



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS**  
**DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA E BIOLOGIA MOLECULAR**  
**BACHARELADO EM BIOTECNOLOGIA**

**GABRIELLE FERNANDES ALBUQUERQUE**

**LEVANTAMENTO DE PATENTES SOBRE AS APLICAÇÕES DE PROTEASES  
VEGETAIS NA HIDRÓLISE DO GLÚTEN**

**FORTALEZA - CEARÁ**

**2022**

GABRIELLE FERNANDES ALBUQUERQUE

LEVANTAMENTO DE PATENTES SOBRE AS APLICAÇÕES DE PROTEASES  
VEGETAIS NA HIDRÓLISE DO GLÚTEN

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Bacharelado em Biotecnologia, do Centro de Ciências da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharela em Biotecnologia.

Orientador: Prof. Dr. Hermógenes David de Oliveira

FORTALEZA - CEARÁ

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca Universitária  
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

- A311 Albuquerque, Gabrielle Fernandes.  
Levantamento de patentes sobre as aplicações de proteases vegetais na hidrólise do glúten / Gabrielle Fernandes Albuquerque. – 2022.  
75 f. : il. color.
- Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências, Curso de Biotecnologia, Fortaleza, 2022.  
Orientação: Prof. Dr. Hermógenes David de Oliveira.
1. Indústria de alimentos. 2. Prospecção tecnológica. 3. Propriedade intelectual. 4. Intolerância. 5. Doença celíaca. I. Título.

CDD 661

---

GABRIELLE FERNANDES ALBUQUERQUE

LEVANTAMENTO DE PATENTES SOBRE AS APLICAÇÕES DE PROTEASES  
VEGETAIS NA HIDRÓLISE DO GLÚTEN

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Bacharelado em Biotecnologia, do Centro de Ciências da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharela em Biotecnologia.

Aprovada em: 08/07/2022.

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Hermógenes David Oliveira (Orientador)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dra. Márjory Lima Holanda Araújo  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. André Luis Coelho da Silva  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Aos meus pais, Ronize e André.

Às minhas avós e irmãzinha.

## AGRADECIMENTOS

À toda minha família, que eu tanto amo e é a melhor base que eu poderia ter. Principalmente, aos meus pais, Ronize e André, por serem meu pilar de existência, sem vocês eu não teria chegado tão longe. Agradeço imensamente por todo o amor, educação e disciplina, além de todos os encorajamentos, conversas e suporte nas minhas decisões.

À minhas avós, Cleomar e Dorinha, que sempre me mostraram que mulheres são seres independentes, poderosos e cativantes. À minha irmã, Louise, pela parceria de uma vida inteira e por dividir tudo comigo, até aquele último “Fini” do pacote.

Ao Prof. Dr. Hermógenes David Oliveira, por ser um exemplo de professor que instiga o conhecimento em todas as disciplinas que leciona. Agradeço enormemente por acreditar tanto em mim. Foram anos de muito aprendizado com o senhor e nada desse trabalho seria possível sem o seu suporte, orientação, paciência e confiança.

Aos membros da banca examinadora, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Márjory Lima Holanda Araújo e Prof. Dr. André Luis Coelho da Silva por aceitarem prontamente ao convite e pelas valiosas colaborações e sugestões para o enriquecimento desse trabalho. Em especial, à Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Márjory Lima Holanda Araújo, por sempre ser acessível, me ouvindo e me aconselhando sempre que precisei em todos esses anos de graduação.

Aos meus queridos Quarentine Englishers, Caio, Lívia, Ítalo, Madu e Finger, por todas as conversas e descontrações durante e depois da pandemia. Sem vocês eu não teria passado por essa loucura que foram os últimos anos de graduação nem entendido com tanta sobriedade e humor os possíveis rumos que ela pode tomar.

Ao meu amor, Luan, pela atenção e cuidado comigo, principalmente nos momentos em que eu estava mais nervosa perto da defesa. Um Ifood, um episódio de série, um carinho, tudo que você fez por mim me ajudou muito.

Aos meus otakinhos favoritos, Pedro e Nati, que, entre rolês aleatórios no Benfica e conversas de Whatsapp sobre piano, romances e intercâmbio, sempre estavam me mantendo de pé e mostrando que eu podia superar todas as adversidades que se pusessem na minha frente.

Às minhas amigas e amigos de escola, que nos últimos 12 anos não arredaram o pé do meu lado mesmo estando do outro lado do Atlântico ou bem ali no Pici. Todos os memes de gatinho e conversas me deram a serotonina que eu precisava nos dias difíceis.

À 8ª turma do Bacharelado em Biotecnologia da UFC, que aguentou firmemente a todos esses anos de graduação e que me deu forças para suportar todas as adversidades do curso e da rotina universitária. Em especial, aos meus colegas da graduação, Laís, PV, Fábio, Amanda, Arthur, Igor, Otávio, por tantos almoços, fofocas e alegrias que sempre levarei comigo.

Aos integrantes do Laboratório de Química Medicinal, Cristiane, Adriane, Adson, Vilmara, Andréa e Rodolpho, pelo exemplo de como um cientista desenrolado, capacitado e perspicaz tem que ser e pelas conversas e descontrações diárias. Especialmente, à Amanda que mesmo tão longe me ajudou nessa empreitada e me forneceu tanto conhecimento e sugestões para esse trabalho acontecer.

À toda equipe do Biotecnologia nas Empresas, pelo inovador trabalho que vem sendo desenvolvido com incríveis resultados e por me mostrar que a biotecnologia tem espaço importante na indústria cearense e brasileira. Agradeço especialmente, ao Symon que me acolheu e orientou tão bem dentro do projeto.

A todos os meus professores, pela vastidão de conhecimentos que me possibilitaram adquirir, me ajudando a desenvolver habilidades que eu nem sabia possuir.

À Esp. Ana Carolina Matos e ao Prof. Dr. Márcio Viana Ramos pelas reflexões, críticas e sugestões recebidas.

Ao querido Gilmar, por todos os anos de dedicação à Biotecnologia UFC, pela sua constante disponibilidade para esclarecer infinitas dúvidas e por ajudar nos processos burocráticos.

A todos aqueles que me permitiram chegar até aqui com um sorriso no rosto e melhoraram meu dia mesmo que fosse em 1%. Meu muito obrigada.

## **AGRADECIMENTOS INSTITUCIONAIS**

À UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ pela promoção de um ambiente agradável, pelos constantes eventos científicos e culturais promovidos e, sobretudo, pelo ensino de qualidade.

À COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR (CAPES) pela concessão e manutenção da bolsa de iniciação científica.

Ao CONSELHO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO (CNPq) e à FUNDAÇÃO CEARENSE DE APOIO AO DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO (FUNCAP) pelo custeio de bolsas de pesquisa e projetos desenvolvidos no Laboratório de Química Medicinal.



“Palavras são, na minha nada humilde opinião, nossa inesgotável fonte de magia. Capazes de formar grandes sofrimentos e também de remediá-los.”

J.K Rowling, 2007.

## RESUMO

O glúten é definido como resultado da interação de proteínas de armazenamento dos grãos, como o trigo, à qual algumas pessoas são sensíveis, o que torna a hidrólise enzimática uma alternativa interessante e eficiente para atender essa população. Por ser de crescente importância econômica, clínica e alimentícia, o objetivo deste trabalho foi realizar um levantamento de patentes sobre a aplicação de proteases e proteases vegetais na hidrólise do glúten na indústria de alimentos, por meio da análise de patentes nas bases de dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) e Espacenet nos últimos 14 anos. Foram realizadas buscas gerais (proteases e proteases vegetais) e buscas específicas (proteases e proteases vegetais aplicadas na hidrólise do glúten) com o uso de palavras-chaves, datas, caracteres de truncagem (#; \*), operadores Booleanos e de comparação (*any*; *all*) e filtros da Classificação Internacional de Patentes (A23; C12) para refinamento da pesquisa. A busca geral de patentes no tema proteases permitiu encontrar 1420 depósitos no Espacenet, dos quais 500 foram analisados, e 205 depósitos no INPI, com os principais depositantes sendo empresas e os principais locais de proteção sendo países, como China e Estados Unidos, e instituições de proteção, como Organização Mundial de Propriedade Intelectual (OMPI) e Organização Europeia de Patentes (OEP). Um número substancialmente menor foi obtido no tema proteases vegetais (36 documentos na base Espacenet e 14 no INPI). Nas buscas específicas houve pouquíssimos pedidos de patentes em proteases (22) e nenhum em proteases vegetais na hidrólise do glúten. A maioria dos documentos focava na proteção dos métodos de preparo e uso de alimentos *gluten-free*, evidenciando a necessidade de expansão do setor PD&I na hidrólise do glúten e o aumento da interação da Tripla Hélice para criação e proteção de invenções mais seguras e inovativas. Portanto, apesar de poucos pedidos de patentes na hidrólise do glúten, este é um mercado e área de estudo em expansão com grande potencial para investimento na criação de tecnologias enzimáticas eficientes e seguras para pessoas sensíveis à proteína.

**Palavras-chave:** indústria de alimentos; prospecção tecnológica; propriedade intelectual; intolerância; doença celíaca.

## ABSTRACT

Gluten is defined as a result of the interaction of storage proteins in grains, such as wheat, to which some people are sensitive, which makes enzymatic hydrolysis an interesting and efficient alternative to serve this population. As it is of increasing economic, clinical and food importance, the objective of this work was to carry out a patent survey on the application of proteases and plant proteases in the hydrolysis of gluten in the food industry, through the analysis of patents in the databases of the Instituto of Industrial Property (INPI) and Espacenet in the last 14 years. General searches (vegetable proteases and proteases) and specific searches (vegetable proteases and proteases applied in gluten hydrolysis) were performed using keywords, dates, truncation characters (#; \*), Boolean operators and comparison (any; all) and filters of the International Patent Classification (A23; C12) to refine the search. The general search for patents on the topic of proteases found 1420 deposits in Espacenet, of which 500 were analyzed, and 205 deposits in the INPI, with the main depositors being companies and the main places of protection being countries, such as China and the United States, and institutions protection, such as the World Intellectual Property Organization (WIPO) and the European Patent Organization (EPO). A substantially smaller number was obtained on the topic of plant proteases (36 documents in the Espacenet database and 14 in the INPI). In specific searches, there were very few patent applications on proteases (22) and none on plant proteases in gluten hydrolysis. Most of the documents focused on the protection of preparation methods and use of gluten-free foods, highlighting the need for expansion of the RD&I sector in gluten hydrolysis and the increase of the Triple Helix interaction for the creation and protection of more safe and innovative inventions. Therefore, despite few patent applications in gluten hydrolysis, this is an expanding market and area of study with great potential for investment in the creation of efficient and safe enzyme technologies for protein-sensitive people.

**Keywords:** food industry; technological prospecting; intellectual property; intolerance; celiac disease.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	- Classificação geral das peptidases e seu modo de ação.....	21
Figura 2	- Fases da prospecção tecnológica de patentes.....	33
Figura 3	- Esquematização da busca geral por patentes em proteases e por proteases vegetais no Espacenet e no INPI.....	37
Figura 4	- Esquematização das buscas específicas por patentes em proteases e por proteases vegetais na hidrólise do glúten no Espacenet e no INPI.....	38
Figura 5	- Locais e principais depositantes dos 500 pedidos de patentes entre 2016 e 2021 recuperados com a busca geral por proteases no Espacenet.....	41
Figura 6	- Locais e principais depositantes dos 36 pedidos de patentes entre 2007 e 2021 recuperados com a busca geral por proteases vegetais no Espacenet.....	46
Figura 7	- Locais e principais depositantes dos 205 pedidos de patentes entre 2007 e 2021 recuperados com a busca geral por proteases no INPI.....	48
Figura 8	- Locais e principais depositantes dos 14 pedidos de patentes entre 2007 e 2021 recuperados com a busca geral por proteases no INPI.....	52
Figura 9	- Principais códigos da Classificação Internacional de Patentes dos pedidos de patente em proteases e proteases vegetais recuperados na busca geral no Espacenet e INPI.....	53
Figura 10	- Recorte de página ECONODATA na aba de Empresas de Moagem De Trigo E Fabricação De Derivados no estado do Ceará.....	60

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	- Classes de enzimas estabelecidas pelo Comitê de Nomenclatura da União Internacional de Bioquímica e Biologia Molecular (CN- UIBBM) .....	16
Tabela 2	- Aplicações de enzimas de importância na indústria de alimentos.....	18
Tabela 3	- Descrição dos códigos da Classificação Internacional de Patentes mais frequentes dos documentos em proteases e proteases vegetais na busca geral no Espacenet e no INPI.....	54
Tabela 4	- Resultados das buscas por pedidos de patentes de proteases e proteases vegetais aplicadas na hidrólise do glúten nas plataformas <i>Espacenet</i> e INPI antes e depois da exclusão de documentos não relacionados ao escopo da pesquisa.....	56

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>CARACTERIZAÇÃO DO PROBLEMA E JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>16</b>
<b>1.1</b>	<b>Enzimas em biotecnologia.....</b>	<b>16</b>
<b>1.2</b>	<b>Proteases.....</b>	<b>20</b>
<i>1.2.1</i>	<i>Hidrólise enzimática do glúten.....</i>	<i>22</i>
<b>1.3</b>	<b>Bancos de dados e prospecção tecnológica de patentes.....</b>	<b>28</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>34</b>
<b>2.1</b>	<b>Objetivo Geral.....</b>	<b>34</b>
<b>2.2</b>	<b>Objetivos Específicos.....</b>	<b>34</b>
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>35</b>
<b>3.1</b>	<b>Buscas Gerais: proteases e proteases .....</b>	<b>36</b>
<b>3.2</b>	<b>Buscas Específicas: proteases e proteases vegetais na hidrólise do glúten.....</b>	<b>37</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>42</b>
<b>4.1</b>	<b>Buscas Gerais: proteases e proteases .....</b>	<b>40</b>
<i>4.1.1</i>	<i>Na busca de patentes disponíveis na base do Espacenet.....</i>	<i>40</i>
<i>4.1.2</i>	<i>Na busca de patentes disponíveis na base do INPI.....</i>	<i>48</i>
<i>4.1.3</i>	<i>Códigos da Classificação Internacional de Patentes das Buscas Gerais.....</i>	<i>52</i>
<b>4.2</b>	<b>Buscas Específicas: proteases e proteases vegetais na hidrólise do glúten.....</b>	<b>55</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>62</b>
<b>6</b>	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>63</b>

**APÊNDICE A – DESCRIÇÃO DA BUSCA POR PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS NA PLATAFORMA SCOPUS DA EDITORA ELSEVIER E SEUS RESULTADOS.**

**APÊNDICE B – INFORMAÇÕES DISPONÍVEIS NOS PEDIDOS DE PATENTES E PROTEASES E PROTEASES VEGETAIS NA HIDRÓLISE DO GLÚTEN NAS BUSCAS ESPECÍFICAS**

## 1. CARACTERIZAÇÃO DO PROBLEMA E JUSTIFICATIVA

### 1.1 Enzimas em biotecnologia

Enzimas são moléculas capazes de aumentar a velocidade de reações biológicas, ou seja, apresentam atividade catalítica que as tornam compatíveis com as necessidades celulares (PLANAS-IGLESIAS *et al.*, 2021). Além das enzimas de natureza proteica, as quais são maioria dentre as enzimas conhecidas, um pequeno grupo de moléculas de RNA, chamado de ribozimas, também apresenta atividade catalítica. Em linhas gerais, as enzimas são biomoléculas com altas especificidade e eficiência catalítica para seu substrato (DE LA FUENTE *et al.*, 2021) e geralmente atuam em condições brandas de temperatura e pH.

De acordo com o tipo de reação catalisada, as enzimas são nomeadas e subdivididas em sete classes pelo Comitê de Nomenclatura da União Internacional de Bioquímica e Biologia Molecular (CN-UIBBM). Criado em 1956, o comitê surgiu como uma autoridade orientadora em um período cujo número de enzimas recém-descobertas aumentava rapidamente. Não obstante, pouco tempo atrás, em 2018, uma nova classe se somou às outras seis, a classe das translocases (E.C 7) (IUBMB, 2022; MCDONALD; BOYCE; TIPTON, 2009).

