

(12) PEDIDO INTERNACIONAL PUBLICADO SOB O TRATADO DE COOPERAÇÃO EM MATÉRIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organização Mundial da  
Propriedade Intelectual  
Secretaria Internacional



(10) Número de Publicação Internacional  
**WO 2013/113086 A1**

(43) Data de Publicação Internacional  
8 de Agosto de 2013 (08.08.2013) W I P O I P C T

(51) Classificação Internacional de Patentes :  
C08L 5/12 (2006.01) C08B 15/00 (2006.01)  
C08B 37/00 (2006.01) C08K 5/53 (2006.01)  
C08B 37/12 (2006.01) A23L 1/0532 (2006.01)  
C08B 30/14 (2006.01)

(21) Número do Pedido Internacional :  
PCT/BR20 13/000043

(22) Data do Depósito Internacional :  
8 de Fevereiro de 2013 (08.02.2013)

(25) Língua de Depósito Internacional : Português

(26) Língua de Publicação : Português

(30) Dados Relativos à Prioridade :  
BR 20 2012002395 0  
2 de Fevereiro de 2012 (02.02.2012) BR

(71) Requerente (para todos os Estados designados, exceto US) : UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO [BR/BR]; Av. Professor Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária - Recife - PE, CEP-50670-901 Brasil (BR).

(72) Inventores; e

(71) Requerentes (para US unicamente) : YARA, Ricardo [BR/BR]; Av. General Polidoro, 512 - Apto. 302, Várzea - Recife - PE, CEP-50740-050 Brasil (BR). SAMPAIO DE ANDRADE LIMA, Cláudia [BR/BR]; Av. General Polidoro, 512 - Apto. 302, Várzea - Recife - PE, CEP-50740-050 Brasil (BR). SAEGESSER SOS SANTOS, Beate [BR/BR]; Rua Francisco Correia de Araújo, 233, Várzea - Recife - PE, CEP-50740-430 Brasil (BR).

BEZERRA PEREIRA, Júlio César [BR/BR]; Rua Autizana, 95, Jardim Atântico - Olinda - PE, CEP-53060-760 (BR).

(81) Estados Designados (sem indicação contrária, para todos os tipos de proteção nacional existentes) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (sem indicação contrária, para todos os tipos de proteção regional existentes) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiático (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), Europeu (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

- com relatório de pesquisa internacional (Art. 21(3))
- a data de depósito do pedido internacional cai dentro do prazo de dois meses a contar da data de expiração do período de prioridade (Regra 26bis.3)

(54) Title : WATER-SOLUBLE AGAR POLYMER FILM AND METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF

(54) Título : FILME POLIMÉRICO DE ÁGAR HIDROSSOLUVEL E SEU PROCESSO DE OBTENÇÃO

(57) Abstract : The present invention describes a polymer film that is totally water-soluble, hot or cold, which is produced from agar, a natural hydrocolloid polysaccharide widely used in the food industry. The agar has been modified by a hot reaction in acid médium. The change increased the dissolution capacity of the agar in aqueous médium without affecting the property thereof to form films in the presence of a plasticizing agent, since, in the original form thereof, the agar exhibits low solubility in water at ambient temperature and no other film exhibits rapid dissolution for use as a food-product vehicle system. The film produced will serve as support for the incorporation of natural, artificial and/or functional foodstuffs. It may be used, furthermore, in the pharmaceutical industry as a vehicle for active principles. The advantages of using the present film include, notably, the atoxicity and rapid elimination thereof, without metabolization by the organism, in addition to the simple production technology.

(57) Resumo : Esta invenção descreve um filme polimérico, totalmente hidrossolúvel, a quente ou a frio, produzido a base de ágar, um polissacarídeo hidrocolóide natural largamente utilizado na indústria alimentícia. O ágar foi modificado por reação a quente em meio ácido. A mudança incrementou a capacidade de dissolução do ágar em meio aquoso sem afetar a sua propriedade de formação de filmes na presença de um agente plastificante pois, em sua forma original, o ágar apresenta baixa solubilidade em água à temperatura ambiente e nenhum outro filme apresenta rápida dissolução para uso como um sistema veiculador de produtos alimentícios. O filme produzido servirá como suporte para a incorporação de alimentos naturais, artificiais e ou funcionais. Pode ser usado ainda na indústria farmacêutica, para veiculação de princípios ativos. Entre as vantagens do uso deste filme, pode-se destacar a sua atoxicidade e rápida eliminação, sem metabolização pelo organismo, além da simples tecnologia de obtenção.



WO 2013/113086 A1

## **Filme polimérico de ágar hidrossolúvel e seu processo de obtenção.**

### Campo da Invenção

5

A presente invenção é aplicada na indústria alimentícia, também podendo ser aplicado na indústria farmacêutica, para a veiculação de produtos para uso humano ou veterinário.

10

### Sumário

15

A invenção apresentada refere-se a um filme polimérico, totalmente hidrossolúvel, a quente ou a frio, produzido a base de Ágar, um polissacarídeo hidrocolóide natural largamente utilizado na indústria alimentícia. O filme produzido servirá como suporte para a incorporação de alimentos naturais, artificiais e/ou funcionais. Pode ser utilizado na indústria farmacêutica, para a veiculação de princípios ativos.

20

### Anterioridades: Estado da Técnica

25

A composição e tecnologia de obtenção de filmes poliméricos para aplicações alimentícias já se encontra bastante disseminada na literatura científica. Especificamente, tais filmes são produzidos visando à formação de películas de revestimento para evitar a rápida deterioração de alguns alimentos perecíveis, tais como: frutas, hortaliças, carnes e laticínios. Esses filmes constituem embalagens que mantêm a integridade mecânica, melhoram a aparência e promovem a maturação dos alimentos. Além disso, estes biofilmes são comestíveis, pois, não oferecem quaisquer danos à saúde do consumidor. Polímeros naturais, como por exemplo, proteínas e polissacarídeos, formam a base desses filmes. Todos possuem a importante característica de serem completamente biodegradados, dentro de um período de tempo consideravelmente curto.

30

35

Como exemplo de um filme comestível para embalagens cita-se a patente americana (US Pat) "Glucomanan/polyhydric Alcohol

Composition and Film Prepared Therefrom" (US Pat n° 4.851.394, 25 jul. 1989), de Masao Kubodera, que descreve películas resistentes à água baseadas em glucomanana, acrescentados ou não a outros polissacarídeos, dentre estes o ágar.

5

A patente brasileira "Filme biodegradável à base de amido e/ou fécula contendo ingredientes naturais antimicrobianos e seus usos" (N° Patente: PI0704589-1, 13 abr. 2007), de Carmen Tadini et al., descreve filmes elaborados com adição de extratos naturais antimicrobianos, visando seu uso como embalagens ativas e/ou inteligentes para produtos perecíveis e/ou na elaboração de produtos para fins decorativos.

A patente brasileira intitulada "Bioplástico flexível, comestível e biodegradável à base de amido e gelatina obtido por processo de extrusão termoplástica seguido de sopro" (N° Patente: PI0901408-0A2, 14 dez. 2010), de Fakhouri et al., descreve a produção em escala industrial de filmes flexíveis por processo convencional de extrusão, sem utilização de qualquer solvente, a partir de polímeros naturais (amido e gelatina), adicionados ou não de ácidos graxos.

A formação dos biofilmes envolve a adição de um agente plastificante ao polímero. As substâncias mais empregadas nessa função são os poliálcoois, como por exemplo: glicerol, triacetina, sorbitol, xilitol, maltitol e manitol. Os plastificantes reduzem as forças intermoleculares e aumentam a mobilidade das cadeias dos polímeros, com diminuição de possíveis descontinuidades e zonas quebradiças. Favorecem a transição do material de um estado vítreo para um estado borrachento ou gomoso, de maior mobilidade molecular e, conseqüentemente, maior flexibilidade. Além dos plastificantes, é possível incorporar outros adjuvantes tecnológicos à composição dos biofilmes, tais como antimicrobianos, antioxidantes, emulsificantes, anti umectantes, flavorizantes e corantes. Estes adjuvantes permitem adequar os filmes a demanda e interesses industriais pela manutenção e aperfeiçoamento das qualidades físico-químicas e microbiológicas dos alimentos.

Aos biofilmes, é possível ainda acrescentar, dependendo do objetivo proposto, alguns nutrientes e substâncias químicas

farmacologicamente ativas. Conforme se encontra registrado em diversos artigos científicos e patentes internacionais, o uso de filmes poliméricos já apresenta várias aplicações para as ciências farmacêuticas. Alguns produtos constituídos de filmes de rápida desintegração para administração de fármacos por via bucal ou sublingual são vendidos comercialmente em muitos países desenvolvidos, como Estados Unidos, Japão e Itália. Tais filmes apresentam o formato, tamanho e espessura de selos postais e contêm doses unitárias de fármacos, principalmente, do tipo comercializado sem exigência de prescrição médica, conhecidos por OTC.

