



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 1107193-1 A2

(22) Data do Depósito: 09/12/2011

(43) Data da Publicação: 08/12/2015
(RPI 2344)



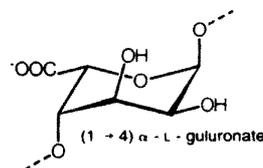
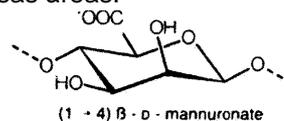
(54) Título: PROCESSO DE OBTENÇÃO DE FIBRAS DE ALGINATO E A FIBRA ASSIM OBTIDA

(51) Int. Cl.: D01F 9/04

(73) Titular(es): UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

(72) Inventor(es): LUÍS ALBERTO DOS SANTOS, VÂNIA CALDAS DE SOUSA, LETÍCIA ARAÚJO VASCONCELLOS

(57) Resumo: PROCESSO DE OBTENÇÃO DE FIBRAS DE ALGINATO E A FIBRA ASSIM OBTIDA. A presente invenção refere-se a um processo de obtenção de fibras de alginato através de gotejamento ou injeção de uma solução aquosa de alginato em meio alicóolico, ou em líquidos polares sob agitação, para a produção de fibras, bem como as fibras obtidas por esse processo. O presente processo bem com a fibra obtida poderão ser utilizados nas indústrias farmacêuticas, de produção de produtos de higiene (fraldas, absorventes), materiais de implantes, cultura de tecidos além da indústria de coberturas e adesivos para as mais diversas áreas.



Estruturas químicas dos ácidos manurônico e gulurônico

PROCESSO DE OBTENÇÃO DE FIBRAS DE ALGINATO E A FIBRA ASSIM OBTIDA

Campo da invenção

A presente invenção refere-se a um processo de obtenção de fibras de alginato através de gotejamento ou injeção de uma solução aquosa de alginato em meio alcoólico ou em líquidos polares sob agitação, para a produção de fibras, bem como as fibras obtidas por esse processo. O presente processo bem com a fibra obtida poderão ser utilizados nas indústrias farmacêuticas, de produção de produtos de higiene (fraldas, absorventes), cultura de tecidos além da industria de coberturas e adesivos para as mais diversas áreas.

Estado da técnica

O ácido algínico é utilizado na forma de hidrocolóide, para diversas aplicações como fabricação de alimentos, fármacos, têxteis, cosméticos, principalmente como emulsificante e também em odontologia para confecção de moldes. Mais atualmente, o alginato tem sido estudado extensivamente devido à sua compatibilidade tecidual e aplicação em engenharia de tecidos, que incluem regeneração de tecidos de pele, cartilagem, ossos, fígado e coração (BHATTARAI *et al.*, 2006; HASHIMOTO *et al.*, 2004; LI *et al.*, 2005; ALSBERG *et al.*, 2001; YANG *et al.*, 2001; DAR *et al.*, 2002).

O alginato é um polímero linear, composto de ácido 1,4 β -D-manurônico (M) e ácido α -L-gulurônico (G). Como pode ser visto na figura 1, estes dois ácidos são estereoquimicamente diferentes. Alginatos extraídos de diferentes espécies de algas diferem na quantidade de M e G, resultando em diferenças

nas propriedades físicas dos produtos obtidos.

Uma vantagem do uso dos alginatos é o seu comportamento líquido-gel em solução aquosa. Isso se deve ao fato de existir uma grande variedade de cátions que se combinam com os grupos carboxilos dos alginatos, permitindo mudanças importantes em suas propriedades. Os sais de metais divalentes são os principais elementos utilizados para essas mudanças de propriedades. Quanto se realiza o intercâmbio iônico de íons monovalentes (sódio, no caso de alginato de sódio) por íons divalentes (notadamente cálcio), a reação se processa quase imediatamente, passando de uma solução de baixa viscosidade para uma estrutura gel. A massa gelificada é um copolímero de dois tipos de unidades monoméricas. Os segmentos contendo meros G, entrelaçados por interações intermoleculares, e os meros M, dispersos.