Uma enzima pode pertencer a mais de uma classe, caso possua a capacidade de catalisar duas ou mais reações (CORNISH-BOWDEN, 2014). De acordo com o tipo de reação catalisada, o Número E.C, ou *Enzyme Commission Number*, é atribuído, sendo uma classificação numérica de quatro componentes dada pelo Comitê de Nomenclatura. Assim, uma enzima é classificada de acordo com classe, subclasse e sub-subclasse e um componente final, que é um número de série dentro dessa sub-subclasse (MCDONALD; BOYCE; TIPTON, 2009). Na tabela 1 estão listados as classes enzimáticas e os tipos de reações catalisadas por elas.

Com o crescente interesse em explorar novas enzimas e suas funções, diversos bancos de dados estão disponíveis *online* tanto para consulta quanto para publicação de enzimas recém-descobertas. Alguns se destacam pela praticidade, confiabilidade e atualização das informações, por exemplo, BRENDA, ExPASy, GO e KEGG que incorporam os dados da lista definitiva de enzimas UIBBM em seus conjuntos de dados. Essa lista está presente no banco de dados de livre acesso ExplorEnz cuja curadoria manual e revisão por pares é feita pelo Comitê de Nomenclatura da UIBBM (MCDONALD; BOYCE; TIPTON, 2009).

As enzimas atuam sob condições brandas de pH, temperatura e pressão com uma alta taxa de renovação, além de serem naturais e seguras, características que as tornam desejáveis para processos industriais e vêm tornando a biocatálise uma tecnologia poderosa, em constante

evolução, que está substituindo rapidamente a catálise química. Além disso, suas condições reacionais brandas com faixas de temperatura entre 25 e 60° C e de pH entre 5 e 8 geram menor desgaste físico no maquinário industrial e menor impacto ambiental quando comparadas às condições de catálise química (BILAL; IQBAL, 2020; FASIM; MORE; MORE, 2021).

Tabela 1 – Classes de enzimas estabelecidas pelo Comitê de Nomenclatura da União Internacional de Bioquímica e Biologia Molecular (CN-UIBBM).

CLASSE ENZIMÁTICA	TIPO DE REAÇÃO CATALISADA
E.C 1: Oxidorredutases	Catalisam reações redox e podem ser categorizadas em oxirredutase e redutase.
E.C 2: Transferases	Transferem um grupo de átomos de uma molécula à outra ou de uma posição numa molécula a outra posição na mesma molécula.
E.C 3: Hidrolases	Catalisam reações de hidrólise, em que grupos funcionais são transferidos para a água.
E.C 4: Liases	Clivagem de C–C, C–O, C–N ou outras ligações por eliminação, rompimento de ligações duplas ou anéis, ou adição de grupos a ligações duplas.
E.C 5: Isomerases	Transferem/reorganizam grupos dentro de uma mesma molécula, produzindo formas isoméricas.
E.C 6: Ligases	Promovem a formação de ligações covalentes entre moléculas por reação de condensação acoplada ao consumo de ATP.
E.C 7: Translocases	Catalisam o movimento de íons ou moléculas através de membranas ou sua separação dentro de membranas.

Fonte: Adaptado de FARIAS (2016) e IUBMB (2022).

Número E.C, ou *Enzyme Commission Number*, diz respeito à classificação numérica dada pela UIBBM de acordo com o tipo de reação catalisada pela enzima. A lista definitiva de todas as enzimas está presente no banco de dados de livre acesso ExplorEnz cuja curadoria manual e revisão por pares é feita pelo Comitê de Nomenclatura da UIBBM.

As enzimas são elementos centrais das vias biossintéticas e são empregadas na síntese de diversos produtos e intermediários celulares; estão presentes em todos os seres vivos e integram relevante papel nos mais variados processos fisiológicos (KATSIMPOURAS; STEPHANOPOULOS, 2021). Nas últimas décadas, uma miríade de funções tem sido atribuída às enzimas, como o controle de processos metabólicos, a conversão da luz ou da energia das ligações químicas em ATP, a transformação de nutrientes contendo carbono e nitrogênio em metabólitos utilizáveis pelas células, a replicação, processamento e expressão do material genético, a biossinalização celular (DEUTCH, 2007) e a mobilização de proteínas de



armazenamento durante a germinação de sementes (GUEVARA; DALEO, 2018).

Além disso, as enzimas têm grande destaque na biotecnologia, que se caracteriza por ser uma área transversal, ou seja, com capacidade de impacto em várias atividades econômicas, e se divide em áreas como saúde humana e animal, agricultura, energia, meio ambiente e indústria. O mercado de enzimas biotecnológicas está dividido em dois grupos: enzimas industriais (enzimas técnicas, para a indústria de energia e de alimentos, bebidas e rações) e enzimas especiais (enzimas terapêuticas, para diagnóstico, para química quiral e para pesquisa). A principal diferença entre os dois é o grau de pureza das preparações enzimáticas, o que por consequência interfere no seu preço final, tornando as enzimas especiais com valor de mercado superior às industriais, visto que têm aplicações biotecnológicas mais finas (BON, E.; CORVO *et al.*, 2008).

Dentre algumas aplicações de catalisadores biológicos na área de saúde humana estão o diagnóstico, a caracterização e o tratamento de doenças ou condições. Por exemplo, em doenças genéticas hereditárias, em que pode haver deficiência, ausência ou atividade excessiva de uma ou mais enzimas do indivíduo; em kits de testagem enzimáticos e moleculares (NELSON; COX, 2017); em estudos patofisiológicos, como do SARS-CoV-2 e seu receptor de entrada celular, a enzima conversora de angiotensina-2 (ALVES *et al.*, 2022); e em tratamentos de doenças, por meio de terapia enzimática, utilizando, por exemplo, colagenases para tratar glaucoma e fibroses ou ingerindo enzimas para amenizar sintomas relacionados à intolerância ao leite e ao glúten, respectivamente lactases e glutenases (DE LA FUENTE *et al.*, 2021).

Quanto ao uso de biocatalisadores na biotecnologia agropecuária, há o caso da introdução de xilanases, amilases, fitases, glucanases e proteases na ração animal para redução de antinutrientes e aumento da eficiência da digestão do gado (BILAL; IQBAL, 2020). Na agricultura, o uso da atividade enzimática como bioindicador da qualidade do solo vem se destacando nos últimos anos, com a utilização de enzimas mais sensíveis ao manejo de solos agrícolas e que estão relacionadas com os ciclos biogeoquímicos, como celulases,  $\beta$ -glicosidases, ureases, fosfatases e arilsulfatases (REIS JUNIOR; MENDES, 2009).

As enzimas também podem ter aplicações na biotecnologia ambiental, uma vez que essa área da ciência engloba diversas tecnologias que utilizam micro-organismos vivos ou suas partes com a finalidade de resolver problemas ambientais. Alguns exemplos são: biorremediar solos ou corpos d'água contaminados, agregar valor à efluentes industriais e atuar na síntese e funcionalização de biopolímeros, como bioplásticos (KATSIMPOURAS; STEPHANOPOULOS, 2021; PELLIS *et al.*, 2021).

As enzimas desempenham um papel chave em diversos processos industriais desde o

século XIX, indo desde a fabricação e processamento de alimentos e bebidas, passando pelas indústrias de laticínios, têxteis, celulose e couro, até a produção de *bulk-*, *specialty-* e *fine-chemicals*, biocombustíveis, detergentes, ração animal, produtos de consumo e farmacêuticos (PRASAD; ROY, 2018). Algumas das enzimas do setor alimentício estão destacadas na tabela 2.

Tabela 2 – Aplicações de enzimas de importância na indústria de alimentos.

SETOR DE ALIMENTOS	ENZIMAS	APLICAÇÕES
Bebidas alcoólicas	Amilase, glucanase, urease, protease, aminoacilase, pectinase, amiloglicosidase.	Degradação do amido em açúcar mais simples, remoção de ureia, degradação de proteína complexa para fermentação, melhor rendimento.
Sucos	Celulase, pectinase, arabinase, amilase.	Clarificação de suco de frutas, remoção da turbidez.
Leite	Renina, lipase, quimosina, lactase.	Hidrólise de proteínas, coagulação e maturação na produção de queijos, hidrólise da lactose.
Processamento do amido	Amilase, glicoamilase, glicose isomerase.	Conversão de amido em glicose, produção de xarope de com alta concentração de frutose.
Ração animal	Xilanase, fitase, protease.	Melhoria da oferta e da digestibilidade de nutrientes e proteínas
Panificação e confeitaria	$\alpha$ e $\beta$ -amilases, pululanase, invertase, fosfolipase.	Crescimento da massa, aumento do tempo de prateleira, produção de xaropes de amido e sacarose, emulsificação <i>in situ</i> para condicionamento da massa.
Processamento de alimentos	Tripsina, amilase, protease, papaína.	Degradação de proteínas complexas, pré-digestão de alimento infantil e amaciamento de carne.

Fonte: Adaptado de PRASAD; ROY, (2018) e PATEL; SINGHANIA; PANDEY (2016).

As enzimas podem ser obtidas tanto de procariotos quanto de eucariotos. Aproximadamente 60% das enzimas industriais são produzidas a partir de fungos, 24% de bactérias, 4% de leveduras e os 10% restantes de fontes animais e vegetais (FASIM; MORE; MORE, 2021). Enzimas de origem microbiana são as mais produzidas em contraste com animais ou plantas, devido a altos rendimentos, atividade, reprodutibilidade, viabilidade econômica, crescimento exponencial, uso de meios baratos, fácil otimização e melhoria da cepa (FASIM; MORE; MORE, 2021). A produção em larga escala dessas enzimas microbianas ocorre por meio de duas técnicas de fermentação em biorreator, o cultivo submerso e o cultivo

em estágio sólido. O cultivo submerso é a abordagem mais usada e se caracteriza pelo crescimento de micro-organismos em substratos líquidos, como o caldo, um meio nutritivo com alta disponibilidade de oxigênio. Já o cultivo em estágio sólido se desenvolve em substratos sólidos, tais como resíduos agroindustriais cujo teor de umidade é diminuto. Apesar de menos utilizada, esta técnica tem tido destaque nos últimos anos pelo fato de ter maior simplicidade, custo-benefício e sustentabilidade (FASIM; MORE; MORE, 2021).

Mesmo sendo uma das fontes menos utilizadas, enzimas de origem vegetal têm grande importância biotecnológica. Esses biocatalisadores podem ser extraídos e isolados de qualquer parte da planta, como sementes, folhas, frutos, flores, hastes, raízes e látex. Em especial, a utilização de extratos de frutos na indústria de alimentos apresenta vantagens, como o baixo custo e a fácil reprodutibilidade na obtenção de extratos (FARIAS, 2016).

Diversas aplicações biotecnológicas têm sido atribuídas às enzimas de plantas: bromelaína, ficina e papaína, uma vez que são amplamente utilizadas na indústria alimentícia para diversas aplicações, como amaciamento de carnes, fabricação de cerveja, coagulação do leite e auxílio da digestão (RAVEENDRAN *et al.*, 2018);  $\alpha$ -amilases e  $\beta$ -amilases atuam na maltagem de cereais designados para produção de cerveja, na liquefação do amido e no melhoramento de massas na panificação; extratos vegetais das espécies *Morinda citrifolia* L., *Cynara cardunculus* e *Calotropis procera* e a enzima comercial cucumisina do pepino também podem agir como coagulantes do leite para produção de queijo e/ou acelerar sua maturação (DE FARIAS *et al.*, 2020; GUEVARA; DALEO, 2018; SILVA *et al.*, 2020); e a peroxidase de rábano tem aplicação nos ensaios de ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*), como relatado por WANG *et al.* (2019).

Por meio de técnicas de metagenômica e mineração de genomas, é possível ainda explorar uma rica biodiversidade de enzimas de micro-organismos não-cultiváveis, por exemplo, dos extremófilos que vivem em condições extremas de pressão, força iônica, temperatura e/ou pH (FASIM; MORE; MORE, 2021; TAVANO *et al.*, 2018) ou ainda de microbiomas de hospedeiros eucarióticos, como animais e plantas (FISCH *et al.*, 2009). Porém, ainda que haja a possibilidade de otimização do bioprocessamento produtivo e da descoberta de enzimas por novas técnicas e fontes, geralmente, essas biomoléculas naturais precisam ser melhoradas pela engenharia de proteínas para adaptar ou melhorar sua função em ambientes não nativos (PLANAS-IGLESIAS *et al.*, 2021). Dessa forma, os conhecimentos relacionados à otimização de bioprocessos e à engenharia de proteínas são essenciais para produção e aplicação de enzimas em operações industriais, sejam elas de origem eucariótica sejam elas de origem

procariótica.

A importância econômica das enzimas pode ser observada por meio do tamanho do mercado global dessas biomoléculas que deve crescer de US\$ 6,4 bilhões em 2021 para US\$ 8,7 bilhões em 2026 (BCC RESEARCH, 2021). Dentre essas enzimas industriais, as hidrolases se destacam por ocuparem cerca de 75% do mercado total de enzimas, tais como proteases, lipases e amilases (SUTAY KOCABAŞ; LYNE; USTUNOL, 2022). Tratando-se especificamente de proteases, tema deste trabalho, o mercado global atingiu US\$ 1,7 bilhões de dólares em 2018 e é esperado que cresça para US\$ 2,6 bilhões até o final de 2025 (INDUSTRY RESEARCH, 2019).

## 1.2 Proteases

Também conhecidas como enzimas proteolíticas, proteinases ou simplesmente peptidases, as proteases são enzimas que pertencem ao grupo das hidrolases, tendo como função a clivagem de ligações peptídicas, e possuem um amplo espectro de aplicações na biotecnologia. O sistema de classificação da UIBBM afirma que a classificação das proteases se dá pela numeração EC 3.4. Um exemplo é a bromelaína, também conhecida como bromelina, presente nos frutos de *Ananas comosus*, cujo número E.C. 3.4.22.33 refere-se a uma hidrolase (dígito 3), pertencente à subclasse das peptidases (dígito 4), cuja clivagem é dependente de cisteína e se dá no interior de cadeias peptídicas (dígito 22) (IUBMB, 2022).

