

MAPEAMENTO TECNOLÓGICO DE REAÇÕES DO COMPOSTO TIUREAS COM MOLÉCULAS DE AMIDA NA OBTENÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS DE USO COSMÉTICO E TERAPÊUTICO

Odete Gonçalves¹; Paulo Fernando de Almeida¹

¹Universidade Federal da Bahia, UFBA, Salvador, BA, Brasil. (odetegoncalves7@hotmail.com)

Rec.: 03.07.2014. Ace.: 15.11.2015

RESUMO

As reações enzimáticas de proteínas inibidoras vêm se tornando importante fonte de estudos contribuindo para o avanço biotecnológico levando a descobertas de novas estruturas moleculares principalmente as derivadas da amida. A pesquisa biotecnológica aqui proposta utiliza o metabolismo de microrganismos como fungos e bactérias como principal mecanismo biotecnológico associado a sedimento manguezal exudado de petróleo e co-produtos glicerina e residual de mamona. Neste sentido, foi realizado um estudo de prospecção tecnológica no banco de dados Web of Science – Espacenet, por códigos indexados na Classificação Internacional De Patentes (CIP), que mostraram boas perspectivas em relação ao uso de microrganismos para a produção de moléculas de amida envolvendo reações enzimáticas inibidoras de uso na indústria farmacêutica para produção de produtos cosméticos e medicamentos.

Palavras chave: Amida. Compostos Moleculares. Medicamentos.

ABSTRACT

The enzymatic reactions of inhibitory proteins have become an important source of studies contributes to the biotechnological advances leading to new discoveries of molecular structures derived primarily the amide. The biotechnology research proposed here uses the metabolism of microorganisms such as fungi and bacteria as the main biotechnological mechanism associated with mangrove sediment exudate oil and by-products and waste glycerin from castor beans. In this sense, there was a technological prospecting study on Web database of Science - Espacenet, for indexed codes on Patents From International Classification (IPC), which showed good prospects regarding the use of microorganisms for the production of amide molecules involving inhibiting enzymatic reactions for use in the pharmaceutical industry for the production of cosmetics and medicines.

Keywords: Amide. Molecular Compounds. Medicines.

Área tecnológica: Biotecnologia.

INTRODUÇÃO

A utilização de moléculas enzimáticas com atividades biológicas tem aumentado consideravelmente em metodologias analíticas na área de controle dos bioprocessos tornando-os mais eficiente e altamente seletivo (ALFAYA, 2002). As enzimas incorporadas entre as biomoléculas são proteínas caracterizadas na catálise de reações biológicas específicas devido à ligação forte na molécula quanto à polaridade, grupos funcionais e tamanhos da molécula. Ainda segundo o autor as enzimas foram indispensáveis e continuam sendo o elemento biológico mais usado na construção de biossensores medicinais. (DU; ZHOU, 2008; ALFAYA; KUBOTA, 2002).

As enzimas hidrolisam ligações peptídicas, liberando peptídeos, que são degradados a aminoácidos livres pelas peptidases (RODWELL, 2009). Quanto às amidas, compostos orgânicos nitrogenados derivados da amônia, cuja constituição estrutural apresenta caráter polar, com átomos de carbono sendo solúveis em água. As amidas não substituídas por possuírem maiores pontos de ebulição são freqüentemente encontradas em forma sólida cristalizada na temperatura ambiente. Possuem ampla utilização na produção de fertilizantes, polímeros e medicamentos.

Os fungos filamentosos são os mais eficientes na produção de enzimas extracelulares oxidativas, dentre elas proteases, celulasas, ligninasas e outras (EGGEN; MAJCHERCZYK, 1998 apud SANTAELLA et al., 2009). Segundo o autor as matrizes utilizadas para a produção de biodiesel, são num índice de 90% exclusivamente de plantas oleaginosas (DURRET et al., 2008).

Este trabalho tem por objetivo avaliar a quantidade de patentes existentes envolvendo fungos ambientais nas biotecnologias industriais como agentes nas reações de compostos orgânicos protéicos e apontar as novas tecnologias que poderão vir a contribuir com combinações moleculares que estão sendo desenvolvidas com proteínas enzimáticas, inibidoras terapêuticas, para a área de medicamentos e afins.

DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

Foi desenvolvido um trabalho de biorremediação de manguezal exsudado de petróleo em tanques/aquários com sedimento, fungos, água de produção e co-produtos do biodiesel de mamona (glicerina e residual de mamona). A confiabilidade no processo de validação de biorremediação foi reproduzida e quantificada nas proporções com adaptação equivalente ao consórcio microbiano, Patente de Invenção UFBA (BR PI1004444-2. 03/03/2010). Como resultado obteve-se no interior do aquário inicialmente uma forma de emulsão e posteriormente deu-se a formação e produção de biofilme (Patente BR UFBA PI 221109478318. 21/10/2011).