Quando se adiciona cálcio (normalmente cloreto de cálcio) à solução de alginato de sódio, ocorre a substituição total ou parcial dos íons sódio. As cadeias de unidades de ácido gulurônico atuam como um análogo bidimensional das caixas de ovos, com interstícios nos quais os íons cálcio podem empacotar e se coordenarem, e enquanto os íons cálcio ajudam a manter as moléculas de alginato juntas, a natureza polimérica do alginato permite que as cadeias sejam ligadas mais fortemente pela maior quantidade de íons cálcio, resultando em uma estrutura gel.

As fibras de alginato são principalmente utilizadas para a produção de curativos onde a absorção de fluidos é importante e decisivo. Durante o desenvolvimento dos curativos de alginato, fibras de alginato de cálcio foram

quimicamente tratadas para convertê-las em uma mistura de alginato contendo íons sódio e cálcio, com o cálcio promovendo a resistência mecânica e o sódio promovendo a absorção de líquidos. No processo de obtenção de fibras de cálcio e sódio, as fibras de alginato de cálcio são primeiro lavadas em ácido clorídrico para retirada dos íons cálcio e substituí-los por hidrogênio. Para introdução de sódio, as fibras de alginato de cálcio são tratadas com diferentes quantidades de sulfato de sódio (Na_2SO_4). O sulfato de sódio é utilizado devido à baixa solubilidade em água, substituindo facilmente os íons cálcio das fibras de alginato. Como o alginato de cálcio é insolúvel em água, as fibras tornam-se cada vez mais absorventes quanto mais íons sódio são introduzidas nas fibras. O alginato tem sido utilizado como um novo material para fabricação de produtos que permitam manter a umidade no local do curativo, como géis, espuma e curativos de fibras descontínuas. Nestas aplicações, o alginato é utilizado na forma seca para absorver fluidos e na forma de gel hidratado para fornecer água ao local. Neste último caso, a interação entre o alginato e a superfície da ferida cria um ambiente local úmido. Tem sido mostrado que, quando as feridas são mantidas em ambiente úmido, mas não molhado, a migração de células epiteliais das laterais da ferida para o seu interior é mais rápida do que quando as feridas são mantidas secas.

O alginato não é tóxico e seguro para uso na superfície de feridas ou em cavidades; íons cálcio das fibras de alginato são trocados quando em contato com fluidos corporais, atuando como hemostático; conforme ocorre esta troca de íons, as fibras absorvem uma grande quantidade do exudado, tornando-se

um gel, que mantêm a umidade sobre a ferida.

Em recente artigo, *QIN e co-autores (QIN et al., 2008)*, é descrito um procedimento para obtenção de fibras, através da extrusão de solução aquosa de alginato de sódio em banho aquoso de ácido sulfúrico, onde o alginato de sódio se precipita em ácido algínico, insolúvel em água, ou pela conversão de fibras de alginato de cálcio em fibras de ácido algínico, utilizando-se ácido hidroclorídrico para remoção do cálcio. Neste mesmo trabalho são apresentadas soluções coagulantes de diversos líquidos (metanol, etanol, isopropanol e acetona), que permitem a obtenção de diferentes denier. No entanto, o processo de obtenção é sempre a extrusão do alginato de sódio nestas soluções, o que leva à obtenção de fibras contínuas, não entrecruzadas, que para obtenção de membranas ou malhas necessitam de uma etapa de tecimento ou entremeamento das fibras, além da necessidade de equipamentos relativamente grandes para a sua obtenção.

Resumo da invenção

A presente invenção propõe um processo de obtenção de fibras de alginato baseado no gotejamento ou injeção de uma solução aquosa de alginato de sódio, podendo a concentração variar de 0,1 a 3% , para permitir sua saída por um orifício por gotejamento ou injeção ou que escorra em filete, em meio alcoólico (etanol, metanol, álcool isopropílico, ou outros álcoois) ou em líquido em que a água seja solúvel (líquidos polares), sob agitação, bem como a fibra obtida por esse processo.