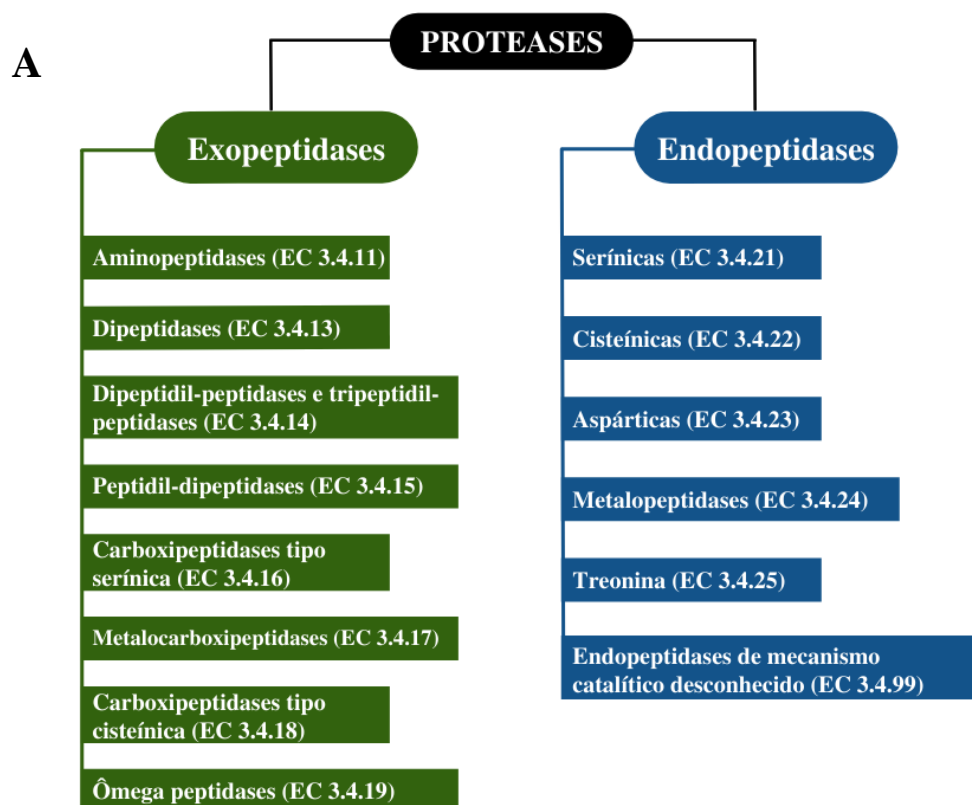
Devido ao crescente interesse comercial e científico nessas moléculas, foi criado o banco de dados MEROPS, para reunir informações sobre peptidases e seus substratos e inibidores e que possui uma extensa bibliografia com curadoria manual. A base de dados divide as peptidases em clãs e famílias, em que uma família contém sequências primárias altamente relacionadas entre si e um clã contém estruturas terciárias relacionadas entre si (RAWLINGS *et al.*, 2018). Em sua versão 12.4, de abril de 2022, o MEROPS contava com 1.142.788 sequências de peptidases, divididas em 281 famílias e 66 clãs (MEROPS DATABASE, 2022)

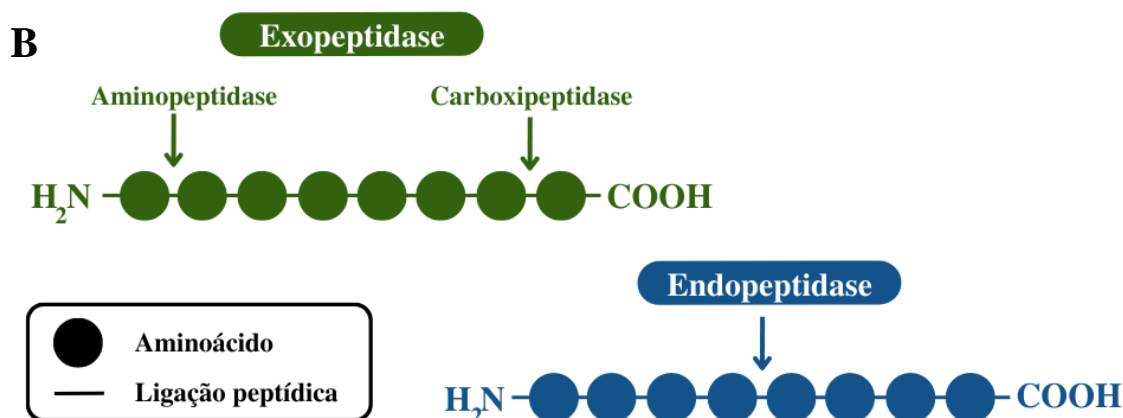
Proteases podem ser classificadas de acordo com sua região de clivagem em exopeptidases (E.C 3.4.11- 3.4.19) e endopeptidases (E.C 3.4.21-3.4.25, 3.4.99). Esses dois últimos termos constituem uma divisão simples dessas enzimas, em que exopeptidases clivam ligações nas regiões carboxi ou aminoterminal, enquanto que endopeptidases realizam clivagens no interior da cadeia polipeptídica (figura 1) (GURUMALLESH *et al.*, 2019). Outra classificação pode ser feita de acordo com o pH em que apresentam maior atividade catalítica: ácidas, com maior atividade na faixa de pH 2,0 – 6,0; neutras de 6,0 – 8,0; e alcalinas de 8,0 –

13,0 RAO *et al.*; VERMELHO *et al.*, (1998, 2008 *apud* FARIAS, 2016).

Enzimas proteolíticas são moléculas ubíquas, ocorrem tanto intra quanto extracelularmente e podem ser obtidas de diversas fontes, como de plantas, animais e micro-organismos (FARIAS, 2016; GURUMALLESH *et al.*, 2019). São capazes de alterar o tamanho e a hidrofobicidade de moléculas pela exposição de grupos polares em proteínas, podendo também melhorar a qualidade sensorial, reduzir a presença de compostos alergênicos e promover a produção de peptídeos bioativos (TAVANO *et al.*, 2018). Além disso, têm ganhado atenção de pesquisadores devido não somente a sua atividade proteolítica em uma ampla variedade de proteínas, mas também ao seu desempenho catalítico e à resistência a variações de temperatura e pH (FEIJOO-SIOTA; VILLA, 2011).

Figura 1 – Classificação geral das peptidases e seu modo de ação.





Fonte: Adaptado de ENZYME DATABASE (2022) e SUTAY KOCABAŞ; LYNE; USTUNOL (2022).

A) Classificação geral das peptidases de acordo com o Comitê de Nomenclatura da União Internacional de Bioquímica e Biologia Molecular (CN-UIBBM). B) Modo de ação das exopeptidases e endopeptidases.

Em virtude de elevados rendimentos, alta especificidade, fácil tratamento, controle e segurança do processo, manutenção da propriedade nutricional e sustentabilidade, a aplicação de enzimas ou processos baseados em enzimas ganhou recentemente um interesse mais amplo na indústria de biotecnologia de alimentos (BILAL; IQBAL, 2020). Em particular, proteases estão entre as hidrolases mais utilizadas no mercado mundial de enzimas industriais, atrás apenas das carboidrases, o que é um reflexo da importância tecnológica dessas moléculas nos mais diversos setores da indústria alimentícia (SUTAY KOCABAŞ; LYNE; USTUNOL, 2022), sobretudo a hidrólise do glúten tem tido crescente interesse pela indústria farmacêutica, terapêutica e alimentícia com foco em proteases capazes de desintoxicar quantidades moderadas de glúten, o que poderia ajudar na dieta de pessoas intolerantes à ingestão dessa proteína (WEI *et al.*, 2020).

### 1.2.1 Hidrólise enzimática do glúten

O glúten (do latim *gluten*, significa cola) é definido como resultado da interação de proteínas de armazenamento dos grãos de trigo, centeio, cevada, aveia ou suas variedades mestiças e seus derivados, à qual algumas pessoas são sensíveis. A porção proteica do endosperma do trigo é composta principalmente pelas proteínas gliadina e glutenina, contudo nos grãos centeio, cevada e aveia existem outras proteínas de armazenamento semelhantes, como secalinas, hordeínas e aveninas respectivamente (SCHERF; WIESER; KOEHLER, 2018). De acordo com a solubilidade, gluteninas e gliadinas do trigo são consideradas prolaminas, por serem solúveis em soluções água-álcool. As frações prolaminas são

caracterizadas pelos seus elevados níveis de resíduos de aminoácidos glutamina e prolina, além de variarem seu teor, composição e distribuição de acordo com as diferentes variedades de trigo (ASRARKULOVA; BULUSHOVA, 2018; BIESIEKIERSKI, 2017).

A estrutura de proteínas do glúten e suas interações covalentes e não-covalentes contribuem para a formação da rede responsável pelas propriedades únicas do glúten (BIESIEKIERSKI, 2017), cuja aplicação na indústria de alimentos é imensa e, muitas vezes, indispensável. A indústria de panificação e confeitaria é a que mais se utiliza dessa matriz proteica em seus produtos, desempenhando um importante papel no crescimento de pães e bolos, uma vez que a rede viscoelástica do glúten retém o dióxido de carbono formado durante a fermentação dos carboidratos pelas leveduras, o que torna o cozimento mais arejado, aumenta o volume e o rendimento dos produtos acabados e também a sua vida útil. A viscosidade e a elasticidade da rede do glúten são conferidas respectivamente por gliadinas e gluteninas (ASRARKULOVA; BULUSHOVA, 2018; WEI *et al.*, 2020).

Além dos usos nas indústrias de panificação e confeitaria, o glúten apresenta aplicações alimentícias menos óbvias, tais como: produção de carne processada, frutos do mar reconstituídos e substitutos de carne vegetariana, doces, sorvetes, manteiga, temperos, recheios e marinadas. Essa rede proteica pode, ainda, ser utilizada em aplicações não-alimentícias, por exemplo na produção de adesivos, embalagens biodegradáveis e revestimentos de papel de confeitaria e de medicamentos (BIESIEKIERSKI, 2017; CRISTINA YOSHIE TAKEITI, 2021).

Ainda que as propriedades únicas do glúten do trigo, como emulsificante, espumante, gelificante, viscoelástica e de retenção de umidade, sejam tão amplamente difundidas, existem produtos farináceos que não necessitam dessas propriedades físico-químicas de maneira expressiva. Alguns exemplos incluem tortas, bolos e biscoitos (cookies e crackers), produzidos com farinha de trigo mole, caracterizada por ser mais fina e coesa que a de trigo duro, justamente por possuírem menor conteúdo proteico, formando um glúten mais fraco que retém menos água (SCHEUER *et al.*, 2011).

Apesar de sua ampla gama de aplicações e propriedades, existem várias restrições para o uso do glúten, relacionadas principalmente à população sensível à proteína, (ASRARKULOVA; BULUSHOVA, 2018). Tal sensibilidade pode ser dividida em alergias ou intolerâncias alimentares e estar associada principalmente a fatores causais, como consumo de cereais contendo glúten e predisposição genética do indivíduo. Alergias podem ser mediadas ou não por imunoglobulinas (IgE). Intolerâncias podem ter diversos meios para serem

desencadeadas e no caso da Doença Celíaca (DC), podem ser mediadas por receptores de células apresentadoras de antígeno denominados HLA-DQ2 e HLA-DQ8 – HLA, do inglês *Human Leucocyte Antigen* (LIONETTI *et al.*, 2015; MEYER *et al.*, 2017). Juntas gliadinas e gluteninas detêm pelo menos 50 diferentes sequências de peptídeos imunogênicos (conhecidas como epítomos) que são amplamente resistentes às peptidases gastrointestinais (WEI *et al.*, 2020).

A gliadina contém sequências peptídicas que são altamente resistentes à digestão proteolítica gástrica, pancreática e intestinal, escapando da degradação no intestino humano. Isso se deve ao fato das gliadinas conterem altos teores de aminoácidos hidrofóbicos, glutamina e prolina, que criam estruturas compactas as quais muitas proteases endógenas não conseguem clivar inteiramente. No caso de pessoas com doença celíaca (DC), um tipo de intolerância ao glúten, essa digestão incompleta permite que fragmentos de glúten ricos em prolina, com até 33 aminoácidos de comprimento, cheguem intactos ao intestino delgado causando uma reação imune inflamatória. Dentre essas moléculas, existem dois epítomos originados da gliadina que são altamente correlacionados com o aparecimento e desenvolvimento da DC, pelo fato de serem fortes estimuladores do sistema imunológico desses pacientes, denominados ‘33mer’ e ‘26mer’ (BIESIEKIERSKI, 2017; KRISHNAREDDY *et al.*, 2017; WEI *et al.*, 2020).

Considerada uma das hipersensibilidades alimentares mais frequentes em todo o mundo, atualmente a DC não tem cura e causa atrofia das vilosidades da mucosa intestinal dificultando a absorção de nutrientes, em que os sintomas mais comuns incluem desnutrição, diarreia, retardo de crescimento, anemia e fadiga (LIONETTI *et al.*, 2015; DI SABATINO; CORAZZA, 2009). A única terapia efetiva é uma rigorosa dieta livre de glúten, a qual alguns pacientes têm dificuldade em aderir, podendo segui-la de forma incompleta ou não conseguir mantê-la por longos períodos, podendo também sofrer dos problemas sociais associados à doença (KUPPER, 2005; SCHERF; WIESER; KOEHLER, 2018). Seja por ingestão acidental seja porque apenas desejam ingerir produtos feitos de trigo com notáveis características organolépticas, é de grande interesse entre os pacientes celíacos a busca por peptidases promissoras capazes de hidrolisar o glúten.

O uso de peptidases é um dos métodos mais eficientes para a modificação do glúten, superando processos não-enzimáticos (ASRARKULOVA; BULUSHOVA, 2018). Tratamentos térmicos, por exemplo, modificam proteínas via desnaturação, reposicionamento de ligações dissulfeto e geração de novas ligações intra/intermoleculares, podendo diminuir a imunogenicidade de alimentos por meio de temperaturas extremas. Contudo, é possível que



esse mesmo calor provoque perdas na qualidade organoléptica, perfil nutricional ou funcional dos alimentos, ou pior, aumente sua imunogenicidade ou não tenha efeito algum (CHIZOBA EKEZIE; CHENG; SUN, 2018).

Outros métodos envolvem os tratamentos não-térmicos, tais como pulsos de luz, processamento de alta pressão, irradiação, plasma frio, ultrassom e pulsos de campo elétrico. Embora esses tratamentos possam manter certas características dos alimentos, seu uso em escala industrial, na maioria das vezes, somente é viável diante da combinação com aquecimento moderado para garantir a preservação necessária dos alimentos, excetuando-se o processamento de alta pressão. Além disso, ainda existem grandes lacunas não pesquisadas no tema, especialmente no que diz respeito à avaliação de aspectos negativos relacionados a sustentabilidade, qualidade e tempo de prateleira dos alimentos (REŽEK JAMBRAK *et al.*, 2019) e à eliminação total de sua imunogenicidade (CHIZOBA EKEZIE; CHENG; SUN, 2018).

Diante das poucas alternativas para tratamento da DC e a pouca eficiência de proteases endógenas e de métodos não-enzimáticos na clivagem dos epítomos de gliadinas e gluteninas, muitos pesquisadores vêm explorando peptidases exógenas que hidrolisem o glúten para produção de alimentos com menores quantidades de glúten ou ainda para terapia enzimática com peptidases (WEI *et al.*, 2020). Métodos enzimáticos têm sido mais visados principalmente pela especificidade e pelo controle do grau de hidrólise, definido como o teor de proteína hidrolisada em relação à proteína total inicial. A depender desse grau, um produto pode ser considerado *gluten-free* ou não, na medida em que quanto maior o grau de hidrólise menor a chance de haver epítomos que podem gerar respostas imunogênicas (ASRARKULOVA; BULUSHOVA, 2018). Mais especificamente, peptidases capazes de degradar proteínas do glúten em peptídeos  $\leq 9$  resíduos de aminoácidos efetivamente eliminariam respostas imunogênicas da DC (Petersen *et al.*, 2014). Segundo o *Codex Alimentarius* e o *Food and Drug Administration* (FDA), *gluten-free* é definido como o nível permitido de glúten detectável de até 20 ppm de glúten, ou seja, até 20 mg/kg de produto (BIESIEKIERSKI, 2017).

Sob esse viés, diversas peptidases capazes de degradar o glúten têm sido estudadas, sendo algumas de origem microbiana, como: dipeptidil peptidase IV (DPP IV) de *Aspergillus flavus* var. *oryzae*; prolil endopeptidases de *Aspergillus niger* (AN-PEP), *Sphingomonas capsulata*, *Myxococcus xanthus* e *Flavobacterium meningosepticum* Merz *et al.*, Berends *et al.*, Luoto *et al.*, Knorr *et al.*, Gass *et al.*, Shan *et al.*, (2015, 2016, 2012, 2016, 2007, 2004 apud SCHERF; WIESER; KOEHLER, 2018); além de peptidases engenheiradas, como KumaMax e

Kuma030 da *Rosetta Molecular Modeling* com base na kumamolisin-As de *Alicyclobacillus sendaiensis* Gordon *et al.*, Wolf *et al.* (2012, 2015 apud SCHERF; WIESER; KOEHLER, 2018). Curiosamente, insetos que se alimentam de cereais também podem possuir enzimas endógenas que degradam o glúten, como as serino-endopeptidases e a carboxipeptidase do tipo serínica do gorgulho, *Rhizopertha dominica* (MIKA *et al.*, 2015).

A hidrólise do glúten pode assumir um caráter muito promissor com o uso de peptidases de plantas, principalmente de cereais contendo glúten (trigo, centeio, cevada e aveia), visto que sua especificidade de clivagem é naturalmente otimizada para hidrolisar essas proteínas durante a germinação para suprir o embrião com aminoácidos e nitrogênio (SCHERF; WIESER; KOEHLER, 2018). Além disso, por possuírem uma considerável importância comercial, peptidases extraídas de plantas tropicais, como de *Carica papaya* (papaína, quimopapaína, caricaina, glicol endopeptidase), *Ananas comosus* (bromelina de frutos, bromelina de caule, ananaina, comosaina) e *Ficus glabrata* (ficina) (FARIAS, 2016) também podem ser exploradas na hidrólise enzimática do glúten.

