

ESTUDO PROSPECTIVO RELATIVO A DEPÓSITOS DE PATENTES RELACIONADAS ÀS ENZIMAS PEPTIDASES

Ismara Santos Rocha¹; Paulo Túlio de Souza Silveira¹; Andrea Lobo Miranda¹; Sérgio Eduardo Soares¹

¹Universidade Federal da Bahia - UFBA, Faculdade de Farmácia, Salvador, BA, Brasil. (ismararocha@hotmail.com)

Rec.: 06.07.2014. Ace.: 12.03.2015

RESUMO

As enzimas atuam acelerando as reações bioquímicas, dentre elas podem-se destacar as peptidases, peptídeo hidrolases ou proteases que clivam ligações peptídicas nas proteínas e fragmentos de proteínas. O objetivo deste trabalho foi realizar um estudo prospectivo para mapear as pesquisas desenvolvidas sobre as enzimas peptidases cujos resultados foram patenteados, verificando a frequência de depósitos nos países que detêm essa tecnologia. A consulta foi realizada na base Espacenet®, utilizando como estratégia de busca o uso das palavras-chaves para determinar os códigos internacionais de classificação de patentes correspondentes. As patentes começaram a ser depositadas em 1960 e o maior número de depósitos ocorreu em 1994, sendo o código da Classificação Internacional de Patentes mais constante encontrado nessa prospecção foi A23J3/34. Os Estados Unidos apresentou-se como o maior depositante e verificou-se que 78,2% dos depositantes realizaram apenas um depósito com esse tema.

Palavras Chave: Hidrolases. Patentes. Prospecção Tecnológica.

ABSTRACT

Enzymes act accelerating biochemical reactions, among them we can highlight the peptidases, hydrolases peptide or proteases that cleave peptide bonds in proteins and protein fragments. The aim of this study was a prospective study to map the developed research on enzymes peptidases whose results were patented by checking the frequency of deposits in countries that have this technology. The consultation was held in Espacenet® basis, using as search strategy the use of keywords to determine the international codes corresponding patent classification. The patents began to be deposited in 1960, the largest number of deposits occurred in 1994, and the code from the International Classification of Patents more constant was found that prospecting A23J3 / 34. The United States presented itself as the largest depositor and it was found that 78.2 % of depositors held only a deposit with that theme.

Keywords: Hydrolases. Patents. Technological Forecasting

Área tecnológica: Ciências de Alimentos; Tecnologia de Alimentos.

INTRODUÇÃO

As enzimas têm como principal função a ação catalítica, ou seja, aceleram as reações bioquímicas, com extrema importância para o controle de processos (TORTORA et al., 2005). Estas estão presentes na natureza, no nosso organismo, no ambiente e em todos os seres vivos, desempenhando um papel fundamental na conversão da luz ou da energia das ligações químicas em ATP na transformação de nutrientes contendo carbono e metabolitos utilizáveis pelas células, na replicação e expressão da informação genética e na detecção e transdução de sinais químicos externos à célula (DEUTCH, 2007).

O pH, a temperatura, a concentração de substrato e a presença de inibidores são os principais alteradores da ação enzimática (FATIBELLO-FILHO e VIEIRA, 2002). A atividade biológica da enzima se dá no sítio ativo, local que permite a interação de alguns resíduos de aminoácidos da cadeia proteica.

As enzimas apresentam três propriedades essenciais: a atividade, que é a capacidade da enzima de agir de forma a reduzir a energia necessária para transformar um substrato em produto, aumentando a velocidade da reação; a especificidade, sendo esta a afinidade da enzima por grupos específicos em um determinado substrato; e a estabilidade, que é a dependência de uma enzima por sua estrutura nativa, que é mantida por meio de pontes de hidrogênio, ligações de sulfeto, forças de *Van der Waals*, interações apolares e iônicas (BAILEY; OLIS, 1986; BLANCH e CLARK, 1997; GALVÃO, 2004).