Nas placas de semeadura da biorremediação após 90 dias desenvolveu acima do consórcio microbiano a produção de bioativos em forma cristalizadas de pequenos filetes cristais de halita (Patente BR UFBA PI 221109478199. 21/10/2011). Foram feitas as caracterizações em ambos os produtos. Entre outros, foram analisados em Infravermelho, Fluorescência de Raios-X e Cromatografia tendo como possível resultado reações do aminoácido cisteína na formação de uma amida secundária, com possibilidade de investigação de atividade antimicrobiana o que indica sua aplicação em Biotecnologia.

METODOLOGIA OU ESCOPO

A investigação por prospecção científica tecnológica aqui descrita compreende ser um estudo abrangente no banco de dados da Web of Science, Espacenet pela Classificação Internacional de Patentes (CIP) na combinação dos códigos na qual são classificadas de acordo com seu segmento de aplicação sendo dividida em seções.

Justificando o interesse científico do trabalho utilizou-se a combinação (C07C335 and A61K38) or (A61k8 and C07C51), conforme a tabela 1 abaixo, com sua descrição assim distribuídos:

Tabela 1 - Descrição da combinação dos códigos utilizados

Número	Código	Descrição
1	C07C335	Compostos Thioureas
2	A61K38	Inibidor de Enzima
3	A61K8	Produtos de higiene e cosméticos
4	C07C51	Preparação de ácidos carboxílicos ou os seus sais halogenetos ou anidritos (de ácidos por hidrólise de óleo

Fonte: Autoria própria, 2014.

Os documentos de patente a nível mundial contêm informações que apontam estudos específicos, os quais abrem possibilidades e caminhos para novas pesquisas que estão sendo potencializadas a fim de direcionar o desenvolvimento técnico industrial.

O levantamento foi feito em maio de 2014, utilizando inicialmente como palavras-chave “enzyme” e “amide” indexando alternadamente com os códigos C07 e A61 em combinações, afim de obter maior número de depósitos de patentes. Após as investigações preliminares foi utilizado somente os códigos por CIP com combinações indexadas, visto que, estas abrangiam todas as demais pesquisadas, totalizando 311 patentes. Os documentos de patentes encontrados foram estudados individualmente, a fim de caracterizar o avanço tecnológico dessas patentes considerando o aplicante industrial, o ano de depósito, a evolução anual acumulada o país depositante e a Classificação Internacional de Patentes com as tendências biotecnológicas e suas aplicações, (BARBOSA, 2003).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O resultado dessa pesquisa resultou em um universo de dados composto por diversos registros de documentos de patentes referente a biotecnologia pesquisada. Entretanto, é importante ressaltar que o número encontrado não representa o total de invenções protegidas nesta área, isso ocorre devido ao fato de uma mesma patente possa vir a ser depositada em diferentes países (PCT), com o objetivo de garantir o direito de exclusividade aos seus inventores nos mercados considerados como mais relevantes, uma vez que o direito da patente é territorial, (BARBOSA, 2003).

A Tabela 2 demonstra o número de patentes depositadas na base de dados Classificação Internacional de Patentes - CIP, cujo resultado foi obtido a partir da pesquisa com combinação indexada de códigos em química orgânica para necessidades humanas na área medicinal.

Tabela 2 - Definição do Escopo contendo as palavras-chave e códigos demonstrando os códigos indexados utilizados com o total de 311 patentes

enzyme	amide	(C07C335 and A61K38) or (A61k8 and C07C51)	C07C335	A61K3	A61K8/6	C07C5	EP
				8	4	1	
X				X			10.892
X					X		436

Tabela 2 - Definição do Escopo contendo as palavras-chave e códigos demonstrando os códigos indexados utilizados com o total de 311 patentes

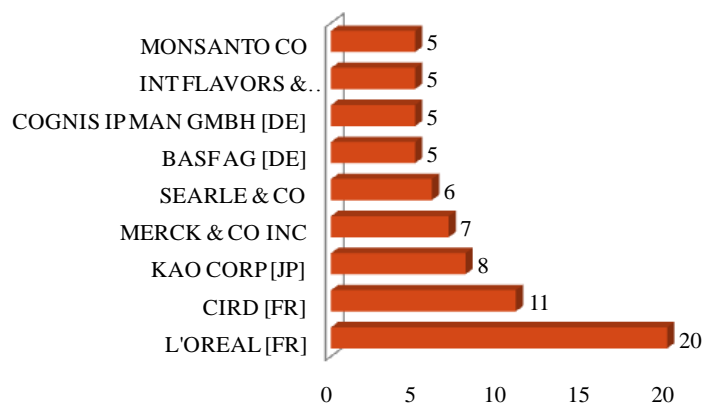
enzyme	amide	(C07C335 and A61K38) or (A61k8 and C07C51)	C07C335	A61K3 8	A61K8/6 4	C07C5 1	EP
X			X				76
X						X	173
	X				X		118
	X			X	X		12
	X		X			X	1
		X					311

Fonte: Autoria própria (2014).