O látex de mamão seco, conhecido como papaína bruta, já foi usado nas primeiras tentativas de abolir a imunorreatividade-DC ao glúten de trigo (MESSER, ANDERSON, & HUBBARD, 1964) e buscando expandir a investigação das aplicações do potencial de peptidases de plantas na hidrólise do glúten, nosso grupo de pesquisa do Laboratório de Química Medicinal, do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM) da Universidade Federal do Ceará (UFC) analisou o extrato aquoso do purê de noni (*Morinda citrifolia* L.) visando seu uso como novo ingrediente alimentar. O extrato foi capaz de hidrolisar gluteninas e gliadinas, atingindo, após 4 h de reação, um grau de hidrólise de respectivamente 31.78% ( $\pm 1.28$ ) e 24.40% ( $\pm 0.09$ ), com redução de 96.80% ( $\pm 0.10$ ) do conteúdo de gliadinas íntegras detectáveis pelo R5 ELISA (FARIAS, 2021).

Novas fontes de peptidases para hidrólise do glúten podem estar na ampla gama de recursos naturais e diversidade localizados em ecossistemas e biomas diversos, o que coloca o Brasil entre as nações mais megadiversas do mundo com possibilidade capitalizá-la em bionegócios (FLORÊNCIO *et al.*, 2020). Além dessa busca por novas fontes, existe uma interessante perspectiva para o uso de hidrolisados enzimáticos do glúten. De acordo com as condições de reação e a protease utilizada, podem ser gerados peptídeos de interesse para saúde humana e para própria indústria alimentícia, como suplemento nutricional e agentes anti-inflamatório, antioxidante e anti-hipertensivo ou como modificadores de propriedades reológicas de alimentos (ASRARKULOVA; BULUSHOVA, 2018). Em particular, o uso de

subprodutos da indústria de alimentos para geração de hidrolisados com características bioativas e tecnológicas tem ganhado a atenção de cientistas da área de alimentos, pois permite que valor seja agregado a algo que se tornaria resíduo, tornando o processo produtivo mais barato (CHALAMAIAH *et al.*, 2012). Esses subprodutos são originados depois do processamento de matérias-primas de origem animal, vegetal e microbiana (ASRARKULOVA; BULUSHOVA, 2018) e tem um apelo inovador e sustentável.

A pesquisa com enzimas na hidrólise do glúten tem sido acompanhada de inovações tecnológicas na área. Empresas do setor de enzimas vêm tentando inovar, fornecendo novos produtos direcionados para pessoas com dieta *gluten-free* com enzimas resistentes à digestão por pepsina e com atividade ótima em pH digestivo (KRISHNAREDDY *et al.*, 2017; SCHERF; WIESER; KOEHLER, 2018). Em junho de 2017, DSM Nutritional Products uma das maiores empresas de enzimas industriais do mundo (MORDOR INTELLIGENCE, 2021), lançou a Tolerase®G em seu catálogo de produtos. Com a enzima DPP IV, o produto se destina somente à inativação de contaminações ocultas de glúten que podem estar presentes em alimentos supostamente isentos de glúten, visto que não é capaz de hidrolisar todos os epítomos de grandes quantidades de glúten (SCHERF; WIESER; KOEHLER, 2018).

Em uma investigação de conteúdo, reivindicações e isenções de responsabilidade de 14 ‘produtos-glutenase’, Krishnareddy *et al.* (2017) relataram que todos contêm proteases, ainda que alguns não revelassem a origem ou o tipo, e oito deles contêm DPP IV. O estudo mostrou que muitos produtos apresentavam nomes sugestivos, como ‘Gluten-Zyme’, ‘Glutenaid’, ‘GlutenDigest’ ou ‘Digest Gluten Plus’, com 13 alegando degradar fragmentos de glúten imunogênicos e outros 4 ajudando a aliviar os sintomas gastrointestinais associados à ingestão de glúten. Contudo, a maioria deles se isenta da responsabilidade de diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença, declarando não serem avaliados pelo *Food and Drug Administration* dos EUA, o que corresponde a uma ambiguidade potencialmente perigosa para pacientes DC (KRISHNAREDDY *et al.*, 2017). Ainda nesse estudo o Google AdWords foi usado para entender o interesse de pacientes DC em terapias enzimáticas disponíveis no mercado. A frequência de pesquisa dos nomes dos produtos e dos termos de pesquisa é de 3.173 pesquisas por mês (KRISHNAREDDY *et al.*, 2017). Esses dados reforçam o grande interesse dessa população por tratamentos além da dieta livre de glúten e ressaltam a urgência pelo desenvolvimento de peptidases devidamente regulamentados e seguros, capazes de hidrolisar o glúten no processamento de alimentos ou em terapias enzimáticas.

Apenas nos Estados Unidos, existe elevada taxa de crescimento no mercado de produtos

livres de glúten, que movimentou cerca de US\$1 bilhão no ano de 2014 (CRAWFORD, 2015 apud FAÍSCA, 2015). Para além dos EUA, em 2020 o mercado global de alimentos *gluten-free* atingiu US\$ 5,25 bilhões, impulsionado principalmente pela pandemia de COVID-19 e pelos novos hábitos alimentares dos consumidores, tendo projeção de crescimento para US\$ 9,99 bilhões em 2028. Assim, com o aumento da demanda do consumidor por alimentos funcionais e o crescente leque de produtos livres de glúten (FORTUNE BUSINESS INSIGHTS, 2022), a pesquisa e o desenvolvimento de novas tecnologias modificadoras de glúten, tais como peptidases vegetais, torna-se uma peça chave para a diversificação de produtos e inovação requeridas pelo mercado internacional.

### 1.3 Prospecção tecnológica e bancos de dados de patentes

A prospecção tecnológica é um processo que objetiva investigar o desenvolvimento de uma área por meio da utilização de um amplo conjunto de estratégias, a fim de identificar possibilidades, problemas e janelas para inovação. Esse desenvolvimento inclui tanto produções científicas quanto tecnológicas, podendo advir de universidades, governos, empresas, institutos de tecnologia ou inventores independentes. Os resultados gerados nesse tipo de estudo podem influenciar de forma significativa a indústria, a economia e a sociedade como um todo (MAYERHOFF, 2008; PARANHOS; RIBEIRO, 2018).

Por várias décadas, esses estudos vêm sendo usados por organizações públicas e privadas de diversos países e seu uso vêm se intensificando, na medida em que o mundo se tornou cada vez mais globalizado, com acesso mais fácil e rápido à informação e com o ritmo acelerado de desenvolvimento tecnológico. Com seu início na década de 50, o objetivo principal da prospecção tecnológica era meramente a redução do tempo entre a invenção e a disposição de novos produtos no mercado. Com o início da Era da Informação na década de 80, diversos autores perceberam que para maior inovação, mudanças na metodologia e nos objetivos seriam necessárias, de modo que novos termos e definições para os estudos de prospecção surgiram (AMPARO; RIBEIRO; GUARIEIRO, 2012). Assim, existem diversas terminologias para esse tipo de pesquisa, variando de acordo com o idioma e a metodologia empregada, entre eles: *Technology Foresight, Forecasting, Prospective Studies, Future Studies, Future Research, Futuribles* (MAYERHOFF, 2008), mapeamento tecnológico e monitoramento tecnológico.

Frente ao cenário de incertezas que envolvem a pesquisa, desenvolvimento e inovação (PD&I), empresas inovadoras buscam se utilizar de estudos de prospecção para fornecer o

embasamento para tomadas de decisão que formulam as estratégias de inovação. Isso porque a prospecção de futuro está muito atrelada à inteligência competitiva empresarial, uma vez que capta e organiza de forma proativa informações relevantes sobre o comportamento da concorrência, de clientes e do mercado (PARANHOS; RIBEIRO, 2018).

Ainda que a prospecção tecnológica seja muito atrelada à competitividade e às tomadas de decisão do setor privado, seu uso pelas esferas nacional, regional e municipal do setor público pode contribuir na geração de políticas de curto, médio e longo prazo, a fim de melhorar serviços prestados à sociedade (MAYERHOFF, 2008) ou ainda aumentar a interação entre governo, academia e indústria, conhecida como Tripla Hélice. Um exemplo de estudo prospectivo na esfera nacional é o projeto “PROSPECTAR”, elaborado no ano 2000 pelo Ministério da Ciência e Tecnologia (MCT) do Brasil, por meio do Conselho Nacional de Ciência e Tecnologia (CCT). Ele é considerado o primeiro estudo prospectivo de âmbito nacional que auxiliaria os formuladores de políticas a elaborar estratégias e planos de desenvolvimento tecnológico do país (OLIVEIRA; QUENTAL, 2012).

Já no âmbito regional cearense, há a iniciativa da Federação de Indústrias do Estado do Ceará (FIEC), pela implementação do Programa para Desenvolvimento da Indústria. Trata-se do Rotas Estratégicas Setoriais 2015-2025, em que foram identificadas tendências sociais e tecnológicas, oportunidades para atração de investimentos e para o fortalecimento das cadeias produtivas e necessidades de inovação e de capital humano de 14 setores que viabilizarão um grande salto no desenvolvimento do Estado até 2025. Alguns exemplos, como biotecnologia, água, logística, alimentos, saúde, meio ambiente e diversas outras áreas que também são fronteiras com biotecnologia estão entre as Rotas Setoriais da prospecção de futuro da FIEC (SEBRAE, 2017; VIEIRA, 2019).

Para Etzkowitz (2002, apud VIEIRA 2019), empresas são capazes de realizar tão somente inovações incrementais, sendo as maiores inovações compostas por outras esferas institucionais, como as universidades. Nem sempre, porém, a empresa consegue assumir todos os riscos que compõe o processo inovativo e se torna necessário, portanto, o auxílio de incentivos do governo para conceber esse novo produto ou processo. Desse modo, é formado um modelo de tripla hélice, reunindo três esferas institucionais essenciais para a constituição de um sistema de inovação tecnológico.

É perceptível que as atuais políticas de ciência, tecnologia e inovação para o desenvolvimento nomeiam a biotecnologia como uma área estratégica com grande potencial de crescimento, visto que possui ampla aplicação industrial em setores que respondem por

parte considerável das exportações, como no agronegócio e setor de energia. Isso ocorre porque a biotecnologia brasileira foi fortalecida em meados de 2007, quando o governo federal aprovou a Política de Desenvolvimento da Biotecnologia (PDB) com o objetivo de tornar a bioindústria brasileira um grande concorrente internacional. O PDB foi desenvolvido com o intuito de capitalizar e conservar os imensos recursos naturais e a biodiversidade do Brasil, transformando-os em bionegócios e riqueza (FLORÊNCIO *et al.*, 2020).

Para além das aplicações empresariais e governamentais, os estudos prospectivos podem ser também de extrema utilidade para universidades e institutos de tecnologia que trabalham com ciência básica com viés de aplicação tecnológica. Isso porque pesquisadores dessas Instituições Científicas, Tecnológicas e de Inovação (ICTs) podem se utilizar dos estudos para nortear o desenvolvimento de projetos de pesquisa e inovação, além de investir melhor os recursos humanos e financeiros e o tempo em projetos mais promissores, no que tange à geração de produtos ou processos inovadores.

É reconhecido pela literatura de desenvolvimento econômico que a evolução da produção industrial está associada ao desenvolvimento tecnológico, que por sua vez está ligado ao desenvolvimento científico. As atividades científicas e de pesquisa e desenvolvimento (P&D), na universidade, em instituições de pesquisa e nas empresas, são geradoras de componentes nos quais o progresso técnico se materializa (DELGADO BASTOS; FRENKEL, 2017). A gestão em inovação de um ICT geralmente é feita por seu respectivo Núcleo de Inovação e Tecnologia (NIT), que se tornaram mais eficientes e fortalecidos pelo Marco da Ciência e Tecnologia, Lei nº 13.243/2016.

Com a aprovação dessa lei, os NITs se tornaram menos burocratizados, facilitando o vínculo de universidades com empresas pela desburocratização do uso dos recursos humanos em pesquisa e prestação de serviços. O Marco da Ciência e Tecnologia, que também visa a capacitação tecnológica com vistas à redução das desigualdades regionais, foi de grande importância para as universidades públicas, visto que norteia o desenvolvimento da inovação e transferência do conhecimento para sociedade, posta a gênese tardia do P&D em regiões historicamente negligenciadas pelas políticas públicas, como a Norte-Nordeste (VIEIRA, 2019).

Dada a importância econômica das proteases e o seu papel na dieta e no eminente tratamento de pessoas sensíveis ao glúten, torna-se relevante investigar qual investimento tem sido feito pelo setor tecnológico de inovação nessas moléculas. Para tanto, a prospecção tecnológica pode se utilizar de diversos meios para o levantamento dessas informações e a

análise de patentes desponta como um método quantitativo abrangente, uma vez que existe em uma variedade de bancos de dados de patentes que são diariamente atualizados e de acesso gratuito pela Internet. Dentre os bancos de patentes públicos estão: Base de patentes do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI); Base de Patentes do Escritório Europeu de Patentes (Espacenet); Base de Patentes da Organização Mundial de Propriedade Industrial (PATENSCOPE); Base de Patentes do Escritório Americano de Patentes (USPTO), entre outros. Além disso, há ferramentas de buscas comerciais, como a plataforma Orbit Intelligence.

O Espacenet é a ferramenta *online* de busca de patentes da Organização Europeia de Patentes (OEP) com mais de 130 milhões de documentos, fácil navegabilidade e resgate de patentes (EPO, 2022). Essa organização intergovenamental existe desde 1977 e o lançamento de sua base de dados de patentes em 1998, representou uma revolução no acesso público a informações sobre patentes internacionais, liberando dados de patentes de suas prisões de papel e mudando para sempre a forma como as patentes são disseminadas, organizadas, pesquisadas e recuperadas (WHITE M. J., 2006).

Criado em 1970, o INPI é uma autarquia federal vinculada ao Ministério da Economia responsável pelo aperfeiçoamento, disseminação e gestão do sistema brasileiro de concessão e garantia de direitos de propriedade intelectual para a indústria, segundo a Lei 9.279/96 também chamada de Lei da Propriedade Industrial (LPI) (INPI, 2021). Com a crescente importância da biotecnologia e da PI para a economia do Brasil (FLORÊNCIO et al, 2020), o INPI vem aprofundando o processo de modernização e descentralização de suas atividades e estabelecendo uma dinâmica mais ativa e inovativa pela disponibilização de seus 20 milhões de documentos de patentes para o público (INPI, 2021).

Segundo o INPI, considera-se patente:

Um título de propriedade temporária sobre uma invenção ou modelo de utilidade, outorgado pelo Estado aos inventores ou autores ou outras pessoas físicas ou jurídicas detentoras de direitos sobre a criação. Com este direito, o inventor ou o detentor da patente tem o direito de impedir terceiros, sem o seu consentimento, de produzir, usar, colocar a venda, vender ou importar produto objeto de sua patente e/ ou processo ou produto obtido diretamente por processo por ele patenteado. Em contrapartida, o inventor se obriga a revelar detalhadamente todo o conteúdo técnico da matéria protegida pela patente (INPI, 2021).

A patente é o instrumento de proteção mais utilizado no processo de inovação tecnológica e pela concessão deste direito de exclusividade temporário é garantido ao titular o retorno dos investimentos aplicados em P&D e comercialização dos novos produtos e processos industriais. Por meio das patentes, as nações podem garantir a transferência de tecnologia, obter

lucros, conquistar novos mercados e divisas, favorecendo seu crescimento e desenvolvimento. Esse favorecimento só é possível quando há incentivos à P&D, ampla divulgação sobre a importância da criação de patentes com informações acessíveis de como proteger uma invenção (FAISCA; CARVALHO, 2021).