Entre as enzimas podemos destacar as peptidases, peptídeo hidrolases ou proteases, que são enzimas hidrolíticas e clivam ligações peptídicas nas proteínas e fragmentos de proteínas. Elas têm presença universal entre os seres vivos e respondem por cerca de 2% do total de proteínas presentes em todos os organismos, em vias metabólicas e de vias de sinalização celular. Adicionalmente, muitos micro-organismos secretam peptidases para o meio externo com a finalidade de degradar proteínas cujos produtos de hidrólise são fontes de carbono e nitrogênio para o seu crescimento (BARRETT, 1994; BARRETT et al., 2001). O grau de especificidade das peptidases está relacionado aos aminoácidos envolvidos na ligação peptídica a ser hidrolisada e os adjacentes a eles (KOBBLITZ, 2008).

A maioria das proteases são específicas, ou seja, não hidrolisam moléculas de proteína em qualquer ligação peptídica, mas apenas em ligações entre aminoácidos específicos. Se tais ligações existirem abundantemente na proteína, pode-se esperar uma considerável hidrólise proteica. Por outro lado, existem proteases que não são específicas quanto à composição dos aminoácidos que elas hidrolisam e podem, portanto, hidrolisar a proteína em vários fragmentos menores (VIEIRA, 2013).

As peptidases são classificadas de acordo com o ponto de clivagem proteolítica. Quando degradam os terminais de uma cadeia polipeptídica são denominadas exopeptidases, e, quando catalisam a clivagem de ligações peptídicas internas, são denominadas endopeptidases ou proteinases. As exopeptidases podem ainda ser subdivididas em carboxi ou aminopeptidases, quando hidrolisam ligações peptídicas no terminal carboxi ou amino da cadeia de aminoácidos do substrato, respectivamente (MacDONALD, 1994; ROOSE e VAN NOORDEN, 1995).

O objetivo deste trabalho foi realizar um estudo prospectivo para mapear as pesquisas desenvolvidas sobre as enzimas peptidases, cujos resultados foram patenteados, verificando a frequência de depósitos nos países que detêm essa tecnologia.

METODOLOGIA

Para a realização da pesquisa no banco de dados de patentes utilizaram-se os termos: protease, peptidases e enzima. Consultou-se a base de dados de patentes do *European Patent Office* (EPO),

conhecida como base *Espacenet*®. Utilizou-se como estratégia de busca o uso das palavras-chaves para determinar os códigos internacionais de classificação de patentes correspondentes. Assim, foi inicialmente identificado como o código de classificação que melhor representava o grupo de patentes de interesse, o código C12Y304/00, que corresponde a “Hidrolases que atuam sobre ligações peptídicas, ou seja, peptidases”. Na busca de patentes a partir deste código C12Y304/00, foram encontradas 466 patentes depositadas e dentre estas realizou-se o *download* de 89 patentes para posterior análise. Isso ocorre porque uma mesma patente pode ser depositada em diferentes países (famílias de patentes), 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 (MACHADO et al., 2012).

A pesquisa prospectiva foi realizada em maio de 2014. Os arquivos dos documentos de patentes foram compactados e exportados para o aplicativo *CSV – Comma separated values* (Valores separados por vírgulas) e posteriormente exportados para o *software Microsoft Office Excel 2007*, no qual foi possível analisar os dados tabelados.

Os resultados encontrados foram apresentados na forma de gráficos para discussão das possibilidades tecnológicas apresentadas pela pesquisa.

A análise dos dados considerou os seguintes indicadores: códigos de classificação internacional, o ano de depósito, os inventores, as empresas com maior número de depósitos realizados e o país de origem da patente.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como dito na descrição da metodologia, a partir da estratégia de busca com palavras-chaves, foi inicialmente identificado como o código de classificação internacional de patentes que melhor representava o grupo de patentes de interesse C12Y304/00. Porém além deste, inicialmente foram analisados mais seis códigos. A Tabela 1 mostra a classificação internacional de patentes de cada código utilizado na busca.

Tabela 1 - Descrição dos Códigos Internacionais de Patentes utilizados.