O biopolímero pululana é o principal composto filmogênico usado na produção dos filmes farmacêuticos comerciais. O primeiro produto contendo pululana a obter êxito no mercado americano foi o Listerine PocketPacks, registrado e comercializado pela Warner-Lambert Company, ramo de higiene pessoal da empresa farmacêutica Pfizer Inc. O Listerine PocketPaks são filmes finos, rapidamente solubilizados pela secreção salivar, usados para veicular princípios ativos que eliminam as bactérias causadoras do mau-hálito e promovem sensação de refrescância na cavidade bucal. A patente intitulada "Fast dissolving orally consumable film" (US Pat n° 7.025.983, 11 abr. 2006), de Leung et al., é o documento na qual se baseia este produto.

Além da pululana como base polimérica, pode-se utilizar ou acrescentar outras substâncias na produção dos filmes de rápida dissolução, como por exemplo: polissacarídeos, conservantes, estimulantes da salivação, flavorizantes, edulcorantes e substâncias farmacologicamente ativas. Cita-se como referências, as seguintes patentes: "Shaped matters of tobaccos and process for producing the same" (US Pat. n° 4.018.233, 19 abr. 1977), de Toshio Miyake; "Pullulan binder and its uses" (US Pat n° 5.411.945, 02 maio 1995) e "High pullulan content product, and its preparation and uses" (US Pat n° 5.518.902, 21 maio 1996), de Yoshihide Ozaki et al.; "Tobacco Compositions" (WO Pat n° 2005/046363, 26 maio 2005), da U.S. Smokeless Tobacco Company.

A patente americana "Water soluble film for oral administration with instant wettability" (US Pat n° 6.709.671, 23 mar 2004), de Horst Georg Zerbe et al., discorre sobre a invenção de filmes solúveis em água para administração oral com instantânea molhabilidade. Trata-se de composições, contendo agentes terapêuticos e agentes para refrescar o hálito, produzidas através da técnica de coating. A invenção relata o uso de agentes poliméricos hidrossolúveis como formadores de filmes, sendo os polissacarídeos hidrossolúveis derivados da celulose descritos como os ideais para a composição.

A patente americana "Fast dissolving films and coatings for controlled release of flavors, active pharmaceutical ingredients, food substances, and nicotine" (US Pat n° 2009/0253754 A1, 04 dez 2008), de Francesca Selmin et al., descreve um filme de rápida dissolução para ser usado como suporte para a liberação de materiais na cavidade oral e os processos para produzir o mesmo. A composição do filme compreende um agente formador de filme, derivado de celulose, como o Hidroxipropilmetil celulose (HPMC), preferencialmente. Acrescenta-se ainda um agente plastificante; e um composto hidrossolúvel de rápida dissolução, como o copolímero sintético de polietilenoglicol-álcool polivinílico (Kollicoat IR) ou alginato de sódio. Os componentes são misturados em um processo de emulsificação, sem uso de aquecimento, formando o filme por secagem à temperatura ambiente.

A patente "Self-Supporting Films For Pharmaceutical And Food Use" (WO Pat n° 2005/039543, 27 out. 2004), de Cilurzo et al., utiliza a maltodextrina como agente filmogênico. O conteúdo de dextrose, na maltodextrina utilizada, se encontra entre 11 e 40 unidades moleculares. Sua concentração na composição varia entre 40 e 80% da massa total do filme. Faz-se uso também de um plastificante em concentração entre 15 e 55% e de princípios ativos para usos alimentares e farmacêuticos em quantidades entre 0,05 e 30% em massa. Para melhorar a conservação dos filmes, a patente descreve a necessidade do uso de alguns adjuvantes tecnológicos, como os seguintes agentes anti umectantes: celulose microcristalina, sílica coloidal e talco.

A formação de filmes de rápida dissolução pelo uso de amidos modificados também é descrita na patente europeia "Quick water-dissolving film containing cosmetic, aromatic, pharmaceutical or food substances and process for making the same" (n° EP1417895, 12 maio 2004), de Marco Pinna e Fausto Pinna. A invenção utiliza amido oxidado associado a um tipo de celulose solúvel e diversos outros polímeros, como álcool polivinílico (PVA), acrescentado de plastificantes e mais alguns adjuvantes. A patente reivindica os filmes para serem utilizados como alimentos, na veiculação de bactérias alimentícias e produtos dos tipos probióticos, prebióticos e simbióticos. O processo de produção é simples e rápido.

A patente europeia "Quick water-dissolving edible anti-hunger film containing fibres that swell in the presence of water" (n° EP 1738656 B1, 04 jan. 2007), também dos inventores Marco Pinna e Fausto Pinna, descreve filmes comestíveis parcialmente solúveis em água ou em contato com saliva humana. Os filmes descritos nessa patente são similares à patente anterior, porém, diferem quanto a composição com relação à adição de ao menos uma fibra natural alimentícia, como por exemplo, quitosana, glucomana e inulina, as quais são insolúveis em água e têm a propriedade de intumescimento, promovendo sensação de saciedade ao consumidor.

A patente brasileira "Forma farmacêutica para administração oral de medicamentos veterinários" (N° Patente: PI0802711-0A2, 22 jul. 2008), de Katia Sardinha Bisnoto, descreve um filme de celulose comestível, contendo doses de um princípio ativo adequado, bem como um elemento gelificante que atua como aderente e dissolubilizante pela saliva do animal, além de componentes necessários para a composição estrutural da forma farmacêutica e elementos atrativos.

A patente americana intitulada "Oral pharmaceutical formulations containing non-steroidal anti-inflammatory drugs and acid-inhibitors" (n° 2007/0154542 A1, 15 dez. 2006), de James B. Tananbaum et al., relata composições farmacêuticas contendo um ou mais antiinflamatórios não-esteroidais ou inibidores da acidez na forma de filmes dissolvíveis oralmente. A invenção reivindica, dentro

das limitações, o uso de surfactantes e plastificantes, tipo poliálcoois.

A patente americana "Rapidly disintegrating sheet-like presentations of multiple dosage units" (US Pat n° 5.629.003, 13 maio 1997), de Michael Horstmann et al., descreve um filme de rápida dissolução na forma de lâminas em apresentações de unidades multi-doses . O produto é caracterizado por possuir um formador de filme, especificamente, o amido acetilado, na proporção de 20-60% em massa, 2-40% de um formador de gel, 0,1-35% de princípios ativos e acima de 40% de excipientes inertes de enchimento, descreve ainda o uso de 40% de solvente polar e inclui processamento para formar uma massa extrudável, homogênea e espalhável.

A presente invenção utiliza como matéria-prima base na produção de filmes, o polissacarídeo conhecido como ágar-ágar, também chamado simplesmente de ágar. De acordo com dados da literatura, o ágar é um ficocolóide, ou seja, uma substância formadora de gel extraída de algas marinhas, que tem aplicação industrial mais antiga e mais bem pesquisada no mundo, e que foi o primeiro produto a ser usado na área alimentícia como agente gelificante. O gel de ágar-ágar pode ser obtido em soluções muito diluídas contendo uma fração de 0,5% a 1,0% da matéria-prima. O ágar na indústria trata-se de um adjuvante tecnológico, com as seguintes funções principais: gelificante, espessante, texturizante e estabilizante. Outra aplicação consagrada do ágar é como o principal meio de cultura sólido utilizado em estudos e pesquisas microbiológicas.

Cita-se também o uso medicinal do ágar, em virtude da sua classificação como uma fibra alimentar solúvel. A definição de fibras alimentares, de acordo com o relatório do Comité do Conselho de Diretores da American Association Of Cereal Chemists (AACC Report. The Definition of Dietary Fiber. Cereal Foods World. Vol. 46, n° 3, mar. 2001), traduz-se livremente como: "Fibras alimentares são as partes comestíveis de vegetais ou carboidratos análogos, que são resistentes à digestão e absorção no intestino delgado humano, tendo fermentação completa ou parcial no intestino grosso. Fibras

dietéticas incluem polissacarídeos, oligossacarídeos, lignina e substâncias vegetais associadas. Fibras dietéticas promovem efeitos biológicos benéficos, incluindo laxação, e ou atenuação dos níveis plasmáticos de colesterol e ou glicose". O ágar possui a capacidade de aumentar o volume e promover hidratação do bolo fecal, auxiliando na regulação do trânsito intestinal, com efeito mecânico e não peristáltico, excitando por via reflexa as contrações intestinais. Ao ser ingerido, o ágar apresenta digestibilidade de apenas 10% e teor calórico próximo de zero. Estas características o torna ideal como matéria-prima de alimentos e bebidas para diabéticos e pessoas em dietas de restrição calórica. Sabe-se que o ágar promove um retardo no esvaziamento gástrico, o que pode prolongar a sensação de saciedade após uma refeição [8]. O estudo realizado em 2004 por Maeda et al. avaliou a eficácia de uma dieta a base de ágar em combinação com uma dieta convencional (comida japonesa tradicional) em pacientes obesos com tolerância à glicose comprometida e com diabetes tipo 2. A dieta com ágar resultou na perda notável de peso devido à manutenção da ingestão reduzida de calorias e promoveu uma melhora significativa das condições gerais da síndrome metabólica, com redução nos valores dos seguintes parâmetros fisiológicos: pressão arterial sistólica e diastólica; glicose ligada à hemoglobina e colesterol plasmático.

