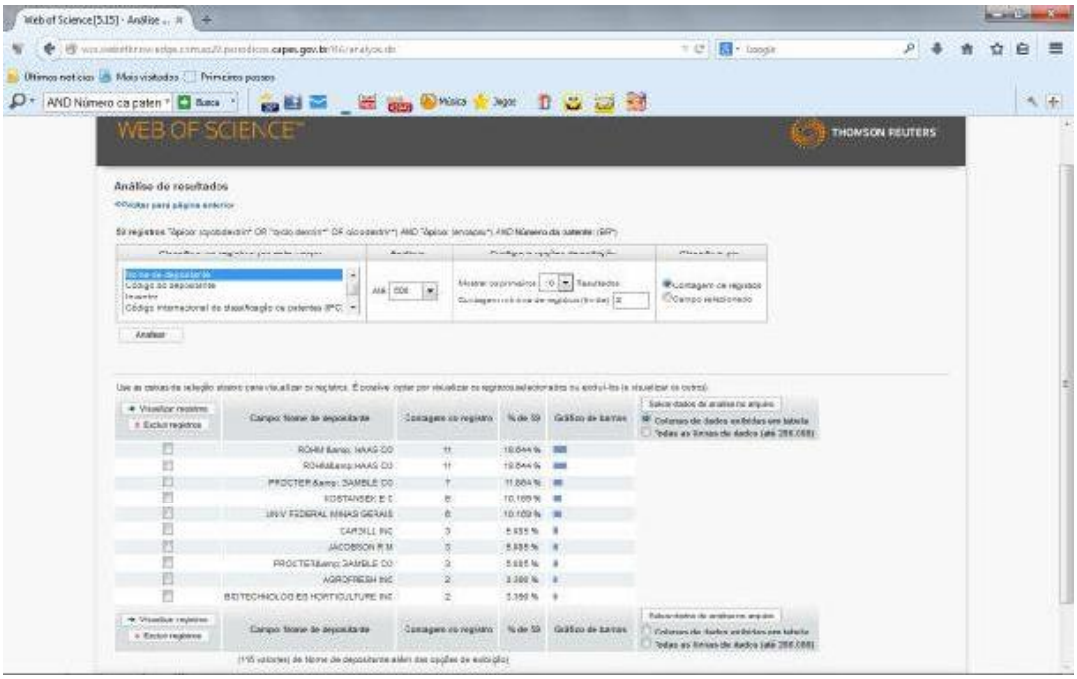


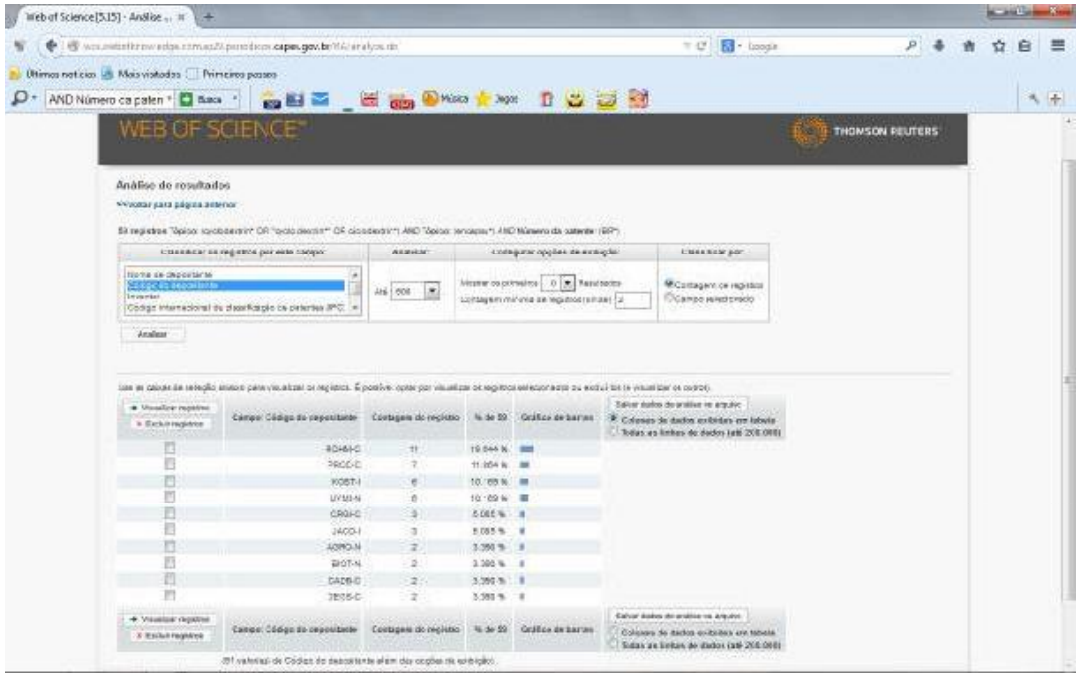


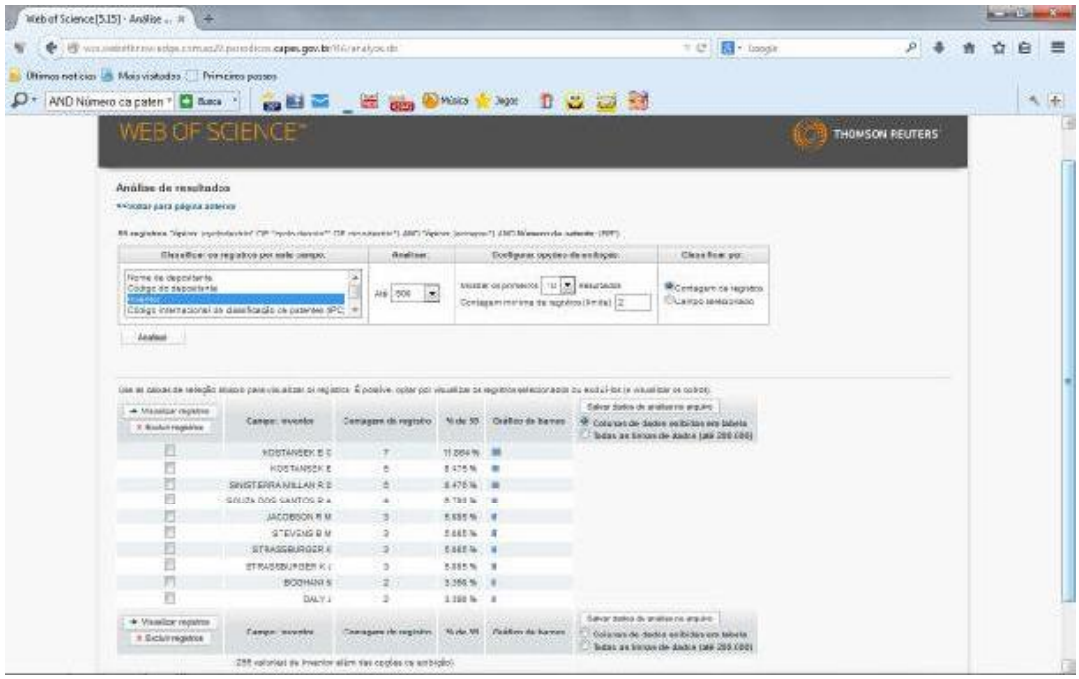
Patentes: Derwent - Brasil

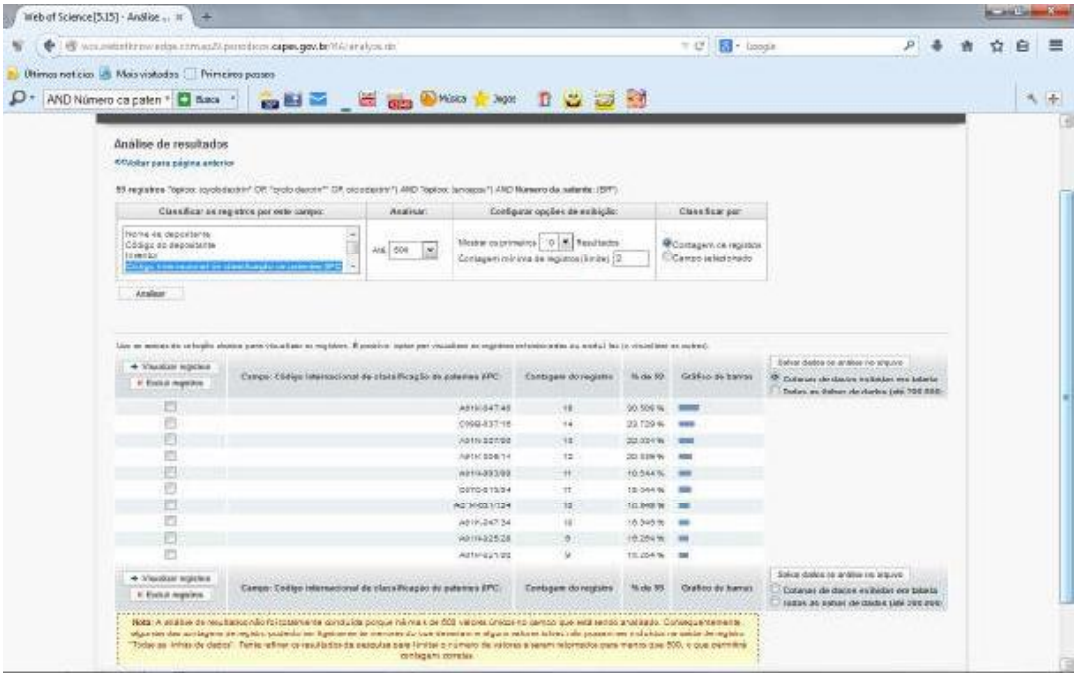
Tópico: (cyclodextrin* OR "cyclo dextrin*" OR ciclodextrin*) AND Tópico: (encapsu*) AND Número da patente: (BR*) - Tempo estipulado: 1981-2011 – Acesso 05/11/2014