Códigos	Classificação
C12Y304/00	Hidrolases que atuam sobre ligações peptídicas, ou seja, peptidases
C12Y304/21104	Ligação de lectina, serina e protease-2
C12Y304/21105	Protease
C12Y304/21112	Protease sítio 1
C12Y304/21014	Protease serina microbiológica
C12Y304/21083	Oligopeptidase B, tripsina, protease
C12N9/00	Enzimas; proenzimas; As composições deste (preparações contendo enzimas para a limpeza de dentes A61K8/66, A61Q11/00; preparações medicinais que contêm enzimas ou pró-enzimas A61K38/43; enzima contendo composições detergentes C11D; {enzimas com estrutura de ácido nucleico, por exemplo, ribozimas, C12N15/113}); Processos para preparar, ativar, inibir, separar ou purificar enzimas (preparação de malte C12C1/00)

Fonte: CPC, 2014.

A Tabela 2 mostra os códigos de classificação internacional de patentes utilizados individualmente ou de dois a dois, na busca de documentos de depósitos de patentes, e o total encontrado de documentos de patentes depositadas cuja classificação internacional corresponde aos códigos pesquisados.

Tabela 2 - Total de patentes depositadas para os Códigos da Classificação Internacional pesquisados.

C12Y304/00	C12Y304/ 21104	C12Y304/ 21105	C12Y304/ 21112	C12Y304/ 21014	C12Y304/ 21083	C12N9/00	Total
X							100000
	X						466
		X					3
			X				1
				X			3
					X		128
						X	0
X	X						0
X		X					0
X			X				0
X				X			4
X					X		0
X						X	1
	X	X					0
	X		X				0
	X			X			0
	X				X		0
	X					X	0
		X	X				0
		X		X			0
		X			X		0
		X				X	0
			X	X			0
			X		X		0
			X			X	0
				X	X		0
				X		X	0

Fonte: Autoria própria, 2014.

Com base na Tabela 2, pode-se verificar que há um grande número de depósitos de patentes com código de classificação internacional C12N9/00, que se refere a enzimas e proenzimas. Dado o caráter genérico deste código, ele não é capaz de direcionar a pesquisa para a área de interesse: peptidases. Assim, a pesquisa prosseguiu analisando os documentos de patentes relacionados ao código de classificação internacional C12Y304/00.

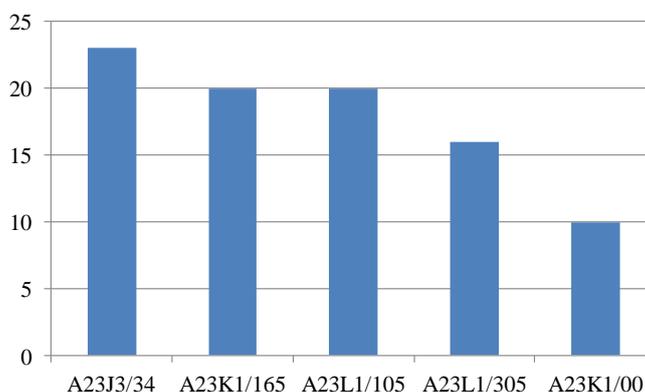
Ao realizar a pesquisa com os códigos da classificação internacional de patentes na tentativa de buscar um maior número de documentos depositados, foram identificados 89 patentes na área de interesse desta pesquisa: peptidases. Após a análise das patentes encontradas, foi possível observar que grande parte destas foram classificadas também na Seção A (Necessidades Humanas), embora a maioria dos depósitos de patentes sobre enzimas se encontra na Seção C (Química e Metalurgia). A Figura 1 mostra o número de patentes relacionadas às enzimas peptidases resultantes desta pesquisa por códigos e suas respectivas definições.

No código A23J encontram-se patentes relacionadas com formulações de proteínas para gêneros alimentícios, o que pode explicar a ocorrência dos depósitos de patentes na Seção A, visto que as enzimas são proteínas e, dessa forma, as patentes também se encontrarão nessa classificação. Encontraram-se 23 patentes depositadas (3,65%) no código A23J3/34, e em 24% dos códigos analisados existe apenas uma patente depositada.