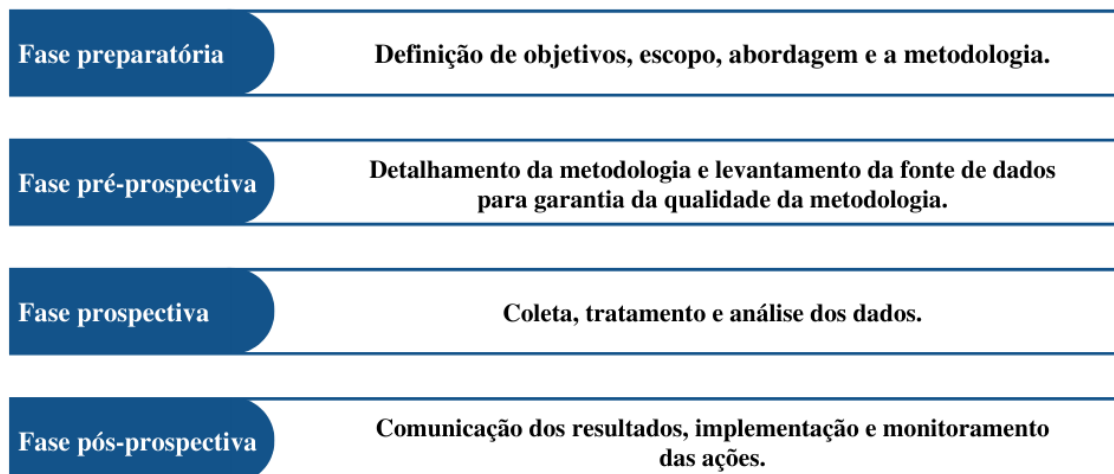
As patentes reunidas em bancos de dados *online* dispõem tanto de informações mais simples, como o nome, a classificação da tecnologia de acordo com a área, o inventor, o depositante ou aplicante, o país onde foi inventado e o território de validade da invenção, quanto de detalhamentos da invenção e um resumo da tecnologia, por meio de um documento de autoria do depositante. Em linha gerais, as informações reunidas em patentes geram coleções de qualidade, sendo possível identificar tecnologias relevantes, parceiros, concorrentes no mercado, rotas tecnológicas, inovações, investimentos, processos, produtos, PD&I, fusões e aquisições, dentre outras (AMPARO; RIBEIRO; GUARIEIRO, 2012).

À título de ilustração, nosso grupo de pesquisa do Laboratório de Química Medicinal, realizou uma prospecção tecnológica de patentes no uso de proteases e proteases vegetais na fabricação de queijos. O estudo resultou em 19 pedidos de patentes em proteases (Espacenet e INPI); e três, em proteases vegetais (Espacenet). Em ambos os cenários, os principais investidores identificados foram empresas, e o Brasil mostrou-se praticamente ausente nessa área de proteção da propriedade intelectual (PI) (LIMA; FARIAS; DAVID DE OLIVEIRA, 2018).

Sob esse viés, para a realização de uma prospecção tecnológica de patentes são necessárias ferramentas e habilidades que ainda não estão amplamente bem detalhadas e que não foram incorporadas à formação profissional em geral (QUINTELLA *et al.*, 2011). Além disso, são estudos que exigem criatividade e permitem certa liberdade de customização, porém é necessário ter cautela na organização das atividades executadas para que não haja dúvidas acerca do delineamento utilizado. Um exemplo de divisão didática para uma prospecção tecnológica de patentes está na figura 2.

Figura 2 – Fases da prospecção tecnológica de patentes.





Fonte: Adaptado de Bahruth *et al.* (2006 apud Mayerhoff 2008) e PARANHOS; RIBEIRO (2018).

Com isso, esse levantamento particularmente impacta em grupos de pesquisa de áreas que se utilizam de proteases e proteases vegetais para diversas aplicações tecnológicas, especialmente na área de alimentos envolvendo a hidrólise do glúten. Pela análise do estado da arte disponível, buscou-se avaliar os rumos e a inovação do mercado mundial e nacional, o perfil de depositantes, as principais regiões e organizações de origem e proteção destas patentes, além da concentração de investimento tecnológico em proteases e proteases vegetais na hidrólise do glúten e das publicações científicas na área.

Sabe-se que a proteção da propriedade intelectual (PI) é somente o primeiro passo para a aplicação real no mercado de alimentos. Assim surgiram os questionamentos que orientaram esse trabalho:

- Diante da necessidade da população sensível ao glúten, existem tecnologias enzimáticas relacionadas à área sendo protegidas por meio de patentes?
- Existem pesquisas científicas em peptidases na hidrólise do glúten se tornando produtos no mercado de enzimas?
- Quais as tendências de investimento do mercado em novas proteases de origem vegetal aplicadas na hidrólise do glúten? O Brasil é atrativo para investimentos?
- Quais informações geralmente são fornecidas sobre as proteases modificadoras de glúten nos documentos de patentes? Seguem o mesmo padrão dos produtos disponíveis no mercado analisados por Krishnareddy (2017)?
- Será que o mesmo cenário de proteção de propriedade intelectual e inovação em proteases e proteases vegetais na fabricação de queijos se repetirá no uso de peptidases vegetais na hidrólise do glúten?

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Realizar um levantamento de patentes sobre as aplicações de proteases e proteases vegetais na hidrólise do glúten, em especial, no setor alimentício, por meio da prospecção tecnológica de patentes nos bancos de patentes Espacenet e INPI.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- Avaliar o perfil dos principais depositantes de patentes em proteases, proteases vegetais, proteases aplicadas na hidrólise do glúten e proteases vegetais aplicadas na hidrólise do glúten.
- Analisar o caráter inovador do uso das proteases e proteases vegetais na hidrólise do glúten em nível mundial e nacional.
- Analisar a tendência do mercado em absorver novas peptidases modificadoras de glúten de pesquisas científicas.

### 3 METODOLOGIA

Nesse estudo as buscas por patentes foram realizadas em dois bancos de dados. Para avaliação do estado da arte no cenário mundial foi selecionada a coleção da Organização Europeia de Patentes (OEP) com sua ferramenta *online* de busca, Espacenet. Essa base apresenta mais de 130 milhões de documentos, além de uma fácil navegabilidade e resgate de documentos. Optou-se por usar a sua nova interface, denominada “Espacenet Beta”, ao invés de sua versão clássica. Para a busca de patentes depositadas no Brasil foi utilizada a base de dados *online* do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI). Essa base de importância nacional contém manuais ensinando como realizar buscas na própria base e em outras internacionais.

A pesquisa foi dividida em duas categorias de busca cada uma contendo suas fases de pesquisa. A busca geral foi centrada em proteases e proteases vegetais e a busca específica focada em proteases e proteases vegetais aplicadas na hidrólise do glúten. Para todas as pesquisas foram utilizados: grupos, operadores Booleanos (AND e OR) e de comparação (*any*, *all* e *within*) para a combinação adequada dos termos de busca; caracteres de truncagem (\*, #) para abranger variações das palavras-chave; além de filtros voltados para Classificação Internacional de Patentes (CIP) - A23 ou C12 - e para a data de publicação, compreendido entre 01 de janeiro de 2007 até 29 de novembro de 2021.

A CIP é uma ferramenta muito importante na busca, pois permite delimitar com precisão o enfoque na área tecnológica de interesse, já que palavras-chave podem levar a resultados distintos do que se procura. Já grupos são usados para agregar consultas e operadores são utilizados para refinar a pesquisa. *Any* e *all* retornam respectivamente documentos contendo qualquer uma ou todas as palavras-chave digitadas e *within*, por sua vez, aqueles documentos publicados entre datas selecionadas. Os códigos alfanuméricos A23 e C12 retornam documentos relacionados respectivamente a “Alimentos ou gêneros alimentícios; e seus tratamentos” e “Bioquímica; Cerveja; Álcool; Vinho; Vinagre; Microbiologia; Enzimologia; Engenharia Genética Ou De Mutação”.

Os resultados das buscas gerais e específicas do INPI foram plotados manualmente no Microsoft Office Excel (2019), enquanto que os resultados do Espacenet foram exportados no formato de planilhas (xlsx), pela funcionalidade que a base oferece. Os dados foram analisados manualmente, com ênfase nas buscas específicas, para retirada das duplicidades, repetições e documentos falsos e posterior elaboração de planilhas, gráficos e tabelas para estudos estatísticos e ponderações qualitativas de acordo com a quantidade de depósitos, o perfil dos depositantes, o

país ou a organização em que o processo se encontra protegido e com quais códigos CIP as patentes foram classificadas. A análise dos códigos utilizou até o terceiro nível hierárquico da CIP, por exemplo, C12N (Publicação IPC, 2022).

### 3.1 Buscas Gerais: proteases e proteases vegetais

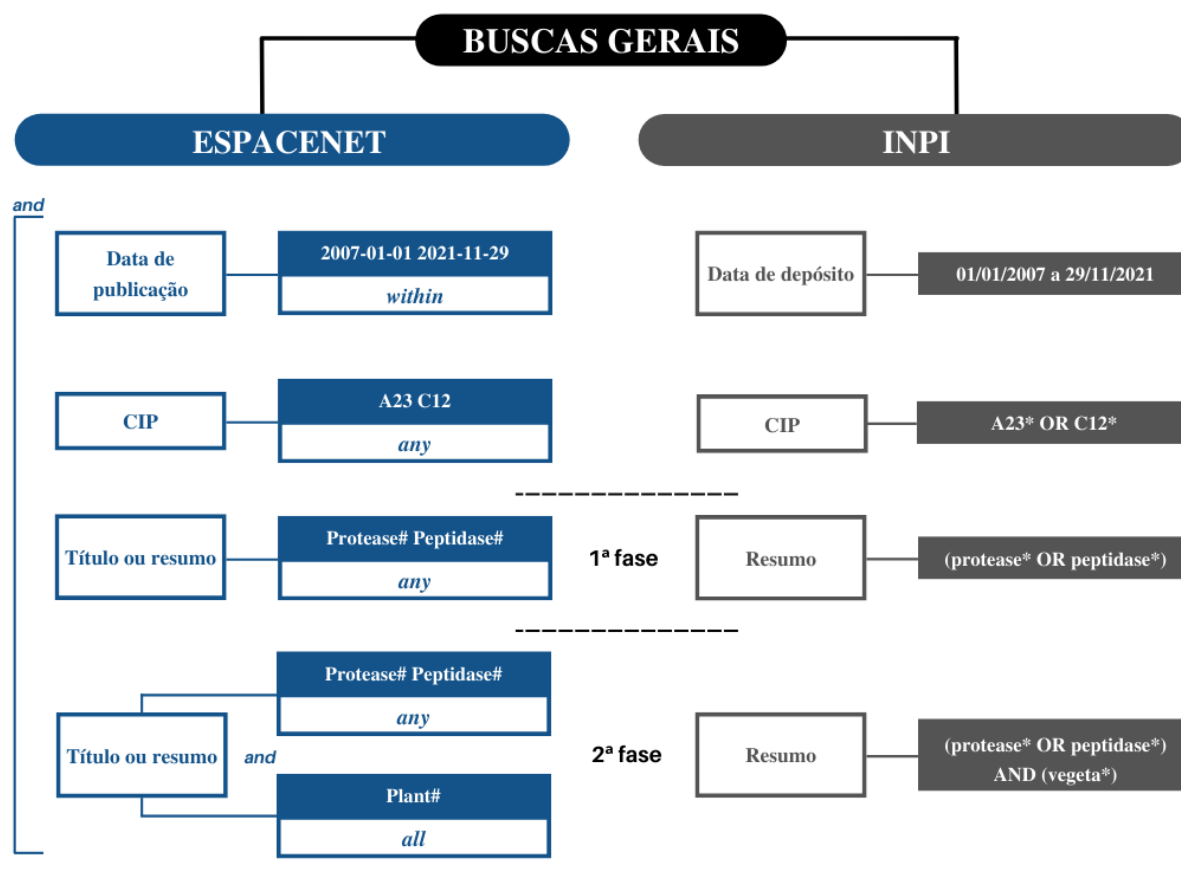
No Espacenet, a aba “busca avançada” foi selecionada e os campos escolhidos para prospecção foram: Título ou resumo, Data de publicação e CIP. Em todas as pesquisas nesta plataforma, apenas um grupo para CIP e outro para data de publicação foram selecionados. Na Figura 3 podem ser observados todos os termos, filtros, caracteres de truncagem, grupos e operadores Booleanos e de comparação para o resgate de pedidos de patentes em proteases e proteases vegetais.

Para o resgate de pedido de patentes relacionadas ao tema proteases, foi realizada a estratégia descrita na primeira fase da busca geral (figura 3). Nessa fase, apenas um grupo foi utilizado para Título ou resumo com o operador de comparação *any*. No “Espacenet Beta” não se pode mais usar operadores Booleanos dentro dos campos de busca, assim o operador *any* corresponde a OR e o *all* corresponde a AND.

Para o resgate de pedido de patentes relacionadas ao tema proteases vegetais, foi realizada a estratégia descrita na segunda fase da busca geral. Como detalhado na Figura 3, dois grupos foram utilizados para o campo Título ou resumo, unidos pelo operador booleano *and* com a repetição de filtros e datas de publicação da fase anterior. No primeiro grupo foi selecionado o operador de comparação *any* e no segundo grupo o operador *all*.

Quanto à busca de patentes na base de dados do INPI, foi também selecionada a opção busca avançada. Nessa plataforma não existem grupos nem operadores de comparação e os operadores Booleanos podem ser utilizados dentro dos campos. A Figura 3 esquematiza todos os termos, filtros, caracteres de truncagem e operadores Booleanos utilizados para o resgate de pedidos de patentes no tema proteases (primeira fase) e proteases vegetais (segunda fase).

Figura 3 – Esquemática da busca geral por patentes em proteases e por proteases vegetais no Espacenet e no INPI.



Fonte: Elaborada pela autora, 2022.

Esquemática das buscas gerais e suas fases. Os campos de pesquisa foram representados por caixas azuis para o Espacenet e cinzas para o INPI. As caixas coloridas têm o conteúdo pesquisado com seus caracteres de truncagem. As palavras-chave usadas para as buscas em inglês e português foram acompanhadas dos caracteres de truncagem das bases de dados *Espacenet* (#) e *INPI* (\*). #: usado para palavras com grafias de um caractere de diferença. \*: usado para substituir um conjunto de caracteres. No caso do Espacenet, as caixas coloridas fazem par com caixas vazadas, onde estão o operador de comparação. *Any* e *all* retornam respectivamente documentos contendo qualquer uma ou todas as palavras-chave digitadas e *within* retorna documentos publicados entre datas selecionadas. Os códigos A23 e C12 da Classificação Internacional de Patentes (CIP) foram utilizados.