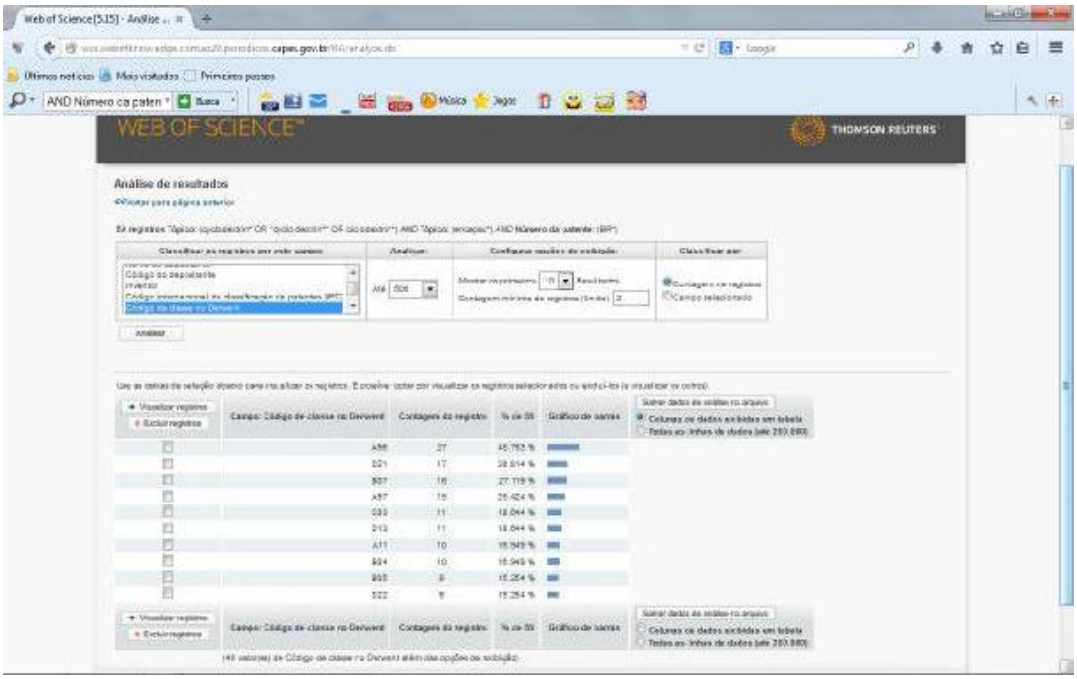





WEB OF SCIENCE
THOMSON REUTERS
Análise de resultados

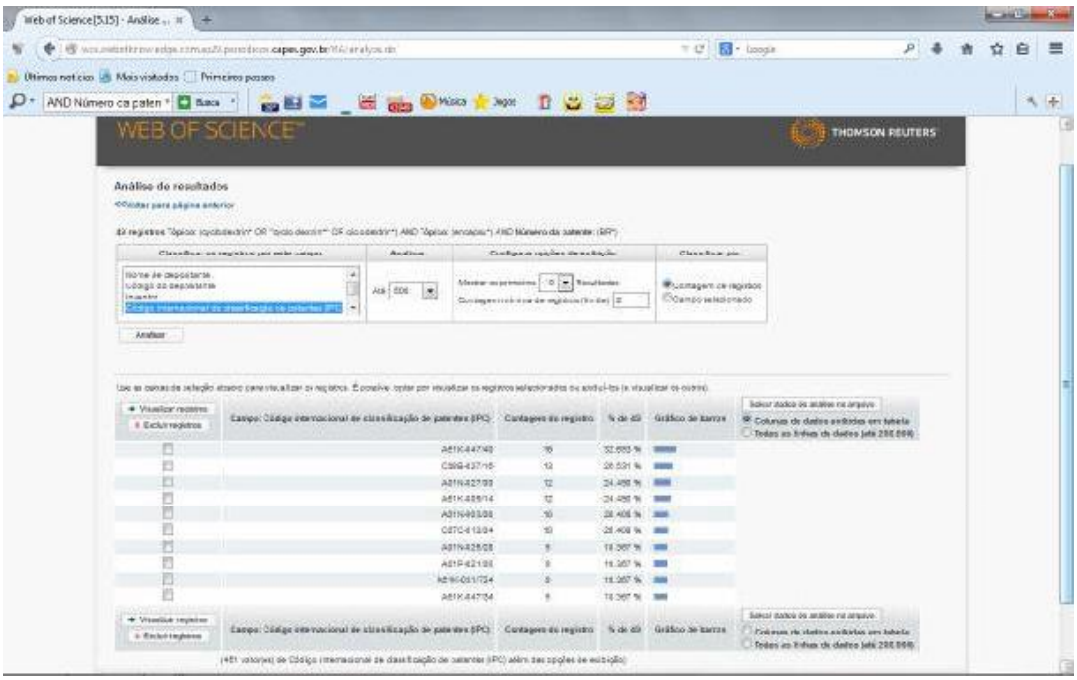

WEB OF SCIENCE
THOMSON REUTERS
Análise de resultados

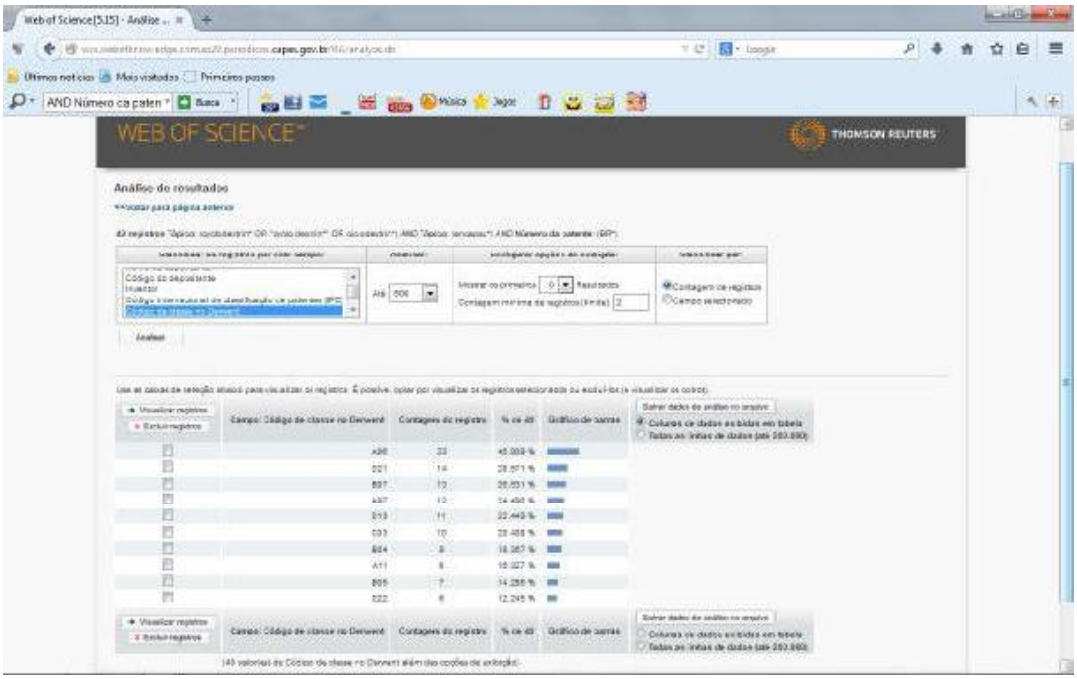

Análise de resultados


WEB OF SCIENCE
THOMSON REUTERS
Análise de resultados

Patentes: Derwent - Brasil

Tópico: (cyclodextrin* OR "cyclo dextrin*" OR ciclodextrin*) AND Tópico: (encapsu*) AND Número da patente: (BR*) - Tempo estipulado: 2001-2011 – Acesso 05/11/2014