As características gerais do ágar são: não-tóxico para a maioria dos microrganismos e humanos; ponto de fusão entre 95 e 100°C e gelificação a cerca de 45°C; mantêm-se estável mesmo sob temperaturas de esterilização (120oC); é fisiologicamente inerte, uma vez que um número reduzido de bactérias produzem enzimas capazes de promover sua hidrólise.

O ágar-ágar é um hidrocolóide embutido nas fibras de celulose cristalizada das paredes celulares de algas marinhas vermelhas do tipo agarófitas (família Rhodophyceae). O ágar consiste basicamente em uma mistura heterogênea de dois polissacarídeos de reserva: a agarose e a agarpectina. A agarose é a porção gelificante do ágar e representa em média 70% do total da matéria. Quimicamente, a agarose é um polímero linear neutro constituído de unidades repetidas de agarobiose, que por sua vez, consiste em uma molécula de  $\beta$ -D-galactopiranosose ligada 1  $\rightarrow$  4 à uma molécula de a-

3,6-anidro-L-galactose. Estas unidades repetidas são ligadas 1 → 3 para formar a agarose. Já a agarpectina, fração não-gelificante, é um polissacarídeo sulfatado (3% a 10% de sulfato) composto de agarose e porcentagens variadas de éster sulfato, ácido D-glucurônico e pequenas quantidades de ácido pirúvico.

O ágar é insolúvel em água fria, porém expande-se consideravelmente e absorve uma quantidade de água de cerca de 20 vezes o seu próprio peso. O peso molecular médio do ágar-ágar varia entre 8.000 até mais de 100.000D. A dissolução em água quente é relativamente rápida, promovendo a formação de um gel firme mesmo em baixas concentrações. Este gel é termo-reversível e se forma devido às moléculas de agarose possuírem uma estrutura de dupla-hélice, que se agrega para formar uma estrutura tridimensional que retém as moléculas de água nos seus interstícios. A força do gel é influenciada pelos seguintes fatores: concentração, tempo, pH e conteúdo de açúcar. O decréscimo do pH causa uma redução notável na força do gel. Soluções de ágar-ágar expostas a altas temperaturas por períodos prolongados podem se degradar, resultando na diminuição da força do gel.

Há no mercado alguns tipos de ágar modificado que apresentam a propriedade de se dissolver totalmente em água a uma temperatura e tempo menor que o convencional. Cita-se, como exemplos, os seguintes produtos:

(1) "Grand Agar", da empresa espanhola Hispanagar. Apresenta a característica de se dissolver em água, na concentração de 1%, à temperatura de 87,5°C;

(2) "Speed Agar-80", da empresa japonesa Taito. Na concentração de 1%, se solubiliza totalmente à 75,6°C.

(3) Quick Soluble Agar (QSA), produto registrado da empresa Setexam do Marrocos e patenteado em março de 1996 pelo documento intitulado "Production Process of Quick Soluble" (US Pat n° 5.496.936, 5 mar. 1996), de Thami et al. O QSA é produzido por meio de uma técnica de extrusão que modifica o ágar tornando-o

capaz de se solubilizar totalmente em 5 minutos por aquecimento à 75°C.

5 (4) "Ágar de baixa força de gel" produzido pela Ina Food Industry Co., Ltd., descrito na patente "Low gel strength agar-agar" (US Pat. nº 5.502.181, 26 mar. 1996), de Kojima et al. Este ágar foi produzido através da modificação por hidrólise parcial ácida controlada da matéria-prima, seguida de neutralização e secagem. O processo tem por objetivo obter um produto com força de gel entre  
10 10 até 250 g/cm<sup>2</sup>, na concentração de 1,5%, para ser utilizado com agente espessante e formador de gel mole (sem sinérese) em produtos cosméticos e alimentícios.

15 (5) "Takara Agaoligo" é um produto na forma de pó, registrado pela empresa japonesa Takara Shuzo Co., Ltd. Os criadores alegam, baseados em vários estudos científicos publicados, que o produto possui propriedades farmacológicas. O Agaoligo é formado a partir do ágar como matéria-prima para obtenção, por hidrólise parcial ácida controlada, de oligo-polissacarídeos denominados "agaro-  
20 oligossacarídeos" (AOS). A hidrólise pode ser realizada utilizando resinas de troca iônica ácida, conforme descrição da patente "Agarobiose-containing composition" (US Pat. nº 7217817, 15 maio 2007) de Tatsuji Enoki et al., para a obtenção de um produto contendo 5 a 60% (m/m) de agarobiose e 40 a 95% (m/m) de pelo  
25 menos um outro agaro-oligosacarídeo. Em condições ácidas fracas e de alta temperatura, as ligações a-1,3 entre anidrogalactose e galactose da agarose são hidrolisadas para produzirem seus derivados com menor grau de polimerização. Os AOS são compostos constituídos principalmente de agarobiose, agarotetraose,  
30 agaroexaose e agarooctaose, todos contendo o anidrogalactose nos terminais redutores. O produto Takara Agaoligo trata-se de uma mistura destes AOS.

35 Já está comprovado que os AOS suspendem a produção de Prostaglandina E<sub>2</sub> e de citoquinas pró-inflamatórias, tais como o Fator de Necrose Tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), que é considerado a causa do reumatismo. Em 2004, o estudo de WANG et al. descobriu que AOS exibem atividade antioxidante na eliminação de radicais livres hidroxila e radicais ânion superóxido e na inibição da peroxidação

lipídica. Os mesmos pesquisadores confirmaram, in vivo e in vitro, as atividades antitumorais, antioxidativa e de potenciação da atividade imunológica de AOS produzidos por hidrólise enzimática. Em 2007, CHEN et al. encontrou que os AOS possuem efeitos anti-angiogênicos, que estão associados com a indução de apoptose das células endoteliais.

De acordo com relatórios datados de 2001 e publicados pelo Food and Drug administration (FDA), sob o título de "Pre-market Notification of New Dietary Ingredients. Agaro-oligossacarídeos", os estudos de toxicidade aguda oral confirmam que os AOS não apresentam efeito mutagênico ou carcinogênico ou qualquer efeito adverso significativo. Demonstrou-se que a DL50 dos AOS é maior que 2.000mg/kg.

#### Problemas e Limitações do Estado da Técnica

Dentre os biopolímeros formadores de filmes se destaca o amido, que por ser de baixo custo e alta disponibilidade no mercado, possui aplicação bem difundida na indústria alimentícia. Entretanto, os filmes à base de amido e derivados, como descritos anteriormente nas patentes WO Pat n° 2005039543, EP1417895 e EP 1738656, são bastante instáveis às variações de umidade e temperatura, em virtude da natureza hidrofílica e semicristalina desses biopolímeros. Tais características dificultam muito o armazenamento, a tecnologia de obtenção e aplicação comercial à curto prazo de filmes de amido. Além disso, o uso de ingredientes adicionais se faz necessário para preservar suas características sob diferentes condições de estocagem.

O polímero pululana também é de origem natural, porém, trata-se de um material de alto custo e de difícil obtenção. Já os polímeros derivados da celulose são de origem semi-sintética e necessitam, na grande maioria dos casos registrados na literatura (vide US Pat n° 5.948.430 e US Pat n° 2009/0253754 A1 ), serem associados à outros materiais hidrossolúveis para obtenção de produtos com adequadas características de resistência mecânica e estabilidade às mudanças ambientais.

Todos os trabalhos patenteados anteriormente utilizam polímeros hidrossolúveis na formação dos filmes de rápida dissolução. Entretanto, nenhum deles descreve o ágar como matéria-prima alternativa, pois ele em sua forma original apresenta  
5 baixa solubilidade em água à temperatura ambiente.

Nenhuma patente anteriormente descrita informa a aplicação dos filmes de rápida dissolução para uso como um sistema veiculador de produtos alimentícios para preparo de bebidas e  
10 alimentos em água, quente ou fria, para consumo extemporâneo. Os filmes constituem, portanto, uma alternativa aos pós e granulados alimentícios comerciais comuns, veiculando quantidades fixas de determinados produtos.

#### 15 Objetivos da Invenção

O objetivo da presente invenção é apresentar um novo produto e processo de fabricação para filmes polimérico utilizando o ágar modificado como componente principal, devendo resolver os  
20 seguintes problemas apresentados no estado da técnica atual: dificuldade de manipulação, armazenamento e portabilidade de alguns produtos alimentícios e farmacêuticos, na forma de pós e granulados; baixa solubilidade do ágar em água fria; dificuldade de obtenção de algumas matérias-primas para produção dos filmes  
25 disponíveis no mercado, como por exemplo, pululana; o alto valor energético de filmes a base de amido e derivados.