A Figura 1 representa as empresas que detêm novas tecnologias, demonstrando seu potencial, foram as que mais depositaram com resultados entre 5 à 20 patentes em CIP. Dentre elas destacara-se a L'OREAL (FR) com 20 depósitos em que aplica composições de corante oxidativo de fibras de queratina como antioxidante; outro exemplo é a PI US4421739 em que a invenção proporciona compostos de halogénio ou um sal de adição de ácido inorgânicos ou orgânicos que são particularmente valiosas para utilização como ingrediente activo em cremes e loções de sol e semelhantes. A empresa CIRD (FR) com 11 depósitos utiliza oxigénio e enxofre e ou um ácido radical amino, em seguida aparece a KAO CORP (JP) japonesa com 8 patentes que utiliza entre outros uma composição cosmética compreendendo um emulsionante específico, éster de colesterol de ácido gordo em sua formulação.

Ainda no cenário das empresas que mais detêm depósitos de patentes a MERCK & CO INC com 7 em sua formulação utiliza derivados de aminoácidos e os seus sais, inibem a atividade da renina no plasma humano; seguindo com a SEARLE & CO com 6 depósitos, ambas com sede nos Estados Unidos, são acompanhadas pela BASF AG [DE] e pela COGNIS IP MAN GMBH [DE] empresas alemãs obtendo 5 depósitos cada. O mesmo acontece com INT FLAVORS & FRAGRANCES INC envolvendo uso e processos de química orgânica e a MONSANTO CO com estudos em pesquisas dos inibidores de protease retro viral entre outros, ambas dos Estados Unidos obtendo 5 depósitos de patentes. As demais empresas seguem com no máximo de 4 patentes cada.

Figura 1 - Distribuição por empresas detentoras das patentes



Fonte: Autoria própria, 2014.

Acompanhando a sequencia evolutiva dos depositos de patentes a nivel internacional observa-se que se destaca a Figura 2A e 2B com a evoluçao anual de depósitos de patentes relacionados à produçao de processos e produtos a partir de compostos organicos enzimáticos envolvendo microorganismos no período de 1970 a 2013 de acordo com os códigos da CIP.

O que resultou o crescimento acentuado em toda a década de 1980 com destaque o ano de 1987 com 14 patentes, isto porque houve um aumento de formulação cosmética, dentre outros para o tratamento de seborreia como se destaca a PI US4683244. Nos anos seguintes foram contínuos os depósitos com estudos biotecnológicos, porém sem destaques. Somente na década seguinte a partir de 1995 com 10 patentes inicia-se um novo ciclo com estudos de compostos peptídicos hidroxietilamina contendo ureia mostrando-se eficazes como inibidores de proteases retrovirais, e em particular como inibidores de protease de HIV. Ainda priorizando o ano de 1999 com 15 depósitos se tem como exemplo o crescente trabalho de preparaçao em forma de pó, útil para as formulações farmacêuticas ou formulações cosméticas de processo para a estabilizaçao de ácidos gordos poli-insaturados e os seus ésteres de alquilo. depositadas continuando num bom patamar os anos de 2001 com 12, 2003 com 11 e 2004 com 14 depósitos patentários.

Destaca-se ainda nos anos de 2007 e 2009 que obtiveram ambos o registro de 10 patentes cada. Após esse período foi identificado um pequeno numero de depósitos de patentes referentes ao tema até os anos atuais. O que pode ter ocorrido pelo fato do período de ser respeitado o sigilo de patentes, que é de 18 meses após o depósito, para que os documentos sejam de domínio público. Além disso, é sabido que se faz necessário uma aplicaçao tecnológica maior dos estudos academicos realizados a fim de potencializar as criações e inovações emergentes. Para melhor demonstrar a pesquisa feita com códigos C07 e A61, foi feito um gráfico acumulativo dos anos de 1948 à 2013 sendo que foram apresentados alternados de 3 em 3 anos na Figura 2B. Isto contribuiu para uma leitura abrangente da tecnologia que está sendo lançada no mercado industrial indicando suas tendências em linha crescente de depósitos.