Anexo 3

Patenttes nacionais versus reivindicações

Nº	Nº Pedido INPI	Título INPI	Resumo INPI	Reivindicação INPI	País e Data da Prioridade	Movimentação INPI
1	PI0902722-0 A2	Método para tratar bananas	Método para tratar bananas, que compreende contatar as referidas bananas com uma composição líquida, que compreende um complexo de agente de encapsulação molecular ciclopropeno, em que a duração do referido contato é de 1 segundo a 4 minutos.	Processo	US 25 Aug 2008	Arquivado
2	PI0903345-9 A2	Composição, e, processo para preparar uma composição	É fornecida uma composição compreendendo (a) um ou mais complexos de ciclopropeno, e (b) 0 a 10% de água em peso com base no peso da dita composição, em que a razão em mol de ciclopropeno na dita composição para o agente encapsulante molecular na dita composição é 0,92:1 ou maior, ou em que a composição está na forma de um pó e, em uma imagem bidimensional de uma amostra representativa do dito pó, 20% ou mais da área das imagens das partículas do dito complexo de ciclopropeno, com base na área de todas as imagens de todas as partículas do dito complexo de ciclopropeno na dita imagem da dita amostra, está na forma de partículas do dito complexo de ciclopropeno que têm dimensão da largura de 10 micrômetros ou mais. Também fornecido é um processo para fabricar uma composição compreendendo complexo de ciclopropeno.	Composição; Processo	US 13 Mar 2008	Análise
3	PI0803499-0 A2	Composição, e, processos para o tratamento de plantas ou partes da planta e para a formação de uma composição	É fornecido uma composição que compreende um meio oleoso, em que as partículas são colocadas em suspensão em dito meio oleoso, em que ditas partículas compreendem ciclopropeno e agente de encapsulação molecular, e em que ditas partículas possuem tamanho médio, quando medidas pela maior dimensão, de 50 micrômetros ou menos. Além disso, são fornecidos um método de produção de uma tal composição e um método de tratamento de vegetais mediante o contato com uma tal composição.	Composição; Uso; Processo	US 03 Aug 2007	Análise
4	PI0802143-0 A2	Método para a redução dos efeitos prejudiciais de pesticidas, fertilizantes, ou uma combinação dos mesmos sobre uma planta	Um método para a redução dos efeitos prejudiciais de pesticidas, fertilizantes ou uma combinação dos mesmos sobre uma planta. O método é composto do tratamento de uma planta com pesticidas, fertilizantes ou uma combinação dos mesmos; e com uma substância para o controle da proteção.	Processo	US 19 Jun 2007	Arquivado
5	PI0704018-0 A2	Composição, e, métodos para armazenar a composição e para tratar plantas ou partes da	O presente pedido refere-se a composições que contêm um ciclopropeno e água, e apresentam os seguintes benefícios: (A) retardamento ou prevenção da degradação do ciclopropeno durante o armazenamento e/ou durante o	Composição; Processo; Uso	US 09 Nov 2006	Análise

		planta	processamento; (B) retardamento ou prevenção da liberação de ciclopropeno à atmosfera.			
6	PI0800462-5 A2	Composição doméstica líquida aquosa, e, métodos para limpeza de tecidos, para produção da composição doméstica líquida, e para tratamento de papel	É apresentada uma composição doméstica líquida aquosa composta de (i) um ou mais componentes ativos escolhidos do grupo consistindo de (A) 3% a 50% em peso, com base no peso total de sólidos da referida composição doméstica, de um ou mais agentes de amaciamento, (B) 2% a 90% em peso, com base no peso total de sólidos da referida composição doméstica, de um ou mais tensoativos aniônicos, e (C) uma mistura consistindo de (1) 1% a 25% em peso, com base no peso total de sólidos da referida composição doméstica, de um ou mais agentes de amaciamento, e (II) 5% a 75% em peso, com base no peso total de sólidos da referida composição doméstica, de um ou mais tensoativos aniônicos, e (D) 0,1% a 30% em peso, com base no peso total de sólidos da referida composição doméstica, de um ou mais compostos anfotéricos; e (ii) um ou mais látex polimérico composto de (1) 0,5% a 6% em peso, com base no peso seco do referido polímero, de um ou mais monômeros catiônicos, (II) 30% a 99,5% em peso, com base no peso seco do referido polímero, de unidades polimerizadas de um ou mais monômeros aromáticos, (III) opcionalmente, unidades polimerizadas de um ou mais monômeros adicionais. Também é apresentado um método de tratamento de papel com tais treliças de polímero catiônico.	Composição; Uso; Processo	EP 09 Mar 2007	Análise
7	PI0806751-1 A2	Liberação de agentes de bloqueio e/ou promoção de etileno.	A presente invenção refere-se a uma composição incluindo um complexo de agente de bloqueio de etileno formado do produto de um agente de bloqueio de etileno e um hospedeiro, e pelo menos um polímero solúvel em água, em que o complexo de agente de bloqueio de etileno e o pelo menos um polímero solúvel em água são misturados entre si, é revelada.	Composição; Uso; Processo	US 17 Jan 2007	Arquivado
8	PI0719756-0 A2	Nanopartículas de entidades anfifílicas	A presente invenção fornece composições de nanopartículas compreendendo nanopartículas de AE. A presente invenção fornece nanopartículas de AE compreendendo uma ou mais entidades anfifílicas e composições farmacêuticas compreendendo nanopartículas de AE. A presente invenção fornece métodos para a produção de nanopartículas de AE. A presente invenção fornece métodos para distribuição de um agente biologicamente ativo a um indivíduo por de nanopartículas de AE contendo um agente biologicamente ativo a um indivíduo.	Composição; Método terapêutico; Processo	US 01 Dec 2006	Análise
9	PI0621778-8 A2	Complexos de inclusão de ciclodextrina de partícula grande e métodos de preparar os mesmos	A presente invenção fornece um complexo de inclusão de ciclodextrina compreendendo um hóspede encapsulado por ciclodextrina, o complexo sendo maior do que cerca de 400 mícrons em tamanho e métodos de preparar o mesmo. A presente da mesma forma invenção fornece um método de dar sabor a um produto para formar um produto flavorizado, o método compreendendo: incorporar um complexo de inclusão de ciclodextrina de	Composto; Processo	US 13 Jun 2006	Análise

			partícula grande em um produto para formar um produto flavorizado, o complexo compreendendo um hóspede encapsulado por uma ciclodextrina. A presente invenção também fornece um produto flavorizado compreendendo um complexo de inclusão de ciclodextrina de partícula grande.			
10	PI0719164-2 A2	Processo para fabricar extratos de soja encapsulados, extrato de soja encapsulado, e, material encapsulado	Extratos de soja encapsulados com oligossacarídeos e processos para fabricação de extratos de soja encapsulados. Os processos compreendem geralmente a combinação de uma solução de extrato de soja e uma solução de oligossacarídeo para encapsular o extrato de soja com o oligossacarídeo, a precipitação da solução de extrato de soja encapsulado para formar um sedimento, centrifugação, troca iônica para remover componentes iônicos e secagem. Extratos de soja encapsulados no processo incluem derivados de isoflavona, tais como, daidizina, glicitina, genistina,daidizeína, gliciteína e genisteína, que podem ser encapsuladas com α-ciclodextrina, β-ciclodextrina, y-ciclodextrina ou combinações destes oligossacarídeos.	Composição; Processo	US 03 Nov 2006	Análise
11	PI0619134-7 A2	Nanoemulsão, composição farmacêutica, e, métodos de administração da toxina botulínica transdermtcamente a um indivíduo, de tratamento de, e de retardar o início das, rugas, linhas faciais e/ou linhas do pescoço, e de fabricação de uma nanoemulsão	A forma de realização aqui descrita se relaciona com as nanoemulsões compreendendo toxinas botulínicas. Em uma forma de realização, as nanoemulsões são preparadas pela microfluidifização com pressão elevada e compreendem uma distribuição do tamanho de partícula exclusivamente entre 10 e 300 nm. As nanoemulsões contempladas pela presente invenção são úteis para o tratamento cosmético e médico das condições de contratura muscular. Por exemplo, a toxina botulínica pode relaxar os músculos faciais tal que as rugas da pele se tornem mais lisas e menos perceptíveis. Além disso, a presente invenção contempla uma formulação cosmética que pode ser auto-administrada, por exemplo, na privacidade do lar e sem supervisão médica.	Composição; Composto; Processo; Método terapêutico	US 01 Dec 2005	Análise
12	PI0602372-0 A2	Antibióticos e angiotensina (1-7), encapsulados ou não, micro ou nanoparticulados, para restituição tecidual de produtos derivados	Processo de preparação de compósitos em base de biocerâmicas e polímeros biodegradáveis, contendo antibióticos e angiotensina (1-7), encapsulados ou não, micro ou nanoparticulados, para restituição tecidual e produtos derivados A presente invenção caracteriza-se pela preparação de compósitos em base de biocerâmicas, contendo sais de cálcio como Ca5(PO4)3OH, CaCO3, CaSO4, CaSO2, Ca3(PO4), CaOSiO2(NO3)2, Ca10(PO4)6(OH)2, conforme patente BR PI9104220-8, (2000), polímeros biodegradáveis naturais e/ou sintéticos, contendo antibióticos e angiotensina (1-7), encapsulados ou não, micro ou nanoparticulados, na forma de suspensões, cosméticos, implantes e usos dessas composições no processo de restituição tecidual. A presente tecnologia está relacionada a um método para produzir compósitos, contendo antibióticos e angiotensina (1-7), que podem ser usados como implantes em humanos e medicamentos veterinários, com efeito, antibiótico e osteocondutor. Uma outra característica da invenção é o uso de tetraciclinas nos compósitos, em concentrações que podem variar de 0.001% até 5%, com efeito, anti-	Composto; Processo	BR 18 May 2006	Análise