### Solução

A técnica descrita na presente invenção promove a modificação da molécula de ágar utilizando um meio reacional ácido com baixo pH (0 - 3). Nesta reação, ocorre a hidrólise parcial das cadeias do ágar formando derivados com diversos tamanhos de cadeia. A mudança incrementou a capacidade de dissolução do ágar em meio aquoso sem afetar a sua propriedade de formação de filmes na presença de uma agente plastificante.

A invenção aqui descrita demonstra através de uma técnica simples e com utilização de equipamentos e insumos de baixo custo, a transformação do ágar em um composto altamente solúvel em água sob qualquer temperatura.

O produto desta invenção, por apresentar baixo índice de metabolização durante a digestão, pode ser adicionalmente utilizado como veículo para uso extemporâneo em dietas de baixa caloria e como veículo de medicamentos para uso humano ou veterinário, inclusive para pacientes portadores de diabetes.

### Vantagens

O uso de filmes de ágar de rápida dissolução torna muito mais prático o preparo bebidas alimentícias, principalmente por crianças, idosos, portadores de doenças neurodegenerativas e pessoas com deficiências físicas e cognitivas, pois facilita a sua manipulação, sem causar desperdícios por perdas. Cada filme de ágar será apresentado como uma lâmina individual contendo uma quantidade padronizada do produto, que será embalada por unidade ou em multi-doses. A conservação dos filmes, quando mantidas em acondicionamento adequado, é superior aos pós e granulados comerciais convencionais. As características intrínsecas do ágar predizem que os filmes a base deste material são menos suscetíveis às alterações microbiológicas e morfológicas, em virtude da umidade ambiental e elevação de temperatura, do que pós e granulados em geral, tornando o produto desta invenção ainda mais seguro em termos de conservação dos produtos veiculados por este filme.

A invenção trata da produção de filmes poliméricos a base de ágar com as seguintes características: dissolução em curto período de tempo (até 3 minutos) em água sob qualquer temperatura; boas propriedades mecânicas de resistência e flexibilidade; aspectos organolépticos agradáveis após dissolução em água, com adequada palatabilidade e que não agrega, aos possíveis produtos veiculados, nenhuma mudança significativa na aparência; ampla estabilidade às variações ambientes de temperatura e umidade, conservando à longo prazo suas características intrínsecas; cadeia produtiva economicamente viável e com baixo impacto ambiental.

A técnica mais simples de produção de biofilmes, aplicada em escala laboratorial, é chamada de "casting". Esta é a técnica utilizada na formação dos biofilmes de ágar aqui descritos, na qual é preparada uma solução filmogênica com água que em seguida, é aplicada sobre um suporte inerte e levada à secagem para evaporação do solvente. É uma técnica pouco onerosa, pois demanda menos equipamentos e recursos comparado à outras técnicas de produção. O filme pode ser confeccionado ou cortado em tamanho, formato ou espessura desejado à sua finalidade. O ágar também possui as vantagens de ser um produto 100% natural, livre de toxicidade e que praticamente não é absorvido pelo sistema gastrointestinal. É possível adquirir facilmente no mercado, tanto o ágar quanto os outros componentes desta formulação, sem riscos de problemas no fornecimento das matérias primas.

O Filme a base de ágar surge como uma grande oportunidade de negócio tendo em vista o seu apelo tecnológico e comercial, pois se trata de um produto diferenciado. Filmes de rápida dissolução fazem parte de um mercado ainda em crescimento no mundo todo e é pouco explorado no Brasil. Pesquisa realizada pela Technology Catalysts prevê que o mercado de produtos farmacêuticos em filmes solúveis, que foi estimado em US\$ 500 milhões em 2007, possa atingir US\$ 2 bilhões em 2012. [9] Baseado na tendência de crescimento da última década, este mercado pode atingir receitas de até US\$ 13 bilhões em 2015.

O filme de ágar também pode servir como suporte para veiculação de princípios ativos farmacológicos. Os filmes finos de

rápida dissolução tratam-se, portanto, de uma forma farmacêutica moderna e inovadora para administração de fármacos. O uso farmacêutico dos filmes de ágar pode ser direto ou indireto.

5 O uso direto diz respeito a administração de medicamentos através de tecidos mucosos do corpo humano, como por exemplo, mucosa bucal, ocular, vaginal, uretral e retal. Apresentando a vantagem, com relação às formas tradicionais (comprimidos, cápsulas, géis, colírios, supositórios e óvulos), de uma administração  
10 mais prática e intuitiva, podendo ser usados mais facilmente em pacientes pediátricos, geriátricos, deficientes físicos e ou cognitivos, e paciente com patologias neurodegenerativas (parkinsonismo, síndrome de Alzheimer e esquizofrenia, por exemplo). Os biofilmes podem ser colocados diretamente na região bucal, sobre a língua ou  
15 abaixo da mesma, para que a secreção salivar possa prontamente promover sua dissolução, sem necessitar do consumo obrigatório de água. Esta forma de administração facilita o uso por pessoas com a deglutição comprometida (disfagia). A administração dos filmes por essas vias permite a absorção do fármaco diretamente pela corrente  
20 sanguínea, sem sofrer efeito das enzimas digestivas ou efeito de primeira passagem no fígado. Sendo assim, os filmes são formas com ação mais rápida, segura e eficaz do que as formas farmacêuticas tradicionais, pois, em comparação, reduzem a dose necessária ao efeito da droga. Outra vantagem da aplicação oral de  
25 filmes de ágar é que, em razão de sua praticamente ausente digestão enzimática por bactérias, pode ser considerado um produto não cariogênico, reforçando sua aplicabilidade como produto pediátrico. Dessa forma, os filmes de rápida dissolução representam uma associação da eficiência de uma forma farmacêutica líquida  
30 com a praticidade de uma forma sólida.

A patente também reivindica o uso dos filmes de ágar como forma farmacêutica de uso indireto. Os biofilmes podem servir como  
35 um suporte para veiculação de princípio ativos, que necessitariam de uma dissolução prévia em água quente ou fria, com o intuito de promover a reconstituição do medicamento oral nas formas de solução ou suspensão para uso extemporâneo. Os filmes de ágar são mais estáveis, de melhor conservabilidade e de dissolução mais rápida, do que os pós e granulados para reconstituição

convencionais. São produtos capazes também de fornecer doses precisas de um fármaco por unidade de lâmina, quando garantida uma uniformidade de produção.

5 Os filmes de ágar permitiriam a impressão de informações e imagens em sua superfície, com o uso de tintas comestíveis. Tais informações podem ser, por exemplo: logomarca da empresa, quantidade ou dose por unidade, peso líquido, composição, avisos e advertências, símbolos e desenhos diversos.

10

A aplicação dos filmes para produtos alimentícios, assim como descrito para os farmacêuticos, pode ser para consumo direto, por via oral, ou indireto, sendo pré-solubilizado em água fria ou quente ou colocado sobre os alimentos, podendo inclusive passar por qualquer processo de cocção. Além de servir como suporte alimentício, os filmes podem ser aplicados e utilizados para fins decorativos, conforme o processo criativo do usuário.

15

#### A novidade e o efeito técnico alcançado

20

Resumindo, a novidade da presente invenção é a utilização do ágar modificado como matéria-prima base de filme polimérico de rápida dissolução e o processo para produção do mesmo. A modificação do ágar por ação de um ácido garante a produção de filmes flexíveis e resistentes mas que são facilmente solúveis em água sob qualquer temperatura.

25

#### Descrição Detalhada

30

Como qualquer polissacarídeo, o ágar é descrito pela comunidade científica como um produto que pode ser submetido à uma reação de hidrólise resultando na diminuição de seu peso molecular e, por conseguinte, de seu poder de gelatinização. A hidrólise parcial e controlada do ágar pode ser realizada pelas seguintes metodologias ou associação destas: (1) hidrólise ácida, (2) hidrólise alcalina e (3) hidrólise enzimática. O processo de produção por hidrólise ácida utiliza etapas já consagradas na literatura [1;2;3]. Nesta patente, aplicamos algumas variações metodológicas que conferem ao produto final a seguinte apresentação: filmes

35

(películas, tiras) com boas propriedades mecânicas de resistência e flexibilidade, a base de ágar, apresentando capacidade de dissolução em curto período de tempo em água a qualquer temperatura.

5 Para produção dos filmes de ágar modificado por hidrólise parcial ácida, os inventores procederam de uma forma geral do seguinte modo:

10 1) Em um recipiente inerte e resistente à altas temperaturas, o ágar foi dispersado em proporção de 0,5 a 2g por 100 mL de água sob agitação constante. Em seguida foi aquecido até ebulição para total solubilização do material, havendo redução de 50 a 70% do volume inicial. O gel formado foi nominado fase A.

15 2) Em outro recipiente inerte e resistente à altas temperaturas, colocou-se sob agitação e aquecimento o ácido na mesma proporção da fase A. O ácido quente pode ser nominado como fase B. A técnica permite variação da quantidade da quantidade da fase A na proporção de 3 partes para cada parte de ácido (fase B).