Seguindo a investigaçao é ilustrado na Figura 3, que preferencialmente os centros mais desenvolvidos são preferidos para depósito de documentos patentários, visto que a divulgaçao é melhor distribuida com uma grande variedade de recursos disponíveis, contribuindo para conhecimento a nivel mundial o que favorece a melhores negociações. É o caso dos Estados Unidos com pesquisas de compostos organicos e reações proteicas enzimáticas que lidera com 89 depósitos, acompanhado do Japão com 62 depósitos de patentes. Ainda aparece forte em estudos de biotecnologia a Alemanha com 52 depósitos e a França com 39 patentes depositadas.

Com um total menos expressivo temos adiante a Grã-Bretanha com 12 e a Oficina Européia de Patentes com 10 depósitos. Entretanto a Suíça e Luxemburgo, ambas são cotadas com 9 patentes, o mesmo acontece com a Itália e China com 7 depósitos de patentes cada. Assim sendo foi relacionado o número de documentos de patentes depositados por país de origem, que não se apresentarem em sigilo até o momento da pesquisa e destacados os países que obtiveram mais do que 7 depósitos, os outros seguem com quantidades menos expressivas.

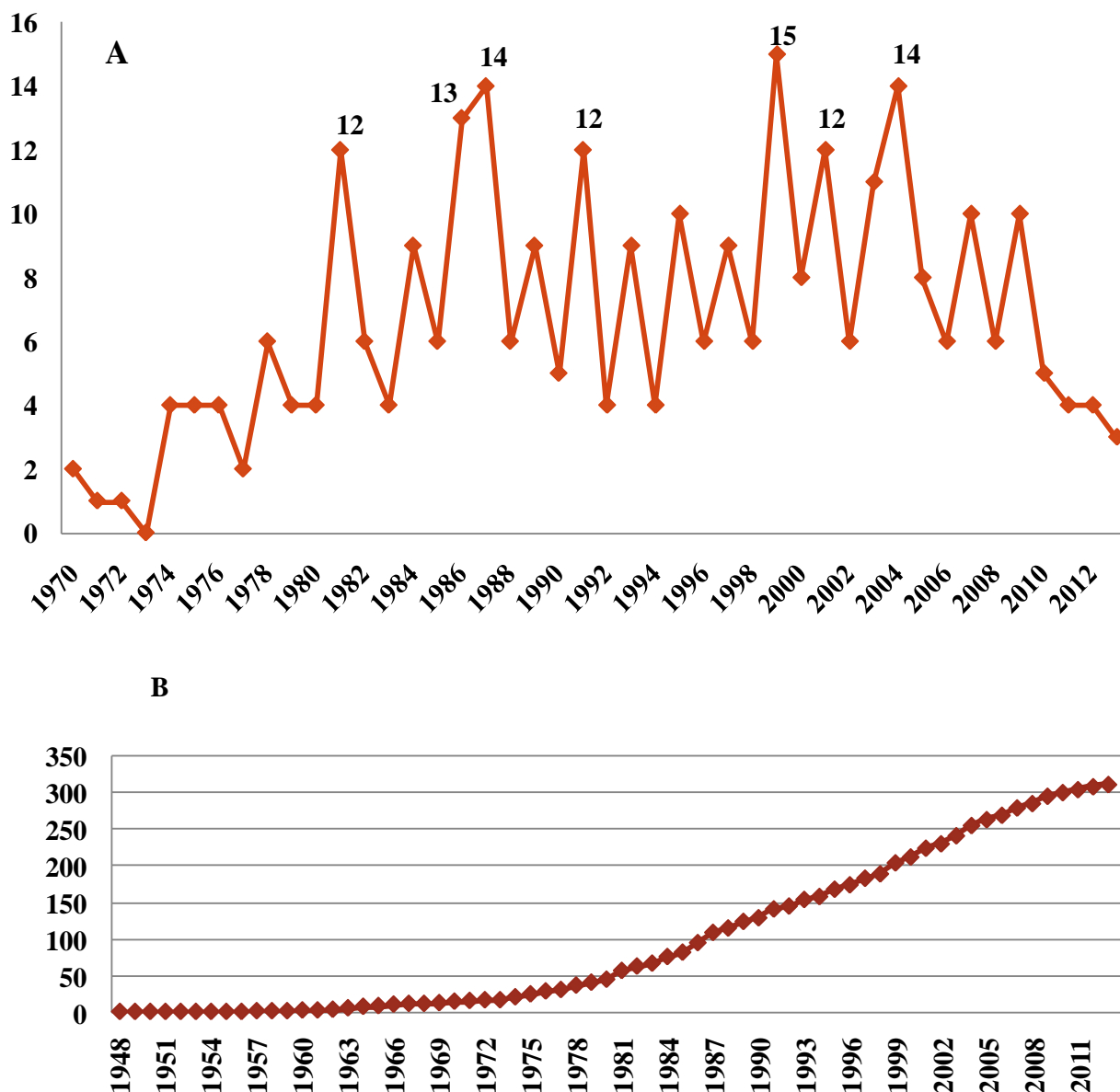
A análise dos documentos de patentes depositados, no que diz respeito ao numero de inventores na Figura 4 destacam-se os três primeiros colocados com predominância na França como LANG GERARD (FR) com 19 depósitos, SHROOT BRAHAM (FR) com 15 e MAIGNAN JEAN (FR) com 14 patentes respectivamente. Em seguida aparece KLAUS OTTO MINCK (DE) da Alemanha com 11, e RESTLE SERGE (FR) com 10 depósitos.