			inflamatório, mostrando melhor biocompatibilidade, quando comparados com os materiais encontrados no estado da técnica. Os compósitos de biocerâmica:polímero aqui reivindicados apresentam propriedades de indução de dentina reparadora, formação de ponte dentinária compacta e uma matriz com geometria favorável para a deposição mineral com características superiores às apresentadas pelos materiais encontrados no estado da técnica. Esse material induz uma reparação tecidual mais efetiva e provoca uma resposta histológica compatível com o processo de regeneração tecidual normal.			
13	PI0712566-6 A2	Sistemas para liberação de perfume para produtos de consumo	A presente invenção refere-se a sistemas para liberação de perfume, a produtos compreendendo esses sistemas, e ao uso dos mesmos. Infelizmente, os atuais sistemas para liberação de perfume nem sempre proporcionam uma experiência sensorial ideal ou da máxima preferência. Portanto, existe uma necessidade por um ou mais sistemas para liberação de perfume que tornem óbvias as desvantagens das atuais tecnologias para liberação de perfume. Os sistemas da presente invenção atendem à necessidade anteriormente mencionada, pois empregam combinações simbióticas.	Composição; Combinação	US 23 May 2006	Arquivado
14	PI0504978-4 A2	Processo de preparação de compostos entre os antagonistas do receptor ATI e Angiotensina (1-7) seus análogos e/ou misturas desses sistemas, suas composições farmacêuticas e uso dos produtos derivados.	A presente invenção caracteriza-se pelo processo de preparação de compostos entre os antagonistas do receptor ATI e Angiotensina (1-7), como exemplo o losartanato de Ang-(l-7) e seus análogos, e/ou misturas desses sistemas, suas composições farmacêuticas e uso dos produtos derivados. Caracteriza-se ainda pelo uso de ciclodextrinas, seus derivados, para o micro-encapsulamento dos compostos como exemplo o losartanato de Angiotensina(l-7), lipossomas e os polímeros biodegradáveis e/ou misturas desses sistemas e/ou dos produtos derivados, para a obtenção de nano ou micropartículas como dispositivos de liberação controlada ou sustentada do losartanato de Ang-(l-7) e seus análogos, e/ou misturas. Outra característica dos compostos aqui reivindicados é o uso dos mesmos como agentes para o tratamento ou prevenção de hipertensão, doenças cardiovasculares, hipertrofia cardíaca, insuficiência cardíaca, doenças coronarianas tais como angina de peito, disfunção endotelial ou danos endoteliais, como uma conseqüência por exemplo, de processos de ateroscleroses ou em associação com diabetes mellitus. Ainda como alvo para estudo e terapêutica de doenças cardiovasculares, renais, reprodutivas, dermatológicas, neoplásicas, sanguíneas e cerebrais, e quando formulados em sistemas do liberação controlada, encapsulada ou não em ciclodextrinas, para uso em stent, com o intuito de modular o crescimento da neointima após processos de cateterismo.	Composto; Processo; Uso	BR 30 Sep 2005	Análise
15	PI0502657-1 A2	Uso farmacológico de nanopartículas Ciclodextrina-	Esta invenção descreve a produção e formulação da violaceína encapsulada em Ciclodextrina conjugada a uma nanoparticula de ouro através de um ditiol	Composição; Composto;	BR 28 Jun 2005	Análise

		Au-Tiol-derivada/composto hidrofóbico como antitumoral, antibacteriano, antiviral e/ou antiparasitário e seu processo de obtenção e sua formulação.	como a mono[6-deoxi-6-[(mercaptohexametileno)tio]]-p-cydodextrÍna-Au (Au-S(CH2)6-S-Beta-CD) e sua citotoxicidade in vitro em duas diferentes culturas de células (células leucêmicas Hl60 e fibroblastos V79). O complexo sem a violaceína (Au-S(CH2)6-S-p-CD) não apresentou citotoxicidade nas linhagens estudadas na concentração usada. Os resultados indicam que a complexação da violaceína com Au-S(CH2)6~S-Beta-CD manteve o efeito cítotóxico nas células leucêmicas e reduzem a toxicidade em V79 comparada a violaceína livre. Estes dados indicam que o complexo Au-S(CH2)6-S-Beta-CD/violaceína pode ser usado para melhorar as propriedades farmacológicas da violaceína, principalmente as antitumorais, já que o complexo pode manter a atividade antileucêmica e reduzir significativamente a toxicidade em moléculas normais. Adicionalmente, estas propriedades podem exercer um importante papel em tratamentos antibacterianos e 3ntiparasitárias e o composto Au-S(CH2)6-S-Beta-CD pode ser usado para transporte de grupos químicos semelhantes em tamanho a violaceína sem restrição da doença a ser tratada.	Processo; Uso		
16	PI0616686-5 A2	Forma farmacêutica para o tratamento de casos agudos e exacerbações de pacientes com artrites reumatóides, e transtornos agudos relacionados.	A presente invenção está relacionada com a indústria farmacêutica em geral e com a indústria farmacêutica produtora de diversas formulações farmacêuticas contendo anti-inflamatórios não esteróides, relaxantes musculares de ação central e analgésicos. Em particular a invenção proporciona novas formulações farmacêuticas que compreendem: (a) anti-inflamatórios não esteróides, (b) relaxantes musculares, (c) analgésicos, (d) um ou mais agentes anti-aderentes, (e) um ou mais agentes desintegrantes, (f> um ou mais agentes aglutinantes, (g) um ou mais agentes lubrificantes, (h) um ou mais agentes diluentes, (i> um ou mais agentes saborizantes, U) um ou mais agentes surfactantes, (k) um ou mais agentes humidificadores, (i) um ou mais agentes suspensores, (m) um ou mais agentes adoçantes, (n) um ou mais agentes floculantes, (n) um ou mais agentes conservadores (0) um ou mais agentes antimicrobianos, (p) um ou mais sistemas tamponantes de pH, e (q) um ou mais solventes e/ou veículos, (r) um ou mais agentes tonificantes, (s) um ou mais agentes antioxidantes, (t) um ou mais agentes quelantes e qualquer outro aditivo necessário para a formulação.	Composição; Método terapêutico	MX 29 Sep 2005	Arquivado
17	PI0503479-5 A2	Lipossomas ph-sensiveis para transporte de ácidos nucléicos e seu processo de obtenção	Esse sistema de transporte de ácidos nucléicos apresenta uma elevada taxa de encapsulação, homogeneidade de diâmetro das vesículas e podem permitir uma eficaz expressão gênica, inibição da transcrição e/ou tradução, além de reduzida ou ausência de citotoxicidade. Os lipossomas pH-sensíveis são constituídos por complexo de ciclodextrina catiônica/ácidos nucléicos, fosfolípes formadores de fases não lamelares ou misturas de lamelares e não lamelares, compostos estabilizadores contendo grupamentos aniônicos	Composto; Processo	BR 27 Jul 2005	Análise

			juntamente ou não com fosfolípide acoplado à cadeia de polietilenoglicol.			
18	PI0615662-2 A2	Formulações de micro-organismos viáveis e seus métodos de produção e uso.	A presente invenção refere-se às formulações de micro-organismos viáveis em uma substância insolúvel na água, absorvente na água e métodos para produzir formulações de micro-organismos viáveis. É também descrito um método de tratar plantas e / ou sementes de plantas com a formulação do presente pedido.	Composição; Processo; Uso	US 08 Sep 2005	Análise
19	Pi0501606-1 B1	Composição, artigo de fabricação, e, métodos para liberar um ciclopropeno a partir da composição, e para transferir um composto de ciclopropeno para uma planta para inibir uma resposta de etileno na planta.	A presente invenção refere-se a novos sistemas de transferência para ciclopropenos nas quais composições contendo um complexo de agente de encapsulação molecular com ciclopropeno incluem componentes adicionais que proporcionam a liberação do ciclopropeno do agente de encapsulação molecular com ar úmido. A presente invenção também provê métodos para liberar um ciclopropeno de tais composições, bem como métodos para transferir um composto de ciclopropeno para uma planta para inibir uma resposta de etileno na planta.	Composição; Uso	US 05 May 2004	Deferido
20	PI0613234-0 A2	Sistema que inclui nanopartículas para a libertação de moléculas biologicamente ativas, composição farmacêutica, composição cosmética, vacina, procedimento para obtenção de um sistema para a libertação controlada de molécula biologicamente ativa, procedimento para a obtenção de nanopartículas e utilização de um sistema	A presente invenção refere-se a um sistema que incluí nanopartículas para a libertação de moléculas biologicamente ativas, nas quais as nanopartículas incluem a) pelo menos 40% em peso de quitosano ou um derivado do mesmo e b) menos de 6.0-% em peso de uma ciclodextrina ou um derivado da mesma, em que ambos os componentes a) e b) se encontram misturados, sem que exista uma união covalente entre eles. Este sistema permite uma eficaz associação de moléculas biologicamente ativas, assim como a sua posterior libertação num meio biológico adequado. O polímero biodegradável, quitosano, tem recebido uma grande atenção nos últimos anos devido às suas propriedades como muco-adesivo e promotor da absorção. Além disso, estudos científicos, consideram o quitosano como um material com um aceitável perfil toxicológico, que foi aprovado pela FDA como aditivo em alimentação animal. O quitosano é um polissacarídeo de origem natural proveniente da deacetilação da quitina.	Composição; Uso; Processo	ES 02 Jun 2005	Análise
21	PI0611925-5 A2	Complexos de inclusão de ciclodextrina e métodos de preparação dos mesmos	Complexos de inclusão de ciclodextrina, sistemas de estabilização de hóspedes, e métodos para preparar e usar os mesmos. Algumas modalidades da presente invenção fornecem um método para preparar um sister de estabilização de hóspede. 0 método pode incluir misturar ciclodextrina, um solvente e um hóspede para formar um complexo de inclusão de ciclodextrina. 0 método pode também incluir adicionar ciclodextrina não complexada ao complexo de inclusão de ciclodextrina para formar um sistema de estabilização de hóspede. Algumas modalidades da presente invenção fornecem um método para preparar uma bebida que pode incluir misturar ciclodextrina não complexada, um hóspede e um solvente para formar uma bebida.	Processo	US 13 Jun 2005	Arquivado