20 3) Gotejou-se lentamente o gel (fase A), ainda quente, no ácido (fase B). A mistura obtida foi continuamente agitada e evaporada até 50 a 90% de redução do volume total. Durante todo o processo de hidrólise, o meio reacional foi mantido em uma faixa de pH entre  
25 0 e 3.

30 4) Foi adicionado o mesmo volume de água à solução resultante da etapa 3, seguida de evaporação até se atingir de 40 a 60% do volume. Este processo foi repetido de 3 a 5 vezes ou até a obtenção da cadeia polimérica solúvel. O ponto final da reação pode ser determinado por coleta de amostras para verificação da solubilidade do ágar em água fria.

35 5) Em seguida, para promover a precipitação dos compostos, adicionou-se álcool isopropílico, em uma proporção de 0,7 a 0,9 volumes para cada volume da solução descrita no item 4, ou alternativamente, álcool etílico na proporção de dois a quatro volumes para cada volume da solução descrita no item 4. A mistura

foi resfriada a uma temperatura entre  $-30^{\circ}\text{C}$  e  $+8^{\circ}\text{C}$  até total precipitação do material.

5 6) O material precipitado apresenta-se como um sólido denso branco, levemente amarelado, que foi isolado por centrifugação entre 380 e 10000 g (Rcf) por um período entre 5 a 30 minutos, de acordo com a quantidade. O sobrenadante foi desprezado gentilmente para não ocorrer perda de produto. Acrescentou-se álcool para ressuspensão do material que foi novamente  
10 centrifugado quantas vezes necessárias até eliminação do ácido residual.

7) O produto livre de ácido, chamado ágar modificado, pode ser levado à secura para reservá-lo a uma posterior utilização ou pode  
15 ser adicionada uma solução de glicerol ao mesmo, na proporção entre 0,05g e 0,20g para cada grama (g) de ágar modificado, ou mesmo um outro agente plastificante, para a obtenção do filme. A mistura foi levada à estufa com circulação e renovação de ar sob temperatura constante de 38 a  $45^{\circ}\text{C}$  por um período de 16 a 24  
20 horas.

Sendo uma forma particular do processo de formação do filme de ágar modificado:

25 1) Em um copo béquer de 250,0 mL, foi dispersado 1,0 g de ágar (Agar bacteriológico) em 100,0mL de água destilada. Colocou-se uma barra magnética no interior do recipiente. Em seguida, com o auxílio de uma chapa agitadora com aquecimento (18cm x11cm), efetuou-se aquecimento, em temperatura em torno de  $100^{\circ}\text{C}$ , e  
30 agitação vigorosa até total solubilização do material (aproximadamente 30 minutos). O gel formado foi nominado com a letra A.

2) Assim, em um outro béquer de 250,0 mL, nominado com a letra  
35 B, colocou-se 30,0 mL ácido acético glacial P.A. sob agitação e aquecimento no interior de uma capela de exaustão química. Gotejou-se lentamente o gel de ágar (A), ainda quente, no ácido (B). A mistura foi evaporada até o volume atingir um valor de

aproximadamente 25,0 mL, o que rendeu um tempo de aquecimento em torno de 20 minutos.

5 3) À solução resultante da etapa anterior, foi adicionado 40,0ml\_ de água destilada e aguardou-se evaporação até volume de cerca de 25,0 mL (aproximadamente 20 minutos de aquecimento). Esta etapa (adição de água e evaporação) foi repetida mais duas vezes, resultando em um tempo total de aquecimento da mistura de aproximadamente 80 minutos. O aquecimento da solução de ágar  
10 em muito baixo pH (aproximadamente 1) sob temperatura em torno de 100°C levou a geração de compostos com diferentes tamanhos de cadeia.

15 4) A solução contendo um volume em torno de 25,0 mL foi retirado da chapa aquecedora e aguardou-se seu total retorno à temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se álcool isopropílico P.A. na proporção 0,9 : 1, ou seja, a quantidade de aproximadamente 22,0 mL. A mistura foi colocada no congelador e aguardou-se precipitação do material produzido por no mínimo 24 horas.

20 5) Retirou-se o recipiente do congelador e verificou-se que houve a formação de um corpo de fundo denso branco, levemente amarelado. Executou-se uma leve agitação com auxílio de um bastão de vidro e transferiu-se todo o produto para um tubo de  
25 centrifugação tipo Falcon 50,0 mL. O material foi centrifugado a 1920 g por 20 minutos sob temperatura de 8°C em uma centrífuga (Universal 320R, Heltich Zentrifugen). Ao fim do processo, o sobrenadante foi desprezado gentilmente para não ocorrer perda de produto. Acrescentou-se cerca de 10,0 mL de álcool isopropílico P.  
30 A. ao material centrifugado. O material foi submetido à agitação em um agitador de tubos HP56 (Phoenix), promovendo total dispersão e procedeu-se nova centrifugação. Repetiu-se a etapa de lavagem do produto com álcool isopropílico pelo menos mais uma vez, para garantir eliminação de todo o resíduo de ácido acético na amostra.

35 6) No próprio tubo Falcon, foi adicionado 20,0 mL de água destilada ao produto. Com auxílio do agitador de tubos agitou-se a amostra até total solubilização do material. A solução formada foi levada à um béquer 100,0mL, acrescentou-se uma barra magnética e

efetuou-se agitação utilizando uma chapa. Em seguida, gotejou-se 0,75mL de solução de glicerol (Glicerina bidestilada) na concentração de 20% (m/v). Despejou-se a mistura em um molde com dimensões de 6,0 cm de diâmetro x 1,0 cm de altura e levou-se à estufa com circulação e renovação de ar (TE-394/3, Tecnal) sob temperatura constante de 45°C por um período máximo de 20 horas. O tempo de secagem pode ter variação de 1 hora para mais ou para menos.

São citados e consagrados na literatura alguns processos de hidrólise de polímeros e processos para formação de filmes, como por exemplo: uso de calor úmido do vapor d'água sob pressão (autoclavagem); aquecimento em microondas; sistema de refluxo por condensação; aquecimento por técnica de imersão (banho-maria); catálise ácida por resinas, fibras ou membranas de troca iônica catiônica; aplicação ou associação de hidrólise em meio alcalino; aplicação ou associação de hidrólise por ação enzimática; aplicação de vibração ultrassônica (ultrassom); aplicação de ondas eletromagnéticas; aplicação de plasma não-equilibrado; processos eletroquímicos; coacervação simples ou complexa; sistema de extrusão e processamento em rolos, tambores ou spray-dryer.

A presente invenção aplica o processo de aquecimento direto em meio reacional ácido para promover a hidrólise parcial do ágar e a técnica de "casting" para induzir a formação dos filmes. Estes são os processos mais económicos e de tecnologias mais facilmente adaptáveis a indústria.

O estado da técnica desta invenção determina que o ágar, a ser submetido ao processo de hidrólise parcial ácida, deve estar totalmente solubilizado no meio aquoso e sem qualquer alteração de cor após aquecimento. Estes fatores são preponderantes para o andamento adequado do processo.

Foi decidido que o ácido necessário à reação hidrólise deve ser selecionado entre aqueles que têm aplicação na indústria de alimentos ou medicamentos, por exemplo: ácido clorídrico; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico; ácido acético; ácido trifluoroacético; ácido cítrico; ácido fumárico; ácido málico; ácido

fórmico; ácido tartárico; ácido láctico; ácido ascórbico. Os ácidos podem ser utilizados em quaisquer concentrações que permitam obter uma solução reativa inicial com pH entre 0 e 3, preferencialmente, menor que 1. Para obtenção do produto desenvolvido nesta invenção, o melhor resultado foi obtido quando  
5 utilizado o ácido acético glacial P.A.

Após o período de hidrólise desejado, a acidez residual deve ser eliminada utilizando um solvente volátil. Os seguintes solventes  
10 podem ser utilizados, não estando a técnica limitada aos mesmos: álcool etílico, acetona e álcool isopropílico. Sendo este último o mais adequado ao processo. O solvente promove a precipitação do ágar modificado e extrai o ácido do meio reacional, após sua aplicação em lavagens sucessivas do material. O solvente utilizado pode ser  
15 recuperado e reutilizado com o mesmo propósito.

Para facilitar e agilizar o processo de produção do filme descrito nesta invenção, o ágar modificado e purificado pode ser secado com temperatura controlada em estufa com circulação e  
20 renovação de ar de 38°C a 45°C por 8 a 12 horas, como uma etapa opcional do processo. Depois, pode ser triturado (pulverizado) com uso de instrumentos apropriados e armazenados em ambiente livre de umidade e protegido da luz e de altas temperaturas. O pó armazenado servirá como matéria prima para posterior  
25 ressolubilização em água e adição do agente plastificante.