Observa-se que apesar dos Estados Unidos estarem na liderança de patentes depositadas por país, é a França que mantém o maior núcleo de inventores com estudos em Biotecnologia de microorganismos e compostos orgânicos. Assim sendo segue o inventor MALLE GERARD (FR) e TALLEY JOHN JEFFREY (US) cada 8 patentes. Com um total menos expressivo seguem os

inventores GETMAN DANIEL PAUL (US), ABE SHINYA (JP) e INAI YUICHI (JP) todos com a totalidade de 5 patentes cada.

Os demais inventores, apesar de serem em quantidade elevada de estudiosos, não estão sendo citados por apresentaram resultados inferiores a 5 depósitos patentários.

Figura 2 -A Distribuição anual de depósitos de patentes; 2B Evolução anual acumulada em códigos CIP envolvendo biotecnologias

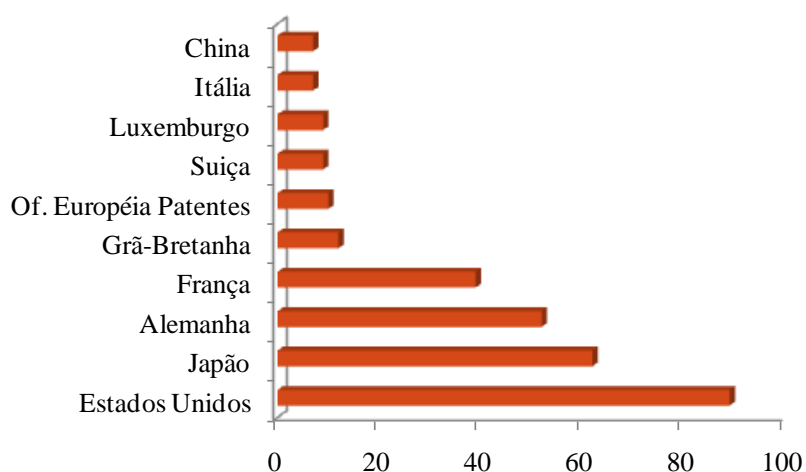


Fonte: Autoria própria, 2014.

Foram investigados na Figura 5 os códigos (CIP) na combinação indexada (C07C335 and A61K38) or (A61k8 and C07C51) na Seção C – “Química Orgânica, compostos tais como os óxidos, sulfetos, ou os seus sais entre outros”. Dentro desta o subtítulo C07 C335 correspondente: “Compostos

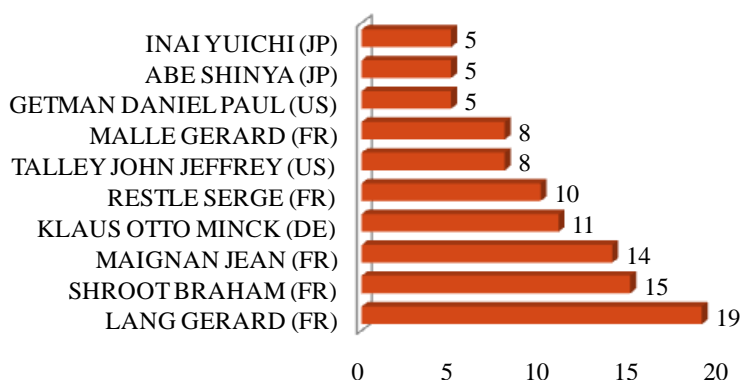
Tioureas, ou seja, que contenham qualquer um dos grupos, os átomos de nitrogênio não fazendo parte de grupos nitro”. Na combinação Seção A - Necessidades Humanas, com as subseções A61 K38 correspondente ao “Inibidor de enzima” acompanhado das subseções A61 K8 indicativos de “Produtos de higiene, cosméticos e similares”. Houve ainda para melhor investigação científica dentro do objetivo deste trabalho a subseção C07 C51 que corresponde à preparação de ácidos carboxílicos ou os seus sais, os halogenetos ou anidridos (de ácidos por hidrólise de óleo).