22	PI0502411-0 A2	Processo de desenvolvimento de substâncias como inibidores potentes e seletivos das isoformas de fosfodiesterases dos tipos 1 a 5 (PDE1, PED2, PED3, PDE4, PDE5) na base de diocleína, florano! Ou análogos e suas composições farmacêuticas para o estudo e tratamento de doenças cardiovasculares e produtos associados.	A presente invenção caracteriza-se pelo processo de desenvolvimento de substâncias como inibidores potentes e seletivos das isoformas de fosfodiesterases dos tipos 1 a 5 (PDE1, PED2, PED3, PDE4, PDE5) 5 na base de diocleína, floranol ou análogos; associados ou não a compostos de inclusão com as ciclodextrinas e aos dispositivos de liberação controlada usando os polímeros biodegradáveis ou não, como o PLGA, PLA, PGA ou misturas; suas respectivas composições farmacêuticas para o estudo e tratamento de doenças cardiovasculares e produtos associados. As substâncias desenvolvidas na presente invenção foram testadas devido a sua habilidade de inibir diferentes isoformas de PDEs. Trata-se também das primeiras substâncias, e suas composições farmacêuticas no arsenal terapêutico capazes de inibir de forma potente e seletiva a isoforma de fosfodiesterase do tipo 1 (PDE1). A presente invenção utiliza dois flavonóides como formas inibidoras das fosfodiasterases dos tipos 1 a 5: a diocleína e o floranol, assim como seus análogos e suas composições farmacêuticas utilizando as ciclodextrinas e seus compostos de inclusão bem como excipientes farmacêutica e farmacologicamente aceitáveis.	Composição; Processo	BR 31 Mar 2005	Análise
23	PI0403279-9 A2	Processo de estabilização de bioaromas por encapsularão em ciclodextrinas e em lipossomas	Patente de invenção que tem como objetivo a estabilização de compostos de aroma em forma diluída a partir da encapsularão em beta-cidodextrina e em lipossomas. Esta estabilização pode ser utilizada para aromas, bioaromas e outros compostos voláteis susceptíveis à degradação pela ação da temperatura, do oxigênio, da luz e do tempo de estocagem, e à volatilização na forma livre. A encapsularão é feita de forma a diminuir as perdas durante a recuperação, o processamento e a estocagem destes compostos, devido à maioria dos compostos de aroma quando expostos ao oxigênio do ar, à luz e ao calor sofrerem oxidação, decomposição, tornarem-se resinosos, ou evaporarem. Quando estas duas formas de encapsularão são empregadas na indústria de alimentos permitem a solubilização de compostos oleosos em solução aquosa e a liberação dos compostos de aroma na boca, mantendo suas características sensoriais. Além disso, permite a obtenção de compostos de aroma em estado sólido, os quais geralmente apresentam-se em estado líquido, o que também facilita seu armazenamento e amplia suas formas de aplicação.	Processo	BR 02 Mar 2004	Análise
24	PI0516308-0 A2	Composição fluida, métodos de tratamento de uma doença ou disfunção, métodos de liberação local ou sistêmica de um agente biológico, implantes, método de formação de um implante, kit	A presente invenção fornece uma composição fluida apropriada para uso como implante de liberação controlada. A composição fluida pode ser administrada à região ocular de mamíferos. A composição inclui: (a) polímero termoplástico biocompatível biodegradável que é pelo menos substancialmente insolúvel em meio aquoso, água ou fluido do corpo; (b) agente biológico, seu metabólito, seu sal aceitável como agente biológico ou seu pró-fármaco; e (c) liquido orgânico biocompatível, sob temperatura e	Composição; Método terapêutico; Uso	US 04 Oct 2004	Arquivado

		de agente biológico e usos de uma composição fluida	pressão padrão, em que o polímero termoplástico é solúvel. A presente invenção também fornece métodos de tratamento médico que incluem a administração da composição fluida à região ocular de mamíferos.			
25	PI0419086-6 A2	Complexos de inclusão de ciclodextrina e métodos para reparar os mesmos	A invenção refere-se a complexos de inclusão de ciclodextrina e métodos para preparar complexos de inclusão de ciclodextrina. Em algumas modalidades, o método para preparar um complexo de inclusão de ciclodextrina pode incluir misturar a seco a ciclodextrina e um emulsificante para formar uma mistura seca, e combinar um solvente e um adventício com a mistura seca, para formar um complexo de inclusão de ciclodextrina. Em algumas modalidades, o método para preparar um complexo de inclusão de ciclodextrina pode incluir combinar ciclodextrina e um emulsificante para formar uma primeira mistura, combinar a primeira mistura com um solvente, para formar uma segunda mistura, e combinar um adventício com a segunda mistura para formar uma terceira mistura.	Processo	US 27 Sep 2004	Arquivado
26	PI0515952-0 A2	Composições adoçantes	Composição adoçante, por exemplo, composições de goma, compreende um co-cristalizado / precipitado complexo de ciclodextrina e sucralose, e compreendendo polímero encapsulante	Composição; Processo	US 30 Sep 2004	Análise
27	PI0516855-4 A2	Substâncias ativas encapsuladas termicamente estáveis de alta resistência à tração.	Na presente invenção em algumas modalidades há uma composição que inclui uma composição ativa termicamente estabilizada e um polímero de alto peso molecular. A composição ativa termicamente estabilizada é resistente à degradação sob temperaturas mais altas tais como aquelas usadas para conduzir extrusão com acetato de polivinila de alto peso molecular.	Composição; Processo	US 30 Sep 2004	Análise
28	PI0510047-0 A2	Composição farmacêutica, kit e método para tratar um indivíduo sofrendo de um distúrbio requerendo terapia de glicocorticóide aguda, e, uso de uma quantidade de um ou mais glicocorticóides	A presente invenção refere-se às composições farmacêuticas contendo glicocorticóide ou aos kits para uso em situações emergenciais agudas nas quais terapia de glicocorticóide aguda é requerida. Notavelmente, a invenção refere-se às composições farmacêuticas e aos kits que são planejados para serem administrados por pessoas não-medicalmente treinadas fora de um hospital ou outro ambiente clínico ou médico. A invenção também se refere a um método para tratar uma doença requerendo terapia de glicocorticóide aguda pela provisão de um início rápido de ação de um glicocorticóide.	Composição; Método terapêutico; Uso	SE 22 Apr 2004	Análise
29	PI0501934-6 A2	Composição, e, método	Uma composição é fornecida que contém um ciclopropeno e um agente complexante de metal. Também fornecido é um método que inclui contatar tais composições às plantas ou partes da planta.	Composição; Uso	US 19 May 2004	Análise
30	PI0510613-3 A2	Cisteaminas para tratar complicações de hipercolesterolemia e diabete.	A invenção objeto fornece materiais e métodos para modular uma variedade de fatores biológicos para tratar condições biológicas associadas com os fatores. Em uma forma de realização da invenção, um composto de cisteamina é administrado a um paciente para tratar a hipercolesterolemia e/ou complicações associadas com a hipercolesterolemia. Em uma outra forma de realização, um composto de cisteamina é administrado a um paciente para	Composição; Método terapêutico	US 03 May 2004	Análise