O ágar usado como matéria-prima base para produção dos filmes pode ser obtido a partir das espécies reconhecidas como produtoras do biopolímero, principalmente dos gêneros botânicos  
30 Gelidium e Gracilaria, de acordo com as técnicas tradicionais de produção industrial ou magistral, observadas na literatura [4].

Adicionalmente é possível incluir, à composição dos filmes de ágar modificado, um ou mais polímeros hidrossolúveis ou  
35 dispersáveis em água, em quaisquer proporções, com a intenção de promover ajustes nas suas características físico-químicas. Como exemplos de polímeros apropriados a este fim, mas não estando limitado aos mesmos, cita-se: amidos e derivados (modificados e ou pré-gelatinizados; dextrinas; celulosas e derivados (p. ex.,

hidroxipropil metil celulose, hidropropil celulose, hidroxietil celulose, carboximetil celulose); pectina; proteínas e derivados (p. ex. gelatina, caseína, colágeno, zeína); polivinil pirrolidona; álcool polivinílico; ácido algínico e derivados; gomas naturais (p. ex., goma guar, goma xantana); polietilenoglicol; óxido de polietileno; carragenana; glucomanana; quitosana; pululana; fucoidan.

É possível adicionar opcionalmente um ou mais agentes plastificantes para formação dos filmes de ágar, de preferência, dentre aqueles da classe dos álcoois poliidricos e derivados, que incluem: glicerol; sorbitol; manitol; propilenoglicol; xilitol, maltitol; galactitol; isomaltato; triacetato de glicerol; glicerol tricaprilato; monoacetina; diacetina; triacetina.

De acordo com as aplicações previstas ao filme descrito nesta invenção, pode-se acrescentar à composição outros adjuvantes tecnológicos atóxicos, quimicamente e fisicamente compatíveis com o produto, não havendo a princípio qualquer limitação quanto aos materiais empregados, suas concentrações e associações. Cita-se, para este fim, agentes emulsificantes (tensoativos, surfactantes, desintegrantes); flavorizantes; agentes de coloração (corantes); edulcorantes; antibacterianos; antifúngicos; antioxidantes; agentes de enchimento; antieméticos; agente estimulante sensorial.

Foram produzidos em triplicata, diversas formulações contendo ágar como agente filmogênico (ANEXOS 1, 2 e 3), variando-se as concentrações de glicerol e o tempo de reação. Avaliaram-se visualmente os aspectos físicos e sensoriais dos filmes produzidos.

Realizou-se também o seguinte teste de dissolução em água dos filmes de ágar : Em um béquer de vidro contendo 50,0mL de água fria (2 a 8°C), colocou-se em agitação individualmente, com auxílio de barra magnética e chapa agitadora, um pedaço do filme obtido com aproximadamente 2 cm<sup>2</sup> de área. Cronometrou-se o tempo necessário para sua total dissolução. Em outros recipientes individuais, contendo 50,0mL de água quente (80 a 100°C), foi colocado outro mesmo pedaço do filme. Efetuou-se agitação até total dissolução do material, cujo tempo foi cronometrado e registrado.

COM PONE NTE	ANEXO 1				
	FÓRMULA Padrão Negativo	FÓRMULA 1A	FÓRMULA 1B	FÓRMULA 1C	FÓRMULA 1D
ÁGAR	1,0g	1,0g	1,0g	1,0g	1,0g
GLICEROL	0	100pL	200 pL	400 pL	800 pL
ÁCIDO ACÉTICO	30,0mL	30,0mL	30,0mL	30,0mL	30,0mL
TEMPO DA REAÇÃO DE HIDRÓLISE	20 minutos	20 minutos	20 minutos	20 minutos	20 minutos

COMPONE NTE	ANEXO 2				
	FÓRMULA Padrão Negativo	FÓRMULA 2A	FÓRMULA 2B	FÓRMULA 2C	FÓRMULA 2D
ÁGAR	1,0g	1,0g	1,0g	1,0g	1,0g
GLICEROL	0	50pL	100 pL	150 pL	200 pL
ÁCIDO ACÉTICO	30,0mL	30,0ml	30,0mL	30,0mL	30,0mL
TEMPO DA REAÇÃO DE HIDRÓLISE	20 minutos	20 minutos	20 minutos	20 minutos	20 minutos

COMPONE NTE	ANEXO 3				
	FÓRMULA Padrão Negativo	FÓRMULA Padrão Positivo	FÓRMULA 3A	FÓRMULA 3B	FÓRMULA 3C
ÁGAR	1,0g	1,0g	1,0g	1,0g	1,0g
GLICEROL	0	150pL	150pL	150 pL	150 pL
ÁCIDO ACÉTICO	30,0mL	30,0mL	30,0ml	30,0mL	30,0mL
TEMPO DA REAÇÃO DE HIDRÓLISE	20 minutos	20 minutos	40 minutos	60 minutos	80 minutos

- 5 ANEXO 1: O Padrão Negativo (sem adição de glicerol) formou filmes translúcidos e quebradiços, de difícil retirada do recipiente plástico. A fórmula 1A foi a única que formou filmes, porém também se apresentaram quebradiços. Os demais filmes (1B, 1C e 1D) formaram uma gel viscoso de difícil extração do recipiente. Os filmes
- 10 Padrão e 1A foram totalmente solubilizados em água quente em menos de 1 minuto, porém, não foram totalmente solubilizados em água gelada. O filme se desintegrou completamente em tempo médio de 4 minutos, mas ainda restaram resíduos, com aspecto fibroso, não solubilizado.

- ANEXO 2: Os filmes das fórmulas Padrão Negativo, 2A e 2B apresentaram-se translúcidos e quebradiços. Os filmes 2C se mostraram com boa flexibilidade e bom aspecto sensorial, exibindo baixa viscosidade ao toque. A dissolução em água quente foi rápida, em menos de 1:00 minuto, porém, a dissolução em água gelada resultou na formação de pequenos resíduos com aspecto fibroso. A fórmula 4D não formou filme.
- ANEXO 3: A dissolução em água gelada dos filmes Padrão Positivo, 3A e 3B continuou sem ocorrer completamente, embora todos tenham apresentado bom aspecto macroscópico, com adequadas condições de flexibilidade e resistência. Houve total desintegração dos filmes nos tempos médios de, respectivamente, 4:00; 3:30 e 2:40 minutos de agitação, porém ainda há formação de resíduos fibrosos em todas essas amostras. Notou-se que a quantidade de resíduo insolúvel foi menor, numa relação inversamente proporcional ao tempo de reação. Os filmes 3C apresentaram ótimo aspecto, mostraram -se translúcidos e flexíveis, além de boa resistência à tração manual. A dissolução em água quente ocorreu em menos de 30 segundos, enquanto que a dissolução em água gelada se deu em menos de 2:00 minutos.

## REIVINDICAÇÕES

1. Filme polimérico de ágar hidrossolúvel, caracterizado por ser obtido pela modificação da molécula de ágar por hidrólise em meio reacional ácido.
- 5 2. Filme polimérico de ágar hidrossolúvel, conforme reivindicação 1, caracterizado pelo meio reacional ácido apresentar pH entre 0 e 3.
3. Filme polimérico de ágar hidrossolúvel, conforme reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo meio reacional ácido ser obtido com ácido clorídrico ou ácido sulfúrico ou ácido nítrico ou ácido fosfórico ou ácido  
10 acético ou ácido trifluoroacético ou ácido cítrico ou ácido fumárico ou ácido málico ou ácido fórmico ou ácido tartárico ou ácido láctico ou ácido ascórbico.
4. Filme polimérico de ágar hidrossolúvel, conforme reivindicação 1 ou 2 caracterizado pelo ácido utilizado ser o ácido acético glacial P.A.
- 15 5. Filme polimérico de ágar hidrossolúvel, conforme reivindicação 1, caracterizado pela adição em sua composição de outros polímeros hidrossolúveis ou dispersáveis.
6. Filme polimérico de ágar hidrossolúvel, conforme reivindicação 5, caracterizado pelos polímeros adicionais serem amidos ou derivados  
20 modificados ou pré-gelatinados; dextrinas, celulosas ou derivados; pectina, proteínas ou derivados; polivinil pirrolidona, álcool polivinílico, ácido algínico ou derivados; gomas naturais, polietilenoglicol, óxido de polietileno, carragenana, glucomanana, quitosana, pululan ou fucoidan.

7. Filme polimérico de ágar hidrossolúvel, conforme reivindicação 1, caracterizado por se adicionar um ou mais agentes plastificantes para formação de filmes de ágar.

8. Filme polimérico de ágar hidrossolúvel, conforme reivindicação 7,  
5 caracterizado pelos agentes plastificantes serem da classe dos álcoois poliídricos ou derivados, incluindo, conjunta ou isoladamente: glicerol, sorbitol, manitol, propilenoglicol, xilitol, maltitol, galactitol, isomaltato, triacetato de glicerol, glicerol tricaprilato, monoacetina, diacetina ou triacetina.