Figura 3 - Distribuição de patentes depositadas por países que mais detém biotecnologias de compostos proteicos



Fonte: Autoria própria 2014.

Figura 4 - Número de patentes depositadas por inventores utilizando a Biotecnologia de microrganismos

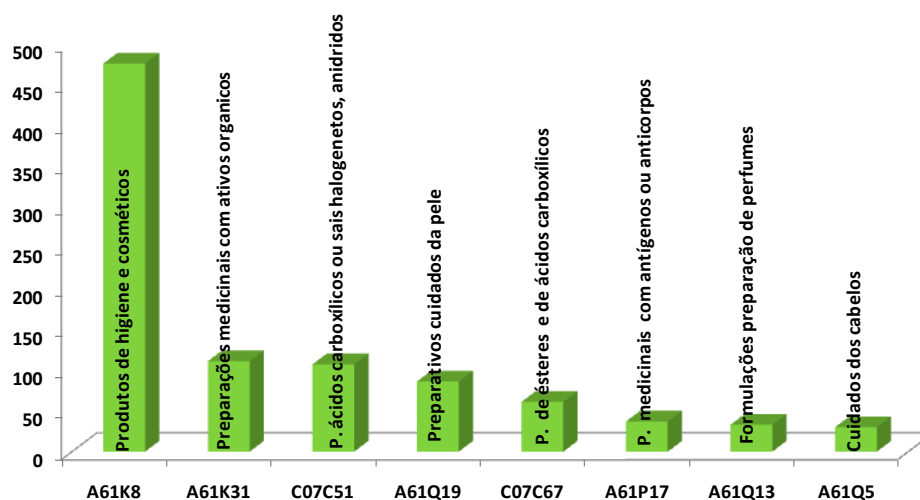


Fonte: Autoria própria, 2014.

Dentro deste contexto, foram encontrados um número significativo de códigos com suas respectivas definições se dividindo em diversos campos relacionados mais específicos. Assim podem ser destacados os códigos das seções que obtiveram 30 patentes citadas sendo que o maior índice foi para o código A61K8 com um total de 476 citações em patentes para higiene e cosméticos. O código A61K31 obteve 111 patentes com “Preparações medicinais contendo ingredientes ativos orgânicos”, sendo este resultado um dos pontos importantes da pesquisa. Em seguida o código

C07C51 com 107 citações para ácidos carboxílicos ou sais e halogenetos; os, A61Q19 =“Uso específico de cosméticos ou preparações similares preparativos cuidados da pele” com 86; ainda o C07C67 =“Preparação de ésteres de ácidos carboxílicos” com 61 depósitos; A61P17 =“Atividade terapêutica específica de compostos químicos ou preparações medicinais com antígenos ou anticorpos com 37 e ainda A61Q13 =“Formulação de perfumes” com 33 e A61Q15 “anti-transpirante ou desodorantes corporais” com 30 depósitos de patentes.

Figura 5 - Distribuição por Código Internacional de Patente dos depósitos envolvendo biotecnologias com reações enzimáticas