			prevenir o início da diabete em um paciente em risco e/ou tratar ou prevenir o início de complicações associadas com a diabete.			
31	PI0510439-4 A2	Implantes intraoculares de liberação sustentada contendo macromoléculas e métodos relacionados.	sistemas de distribuição de droga intraocular biocompatível inclui um agente terapêutico macromolecular não-neurotóxico e um componente polimérico na forma de um implante, uma micropartícula, uma pluralidade de implantes ou micropartículas e suas combinações. O agente terapêutico macromolecular é liberado numa forma biologicamente ativa, o exemplo, o agente terapêutico pode reter sua estrutura tridimensional quando liberado dentro de um olho de um paciente, ou o agente terapêutico pode ter uma estrutura tridimensional alterada, mas reter sua atividade terapêutica. O agente terapêutico pode ser selecionado do grupo consistindo de agentes antiangiogênese, agentes para tratamento de hemorragia ocular. agentes não-esteroidais anti-inflamatórios, inibidores do fator de crescimento (tais como inibidores da VEGF), fatores de crescimento, citocinas, anticorpos, aptâmeros de oligonucleotídeos, moléculas de RNAsi e antibióticos. Os implantes podem ser colocados num olho para tratar ou reduzir a ocorrência de uma ou mais condições oculares, tais como dano retinal, incluindo glaucoma b vitreorretinopatia proliferativa, dentre outros.	Composição; Método terapêutico; Processo; Uso	US 30 Apr 2004	Arquivado
32	PI0506815-0 A2	Tabletes com melhor resistência á ruptura.	A presente invenção refere-se a um processo para fabricação de um tablete detergente, compreendendo as etapas de : (a) obter um sistema aglutinante compreendendo (i) um aglutinante, e (ii) opcionalmente, um modificador de viscosidade para que o sistema aglutinante tenha um valor G de módulo de cisalhamento na faixa de 10 a 100 GPa, um valor de ângulo fase de ao menos 7º, e um ponto de fusão de ao menos 45ºC a 100 kPa; (b) aquecer o dito sistema aglutinante até acima de seu ponto de fusão, para formar um sistema aglutinante fundido;(c) aplicar o sistema aglutinante fundido a um pó base compreendendo uma pré-mistura de componentes detergentes, para formar uma composição detergente; e (d) formar tabletes com composição detergente. A presente invenção refere-se, também, a uma composição em tabletes obtida mediante esse processo, e ao uso desse sistema aglutinante,ou desse aglutinante, em sua forma fundida, para melhorar as propriedades de resistência á ruptura de um tablete detergente.	Composição; Processo; Uso	DE 12 Jan 2004	Arquivado
33	PI0411482-5 A2	Sabonete em barras perfumado.	São descritas composições de perfumes compreendendo composições definidas de higiene pessoal e acordes de alto impacto (HIA), especialmente barras de sabonete, contendo tais composições de perfumes oferecidas. Em um aspecto preferencial, as composições de perfumes são encapsuladas em amido, ou similar, de modo a liberar fragrâncias quando expostas a água, como no chuveiro.	Composição	US 18 Jun 2003	Arquivado

34	PI0411828-6 A2	Composições de limpeza à base de fluido lipofílico capazes de liberar aromas	A presente invenção refere-se a uma composição e/ou sistema compreendendo uma composição de perfume para uso em um sistema para tratamento de tecidos à base de fluido lipofílico, bem como a métodos de fabricação e de uso do mesmo. Essa composição proporciona aderência do perfume ao tecido.	Composição; Processo; Uso	US 27 Jun 2003	Análise
35	PI0212405-0 A2	Composições farmacêuticas contendo microesferas biodegradáveis encapsulando complexo de insulina e processos de obtenção.	A presente invenção diz respeito a composições capazes de estimular uma resposta hipoglicêmica em um hospedeiro normoglicêmico ou diabético, onde dita composição compreende microesferas baseadas em co-polímeros derivados do ácido lático e do ácido glicólico encapsulando insulina ou insulina complexada com ciclodextrinas. Uma concretização da presente invenção e o uso desta composição farmacêutica, veículo da insulina na forma de um pó desidratado.	Composto; Processo	BR 21 May 2002	Análise
36	PI0205449-3 A2	Processo de Preparação de Formulações farmacêuticas e/ou Produtos Associados para o desenvolvimento de aplicações dos Evasins e seus análogos Estruturais e/ou Conformacionais em Doenças Crônico-Degenerativas. .,	A presente invenção caracteriza-se pelo processo de preparação de formulações farmacêuticas para o desenvolvimento de aplicações dos Evasins e seus análogos estruturais e/ou conformacionais em doenças crônico-degenerativas Caracteriza-se ainda pelo processo de preparação das formulações farmacêuticas e/ou produtos associados dos peptídeos Evasins e seus análogos estruturais e/ou conformacionais usando as ciclodextrinas, seus derivados, lipossomas e os polímeros biodegradáveis e/ou misturas desses sistemas. A presente invenção caracteriza-se também pela identificação de mecanismos bioquímicos e fisio-farmacológicos dissociados dos efeitos sobre a metabolização da bradícinina e angiotensina II que contribuem para o mecanismo de ação desses peptídeos em patologias crônico-degenerativas. Nenhuma aplicação usando os Evasins e seus análogos, usando as ciclodextrinas, lipossomas, os polímeros biodegradáveis e seus derivados para o estudo e tratamento de hipertensão arterial ou outras doenças cardiovasculares e/ou crônico-degenerativas foi encontrado no estado da técnica. Isso caracteriza a presente invenção como uma nova alternativa mais eficaz para o estudo e tratamento dessas patologias e suas complicações. Caracteriza-se ainda pelo aumento da eficácia do referido peptídeo e seus análogos associados com ciclodextrinas quando aplicados em ratos, isso caracteriza um aumento na biodisponibilidade do peptídeo e seus análogos nas formulações da presente invenção.	Composição; Uso	BR 09 Dec 2002	Arquivado
37	PI0314269-8 A2	Cápsulas contendo composições aquosas de recheio estabilizadas com ciclodextrina derivatizada.	Uma cápsula que contém uma composição aquosa de recheio que compreende água, uma ciclodextrina derivatizada, tal como sulfoalquil éter ciclodextrina (SAE-CD) ou hidroxipropil ciclodextrina (HPCD), opcionalmente um ou mais agentes ativos e opcionalmente um ou mais excipientes é estabilizada contra degradação, erosão, inchação ou dissolução de sua casca durante armazenagem. A ciclodextrina derivatizada está presente em uma quantidade	Composição; Processo	US 13 Sep 2002	Análise

			suficiente para reduzir, eliminar ou inibir degradação, erosão, inchação ou dissolução da casca pela água presente na composição de recheio. Alternativamente, a ciclodextrina derivatizada e um outro material estabilizador de casca juntos estabilizam a casca contra degradação, erosão, inchação e/ou dissolução pela água presente na composição de recheio. A ciclodextrina derivatizada pode reduzir a atividade em água da composição de recheio.			
38	PI0105509-7 A2	Processo de preparação de formulações do peptídeo Angiotensina-(1-7)e seus análogos, agonistas e antagonistas usando as ciclodextrinas, seus derivados, lipossomas e os polímeros biodegradáveis e/ou misturas desses sistemas e/ou dos produtos derivados.	A presente invenção caracteriza-se pelo processo de preparação de formulações do heptapeptídeo Angiotensina-(1-7) e seus análogos usando preferencialmente as ciclodextrinas, seus derivados, lipossomas e os polímeros biodegradáveis e/ou misturas destes. A presente invenção caracteriza-se pela combinação de tecnologias diferentes, a de inclusão em ciclodextrinas, encapsulamento em lipossomas e o encapsulamento molecular dos peptídeos Angiotensina-(1-7) e/ou seus análogos e/ou derivados, agonistas e/ou dos seus análogos e/ou derivados e antagonistas e/ou dos seus análogos e/ou derivados. Caracteriza-se ainda pelo aumento na biodisponibilidade no sistema biológico, liberação controlada e estabilização nas formulações dos peptídeos Angiotensina-(1-7) e/ou seus análogos e/ou derivados, agonistas e/ou dos seus análogos e/ou derivados e antagonistas e/ou dos seus análogos e/ou derivados e seus análogos da presente invenção.	Processo; Composto	BR 05 Nov 2001	Análise
39	PI0204214-2 B1	Composição, e, método para liberar um ciclopropeno.	A invenção atual refere-se a complexos formados a partir de agentes de encapsulamento molecular tais como a ciclodextrina, ciclopropeno e seus derivados tais como o metilciclopropeno, que são capazes de inibir a resposta de etileno em plantas. Mais especificamente esta invenção refere-se à composições de ciclopropenos e agentes de encapsulamento molecular contendo aditivos para melhorar a liberação do ciclopropeno quando a composição é contatada com água.	Composição	US 18 Oct 2001	Deferido
40	PI0207873-2 A2	Compostos de amônio quaternário contendo misturas preservativas.	A invenção presente provê uma composição biocida compreendendo uma mistura sinergética de certos biocidas de amônio quaternário e um ou mais cetoácidos, ácidos carboxílicos aromáticos, sais dos mesmos ou misturas dos mesmos.	Composição; Processo	US 01 Mar 2001	Arquivado
41	PI0303770-3 A2	Combinação de um derivado de iodopropinila com um cetoácido ou seu sal e/ou com um ácido carboxílico aromâtico ou seu sal	Cetoácidos cíclicos e acíclicos, tal como o ácido deidroacético, e sais do mesmo assim como um ácido carboxílico aromático e sais do mesmo melhoram o desempenho de biocidas contendo iodo como agentes antimicrobianos e preservativos. A invenção presente prove uma composição compreendendo: (a) um biocida contendo iodo; e (b) (I) um cetoácido ou sal do mesmo, (II) um ácido carboxílico aromático ou sal do mesmo, ou (III) uma mistura dos mesmos. Preferivelmente, o cetoácido é um cetoácido	Composição	US 01 Mar 2001	Análise