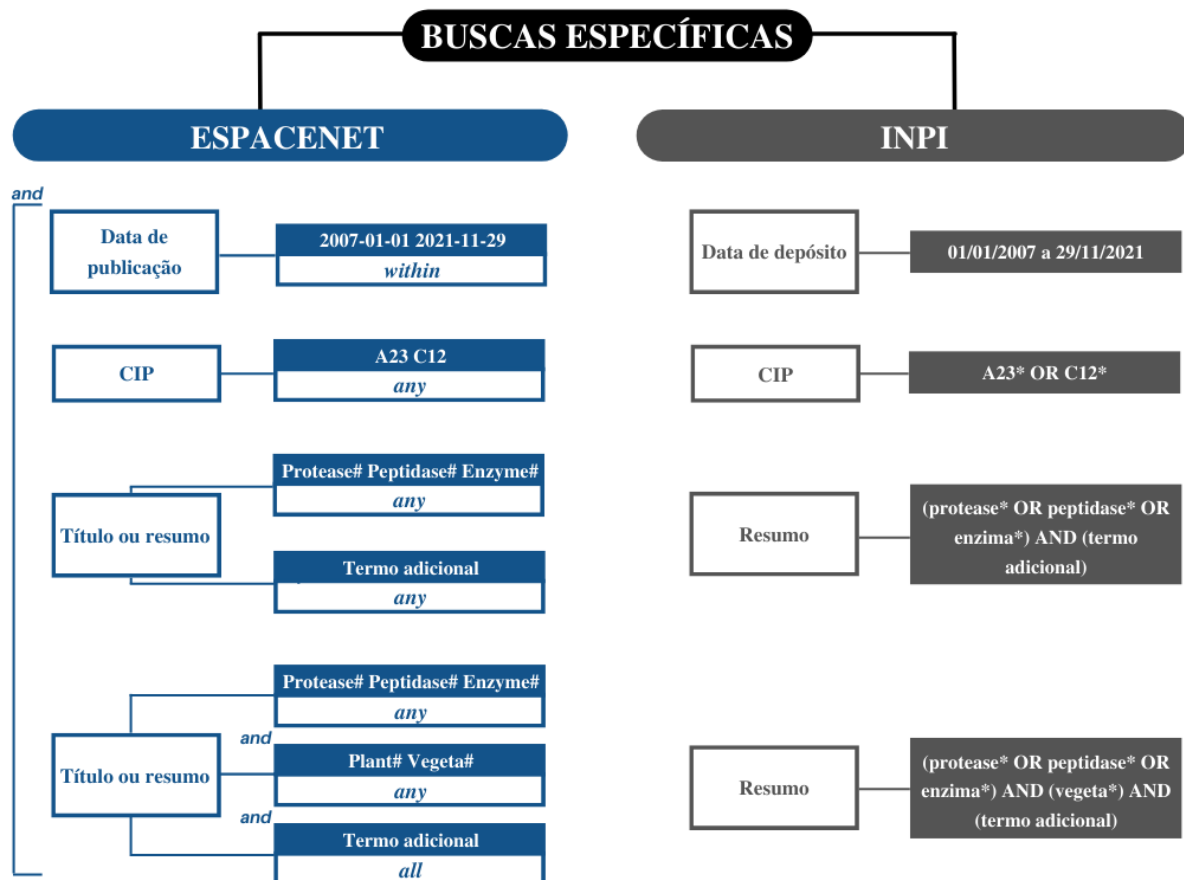
### 3.2 Buscas Específicas: proteases e proteases vegetais na hidrólise do glúten

Para recuperação de dados referentes à hidrólise do glúten com proteases, os mesmos filtros e datas foram utilizados e a estratégia empregada se baseou no arranjo de sinônimos de proteases e proteases vegetais com algum outro termo específico relacionado à hidrólise do glúten. Na Figura 4 podem ser observados todos os termos, filtros, caracteres de truncagem, grupos e operadores Booleanos e de comparação para o resgate de pedidos de patentes em proteases e proteases vegetais em ambas as bases de dados.

Além disso, por se tratar de uma pesquisa mais restrita, fator que reduz o número de resultados não relacionados com o escopo da busca, alguns termos foram adicionados como sinônimos extras e termos específicos. Para o Espacenet foram *enzyme#*, *vegeta#*, *gluten*, *gluten hydrolysis*, *gluten free* e *food industry*; enquanto que para o INPI foram escolhidos *enzima\**, *gluten*, *hidrolise do gluten*, *gluten free*, *livre de gluten* ou *industria de alimentos*.

Para aumentar a eficiência da busca, optou-se por usar palavras sem acentuação, pois assim o a ferramenta de busca do INPI retorna patentes com termos acentuados e não-acentuados, enquanto que palavras com acentuação apenas retornam patentes com termos acentuados. Essa escolha foi feita também pelo fato de operadores de truncagem não podem ser inseridos antes da 4ª letra ou no meio do radical da palavra portuguesa, o que impossibilita a sua utilização para substituir uma letra acentuada no meio da palavra.

Figura 4 – Esquematização das buscas específicas por patentes em proteases e por proteases vegetais na hidrólise do glúten no Espacenet e no INPI.



Fonte: Elaborada pela autora, 2022.

Esquematização das buscas específicas. Os campos de pesquisa foram representados por caixas azuis para o Espacenet e cinzas para o INPI. As caixas coloridas têm o conteúdo pesquisado com seus caracteres de truncagem. As palavras-chave usadas para as buscas em inglês e português foram acompanhadas dos caracteres de truncagem das bases de dados *Espacenet* (#) e *INPI* (\*). #: usado para palavras com grafias de um caractere de diferença. \*: usado para substituir um conjunto de caracteres. No caso do Espacenet, as caixas coloridas fazem par com caixas vazadas, onde

estão o operador de comparação. *Any* e *all* retornam respectivamente documentos contendo qualquer uma ou todas as palavras-chave digitadas e *within* retorna documentos publicados entre datas selecionadas. Os códigos A23 e C12 da Classificação Internacional de Patentes (CIP) foram utilizados.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 Buscas Gerais: proteases e proteases vegetais

A busca geral de patentes permitiu encontrar 1420 depósitos no Espacenet e 205 depósitos no INPI, envolvendo o tema proteases. Um número substancialmente menor foi obtido (36 patentes na base Espacenet e 14 no INPI) no tema proteases vegetais. O elevado número de documentos envolvendo proteases no banco de patentes mundial sugere um amplo interesse global na aplicação tecnológica dessas enzimas em processos, produtos ou ambos, ao passo que a pequena quantidade de documentos envolvendo proteases de plantas revela que há espaço a ser explorado em enzimas proteolíticas de fontes vegetais em um mercado já validado.

Tamanho interesse global foi também notado por Rocha *et al.* (2015) em prospecção de patentes no Espacenet realizada em 2014, em que foram obtidas 466 patentes no tema de proteases aplicadas em variados setores, das quais 89 eram relacionadas ao setor de alimentos. Em estudo prospectivo, Lima *et al.* (2018) também observaram um número menos expressivo de pedidos de patentes em proteases vegetais no Espacenet e no INPI entre 1997 e 2017 (LIMA; FARIAS; DAVID DE OLIVEIRA, 2018; ROCHA *et al.*, 2015).

A análise dos códigos da Classificação Internacional de Patentes dos documentos do Espacenet e do INPI mostram que as patentes relacionadas aos temas estão concentradas principalmente nos códigos C12 e A23, visto que foram utilizados como filtros na busca geral. Contudo, outros códigos também aparecem e indicam outras aplicações de proteases, por exemplo, em processos de medição ou testes que investigam ou analisam materiais pela determinação de suas propriedades químicas ou físicas, envolvendo enzimas ou micro-organismos.

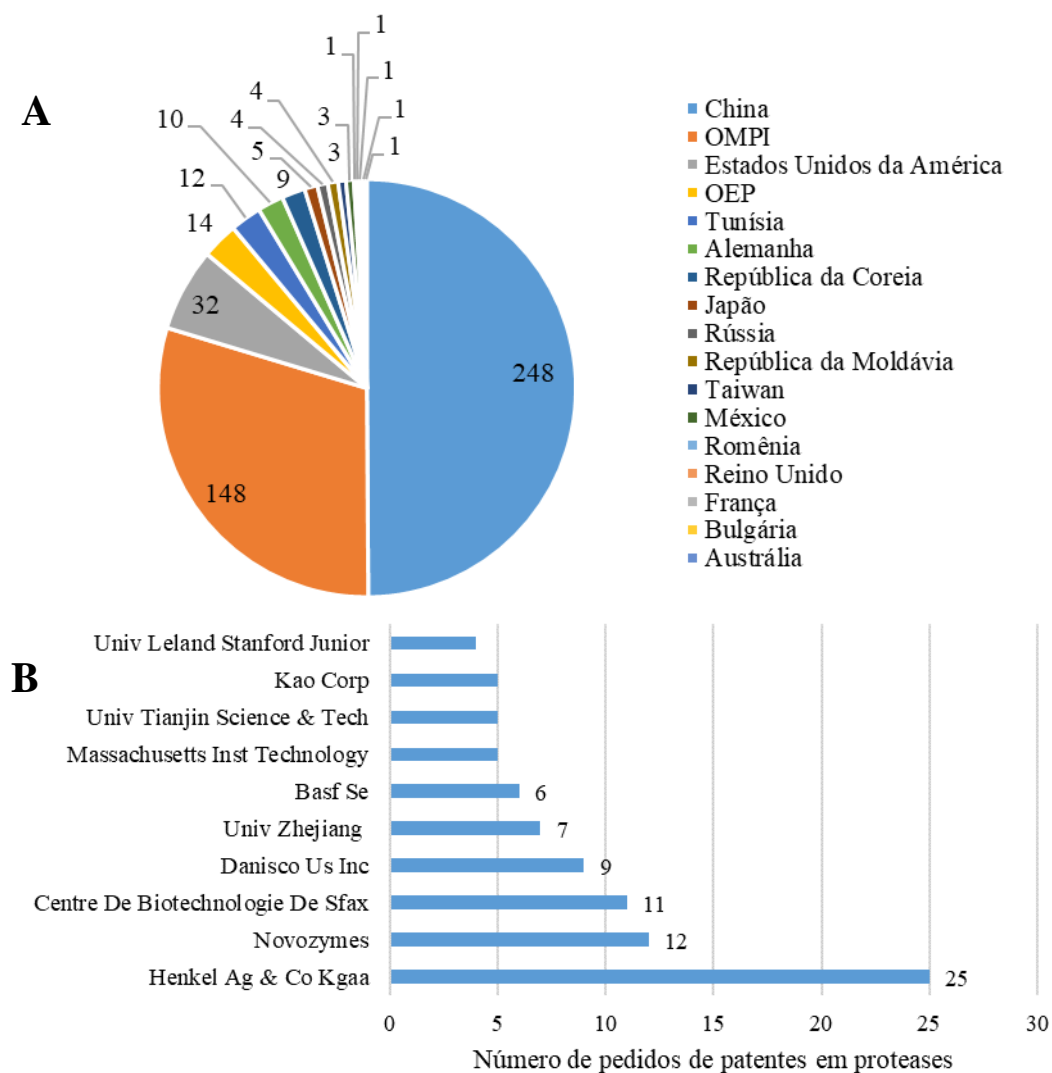
#### 4.2.1 Na busca de patentes disponíveis na base do Espacenet

No tema proteases, foram obtidos 1420 processos nos últimos 14 anos na plataforma da OEP. Devido à uma limitação na exportação de dados do site, foram analisados os 500 resultados mais recentes, em que o processo mais recente datava de 11 de novembro de 2021 e o mais antigo de 26 de outubro de 2016. Pela distribuição dos países ou das instituições de prioridade e pela análise dos principais depositantes foi possível dimensionar a atratividade de territórios para proteção da propriedade intelectual (PI) e quem foram os maiores interessados em protegê-las. Desses 500 pedidos de patentes, 89% se concentraram protegidos em 4 países



ou instituições de prioridade: em primeiro lugar, a China, seguida por OMPI, Estados Unidos da América e OEP (figura 5A). Em termos numéricos os maiores depositantes de pedidos de patentes foram as empresas Henkel AG & KGAA e Novozymes (figura 5B).

Figura 5 – Locais e principais depositantes dos 500 pedidos de patentes entre 2016 e 2021 recuperados com a busca geral por proteases no Espacenet.



Fonte: Elaborada pela autora, 2022.

(A) País ou instituição da prioridade, ou seja, local em que a patente se encontra protegida. Os países e as instituições listados estão ordenados em sentido horário no gráfico, começando do maior número de patentes encontrado para o menor. Os 500 pedidos de patentes em proteases analisados se encontram protegidos em 15 países e 2 instituições de prioridades. A China é a primeira representada, contando com 248 patentes. B) Dez principais aplicantes de patentes em proteases. Os números indicam a quantidade de pedidos de patentes analisados. A empresa Henkel AG & Company possui o maior número de depósitos (25).

Em relação aos países e seus depósitos nacionais, a China foi aquele com o maior número de depósitos, contando com 248 das 500 patentes analisadas, seguida pelos EUA com 32. Ambos figuram como os maiores mercados da atualidade tanto em enzimas quanto em PI

(MORDOR INTELLIGENCE, 2021; FAISCA *et al.* 2021). O México foi o único país da América Latina que continha uma patente nacional protegida no banco de dados, e Tunísia surgiu como o 5º maior no número de depósitos e único país africano com patentes no tema (figura 5A). De uma perspectiva regional, outras patentes encontraram-se protegidas em 15 países distribuídas entre Ásia, Oceania, Europa, América Central e do Norte e África do Norte. Aparentemente, a América do Sul não foi uma região com grande interesse na proteção da PI envolvendo a aplicação tecnológica peptidases e nenhum dos processos analisados na atual fase da pesquisa estava passando por exame no INPI.

Entre as patentes recuperadas, observa-se que muitas foram protegidas por meio de tratados internacionais em instituições de prioridade, como a Organização Mundial de Propriedade Intelectual (OMPI) e a Organização Europeia de Patentes (OEP), respectivamente em 2º e 4º lugar no levantamento em proteases. Com 148 pedidos de patentes, a OMPI protege suas patentes internacionalmente por meio do *Patent Cooperation Treaty* (PCT), atualmente contando com a participação de 193 estados membros (WIPO, 2022). É importante destacar que o PCT se trata de um depósito internacional, porém, após determinado período, é necessário que entre em fase nacional em cada país no qual se deseja a proteção e atender a legislação local. Em outras palavras, existe um depósito internacional, mas não existe uma patente mundial (INPI, 2021).

Com outros 14 pedidos, a OEP protege invenções pela convenção regional *European Patent Convention* (EPC), a qual conta com 38 estados membros (EPO, 2022). Contudo, mesmo somando o número de pedidos de ambas as instituições, ainda não foi possível alcançar a liderança chinesa, o que reforça o interesse mundial em proteger invenções no país asiático.

Os dados obtidos no atual levantamento corroboram com o que já vem sendo relatado na área, como nos estudos prospectivos de Lima *et al.* (2018), em que a China também liderou no número de pedidos de patentes em proteases em seu território. Isso porque o mercado chinês, desde que elaborou sua primeira legislação em patentes no ano de 1986, vem expandindo seus depósitos nacionais de patentes tanto por depositantes chineses (patentes domésticas) quanto por estrangeiros. Além disso, algumas emendas na Lei de Patentes chinesa nos anos de 1992 e 2000, elevaram a taxa anual de crescimento dos pedidos de patentes de invenção de menos de 10% em 1999 para 23% no ano 2000 (LIMA; FARIAS; DAVID DE OLIVEIRA, 2018; HU; JEFFERSON, 2009).

Importantes detalhes na Lei de Patentes chinesa podem estar diretamente relacionados com o aumento do número de pedidos de patentes em proteases no país: a Lei segue o modelo europeu de depósito, no qual o primeiro a depositar tem os direitos sobre a invenção,

diferentemente do modelo americano, em que a proteção da patente é daquele que primeiro inventar. Outras leis e regulamentos contribuem para a crescente inovação tecnológica e patentária chinesa, um exemplo é a Lei do Contrato de Tecnologia que criou mecanismos efetivos para o desenvolvimento tecnológico, transferências de tecnologia e consultorias tecnológicas (CASSIOLATO, 2013). Assim, foi perceptível que, assim como as invenções em geral na China, aquelas relacionadas a proteases também seguiram essa corrida por depósitos de patentes.

Países asiáticos estavam entre os que mais continham invenções em proteases protegidas nacionalmente, sem se valerem de tratados internacionais (figura 5A). Li *et al.* (2012) relataram que um rápido crescimento de aplicações enzimáticas globais tem sido impulsionado pela expansão da classe média de países em desenvolvimento, principalmente na Ásia e no Pacífico. São consumidores com um novo perfil de compra, que seguem a tendência mundial de buscar alimentos com um nível mais alto de qualidade, em termos de sabor e gosto natural, e com produção mais segura. Esse perfil de consumo tem incentivado indiretamente tanto a aplicação tecnológica de enzimas pela indústria de alimentos e bebidas em seus próprios países quanto a expansão do mercado global de enzimas, especialmente em confeitaria e panificação.

Pela figura 5<sup>a</sup>, também foi possível observar uma participação desigual na aplicação de proteases em países que formam o BRICS (Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul), um agrupamento de caráter informal com interesses econômico-financeiros semelhantes e com espaço para a coordenação em reuniões e a construção de uma agenda de cooperação multissetorial entre seus membros (MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO, 2021). A liderança da China em pedidos de patente nacionais foi discrepante em relação aos outros integrantes do grupo, visto que Rússia contou apenas com quatro, enquanto Brasil, Índia e África do Sul não possuíam nenhuma. Essa desigualdade foi reforçada por outros dados: entre 2014 e 2019, os investimentos globais em pesquisa aumentaram 25%, contudo 63% desses investimentos estavam concentrados na China e nos EUA (SCHNEEGANS; STRAZA; LEWIS, 2021). Isso revela que mesmo os BRICS sendo agrupados por interesses econômico-financeiros semelhantes, as políticas internas de cada país se diferenciam no tocante ao setor de PD&I e proteção da propriedade intelectual, pondo os interesses econômicos da China mais próximos aos dos Estados Unidos.