Descrição dos desenhos

- A figura 1 apresenta as estruturas químicas dos ácidos manurônico e gulurônico. Estes dois ácidos são estereoquimicamente diferentes. Alginatos extraídos de diferentes espécies de algas diferem na quantidade de M e G, resultando em diferenças nas propriedades físicas dos produtos obtidos;
- 5 - A figura 2 apresenta o modelo “caixa de ovos” que permite explicar a formação de gel de alginato;
- A figura 3 apresenta uma ligação de íons de cálcio entre duas unidades de ácido gulurônico. Como pode ser observado, a estrutura do ácido gulurônico possui distâncias entre os grupos carboxila e hidroxila, que permitem um alto
10 grau de coordenação do íon cálcio;
- A figura 4 apresenta uma microscopia eletrônica de varredura, mostrando fibras típicas do alginato de sódio (SA) gotejado em solução de álcool anidro e agitação magnética ou mecânica (1300 rpm);
- A figura 5 apresenta uma microscopia eletrônica de varredura, onde
15 pode ser observado uma aglomeração de fibras de alginato de sódio (SA) gotejada em solução de álcool anidro e glicerol; mostrando a influência do glicerol na solução alcoólica para a formação das fibras;

Descrição detalhada da invenção

O líquido onde ocorre o gotejamento ou injeção deve estar submetido à
20 agitação, podendo ser efetuada esta por pás, hélices, magneticamente ou outra forma qualquer de agitação. A velocidade de rotação deve ser ajustada de forma que permita a formação de fibras, pelo estiramento destas no meio em agitação, estando tipicamente acima de 100 rpm. À água da solução de

alginato de sódio podem ser adicionados aditivos para modificação do polímero, como, por exemplo, glicerol, polietileno glicol (co-solventes apolares), peróxido de hidrogênio, ácido itacônico (redutores de tamanho de cadeia), poli(óxido de etileno), álcool polivinílico (auxiliares de fiação) ou outros, de forma a modificar a morfologia das fibras ou o tamanho das cadeias de alginato para redução de viscosidade ou, ainda, auxiliar na formação de fibras.

Após o processo de gotejamento ou injeção e formação de fibras, as fibras devem ser retiradas do meio e, se necessário, lavadas para retirada do líquido em que foi gotejado. No processo de lavagem com água, podem ser adicionados íons cálcio para a gelificação do alginato, convertendo total ou parcialmente o alginato de sódio em alginato de cálcio. Para esse processo, utiliza-se tipicamente cloreto de cálcio ou nitrato de cálcio. A conversão de alginato de sódio em alginato de cálcio pode também ser feita no líquido em que é gotejada ou injetada a solução de alginato de sódio, utilizando-se também íons cálcio nestas soluções polares, tipicamente sendo utilizado o cloreto de cálcio ou nitrato de cálcio. Para obtenção de ácido algínico, deve ser adicionado ácido clorídrico à solução onde ocorre o gotejamento ou no processo de lavagem das fibras.

Após a lavagem das fibras estas são secas em estufa a baixa temperatura para impedir a degradação do polímero (aproximadamente 50° C) ou por liofilização ou qualquer outro processo de secagem.

Como exemplo, foram obtidas soluções de alginato de sódio nas concentrações de 0,5; 1 e 2% (w/v) contendo ou não de glicerol (Aldrich,

pureza >99,5%) (água: glicerol; 2:1; v/v). As soluções obtidas foram gotejadas lentamente em álcool anidro em agitador magnético (700 rpm) e mecânico (1300 rpm). As fibras obtidas foram lavadas 3 vezes com álcool anidro, sendo colocadas para secagem em estufa a 50°C.

5 As micrografias mostram a formação de fibras irregulares de alginato de sódio para todas as composições estudadas. O aumento da concentração de alginato de sódio aumentou o diâmetro das fibras obtidas. Para 0,5 e 1% obtiveram-se valores ao redor de 10-20 µm, mesmo quando se utiliza agitação mecânica vigorosa, de 1300 rpm. A composição contendo 2% de alginato de
10 sódio apresentou fibras mais grossas, com valores aproximados de 100-150 µm, mas também contendo fibras mais finas, da ordem de 10-20 µm. Deve-se observar aqui que não foram feitas medidas com analisador de imagens, devido à complexidade e irregularidade das estruturas formadas e com mais de um tamanho de fibras. A algumas das composições adicionou-se 2% em
15 massa de nitrato de cálcio ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$) ao meio alcoólico, para permitir a formação de alginato de cálcio, não sendo observadas alterações nas microestruturas obtidas.