			cíclico e o ácido carboxílico aromático é o ácido salicílico.			
42	PI0009256-8 A2	Processo de obtenção de produto de liberação controlada de clorexidina ou sais de clorexidina suportados em ciclodextrinas e/ou cerâmicas para uso no tratamento microbiológico de ar interior em ambientes climatizados.	Nenhuma aplicação de dispositivos de liberação controlada de clorexidina microencapsulada ou não em ciclodextrinas e suportadas em um material cerâmico, para utilização no tratamento do ar em sistemas de climatização, é conhecida no estado da técnica. A presente invenção é caracterizada pela introdução de uma nova tecnologia, a partir do conceito de liberação controlada, utilizando compostos de inclusão de ciclodextrinas com um princípio ativo que comporta-se como um antiséptico de largo espectro, a clorexidina ou sais de clorexidina, suportados em material cerâmico ou pela interação direta do princípio ativo na matriz cerâmica. Os dispositivos de liberação controlada serão utilizados no tratamento do ar em sistemas de climatização domésticos, meios de transportes coletivos e sistemas de ar condicionado de grande porte contribuindo para a melhoria da qualidade do ar em residências, escritórios, grandes centros comerciais, teatros, cinemas, automóveis, ônibus, trens, aviões, navios, hospitais, centro de tratamento intensivo, berçários, indústrias em geral, agências bancárias.	Composto	BR 08 Nov 2000	Análise
43	PI0104287-4 B1	Composição, e, processo para preparação da composição de um ciclopropeno encapsulado	A presente invenção refere-se a complexos formados a partir de agentes de encapsulação molecular tais como ciclodextrina, e ciclopropeno e seus derivados tais como metilciclopropeno, que são capazes de inibir a resposta a etileno em plantas, em que o complexo é aglomerado sob pressão.	Composição; Processo	US 28 Sep 2000	Deferido
44	PI0104286-6 B1	Composição, artigo de manufatura, métodos para liberar um ciclopropeno a partir da composição, e para distribuir um composto de ciclopropeno em uma planta para inibir uma resposta de etileno na planta	A presente invenção diz respeito a novos sistemas de distribuição para ciclopropenos em que as composições que compreendem o ciclopropeno e um complexo de agente de encapsulação molecular também compreendam componentes adicionais que fornecem liberação vagarosa do ciclopropeno a partir do agente de encapsulamento molecular com água, ou liberação do ciclopropeno do agente de encapsulação molecular com apenas quantidades pequenas de água, ou ambos. A presente invenção também fornece métodos para liberar um ciclopropeno de tais composições assim como métodos para distribuir um composto de ciclopropeno em uma planta para inibir uma resposta de etileno na planta.	Composição; Uso	US 29 Sep 2000	Deferido
45	PI0110679-1 A2	Derivados anfífilos macrocíclicos e seus análogos.	Análogos macrocíclicos anfífilos solúveis tendo grupamentos lipófilos ligados a um lado das unidades que formam o macrociclo e grupamentos hidrófilos ligados ao outro lado. Estes derivados macrocíclicos anfífilos têm a capacidade de se auto-agrupar em solvente aquoso formando micelas ou vesículas e podem ser usados como hospedeiros para a solubilização é/ou estabilização de diversos compostos. As modalidades da presente invenção utilizam oligossacarídeos macrocíclicos e de preferência ciclodextrina como os derivados macrocíclicos a serem modificados.	Composto	IE 28 Apr 2000	Análise

46	PI0016692-8 A2	Aditivo encapsulado de liberação temporal para artigos absorventes	A presente invenção refere-se a um artigo absorvente de cuidado pessoal que compreende um material não trançado que compreende pelo menos um aditivo de liberação temporal. A liberação temporal de aditivos é alcançada ao se encapsular o aditivo em uma grande cavidade ou molécula gaiola como ciclodextrina ou zeólito.	Produto	US 23 Dec 1999	Análise
47	PI9917586-0 B1	Métodos para minimizar impurezas capazes de ligar reversivelmente aos sítios receptores de etileno em uma planta e para fornecer um composto e metilciclopropeno a uma planta para inibir uma resposta ao etileno na planta, e, complexo	A presente invenção, no geral, diz respeito à regulagem da fisiologia planta, em particular a Métodos para inibir a resposta ao etileno em plantas ou produtos plantas e tem três modalidades. A primeira modalidade diz respeito a Métodos de minimizar impurezas capazes de se ligarem reversivelmente aos sítios receptores de etileno na planta durante a síntese de ciclopropano c seus derivados, tais como, metilciclopropeno, evitando deste modo os efeitos negativos que estas impurezas têm em plantas tratados com ciclopropeno e seus derivados. A segunda modalidade diz respeito a complexos formados a partir de agentes de encapsulação molecular, tais como, ciclodextrina e ciclopropeno e seus derivados tais como metilciclopropeno, além de ciclopentadieno e diazociclopentadieno e seus derivados fornecendo deste modo meios convenientes para armazenar e transportar estes compostos capazes de inibir a resposta ao etileno em plantas, que são gases reativos e altamente instáveis por causa da oxidação e outras reações potenciais. A terceira modalidade diz respeito a Métodos convenientes de fornecer aos plantas estes compostos capazes de inibir a resposta ao etileno nos plantas de modo a prolongar o seu tempo de vida em prateleira.	Composto; Processo	AU 17 Dec 1999	Deferido
48	PI0004231-5 A2	Sistemas de liberação de aroma de ciclodextrina.	A invenção refere-se a um processo para preparação de complexos de inclusão de ciclodextrina que aumenta a eficiência da complexação de modo que uma maior porcentagem do ativo é recuperada como um complexo de inclusão de ciclodextrina. O processo envolve adição de uma ciclodextrina a um solvente em um vaso de reação, adição de um ativo à solução de ciclodextrina com agitação, e deixar a mistura agitar por uma quantidade apropriada de tempo e em uma temperatura suficiente para formar um complexo de inclusão entre a ciclodextrina e o ativo. Um agente de aumento de teor de sólidos tal como goma acácia, maltodextrina, dextrinas modificadas ou suas misturas, é então adicionado à solução para aumentar o teor de sólidos totais da solução e a solução está a 25°C ou 40°C e umidade de 53 por cento seca para recuperar o complexo de inclusão ciclodextrina - ativo como um pulverizado seco com a quantidade de ativo no pulverizado variando de 1 a 20 por cento em peso do complexo. A invenção também refere-se a complexos de inclusão de ciclodextrina preparados através deste processo.	Processo; Composto	US 16 Sep 1999	Análise
49	PI0012767-1 A2	Arranjo de amostra, processos para medir ou detectar uma	A invenção diz respeito a processos de alta produção para preparar um arranjo que compreenda um grande número de amostras, cada amostra consistindo de	Processo	US 28 Jul 1999	Análise

		interação entre componentes, para testar ou otimizar uma ou mais propriedades de uma formulação de um componente ativo, e para medir ou detectar uma interação entre um material sensório em um outro componente, e, sistema para medir ou detectar uma interação entre componentes.	uma combinação de componentes, em concentrações e identidades variáveis, e processos de alta produção para ensaiar cada amostra quanto a uma ou mais propriedades. Tais processos permitem a detecção ou medição de interações ou a detecção da falta de interações entre componentes inativos e componentes ativos; entre componentes inativos múltiplos; ou entre componentes ativos múltiplos. A invenção é particularmente adequada para produzir um grande número de amostras de excipientes farmacêuticos ao mesmo tempo, depois rapidamente ensaiar cada amostra para detectar ou medir uma interação. Uma vez tal interação seja detectada ou medida, ela pode ser explorada para desenvolver formulações otimizadas para administração farmacêutica.			
50	PI0008914-1 A2	Método para a diagnose e tratamento do carcinoma, sua preparação e uso da hipericina.	A presente invenção se refere ao uso da hipericina ou análogos ou derivados dela provenientes para a preparação de uma composição diagnóstica para a diagnose do carcinoma, mais em particular do carcinoma que se origina a partir do urotélio, especialmente o carcinoma de bexiga. Adicionalmente a invenção proporciona um fluido de instilação compreendendo hipericina ou análogos ou derivados dela provenientes para uso em um método para a diagnose de tais carcinomas.	Uso; Método terapêutico	EP 11 Mar 1999	Análise
51	PI9911754-1 B1	Copolímero linear de ciclodextrina, solúvel em água, composição terapêutica, processo de preparo de um copolímero linear de ciclodextrina, solúvel em água, e, processo de preparo de um copolímero linear de ciclodextrina oxidada, solúvel em água.	Descrevem-se copolímeros lineares de ciclodextrina e copolímeros lineares de ciclodextrina oxidada, contendo uma porção de ciclodextrina não oxidada e/ou oxidada integrada na espinha dorsal do polímero. Processos de preparo de tais copolímeros também são descritos. O copolímero linear de ciclodextrina e o copolímero linear de ciclodextrina oxidada da invenção podem ser usados como um veículo de liberação de vários agentes terapêuticos.	Composto; Composição; Processo; Método terapêutico	US 01 Jul 1998	Deferido
52	PI9913161-7 B1	Processo para minimizar impurezas capazes de ligarem-se reversivelmente aos sítios do receptor de etileno no vegetal, complexo, e, processo para fornecer um composto a um vegetal para inibir uma resposta ao etileno no vegetal.	A presente invenção, no geral, diz respeito à regulagem da fisiologia vegetal, em particular a processos para inibir a resposta ao etileno em vegetais ou produtos vegetais e tem três modalidades. A primeira modalidade diz respeito a processos de minimizar impurezas capazes de se ligarem reversível mente aos sítios do receptor de etileno no vegetal durante a síntese de ciclopropano e seus derivados, tais como, metilciclopropeno, evitando deste modo os efeitos negativos que estas impurezas têm em vegetais tratados com ciclopropeno e seus derivados. A segunda modalidade diz respeito a complexos formados a partir de agentes de encapsula cão molecular, tais como, ciclodextrína e ciclopropeno e seus derivados tais como metilciclopropeno, além de ciclopentadieno e diazociclopentadieno e seus derivados fornecendo deste	Composto; Processo	US 20 Aug 1998	Deferido