A análise do perfil dos dez principais depositantes em proteases no Espacenet revelou que 64% dos pedidos de patentes foram feitos por empresas de relevância mundial, enquanto apenas 36% foram publicados por universidades e institutos de tecnologia (figura 5B). Esse

grande número de empresas indica o interesse comercial em explorar o potencial inovador advindo do uso de peptidases, cujo mercado está em franca expansão com crescente interesse na sua aplicação tecnológica em bioprocessos e bioprodutos. A empresa Henkel AG & KGAA ocupa a liderança, seguida pela Novozymes, Centre de Biotechnologie de Sfax e Danisco.

Foi perceptível que as três empresas citadas têm mantido um elevado número de depósitos relacionados a tecnologias alimentícias contendo proteases, tendo como reflexo uma grande participação no mercado de enzimas. Atualmente, 75% do mercado de enzimas industriais é dominado por Novozymes, DuPont (proprietária da Danisco), Royal DSM, AB Enzymes e BASF (MORDOR INTELLIGENCE, 2021). Apesar disso, a participação de uma instituição acadêmica dentre os três maiores depositantes mostra uma grande mudança no perfil. Nos estudos prospectivos em proteases de Lima *et al.*, (2018) entre 2012 e 2017, a Danisco ocupava a liderança, a qual continha mais que o dobro de depósitos (35) que a Henkel e a Novozymes, enquanto o Centre de Biotechnologie de Sfax sequer aparecia entre os principais depositantes.

Quanto à competição no mercado de alimentos e bebidas das três empresas que mais depositaram patentes em proteases, a estadunidense Danisco e a dinamarquesa Novozymes competem pelo mesmo nicho de mercado. Ambas focam em produtos alimentícios, enzimas e bioprodutos diversos, apresentando consideráveis investimentos e número de patentes voltados para o potencial tecnológico das proteases, o que sugere a importância dessas moléculas nesse setor. Já a alemã Henkel não tem produtos competindo diretamente com as duas empresas supracitadas, pois a maior parte do faturamento da empresa vem de tecnologias em adesivos, cosméticos, detergentes e produtos de limpeza. Em outras palavras, a Henkel não tem tecnologias enzimáticas para serem usadas na fabricação e processamento de alimentos e bebidas, e sim de embalagens e adesivos (HENKEL LTDA, 2022).

Uma hipótese para o resgate de patentes da empresa Henkel é a que os filtros da CIP (A23 ou C12) foram muito amplos, não delimitando os dados resgatados unicamente para a área desejada na pesquisa, a indústria de alimentos (HENKEL LTDA, 2022). Isso pode ocorrer porque no Espacenet existem muitas CIPs associadas a cada um dos pedidos de patente, assim as proteases dos pedidos de patentes podem ser para outro fim que não o alimentício. Uma possível solução para refinar mais a busca geral em proteases seria a utilização de códigos com mais níveis hierárquicos, como C12N 9/50, que retorna documentos com proteinases, ou ainda utilizar o operador de comparação *all*, ao invés do *any*, no campo da CIP, ou ainda uma junção das duas soluções.

Apesar da participação de universidades e institutos de tecnologia ser menor, ainda foi

destacável, na medida em que deteve 36% dos pedidos de patentes dos principais depositantes e um centro de biotecnologia francês apareceu entre os três maiores depositantes. Isso ressalta o empenho da academia na proteção do conhecimento e para sua possível transformação em produtos que possam de fato atingir o mercado que está em constante processo de inovação e mostra uma mudança no perfil atual de depositantes quando comparado com dados levantados entre 2012 e 2017 (LIMA; FARIAS; DAVID DE OLIVEIRA, 2018).

O crescente interesse em transformar conhecimento acadêmico em propriedade intelectual protegida (figura 5B) foi acompanhado por um aumento no número de publicações científicas nos últimos anos (APÊNDICE A). Segundo a Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura (UNESCO), 80% dessas publicações estavam concentradas nos países do G20 (Grupo dos 20), com prevalência de estudos relacionados à inteligência artificial e robótica, enquanto artigos relacionados à sustentabilidade e meio ambiente estavam em grande desvantagem (SCHNEEGANS; STRAZA; LEWIS, 2021).

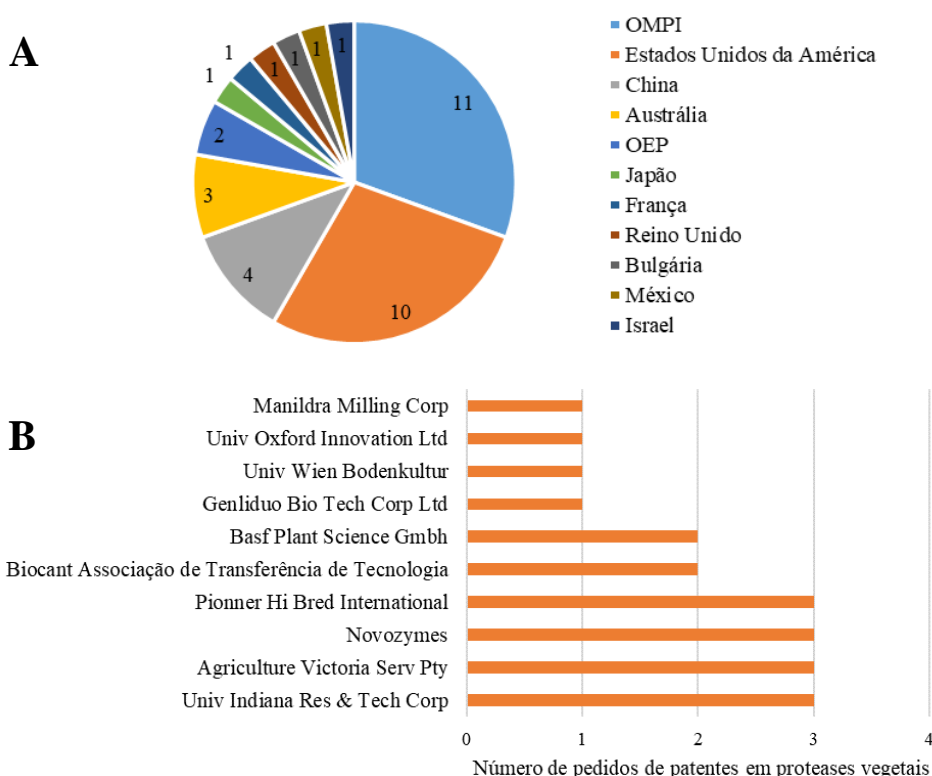
Apesar da desvantagem, a biocatálise ainda desperta interesse acadêmico e empresarial, justamente por ser um processo produtivo mais sustentável, que pode reduzir o uso de água e outros insumos e ter subprodutos menos danosos ao meio ambiente (BILAL; IQBAL, 2020). Interessantemente, o número de publicações em proteases, proteases vegetais e proteases aplicadas na hidrólise do glúten ainda acompanharam o aumento do número de publicações relatado pela UNESCO. Além disso, foi perceptível um número muito superior de publicações científicas em comparação com o de documentos de patentes. Publica-se muito mais em relação ao número de patentes depositadas (APÊNDICE A).

No tema **proteases de origem vegetal**, foram recuperados 36 pedidos de patentes no Espacenet com o processo mais recente sendo do dia 5 de maio de 2020 e o mais antigo do dia 31 de janeiro de 2007. Foi possível notar que proteases vegetais possuem um número de patentes muito inferior ao encontrado na busca anterior na mesma plataforma, utilizando como termo “proteases” e seus sinônimos para a busca. Isso mostra como ainda se investe pouco na proteção da propriedade intelectual e sugere que há muito espaço para inovação no mercado. Dessas 36 patentes, 77% se concentraram protegidas em 4 países ou instituições de prioridade: em primeiro lugar, a OMPI, seguida por EUA, China e Austrália. Apesar de estarem em colocações diferentes, os três maiores locais de interesse para proteção de invenções em proteases vegetais seguiram o mesmo cenário de proteases. Já a Austrália superou o número de patentes da OEP, ficando em quarto lugar (figura 6).

Semelhante ao cenário de proteases, o México foi o único país da América Latina que continha uma patente protegida internacionalmente quando se usou palavras chave relacionadas

a "proteases vegetais" (figura 6A). Outras patentes encontraram-se protegidas em 9 países distribuídas entre Ásia, Oceania, Europa, América Central e do Norte. Aparentemente, a América do Sul e a África não foram regiões em que a proteção da aplicação tecnológica peptidases vegetais fosse de interesse para investidores.

Figura 6 – Locais e principais depositantes dos 36 pedidos de patentes entre 2007 e 2021 recuperados com a busca geral por proteases vegetais no Espacenet.



Fonte: Elaborada pela autora, 2022.

(A) País ou instituição da prioridade, ou seja, local em que a patente se encontra protegida. Os países e as instituições listados estão ordenados em sentido horário no gráfico, começando do maior número de patentes encontrado para o menor. Os 36 pedidos de patentes analisados se encontram protegidos em 9 países e 2 instituições de prioridades. A Organização Mundial de Propriedade Intelectual (OMPI) é a primeira representada, contando com 11 patentes. (B) Dez principais aplicantes de patentes em proteases vegetais. O primeiro lugar é dividido entre departamento governamental, universidade e empresas.

A análise do perfil dos dez principais depositantes em proteases de plantas revelou que apenas 35% dos pedidos de patentes depositados foram feitos por universidades e institutos de tecnologia, 50% foram feitos por empresas de relevância mundial e 15% por departamentos governamentais (figura 6B). Os pedidos recuperados se encontram distribuídos entre depositantes diversos, sem nenhum aplicante com grande número de depósitos, o que sugere

que não é um mercado cujo monopólio pertence a uma ou um grupo de empresas. Além disso, o primeiro lugar é dividido entre 4 aplicantes: duas empresas (*Pioneer Hi Bred International* e *Novozymes*), um departamento governamental (*Agriculture Victoria Serv Pty*) e uma universidade (*Univ Indiana Res & Tech Corp*).

Era esperado que o número de depósitos em proteases de plantas no Espacenet fosse maior que o obtido, devido ao crescimento mundial e nacional dos movimentos vegetariano e vegano (RÉVILLION et al., 2020); ao aumento da busca por produtos de origem natural, especialmente vegetal, pelos consumidores em geral; e ao grande potencial tecnológico das enzimas de plantas. Contudo, o número de pedidos de patentes em proteases vegetais foi muito inferior ao da busca por proteases.

Para além dos dados analisados, quando considerada também a parcela não analisada, foi perceptível a predileção por proteases de fontes diversas: 1420 pedidos em proteases desde 2007; em proteases vegetais foram apenas 36 registros durante o mesmo período. Uma explicação para essa diferença numérica pode ser o fato da indústria costumar optar por enzimas microbianas (FASIM; MORE; MORE, 2021), o que interfere no setor de PD&I de empresas e em pesquisas científicas com viés de aplicação em institutos e universidades, logo afetando também os pedidos de proteção de PI.

Particularmente, os depósitos na China e na OMPI seguiram a mesma tendência por proteases microbianas, tendo um baixo número de pedidos no tema, caindo respectivamente de 248 pedidos para 4 e 148 para 11. Uma possível causa para a primeira observação é que 90% do mercado chinês de enzimas é ocupado pelas três principais enzimas comerciais – amilase, carbohidrase e protease alcalina, não gerando uma grande diversidade de produtos (LI et al., 2012), especialmente de origem vegetal, por empresas de grande e médio porte ou institutos de pesquisas.

Com um número expressivo de pedidos de patentes em proteases e a estreita liderança na busca por proteases de plantas, a OMPI se destacou devido à forma mais simples e econômica de proteger as invenções quando pedida em vários territórios. A proteção via PCT permite requerer a proteção patentária de uma invenção por meio de um único depósito, simultaneamente, em diversos países, podendo ser apresentada por qualquer pessoa que tenha nacionalidade ou seja residente em um dos 193 Estados membros (INPI, 2021). Mesmo seguindo a tendência de poucos depósitos em proteases de plantas, a OMPI ainda teve a liderança, o que pode ser explicado por esses dois fatores: o grande número de estados membros e a facilidade em proteger a propriedade intelectual por esse meio.

Mesmo sendo um dos maiores mercados de enzimas (MORDOR INTELLIGENCE,

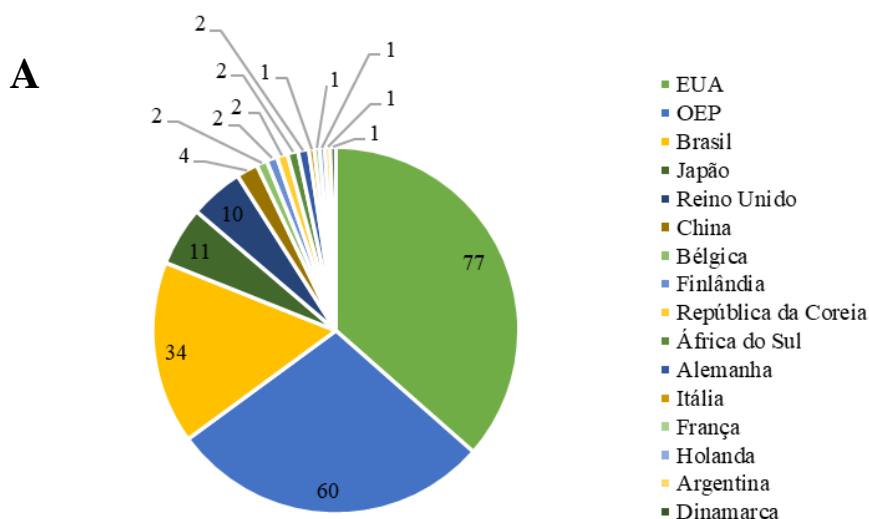
2021), os EUA tiveram poucos pedidos de patentes nos temas proteases e proteases vegetais utilizados na busca geral. Uma observação inusitada, visto que o país tem leis e incentivos governamentais relacionados a PD&I, proteção da propriedade intelectual e transferência de tecnologia para pesquisadores de universidades e de outros beneficiários de financiamento público. Um exemplo é a Lei Bayh-Dole, que dá aos beneficiários de bolsas acadêmicas uma participação financeira direta no sucesso de suas invenções, exigindo que as universidades compartilhem os *royalties* das patentes resultantes com os inventores (OUELLETTE; TUTT, 2020).

#### 4.2.1 Na busca de patentes disponíveis na base do INPI

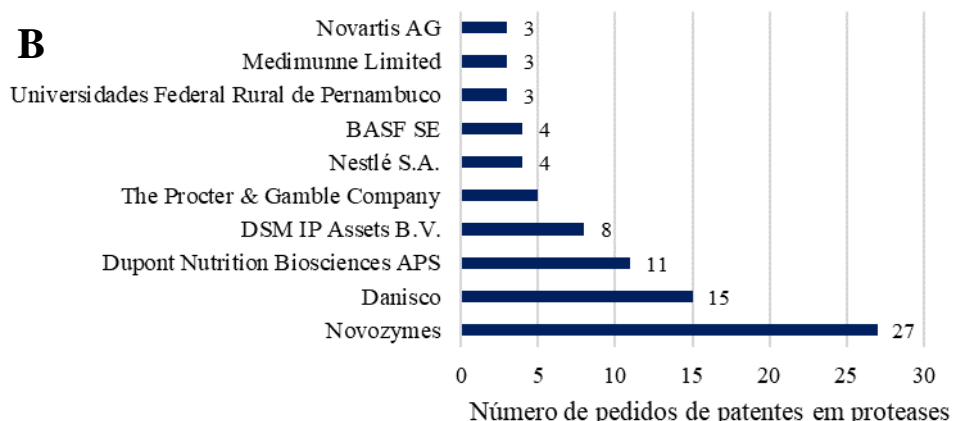
Nos últimos 14 anos, o tema proteases teve 205 processos na plataforma do INPI, com o processo mais recente sendo do dia 29 de maio de 2020 e o mais antigo do dia 16 de janeiro de 2007. Desses 205 processos, 81% vieram de 3 países ou instituições de prioridade: em primeiro lugar os EUA, seguido por OEP e Brasil (figura 7A); os maiores depositantes de patentes aqui no Brasil foram as empresas Novozymes e Danisco (figura 7B).