10 9. Filme polimérico de ágar hidrossolúvel, conforme reivindicação 1, caracterizado por se acrescentar à composição adjuvantes tecnológicos atóxicos e compatíveis com o produto.

10. Filme polimérico de ágar hidrossolúvel, conforme reivindicação 9,  
15 caracterizado pelos adjuvantes serem agentes emulsificantes, flavorizantes, agentes de coloração, edulcorantes, antibacterianos, antifúngicos, antioxidantes, agentes de enchimento, antiumectantes ou agentes estimulantes sensorial.

11. Processo de obtenção do filme polimérico de ágar hidrossolúvel, conforme reivindicação 1, caracterizado por se colocar, em um  
20 recipiente inerte e resistente à altas temperaturas, ágar em proporção de 0,5 a 2 g por 100 ml\_ de água, sob agitação constante, e em seguida ser aquecido até ebulição e total solubilização do material, formando um gel.

12. Processo de obtenção do filme polimérico de ágar hidrossolúvel, conforme reivindicação 11, caracterizado por colocar em outro recipiente o gel formado e ácido acético, variando-se a quantidade de gel entre 1 e 3 partes, incluindo seus limites, para cada parte de ácido, sob agitação e aquecimento, procedendo-se o lento gotejamento do gel, ainda quente, no ácido, seguido de redução por evaporação do volume total da mistura entre 50% a 90%.

13. Processo de obtenção do filme polimérico de ágar hidrossolúvel, conforme reivindicação 12, caracterizado por ser adicionado água no mesmo volume da solução à solução, seguida de evaporação até 40% a 60% do volume e este processo ser repetido de 3 a 5 vezes ou até a obtenção da cadeia polimérica solúvel.

14. Processo de obtenção do filme polimérico de ágar hidrossolúvel, conforme reivindicação 13, caracterizado por adicionar-se na proporção de 0,7 a 0,9 volumes de álcool isopropílico por volume da solução, ou alternativamente, álcool etílico na proporção de 2 a 4 volumes para cada volume da solução, seguido do resfriamento da mistura em temperatura entre -30°C e +8°C.

15. Processo de obtenção do filme polimérico de ágar hidrossolúvel, conforme reivindicação 14, caracterizado pelo material ser isolado por centrifugação de entre 380 e 10000 g (Rcf) por um período entre 5 a 30 minutos e o sobrenadante ser desprezado, seguido do acréscimo de álcool e ser novamente centrifugado até a eliminação do ácido residual.

16. Processo de obtenção do filme polimérico de ágar hidrossolúvel, conforme reivindicação 15, caracterizado por, ao produto livre de ácido (ágar modificado), ser adicionada uma solução de glicerol, na proporção entre 0,05g e 0,20g para cada grama (g) de ágar modificado, ou outro agente plastificante, sendo a mistura levada à estufa com circulação e renovação de ar sob temperatura constante de 38 a 45°C por um período de 16 a 24 horas.

17. Processo de obtenção do filme polimérico de ágar hidrossolúvel, conforme reivindicação 1, caracterizado pelo filme ser produzido em um copo béquer de 250,0 mL onde é dispersado 1,0 g de ágar (Ágar bacteriológico) em 100,0ml\_ de água destilada colocando-se uma barra magnética no interior do recipiente e em seguida, com o auxílio de uma chapa agitadora com aquecimento (18cm x liem), efetuar-se o aquecimento, em temperaturas entre 90 e 110 graus Celsius, e agitar-se o composto até total solubilização do material (de 25 a 35 minutos) formando um gel de ágar.

18. Processo de obtenção do filme polimérico de ágar hidrossolúvel, conforme reivindicação 17, caracterizado pela produção do filme ser feita em outro copo béquer de 250,0 mL, colocando-se 30,0 mL de ácido acético glacial P.A. sob agitação e aquecimento no interior de uma capela de exaustão química e gotejando-se lentamente o gel de ágar obtido na reivindicação 17, ainda quente, no ácido e a mistura ser evaporada até o volume atingir um valor de 25,0 mL, com um tempo de aquecimento de 20 minutos.

19. Processo de obtenção do filme polimérico de ágar hidrossolúvel, conforme reivindicação 18, caracterizado por ser adicionado 40,0ml\_ de água destilada à solução e aguardando-se a evaporação até volume de 25,0 ml\_ (20 minutos de aquecimento) e a adição de água e evaporação ser repetida mais duas vezes, resultando em um tempo total de aquecimento da mistura de 80 minutos e o aquecimento da solução de ágar em pH 1 sob temperatura em torno de 100°C.
20. Processo de obtenção do filme polimérico de ágar hidrossolúvel, conforme reivindicação 19, caracterizado pela solução final de ágar modificado por hidrólise parcial ácida ser retirada da chapa aquecedora e aguardado seu total retorno à temperatura ambiente, seguido da adição de álcool isopropílico P.A. na proporção 0,9 : 1, ou seja, a quantidade de 22,0 ml\_ e colocando-se a mistura no congelador, aguardando-se por 24 horas a precipitação completa do material.
21. Processo de obtenção do filme polimérico de ágar hidrossolúvel, conforme reivindicação 20, caracterizado pela retirada do recipiente do congelador, seguido por uma leve agitação com auxílio de um bastão de vidro e transferindo-se todo o produto para um tubo de centrifugação tipo Falcon 50,0 mL.
22. Processo de obtenção do filme polimérico de ágar hidrossolúvel, conforme reivindicação 21, caracterizado pelo material ser centrifugado a 1920 g (Rcf) por 20 minutos sob temperatura de 8°C em uma centrífuga (Universal 320R, Heltich Zentrifugen) e ao fim do processo, o sobrenadante ser desprezado.

23. Processo de obtenção do filme polimérico de ágar hidrossolúvel, conforme reivindicação 22, caracterizado pelo acréscimo de cerca de 10,0 mL de álcool isopropílico P.A. ao material centrifugado, seguido de agitação em um agitador de tubos HP56 (Phoenix) com total dispersão, e nova centrifugação, repetindo-se a etapa de lavagem do produto com álcool isopropílico mais uma vez.

24. Processo de obtenção do filme polimérico de ágar hidrossolúvel, conforme reivindicação 23, caracterizado pela adição de 20,0 mL de água destilada ao produto centrifugado presente no tubo Falcon e agitação da amostra até total solubilização do material, levando-se a solução formada à um béquer 100,0mL, acrescentando-se uma barra magnética e efetuando-se agitação utilizando uma chapa e em seguida, gotejando-se 0,75mL de solução de glicerol (Glicerina bidestilada) na concentração de 20% (m/v) e despejando-se a mistura em um molde com dimensões de 6,0 cm de diâmetro x 1,0 cm de altura, levada à estufa com circulação e renovação de ar (TE-394/3, Tecnal) sob temperatura constante de 45°C por um período de 20 horas, sendo o tempo de secagem de 40 minutos a 1 hora e trinta minutos.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/BR2013/000043

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

**C08L 5/12 (2006.01), C08B 37/00 (2006.01), C08B 37/12 (2006.01), C08B 30/14 (2006.01), C08B 15/00 (2006.01), C08K 5/53 (2006.01), A23L 1/0532 (2006.01)**

According to International Classification (IPC) or to Dominican classification and/or

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

**C08L; C08B; C08K; A23L**

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

**Banco de Patentes Nacionais-SINPI**

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

**Epodoc, Sipo, IpdI; palavras-chaves: agar or agarose, film or biofilm, hydrolysis or hydrolysed and casting**

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 63228 14 B 1 (Ian James Miller); 27 November 2001 (2001-11-27), Abstract; col.1, 1, 54-67 col3, 1, 41-48; col 4, 1, 50-67a col, 5,1, 1-45	1 a 24
Y	JP H01228444 A (INA SHOKUHIN KOGYO KK) 12 September 1989 (1989-09-12); Abstract	1 a 10
Y	JPS5867168 A (TOYO SEIKAN KAISHA LTD); 21 April 1983, Abstract	1 a 10
Y	JP 4543887 B2 (YUKIKO et al.); 15 September 2010 (2010-09-15) Abstract, Claims 6-14; [0039]-[0041], [0051], [0054] [0055] and [0064], examples 1-4	1 a 10

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

**29/04/2013**

Date of mailing of the international search report

**140513**

Name and mailing address **INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL**  
Rua Sao Bento n° 1, 17° andar  
cep: 20090-010, Centro - Rio de Janeiro/RJ  
Facsimile No. +55 21 3037-3663

Authorized officer

**Marco Antônio Souza Aguiar**

Telephone No.