			modo meios convenientes para armazenar e transportar estes compostos capazes de inibir a resposta ao etileno em vegetais, que são gases reativos e altamente instáveis por causa da oxidação e outras reações potenciais. A terceira modalidade diz respeito a processos convenientes de fornecer aos vegetais estes compostos capazes de inibir a resposta ao etileno nos vegetais de modo a prolongar o seu tempo de vida em prateleira.			
53	PI9911103-9 A2	Antiestrógenos, processo para sua preparação e seu uso farmacêutico.	A presente invenção refere-se a novos antiestrógenos da fórmula geral (I), na qual os substituintes tem os significados mencionados na descrição. Nos novos compostos trata-se a) de um antiestrógeno puro ou b) de um antiestrógeno com efeito estrogênico parcial (estrogênio seletivo de tecidos). Com base nestas propriedades, os novos compostos são apropriados para a preparação de medicamentos;no caso a) por exemplo o tratamento do carcinoma da mama, no caso b) por exemplo para a terapia de reposição hormonal.	Composto; Composição; Processo; Método terapêutico	DE 09 Jun 1998	Arquivado
54	PI9906580-0 A2	Neonanoplastos e tecnologia de microemulsão para tintas e impressão de jato de tinta	A presente invenção refere-se a composições corantes contendo neonanoplastos. As composições corantes apresentam brilho e intensidade de cor, aperfeiçoados, devido à incorporação de uma ou mais substâncias corantes nos neonanoplastos. As composições corantes podem ser impressas virtualmente sobre qualquer substrato. As composições corantes da presente invenção têm utilidade específica na área de artigos têxteis estampados.	Composto; Composição; Processo	US 03 Jun 1998	Análise
55	PI9910056-8 A2	Artigos orgânicos.	A invenção refere-se a novos materiais compósitos compreendendo: (a) um material em bruto orgânico ou inorgânico tendo ligadas covalentemente à sua superfície porções de iniciadores para polimerização de radical; e (b) um revestimento de superfície hidrofílico obtenível aplicando um ou mais macromonômeros da fórmula (1) hidrofílico, etilenicamente insaturados, mais diferentes, como descrito nas reivindicações, à superfície de materiais em massa providos com os radicais de iniciadores e polimerizando referidos macromonômeros. Os materiais compósitos da invenção têm características desejáveis com respeito à aderência ao substrato, durabilidade, hidrofilicidade, umectabilidade, biocompatibilidade e permeabilidade e, assim, são utilizáveis para a fabricação de artigos biomédicos como dispositivos oftálmicos.	Composto; Uso	EP 30 Apr 1998	Análise
56	PI9714914-4 A2	Polímero multicatiônico e processo para produzir o mesmo	Expõem-se polímeros de silicone que compreendem: a) as fórmulas (Ia), em que [A]~ m~ e [B]~ n~, individualmente, é um substituinte polimérico não reagente, em que m+n e um inteiro de 1 até cerca de 100.000, onde um de m ou n pode ser 0; e pelo menos um de X^ 1^ , X^ 2^, e X^ 3^ compreende as fórmulas (Ib); em que Q^ 1^ é oxigênio, nitrogênio, enxofre ou metileno; X é um inteiro de 0 até cerca de 20; Y é um inteiro de 0 até cerca de 20; Z é um inteiro de 0 até cerca de 20; Q^ 2^ é CH~ 2~ ou qualquer uma das fórmulas (1, 2, 3 ou 4) ; V é 0 ou 1; R^ 1^ é hidrogênio, alquila de 1 a 4 átomos de	Composto; Processo	AU 19 Dec 1997	Análise

			carbono, fluorocarbono de 1 a 4 átomos de carbono, fenil, ou benzil; R2 é alquila de 1 até cerca de 30 átomos de carbono, fenil, benzil, ou fenetil; R3 é etileno ou propileno; Q3 é OH, OH3, NH2, NHR9, SH, SR10, COOH , CO-OR11, ou um halógeno, em que R8, R9, R10, e R11 são alquila ou alquileno de 1 até cerca de 20 átomos de carbono; e W é um inteiro de 1 até cerca de 100; o restante de X1, X2 e X3 sendo um grupo extremo não reagente; e b) uma quantidade estequiométrica de um ânion selecionado a partir do grupo que consiste de formas aniônicas de sulfato, hidrossulfato, metilssulfato, carbonato, bicarbonato, cloreto, brometo, iodo, e as suas misturas. Expõem-se ainda processos que são adequados para produzir os polímeros de silicone.			
57	PI9815215-7 A2	Artigo para limpeza e condicionamento da pele ou cabelo tendo melhor distribuição de fragrância.	A presente invenção refere-se a um produto de higiene pessoal descartável, substancialmente seco, útil para limpar e condicionar a pele e o cabelo, e que fornece uma melhor distribuição de fragrância. Esses artigos são usados pelo consumidor molhando o artigo seco com água. O artigo compreende um substrato insolúvel em água, um tensoativo espumante, e um complexo liberador de fragrância. De preferência, os artigos da presente invenção compreendem ainda um componente condicionador. O uso do substrato intensifica a espumação em níveis baixos de tensoativo, aumenta a limpeza e a esfoliação, otimiza a distribuição e deposição dos ingredientes condicionadores, e confere características desejáveis, tais como textura, espessura e volume. Como resultado, esta invenção proporciona limpeza eficaz, usando níveis baixos, e portanto menos irritantes, de tensoativo, enquanto proporciona melhores benefícios de condicionamento, usando um substrato que tem características desejáveis. A invenção engloba também produtos que compreendem ainda um material de cobertura para encapsular o complexo liberador de fragrância. A invenção engloba também métodos para fabricar esses produtos.	Composição; Processo	US 24 Oct 1997	Análise
58	PI9810429-2 A2	Composições perfumadas e métodos para redução de odores do corpo e excesso de umidade.	A presente invenção refere-se a uma composição de pó perfumado, absorvente de odor e opcionalmente de umidade, a qual é segura para uso na pele compreendendo a partir de cerca de 0,1% a cerca de 25%, em peso da composição, de ciclodextrina não combinada, a partir de cerca de 5% a cerca de 60% em peso da composição, de um absorvente de umidade extremamente eficaz, uma composição de perfume selecionada entre o grupo consistindo a partir de cerca de 0,05% a cerca de 15% em peso da composição absorvente de odor, de um perfume encapsulado, e a partir de cerca de 0,01% a cerca de 5% em peso da composição absorvente de odor de um perfume livre, e misturas dos mesmos, e um veículo em pó. As composições da presente invenção também podem conter um agente controlador de odor adicional selecionado entre o grupo consistindo de zeólito, carvão ativado, bicarbonato	Composição; Uso; Processo	US 09 Jun 1997	Arquivado

			de sódio, agentes antimicrobianos, e antirespirantes.			
59	PI9307560-0 A2	Produto adjunto em partículas, processo para preparar o mesmo e composição de limpeza líquida, não aquosa.	Processo para produzir adjuntos sensíveis ou reativos, de preferência do tipo incorporado a composições detergentes, pela dissolução do adjunto em um biopolímero, assim formado um produto adjunto estável em partículas que compreende uma solução sólida molecular, de adjunto, em um biopolímero. Os adjuntos preferidos para proteção incluem, catalisadores de alvejamento, precursores de alvejamento, enzimas, fluorescedores, germicidas, perfumes, agentes anti-transferência de corantes e agentes anti-dano de corantes. O adjunto protegido é especialmente útil para incorporação em composições detergentes líquidas não aquosas.	Composto; Composição; Processo	EP 03 Dec 1992	Arquivado