Em relação aos inventores, a maioria (84,4%) destes consta em apenas um depósito de patente. Na Figura 2, podem ser observados os doze inventores que mais se destacaram nos documentos de depósito de patentes aqui analisados. Dentre estes doze, três constam como inventores em três depósitos de patentes e nove são citados como inventores em dois documentos de depósitos de patentes.

Alguns destes inventores participam da invenção em parceria, como pode ser observado no caso de Jenkins e Wild, cujo direito de propriedade da patente foi apresentado pela empresa depositante RHONE POULENC INC (denominada hoje como Safoni, uma empresa farmacêutica multinacional com sede na França). Os inventores Krause, Maeder, Roick e Schirner também constam juntos de duas dois pedidos de depósitos de patentes apresentados pela empresa depositante CERESAN GMBH MARKRANSTAEDT, assim como Heilscher e Lorber por meio do depositante HEILSCHER KARL PROF DR SC que é um inventor independente; e Beck, Wagner e Leuenberger, pela empresa DSM IP ASSETS BV. Estas empresas também podem ser visualizados na Figura 3, pois as mesmas se encontram entre aquelas que mais tiveram patentes depositadas.

Figura 1 - Distribuição das patentes relacionadas às enzimas peptidases por códigos da classificação internacional na Seção A (Necessidades Humanas)

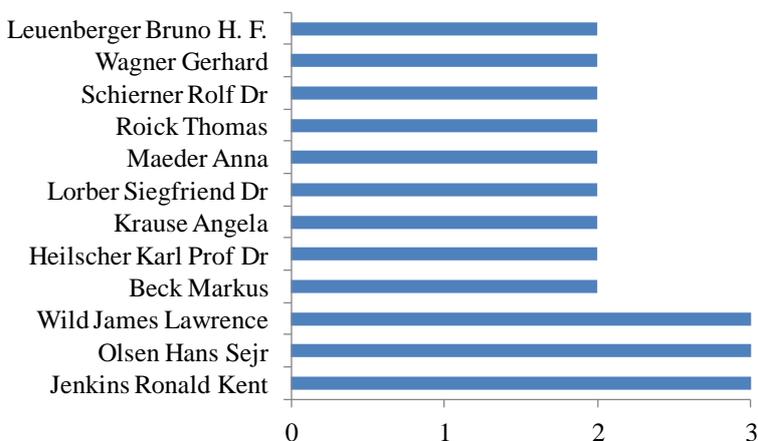


Fonte: Autoria própria, 2014.

Legenda:

A23J3/34: Trabalho com proteínas para os gêneros alimentícios usando enzimas. A23K1/165: Alimentos para animais (detoxificação ou remoção de gosto amargo de sementes, por exemplo, sementes de trevoço para forragem) com esteróides, hormônios ou enzimas. A23L1/105: Os alimentos ou produtos alimentares, sua preparação ou tratamento da fermentação de cereais farináceos ou material cereal; A adição de enzimas ou microrganismos. A23L1/305: Os alimentos ou produtos alimentares, sua preparação ou tratamento com aminoácidos, peptídeos ou proteínas. A23K1/00: Alimentos para animais (detoxificação ou remoção de gosto amargo de sementes, por exemplo, sementes de trevoço para forragem).

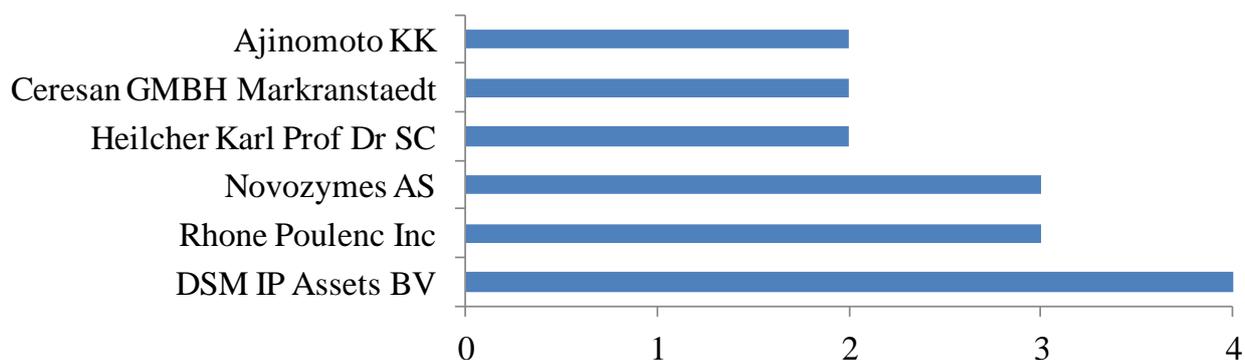
Figura 2 - Inventores com maiores números de patentes relacionadas às enzimas peptidases depositadas



Fonte: Autoria própria, 2014.