+55 21 3037-3984/3742

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/BR2013/000043

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 485 1394 A1 (Masao Kubodera); 25 Julv 1989 (1989-07-25) Abstract; col. 8, 1. 24-41 (Examples 3-10) and table 1 -----	1, 5, 6, 7, 8 e 9
A	CN 1245650 A (LIU ZHIGUO [CN]); 01 March 2000 (2000-03-01) Abstract and Claims 1-3 -----	1 a 3
A	US 568 1601 A1 (Hendrick et al.); 28 October 1997 (1997-10-28) Abstract; col 2, 1. 10-33 and 1. 57-67; examples 8-10 -----	11 a 24
A	US 72 17817 B1 (TAKARA BIO INC [JP]); 15 May 1007 (2007-05-15); col. 2,1. 15-20; col.3,1. 36-48, 1. 64-68; col. 4, 1. 47-60; col. 10, 1.21-35 and example 3 -----	1 a 3

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/BR20 13/000043

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6322814 BI	2001-11-27	AT 257845 T AU 684293 B2 AU 7009494 A CA 2184838 A1 DE 69433490 D1 EP 0748339 A1 GB 0408 198 DO NZ 267716 A WO 9523815 A1	2004-01-15 1997-12-11 1995-09-18 1995-09-08 2004-02-19 1996- 12-18 2004-05-19 1997- 02-24 1995-09-08
JP HO1228444 A	1989-09-12	None	
JPS 58067168 A	-	None	
JP 4543887 B2	2010-09-15	CA 2549737 A1 CN 1878571 A EP 1683528 A1 JP 2005163023 A JP 2010065055 A KR 20060121 151 A US 2007077278 A1 WO 2005046728 A1	2005- 05-26 2006- 12-13 2006-07-26 2005- 06-23 2010-03-25 2006- 11-28 2007- 04-05 2005-05-26
US 4851394 A1	-	None	
CN 1245650 A	2000-03-01	None	
US 5681601 A1	-	None	
US 7217817 BI	2007-05-15	AU 43 18000 A CN 1360470 A CN 1313031 C CN 101002599 A EP 1179300 A1 EP 1987727 A1 JP 4796697 B2 JP 2008278893 A JP 4819849 B2 KR 20060080247 A KR 100816665 BI KR 20070038 182 A KR 100857844 BI TW 1247585 B US 2007202238 A1 WO 0069285 A1	2000-12-05 2002-07-24 2007-05-02 2007- 07-25 2002-02-13 2008- 11-05 2011-10-19 2008-11-20 2011-11-24 2006-07-07 2008-03-26 2007- 04-09 2008- 09-10 2006- 01-21 2007- 08-30 2000-11-23

RELATÓRIO DE PESQUISA INTERNACIONAL

Depósito internacional N°  
PCT/BR2013/000043

A. CLASSIFICAÇÃO DO OBJETO  
C08L 5/1 2 (2006.01), C08B 37/00 (2006.01), C08B 37/12 (2006.01), C08B 30/14 (2006.01), C08B 15/00 (2006.01), C08K 5/53 (2006.01), A23L 1/0532 (2006.01)

De acordo com a Classificação Internacional de Patentes (IPC) ou conforme a classificação nacional e IPC

B. DOMÍNIOS ABRANGIDOS PELAPESQUISA

Documentação mínima pesquisada (sistema de classificação seguido pelo símbolo da classificação)

IPC: C08L; C08B; C08K; A23L

Documentação adicional pesquisada, além da mínima, na medida em que tais documentos estão incluídos nos domínios pesquisados

Banco de Patentes Nacionais-SINPI

Base de dados eletrônica consultada durante a pesquisa internacional (nome da base de dados e, se necessário, termos usados na pesquisa)

Epodoc, Sipo, IpdI; palavras-chaves: açjar or aqarose, film or biofilm, hydrolysis or hydrolysed and castinq

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoria*	Documentos citados, com indicação de partes relevantes, se apropriado	Relevante para as reivindicações N°
X	US 6322814 BI (Ian James Miller); 27 novembro 2001 (2001-11-27); Resumo; col. 1, l. 54-67; col. 3, l. 41-48; col. 4, l. 50-67 a col. 5, l. 1-45.	1 a 24
Y	JP H01228444 A (INA SHOKUHIN KOGYO KK) 12 setembro 1989 (1989-09-12); Resumo	1 a 10
Y	JPS5867168 A(TOYO SEIKAN KAISHA LTD); 21 abril 1983 Resumo	1 a 10
Y	JP 4543887 B2 (YUKIKO et al.); 15 setembro 2010 (2010-09-15) Resumo e Reivindicações 6-14; [0039]-[0041], [0051], [0054]- [0055] e [0064]; exemplos 1-4.	1 a 10

Documentos adicionais estão listados na continuação do quadro C

Ver o anexo de famílias das patentes

\* Categorias especiais dos documentos citados:

"A" documento que define o estado geral da técnica, mas não é considerado de particular relevância.

"E" pedido ou patente anterior, mas publicada após ou na data do depósito internacional

"L" documento que pode lançar dúvida na(s) reivindicação(ões) de prioridade ou na qual é citado para determinara data de outra citação ou por outra razão especial

"O" documento referente a uma divulgação oral, uso, exibição ou por outros meios.

"P" documento publicado antes do depósito internacional, porém posterior a data de prioridade reivindicada.

"T" documento publicado depois da data de depósito internacional, ou de prioridade e que não contrita como depósito, porém citado para entender o princípio ou teoria, na qual se baseia a invenção.

"X" documento de particular relevância; a invenção reivindicada não pode ser considerada nova e não pode ser considerada envolver uma atividade inventiva quando o documento é considerado isoladamente.

"Y" documento de particular relevância; a invenção reivindicada não pode ser considerada envolver atividade inventiva quando o documento é combinado com outro documento ou mais de um, tal combinação sendo óbvia para um técnico no assunto.

"&" documento membro da mesma lâmina de patentes.

Data da conclusão da pesquisa internacional

29/04/2013

Data do envio do relatório de pesquisa internacional:

140513

Nome e endereço postal da ISA/BR



INSTITUTO NACIONAL DA  
PROPRIEDADE INDUSTRIAL  
Rua Sao Bento n° 1, 17° andar  
cep: 20090-010, Centro - Rio de Janeiro/RJ  
+55 21 3037-3663

N° de fax:

Funcionário autorizado

Marco Antônio Souza Aguiar

N° de telefone: +55 21 3037-3984/3742

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoria*	Documentos citados, com indicação de partes relevantes, se apropriado	Relevante para as reivindicações N°
A	US 4851394 A1 (Masao Kubodera); 25 julho 1989 (1989-07-25) Resumo; col. 8, l. 24-41 (Exemplos 3-10) e Tabela 1. -----	1, 5, 6, 7, 8 e 9
A	CN 1245650 A (LIU ZHIGUO [CN]); 01 março 2000 (2000-03-01) Resumo e Reivindicações 1-3 -----	1 a 3
A	US 5681601 A1 (Hendrick et al.); 28 outubro 1997 (1997-10-28) Resumo; col. 2, l. 10-33 e l. 57-67; exemplos 8-10. -----	11 a 24
A	US 7217817 BI (TAKARA BIO INC [JP]); 15 maio 2007 (2007-05-15); col. 2, l. 15-20; col. 3, l. 36-48, l. 64-68; col. 4, l. 47-60; col. 10, l. 21-35 e exemplo 3. -----	1 a 3

## RELATÓRIO DE PESQUISA INTERNACIONAL

Informação relativa a membros da família da patentes

Depósito internacional Nº

PCT/BR201 3/000043

Documentos de patente citados no relatório de pesquisa	Data de publicação	Membro(s) da família de patentes	Data de publicação
US 6322814 BI	2001-11-27	AT 257845 T AU 684293 B2 AU 7009494 A CA 2184838 A1 DE 69433490 D1 EP 0748339 A1 GB 0408 198 D0 NZ 26771 6 A WO 9523815 A1	2004-01-15 1997-12-11 1995-09-18 1995-09-08 2004-02-19 1996-12-18 2004-05-19 1997-02-24 1995-09-08
JP H01228444 A	1989-09-12	Nenhum	
JPS 58067168 A	~	Nenhum	
JP 4543887 B2	2010-09-15	CA 2549737 A1 CN 1878571 A EP 1683528 A1 JP 2005163023 A JP 2010065055 A KR 20060121151 A US 2007077278 A1 WO 2005046728 A1	2005-05-26 2006-12-13 2006-07-26 2005-06-23 2010-03-25 2006-11-28 2007-04-05 2005-05-26
US 4851394 A1	-	Nenhum	
CN 1245650 A	2000-03-01	Nenhum	
US 5681601 A1	-	Nenhum	
US 7217817 BI	2007-05-15	AU 43 18000 A CN 1360470 A CN 1313031 C CN 101002599 A EP 1179300 A1 EP 1987727 A1 JP 4796697 B2 JP 2008278893 A JP 4819849 B2 KR 20060080247 A KR 100816665 BI KR 2007003 8i82 A KR 100857844 BI TW 1247585 B US 2007202238 A1 WO 0069285 A1	2000-12-05 2002-07-24 2007-05-02 2007-07-25 2002-02-13 2008-11-05 2011-10-19 2008-11-20 2011-11-24 2006-07-07 2008-03-26 2007-04-09 2008-09-10 2006-01-21 2007-08-30 2000-11-23