A presença de glicerol na solução de álcool anidro aglomerou significativamente as fibras de alginato de sódio, com valores obtidos de fibras
20 para solução de 1% de alginato de sódio de aproximadamente 300 µm. Já as fibras obtidas para 2% de alginato de sódio formaram placas aglomeradas de fibras, com diâmetros de fibras não homogêneo, de aproximadamente 50 µm e mesmo fibras com 10-20 µm de diâmetro. Vale ressaltar a aglomeração das

5 fibras, que permitiu a obtenção de materiais aglomerados bastante resistentes ao manuseio, o que pode ser interessante para utilização destas fibras aglomeradas na confecção de scaffolds para crescimento tecidual, já que um dos principais problemas dos scaffolds é a sua baixa resistência mecânica, que muitas vezes dificultam ou impedem seu manuseio com facilidade. A aglomeração das fibras pode ser mais bem visualizada em aumentos maiores das mesmas amostras anteriores (figura 5A).

10 A obtenção de fibras de alginato de sódio, por gotejamento ou injeção em solução alcoólica contendo ou não glicerol, sob agitação é um método inovador para obtenção destas fibras.

A fibra obtida pelo presente processo pode ser utilizada para confecção de não tecidos, em virtude do entremeamento das fibras. Outra vantagem apresentada pela utilização do presente processo é que os solventes utilizados podem ser recuperados e reenviados ao sistema, reduzindo custos.

15 Os usos potenciais do invento são: utilização na confecção de não tecidos para uso como recobrimentos de feridas e queimados. Uso como absorventes higiênicos e fraldas descartáveis. Estruturas tridimensionais para crescimento de células e tecidos em engenharia de tecidos. Uso de fibras absorvíveis para reforço de materiais absorvíveis implantáveis. Uso em sistemas de liberação controlada de fármacos, tanto para feridas e queimados quanto para implantes. Uso como barreiras de tecidos em odontologia e medicina. Uso como absorventes de fluídos e hemóstase em cirurgias.

20 Deve ficar evidente aos conhecedores da técnica que a presente

invenção pode ser configurada de muitas outras formas específicas sem apartar-se do espírito ou do escopo da invenção. Particularmente, deve-se compreender que a invenção pode ser configurada nas formas descritas.

Portanto, os exemplos e configurações presentes devem ser
5 considerados como ilustrativos e não restritivos, e a invenção não deve ser limitada aos detalhes fornecidos neste documento, mas podem ser modificados dentro do escopo e equivalência das reivindicações anexas.

REIVINDICAÇÕES

1. **PROCESSO DE OBTENÇÃO DE FIBRAS DE ALGINATO**, caracterizado por ser realizado através de gotejamento ou injeção de uma solução aquosa sob agitação.
- 5 2. **PROCESSO DE OBTENÇÃO DE FIBRAS DE ALGINATO**, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo gotejamento ou injeção de uma solução aquosa de alginato de sódio, podendo ter uma concentração variando de 0,1 a 3%.
- 10 3. **PROCESSO DE OBTENÇÃO DE FIBRAS DE ALGINATO**, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo líquido onde ocorre o gotejamento ou injeção estar submetido à agitação.
4. **PROCESSO DE OBTENÇÃO DE FIBRAS DE ALGINATO**, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pela água da solução de alginato de sódio poder ter adicionados aditivos para modificação do polímero.
- 15 5. **PROCESSO DE OBTENÇÃO DE FIBRAS DE ALGINATO**, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por após o processo de gotejamento ou injeção e formação de fibras, as fibras serem retiradas do meio.
6. **PROCESSO DE OBTENÇÃO DE FIBRAS DE ALGINATO**, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por, se necessário, as fibras serem lavadas
20 para retirada do líquido.
7. **FIBRAS DE ALGINATO**, de acordo com a reivindicação 1 à 6, **caracterizadas** por no processo de lavagem com água, poder ser adicionados íons cálcio.