Quanto aos depositantes, verificou-se que 78,2% dos depositantes realizaram apenas um depósito com esse tema. Dentre os mais expressivos, a empresa DSM IP ASSETS BV se destaca com 4 patentes depositadas para proteção de tecnologias relacionadas com enzimas. A RHONE POULENC INC, dos Estados Unidos, possui 3 patentes depositadas, assim como a empresa NOVOZYMES AS que é uma empresa dinamarquesa.

Figura 3 - Depositantes com maior número de patentes depositadas relacionadas às enzimas peptidases



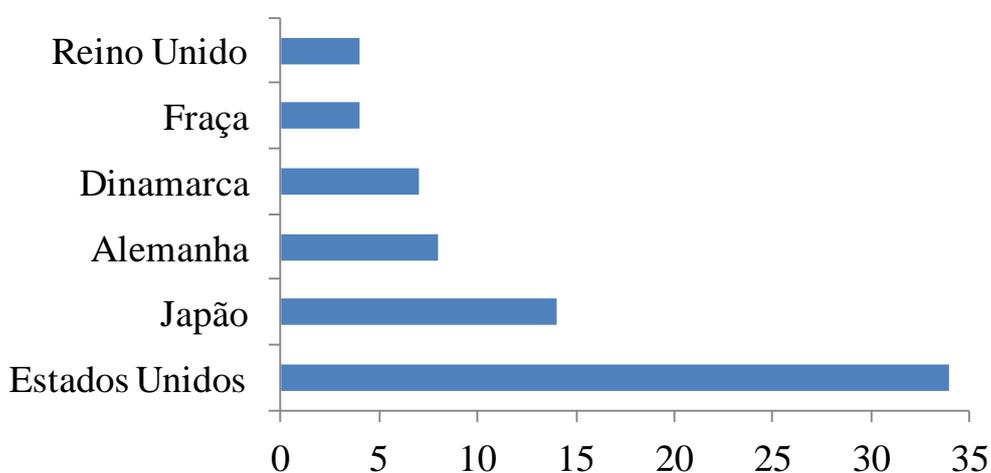
Fonte: Autoria própria, 2014.

A pesquisa sobre os países nos quais foram originadas as tecnologias patenteadas foi realizada através da identificação do país de origem do depositante. Por meio desta, verificou-se que os Estados Unidos é responsável pelo maior número de depósitos de patentes.

A Figura 4 relaciona o número de patentes depositadas por país de origem que não estavam em sigilo até o momento da pesquisa.

O Japão é o país que se encontra em 2º lugar, com 15,9% de patentes depositadas. O Brasil não apresentou depósito de patente com esse tema.

Figura 4 - Número de Patentes relacionadas às enzimas peptidases depositadas por País