Fonte: Autoria própria 2014

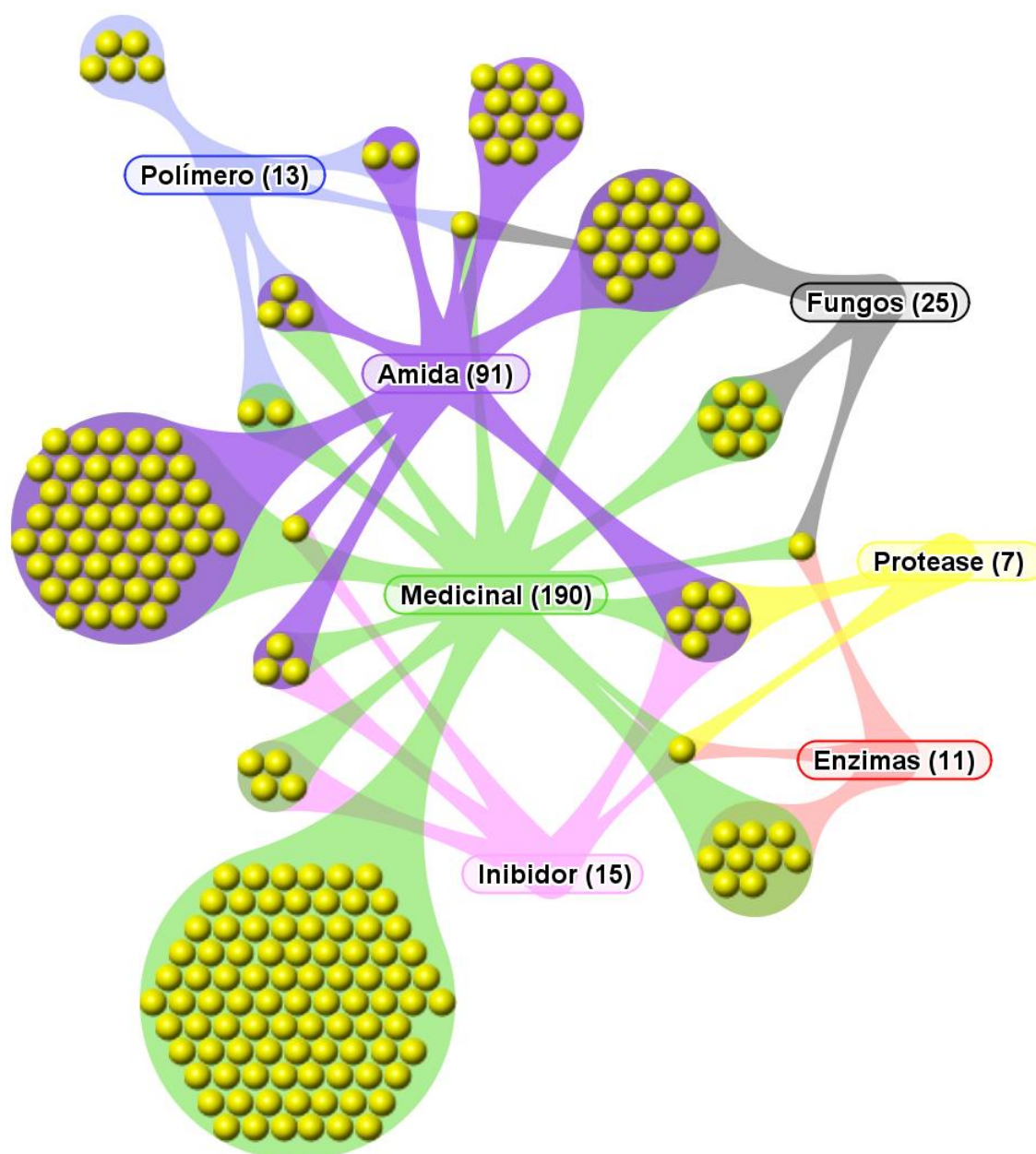
Foi utilizado o software Vantage Point® para tratamento dos dados com o mapeamento do gráfico A DUNA na Figura 6. Obtendo maior número de patentes a palavra-chave medicinal com 190 depósitos atribuídos à aplicação da biotecnologia nesta área como se pode observar no mapa exemplificando com a PI NO20012833, composto fenilo uma ligação, -NH, alquilo, útil no tratamento de doenças associadas com vírus herpes, incluindo o citomegalovírus humano, vírus herpes simplex, vírus Epstein-Barr, vírus varicela-zoster, vírus de herpes-6 e 7-humanos, e vírus do herpes Kaposi. Sendo o mapa auto-explicativo, observa-se que cada ramificação corresponde a um seguimento biotecnológico com suas bolinhas indicando o numero de depósitos de patentes a estes relacionados. Em seguida aparecem as moléculas de amida como um eixo de processos orgânicos abrangentes com 91 patentes distribuídas em suas ramificações, como exemplo a PI CA2815664, utiliza quaternários de amônio, de betaína ou sulfobetaína composições derivados de amins gordas, estes são valiosos para uma ampla variedade de utilizações finais, incluindo produtos de limpeza, de cuidados pessoais, antimicrobianos composições, usos agrícolas, e aplicações de campo de petróleo. Os agentes microbianos fungos contribuem com 25 depósitos acompanhados dos processos inibidores com 15 patentes, logo a seguir a produção de polímeros com 13 depósitos. Estão presentes nestes estudos as invenções que se referem a uma classe de compostos representados por seu sal farmacêuticamente aceitável, suas composições farmacêuticas. Estudos recentes indicam a aplicação de nanopartículas de estrutura orgânica de metal cristalino poroso isoretilar, úteis como marcador de imagem médica, e um medicamento como um agente de contraste, este compreende unidades tridimensionais.

As palavras-chave enzimas obtiveram 11 patentes e as proteases responsáveis pelas quebras das ligações peptídicas foram menos expressivas com 7 depósitos de patentes. Entretanto estudos

mostram as proteases presente em compostos hidroxietilamina eficazes como inibidores de protease retroviral, e em particular como inibidores de protease de HIV.