8. **FIBRAS DE ALGINATO**, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizadas** pela conversão de alginato de sódio em alginato de cálcio poder também ser feita no líquido em que é gotejada ou injetada a solução de alginato de sódio, utilizando-se também íons cálcio nestas soluções polares.
- 5 9. **FIBRAS DE ALGINATO**, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizadas** pelas fibras serem secas em estufa a baixa temperatura ou por liofilização ou qualquer outro processo de secagem.
10. **FIBRAS DE ALGINATO**, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizadas** por poderem ser utilizadas para confecção de não tecidos.
- 10 11. **PROCESSO DE OBTENÇÃO DE FIBRAS DE ALGINATO**, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelos solventes utilizados poderem ser recuperados e reenviados ao sistema.

FIGURAS

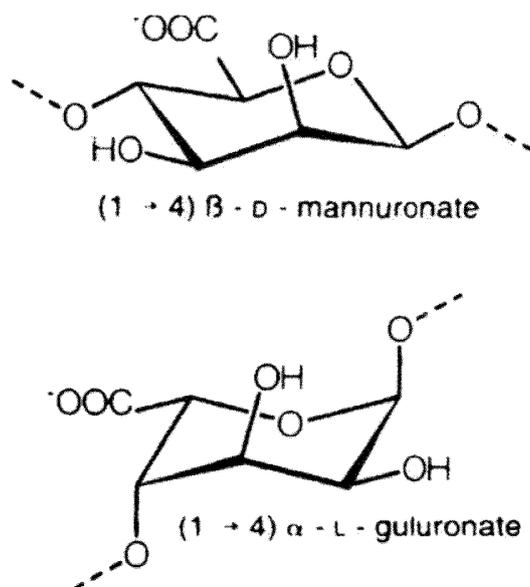


Figura 1. Estruturas químicas dos ácidos manurônico e gulurônico

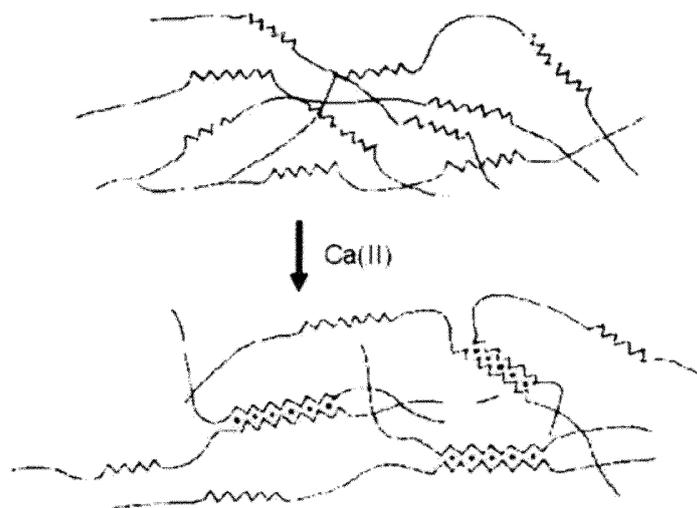


Figura 2. Modelo "caixa de ovos" que permite explicar a formação de gel de alginato