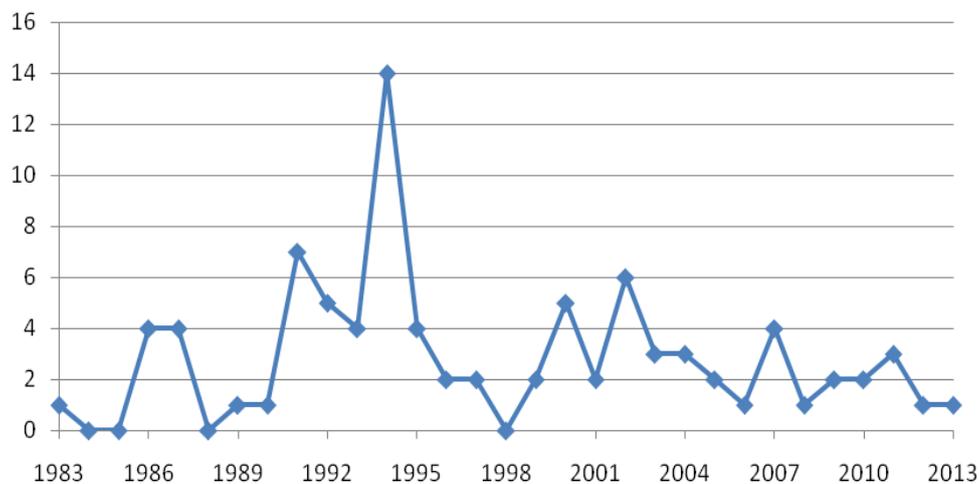
Fonte: Autoria própria, 2014.

O primeiro depósito de patente sobre peptidase ocorreu em 1936, por Alfred Klotz no Escritório de Patentes dos Estados Unidos, e a invenção foi intitulada Produção de papaína e método semelhante de preparação. A segunda patente na área só foi depositada 47 anos depois, e foi sobre a produção de substância com sabor de queijo e método de produção da mesma, também depositada nos Estados Unidos.

Na Figura 5 é possível observar uma ocorrência maior no número de depósitos de patentes no ano de 1994, apresentando 14 patentes depositadas. Segundo Mayor (1992) algumas novidades seriam previsíveis diante da reação do consumidor ao setor alimentício, onde entre 1990-1995 seriam comercializados novos alimentos para necessidades nutricionais específicas, corantes e ingredientes alimentícios e a partir de 1995 poderiam ser comercializados outros produtos, como bactérias alimentares modificadas geneticamente para dar aroma e qualidade e enzimas alimentares modificadas, dessa forma estudos ocorreram acerca do tema.

Nos anos subsequentes houve redução até o ano de 2013, no qual foi encontrado apenas um pedido de depósito, porém no último ano da análise prospectiva sempre há uma redução do número de pedidos de direitos de propriedade intelectual, devido ao período de sigilo de 18 meses dos documentos de patentes antes de se tornarem públicas.

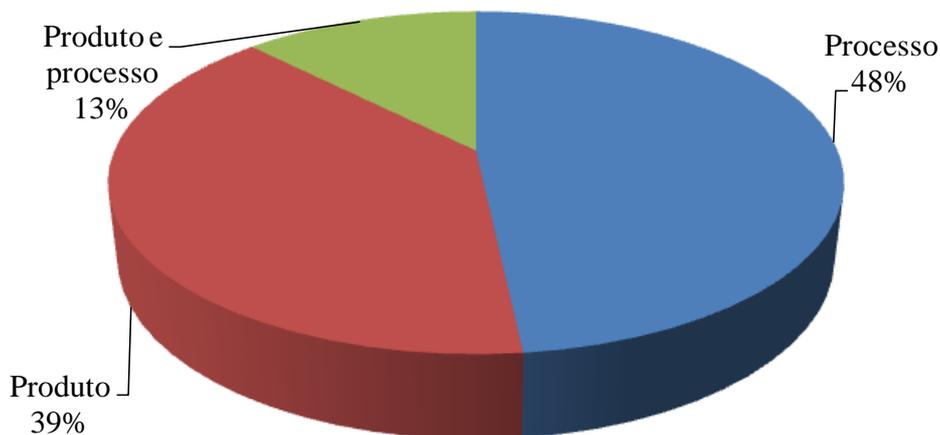
Figura 5 - Evolução anual de depósitos de patentes sobre enzimas peptidases entre 1983 e 2013



Fonte: Autoria própria, 2014.

Na Figura 6 pode ser observada a quantidade de patentes sobre enzimas relacionadas com processo, produto ou ambos. De acordo com o visualizado na Figura 6 existe uma maior ocorrência no depósito de patentes de processo (48,3%).

Figura 6 - Distribuição dos tipos de patentes depositadas sobre enzimas peptidases



Fonte: Autoria própria, 2014.