Estas são as direções para as quais os estudos atuais apontam com os depósitos de patentes mostrando as inovações biotecnológicas que estão ocorrendo a nível internacional. Podem-se observar as tendências de novas tecnologias com os compostos orgânicos e suas combinações moleculares, destacando-se as proteases como inibidores retroviral. Entretanto muitos estudos ainda relatam a totalidade das patentes aqui apresentadas com estudos em química orgânica direcionadas a inovações em cosméticos e toucador, higiene hospitalar e sensores. Este mapeamento será útil para desenvolver estudos de com proteínas enzimáticas, inibidores terapêuticos para a área de medicamentos e afins, ao explorar mais minuciosa e cientificamente a aplicação da sintetização de compostos orgânicos resultantes de consórcios microbianos.

Figura 6 - Mapeamento da interligação de patentes envolvendo biotecnologia e aplicação



Fonte: Autoria própria 2014

COMENTÁRIOS FINAIS

Destaca-se que a partir da década de 70 houve um relativo aumento de estudos com a biotecnologia envolvendo compostos orgânicos resultantes de reações microbiológicas com fungos entre outros microorganismos, ao que se abre um leque de possibilidades para a inovação da indústria bioquímica dos cosméticos, fármacos e medicinal. Como exemplo observa-se a empresa L'OREAL (FR) com 20 depósitos cuja especialização são estudos inovadores de antioxidantes com composições farmacêuticas, processos de compostos aromáticos bicíclicos, com uso em produtos cosméticos e na medicina humana e veterinária. Destaca-se com base nos estudos realizados que a produção de compostos moleculares envolvendo fungos, enzimas e inibidores encontram-se numa fase estacionária, porém num patamar elevado o que assegura que são muito bem aplicadas as pesquisas científicas desta área sendo a mesma patente depositada em diferentes países (PCT). Assim sendo converge para os Estados Unidos passando a ser este um polo de distribuição de novas tecnologias os quais direcionam os picos emergentes que se fazem presentes. Este reporta os estudos e patentes referentes ao tema o que lhe proporciona ser o principal país com mais depósitos de patentes. Com estes resultados torna-se de muito valor comercial e científico estudos e pesquisas que possam desenvolver novos compostos proteicos visando a produção de antimicrobianos, fármacos e afins; visto que as muitas vezes as indústrias utilizam mais para a área de cosméticos e tocador por ser de fácil retorno econômico e comercial.

PERSPECTIVAS

Como perspectiva dá a possibilidade de que os estudos poderão ser avançados em interações de novos mecanismos de atividade inibidora protéica com moléculas de amida proveniente de resíduos e microorganismos ambientais.

REFERÊNCIAS

ALFAYA, A. A. S.; KUBOTA, L. T. A. Utilização de materiais pelo processo de sol-gel na construção de biossensores. **Química Nova**, v. 25, n. 5, p. 835-841, 2008.

BARBOSA, D. B. **Propriedade Intelectual – A Aplicação do Acordo TRIPs**. Rio de Janeiro: Lumen Juris, 2003.

DU, P.; ZHOU, B.; CAI, C. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 614, p. 149–156; 2008.

DURRET, F.; FORMAN, W.; GERBAL, D.; JONES, C.; VIKHLININ, A. Disponível em: <<http://inspirehep.net/record/699521?ln=pt>>. Acesso em: 10 mai. 2014.

EGGEN, T.; MAJCHERCZYK, A. Removal of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) in contaminated soil by white rot fungus *Pleurotus ostreatus*. **International Biodeterioration & Biodegradation**, v. 41, p. 111-117, 1998.

RODWELL, V. W. Catabolism of Proteins & Amino Acid Nitrogen. **Biomedical Importance**, Japão, n. 28, 2009.

SANTAELLA, S. T.; SILVA JÚNIOR, F. C. G.; GADELHA, D. A. C.; COSTA, K. O.; AGUIAR, R.; ARTHAUD, I. D. B.; LEITÃO, R. C. Treatment of petroleum refinery effluents in reactors with *Aspergillus niger*. **Revista Engenharia Sanitária**, v. 14, p. 139-148, 2009.

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA; GONÇALVES, O. ; QUINTELLA, C. M.; TRIUI, J. A. Processo para Obtenção de Biossensores e Biossensores. BR221109478199, 21/10/2011.

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA; QUINTELLA, C. M.; GONÇALVES, O. - Processo Microbiológico para Captura de Voláteis e Produção de Biopolímero Protéico. BR PI 011110000706. 21/10/2011.

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA; QUINTELLA, C. M.; GONÇALVES, O. Processo de obtenção de produto biodegradável para aplicação na remediação de solos, águas e ambientes impactados e método de funcionamento. BR PI 1004444-2. 03/03/2010.