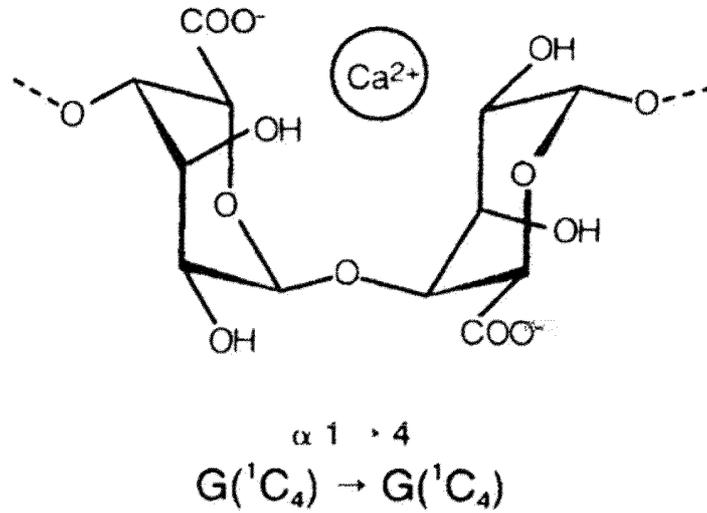


Figura 3. Ligação de ions cálcio entre duas unidades de ácido gulurônico

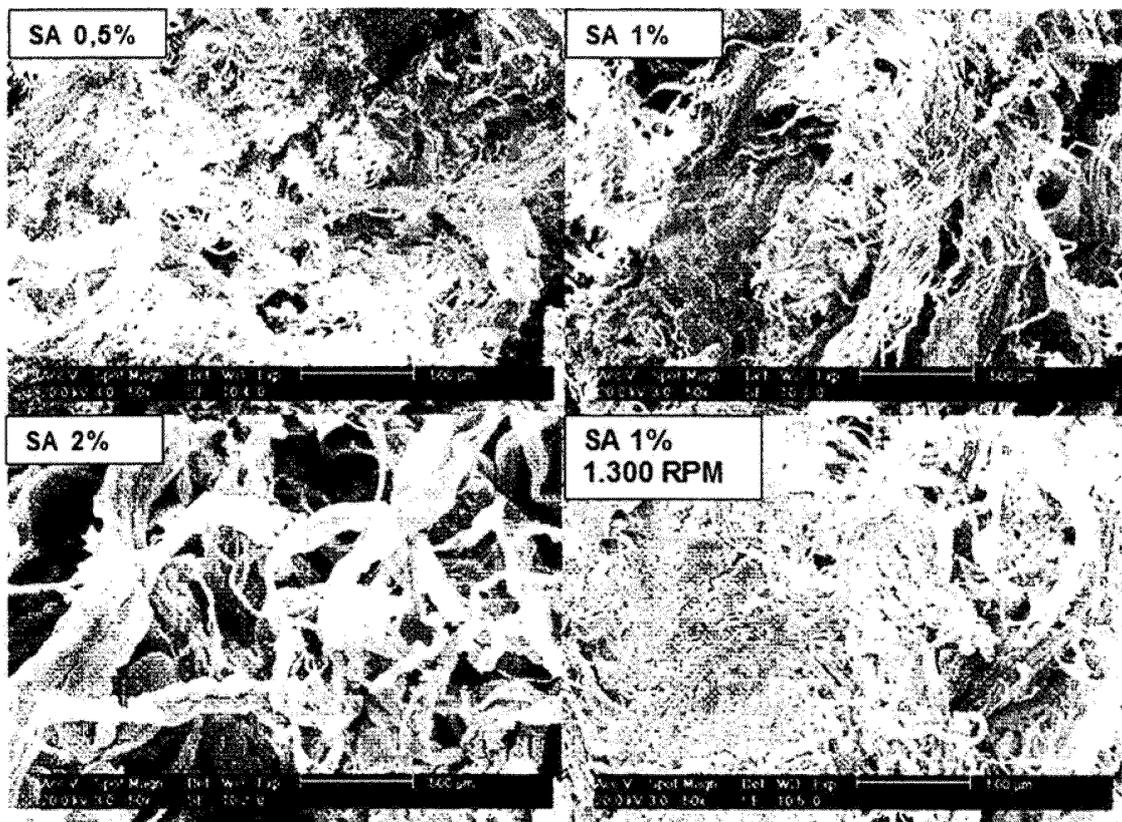


Figura 4. Microscopia eletrônica de varredura. Alginato de sódio (SA) gotejada em solução de álcool anidro e agitação magnética ou mecânica (1300 rpm).