CONCLUSÃO

Neste estudo foi possível obter o mapeamento de pesquisas desenvolvidas com enzimas peptidases cujos resultados foram patenteados. De acordo com a prospecção tecnológica realizada, pôde-se verificar que a maior quantidade de patentes depositadas receberam classificação internacional de

patentes relativa ao código A23J3/34, que engloba patentes sobre trabalho com proteínas para os gêneros alimentícios usando enzimas.

Houve uma quantidade considerável de depósitos de patentes no ano de 1994, sendo os Estados Unidos o país que se destaca como aquele com maior número de patentes, e o Brasil, por sua vez, não apresentou patente depositada na área pesquisada.

A empresa DSM IP ASSETS BV foi a que se destacou. Em relação aos inventores, notou-se que os que mais se destacaram depositaram patentes pela mesma empresa.

PERSPECTIVAS

Apesar do decréscimo do número de depósitos de patentes envolvam o uso de enzimas em alimentos, pesquisas desenvolvidas e patenteadas com enzimas peptidases apresentam potencial exploratório devido a sua importância em vias metabólicas, sendo interessante na área de alimentos. Sendo assim existe a necessidade de investimentos no Brasil, de forma a avançar no estudo e consequentemente avançar tecnologicamente no conhecimento e utilização dessa enzima.

REFERÊNCIAS

BAILEY, J. E. e OLLIS, D. F. **Biochemical Engineering Fundamentals**. Second edition. New York, 1986.

BARRETT, A. J. Classification of Peptidases. In: Meth. Enzymol. Academic Press, Inc., California, Ed. 244. p. 1-15, 1994.

BARRETT, A. J.; RAWLINGS, N. D.; O'BRIEN, E. A. The MEROPS database as a peptidase information system. **J. Struct Biol**, Ed. 134. p. 95-102, 2001.

BLANCH, H. W.; CLARK, D. D. S. **Biochemical Engineering**. Estados Unidos. New York: Marcel Dekker. 1997.

DEUTCH, C. Degradative Enzymes from the Pharmacy or Health Food Store: Interesting Examples for Introductory Biology Laboratories. **American Biology Teacher**, v. 69, n. 6, p. 64-70. 2007.

FATIBELLO-FILHO, O.; VIEIRA, I. C. Uso analítico de tecidos e de extratos brutos vegetais como fonte enzimática. **Química Nova**, v. 25, n. 3, p.455-464, 2002.

GALVÃO, C. M. A. **Hidrólise controlada de proteínas do soro láctico usando tripsina e quimotripsina imobilizadas em diferentes suportes**. 191f. 2004. Tese (Doutorado em Engenharia Química). São Carlos, SP. 2004.

KOBILITZ, M. G. B. **Bioquímica de Alimentos: Teoria e Aplicações Práticas**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

MacDONALD, M. L.; WEISS, P. J.; DELOACH, L. J.; CORNER, S. W. Primary cutaneous mucormycosis with a *Mucor* species: is iron overload a factor. **Cutis**. Ed. 54. p. 275-278. 1994.

MACHADO, B. A. S.; REIS, J. H. O.; FIGUEIREDO, T. V. B.; DRUZIAN, J. I. Mapeamento tecnológico da goma xantana sob o enfoque em pedidos de patentes depositados no mundo entre 1970 a 2009. **Gestão, Inovação e Tecnologias**, v. 2, n. 2, p. 154-165, 2012.

MAYOR, F. **As biotecnologias no início dos anos noventa: êxitos, perspectivas e desafios.** Estudos avançados. v. 6, n. 16, 1992.

ROOSE J. P.; VAN NOORDEN C. J. F. Synthetic protease inhibitors: promising compounds to arrest pathologic processes. **J. Lab. Clin. Med.** Ed. 125, p. 433-441, 1995.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Metabolismo microbiano.** In: Microbiologia. 8ª ed. Editora Artmed. cap. 5, p. 111-121. Porto Alegre, 2005.

VIEIRA, H. S. F. **Caracterização de enzimas proteolíticas produzidas por bactérias de origem marinha.** 54f. 2013. Dissertação (Mestrado em Engenharia Alimentar) - Universidade de Lisboa. 2013.