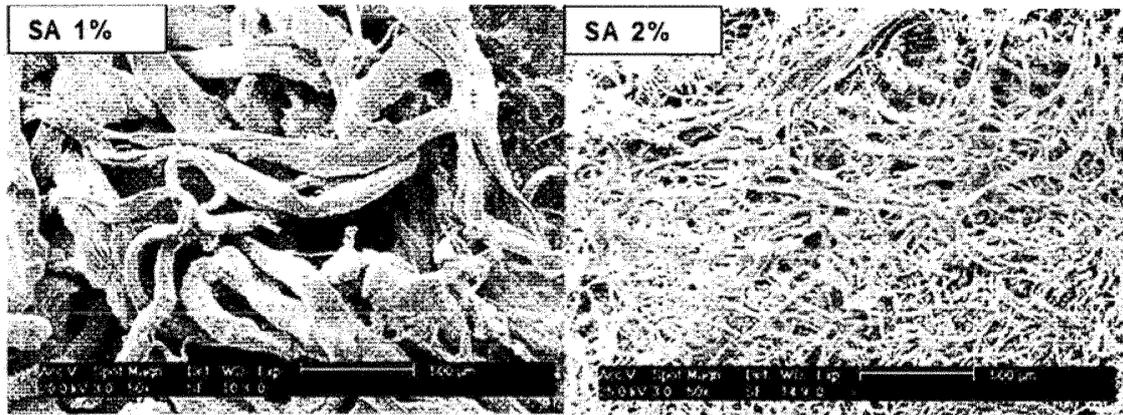


Figura 5. Microscopia eletrônica de varredura. Alginato de sódio (SA) gotejada em solução de álcool anidro e glicerol

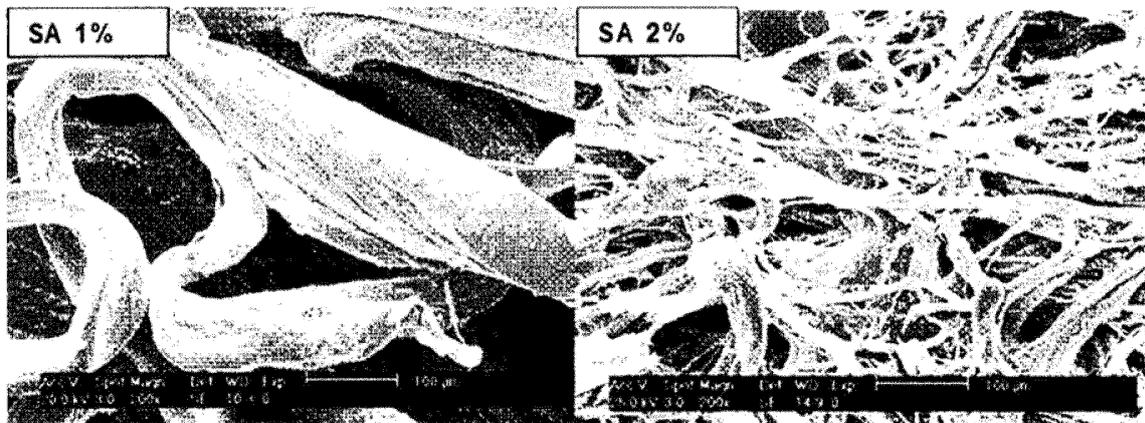


FIGURA 5A. Microscopia eletrônica de varredura. Aglomeração de fibras de alginato de sódio (SA) gotejada em solução de álcool anidro e glicerol

RESUMO**PROCESSO DE OBTENÇÃO DE FIBRAS DE ALGINATO E A FIBRA ASSIM
OBTIDA**

A presente invenção refere-se a um processo de obtenção de fibras de alginato
5 através de gotejamento ou injeção de uma solução aquosa de alginato em
meio alcoólico ou em líquidos polares sob agitação, para a produção de fibras,
bem como as fibras obtidas por esse processo. O presente processo bem com
a fibra obtida poderão ser utilizados nas indústrias farmacêuticas, de produção
de produtos de higiene (fraldas, absorventes), materiais de implantes, cultura
10 de tecidos além da indústria de coberturas e adesivos para as mais diversas
áreas.