Assim como na plataforma Espacenet, os depositantes em proteases eram majoritariamente empresas de relevância mundial. Contudo, os números foram distribuídos de maneira mais desproporcional, com 96,4% dos depósitos sendo feitos por empresas, enquanto apenas 3,6% são publicados pelo meio acadêmico, no caso, a Universidade Federal Rural de Pernambuco (figura 7B).

Figura 7 – Locais e principais depositantes dos 205 pedidos de patentes entre 2007 e 2021 recuperados com a busca geral por proteases no INPI.







Fonte: Elaborada pela autora, 2022.

(A) País ou instituição da prioridade, ou seja, local em que a patente se encontra protegida. Os países e as instituições listados estão ordenados em sentido horário no gráfico, começando do maior número de patentes encontrado para o menor. Os 205 pedidos de patentes analisados se encontram protegidos em 15 países e 1 instituição de prioridade. Os EUA lideram o ranking, contando com 77 pedidos. (B) Dez principais aplicantes de patentes em proteases. A empresa Novozymes tem o maior número pedidos de proteção no Brasil (27).

É válido ressaltar que apenas um dos 34 pedidos no Brasil tem Prioridade Unionista, o que mostra que no ato do depósito, o aplicante provavelmente pretende proteger a PI também no exterior. Diferentemente da opção de Prioridade Interna em que a proteção está limitada ao território brasileiro sem possibilidade de buscar prioridade em outros países (INPI, 2021). Em especial, esse processo da empresa Cristália produtos químicos farmacêuticos LTDA foi uma atualização de outro que havia prioridade interna e foi abandonado. Intitulado de “Meio de cultura para bactérias do gênero *Clostridium* livre de componentes de origem animal e processo para produção de sobrenadante contendo uma ou mais proteases com atividade colagenolítica e gelatinolítica”, sua versão mais recente foi protegida via PCT, logo com prioridade unionista. Segundo Faisca *et al.* (2021), durante a escolha dos países para a proteção da PI, a maioria das empresas deposita a patente primeiramente no seu país de origem e então o faz em países em que elas pretendem fazer negócios.

Os outros 33 pedidos de patentes no Brasil mostraram um interessante perfil: a maioria foi feita por universidades e instituições de pesquisa, que no ato do depósito protegeram suas invenções relacionadas a proteases, indicando a opção de prioridade interna. Lima *et al.* (2018) considera que é possível que o custo envolvido no processo de proteção tecnológica pela academia não compense a proteção fora do seu território de origem. Interessantemente, algumas empresas brasileiras também mostraram interesse apenas na proteção em território nacional, o que sugere que os custos envolvidos no patenteamento de proteases também podem afetar empresas domésticas de menor porte como as produtoras de enzimas do presente levantamento:

Prozyn Indústria E Comércio LTDA, Quantas Biotecnologia LTDA, Coalhos Bio Paraná LTDA e Care Systems Soluções Bio-Ambientais LTDA.

Para empresas multinacionais, que fazem negócio e possuem filiais em diversos países, a questão de custo não aparentou ser um problema, uma vez que todas as empresas dentre os dez principais depositantes protegeram sua propriedade intelectual tanto no Brasil quanto no exterior. Tratando-se especificamente da principal depositante, a Novozymes lidera o mercado mundial de enzimas (BCC RESEARCH, 2021) e inaugurou, em 2011, laboratórios de P&D no Paraná, o que reiterou a interesse em proteger suas tecnologias envolvendo proteases em território nacional, onde foram desenvolvidos, e internacionalmente onde entrarão em circulação no mercado.

À medida que a concorrência internacional se torna cada vez mais acirrada nesse mercado, empresas fortes buscam adquirir outras empresas para se tornarem mais eficientes e competitivas. A DuPont adquiriu em 2011 participação majoritária na Danisco, incluindo sua divisão Genencor, conferindo à DuPont uma forte posição no mercado de enzimas (LI *et al.*, 2012). Seguindo essa linha de raciocínio, DuPont e Danisco juntas tiveram 26 pedidos de patentes em proteases, o que as deixariam mais competitivas em relação às 27 depositadas pela Novozymes (figura 8B). Apesar disso, percebe-se que há um menor interesse por parte de empresas internacionais em protegerem suas invenções no Brasil.

Foi evidente que a concorrência do mercado de enzimas gerou uma maior necessidade de inovação por empresas não só de grande porte, como também de pequeno porte e impactou diretamente o campo das proteases. Essa concorrência chegou em certo nível à academia e o esforço de muitas universidades e institutos de tecnologia em incorporar a propriedade intelectual e a transferência de tecnologia às suas atividades de maneira mais intensa tem sido trabalhada nos últimos anos pelos Núcleos de Inovação Tecnológica (NITs) de muitas instituições brasileiras (VIEIRA, 2019).

Fortalecidos pelo Marco da Ciência e Tecnologia, Lei nº 13.243/2016, os NITs se tornaram menos burocratizados, facilitando o vínculo de universidades com empresas pela desburocratização do uso dos recursos humanos em pesquisa e prestação de serviços. A aprovação dessa lei, que também visa a capacitação tecnológica com vistas à redução das desigualdades regionais, foi de grande importância para as universidades públicas, visto que norteia o desenvolvimento da inovação e transferência do conhecimento para sociedade, posta o início tardio do P&D em regiões historicamente negligenciadas pelas políticas públicas, como a Norte-Nordeste (VIEIRA, 2019).

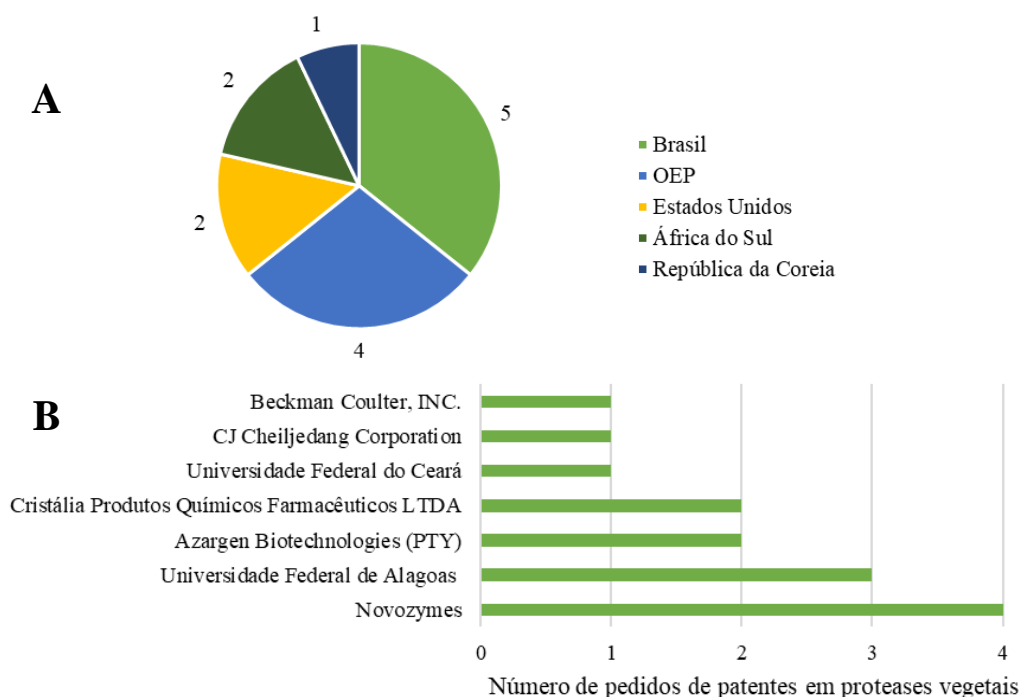
Com atividades de prospecção tecnológica e de inteligência competitiva em PI para orientar ações de inovação, desenvolver estudos e estratégias, negociar e gerir a transferência de inovação da Instituição Científica, Tecnológica e de Inovação (ICT) e promover e acompanhar o relacionamento da ICT com empresas (VIEIRA, 2019), os NITs tendem cada vez mais a mudar uma cultura conhecida no Brasil: patentes costumam ser usadas como instrumento de proteção de mercado e não de inovação, havendo mais registros do que inserção de produtos no mercado e poucas universidades públicas com êxito na transformação do conhecimento em renda (AGÊNCIA SENADO, 2021).

A área de PD&I em proteases requer pesquisadores especializados que possam conduzir seus complexos processos de produção. No Brasil, a maior parte desses especialistas se encontra na academia, com muitos mestres e doutores se formando anualmente (DAIHA *et al.*, 2016). Segundo a Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE), em 2015 o país estava em 13º lugar em produção científica, enquanto em proteção de propriedade intelectual estava em 55º (FLORÊNCIO *et al.*, 2020). Essa forte posição brasileira em pesquisas na academia se estendeu às publicações sobre ‘proteases vegetais’ e ‘proteases na hidrólise do glúten’, em que o Brasil se encontrou em 8º em ambos os temas, contando com respectivamente 2078 e 141 publicações em artigos de pesquisa, comunicações curtas e pesquisas curtas (APÊNDICE A).

Nos últimos anos, o Brasil tem tido severos cortes orçamentários destinados à educação e pesquisa, o que interfere, por exemplo, na verba destinada a insumos, bolsas de estudo, PD&I e infraestrutura laboratorial, podendo também interferir na quantidade de invenções que se transformariam em PI ou mesmo na transferência de tecnologia. À título de ilustração, entre 2015 e 2017, houve uma queda de 16% nos gastos orçamentários pelos órgãos federais brasileiros de pesquisa (SCHNEEGANS; STRAZA; LEWIS, 2021).

Nos últimos 14 anos, o tema **proteases vegetais** teve 14 processos na plataforma do INPI, com o processo mais recente sendo do dia 20 de abril de 2020 e o mais antigo do dia 25 de março de 2011. Desses 14 processos, a maior parte vem do Brasil, seguido por OEP e EUA (figura 8A); os maiores depositantes de patentes em proteases vegetais aqui no Brasil foram a empresa Novozymes e Universidade Federal de Alagoas (figura 8B). Diferentemente do que ocorre em todas as buscas até então, os depósitos em proteases vegetais no INPI tiveram uma participação mais igualitária entre depositantes residentes (3) e não-residentes (4). Apesar disso, ainda houve desproporcionalidade entre os depósitos feitos por empresas, 71,4%, e academia, 28,6% (figura 8B).

Figura 8 – Locais e principais depositantes dos 14 pedidos de patentes entre 2007 e 2021 recuperados com a busca geral por proteases no INPI.



Fonte: Elaborada pela autora, 2022.

(A) País ou instituição da prioridade, ou seja, local em que a patente se encontra protegida. Os países e as instituições listados estão ordenados em sentido horário no gráfico, começando do maior número de patentes encontrado para o menor. As 14 patentes analisadas se encontram protegidas em 4 países e 1 instituição de prioridade. O Brasil lidera o ranking, contando com 5 pedidos. (B) Dez principais aplicantes de patentes em proteases vegetais. A empresa Novozymes tem o maior número pedidos de proteção no tema no Brasil (4).

Em ambos os temas no INPI, os ICTs atuaram fortemente nos depósitos, porém de maneira difusa: a maioria não deposita mais do que duas patentes, o que as impossibilita de ocupar posições mais elevadas como as da atual pesquisa. Isso mostra que mesmo com o crescimento gradual da atuação dos NITs, ainda há poucos depósitos nos temas pesquisados no Brasil em relação a outros países. Possivelmente, porque ainda há dificuldades a serem suplantadas. Além disso, nem todos os ICTs do país têm investimento e equipe suficientes para exercer todas as atividades propostas, em vistas da recente vigência do Marco da Ciência e Tecnologia, sendo evidente a necessidade de o Brasil aplicar mais investimentos em PD&I também dentro desse setor.

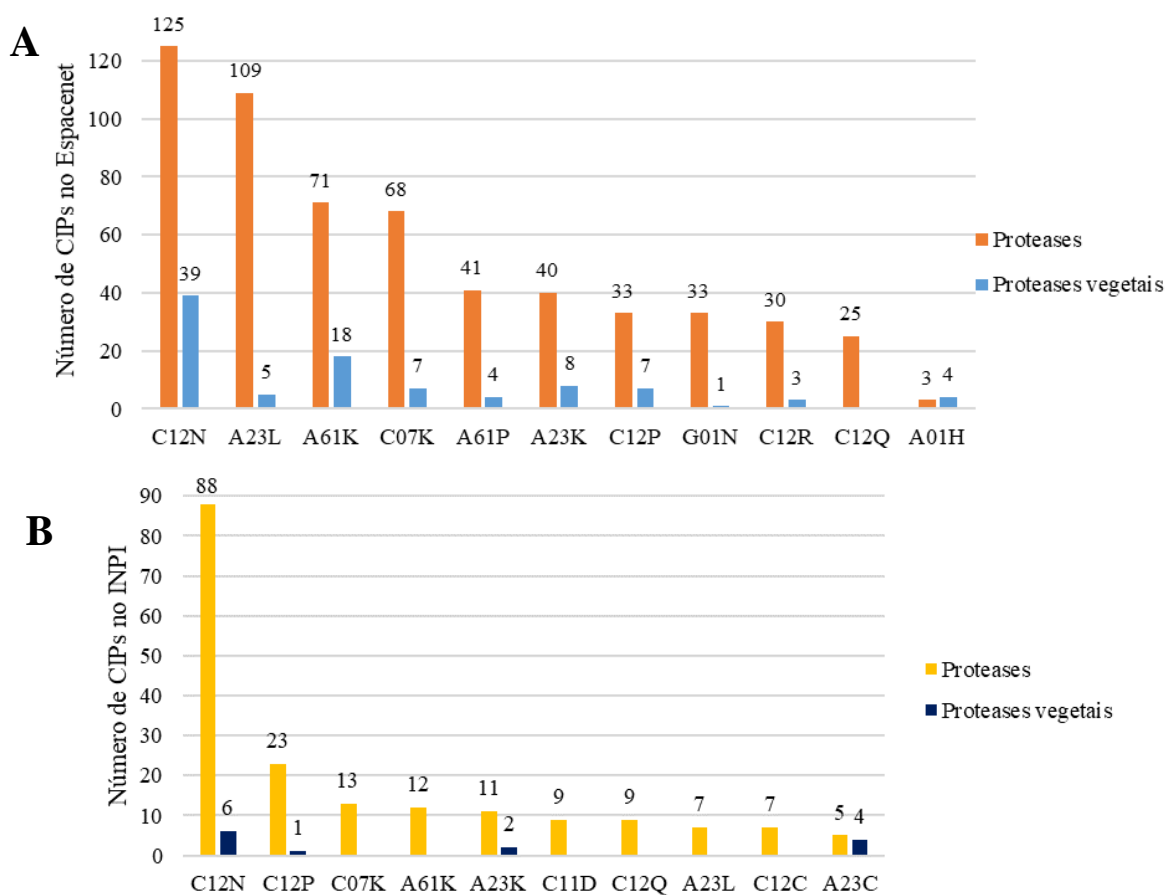
#### 4.1.3 Códigos da Classificação Internacional de Patentes das Buscas Gerais em proteases e proteases vegetais

No Espacenet, foram contabilizados 54 diferentes códigos CIP entre os 500 registros

em proteases, e 25 diferentes códigos CIP entre os 36 registros em proteases vegetais. Já no INPI, foram contabilizados 22 em proteases e 4 em proteases vegetais. Os dez códigos CIP mais utilizados nos temas proteases e proteases vegetais em ambos os bancos de dados foram reunidos na figura 9.

É interessante observar que no Espacenet a soma de todos os códigos em cada tema, 752 em proteases e 120 em proteases vegetais, ultrapassa o número de patentes analisadas (500 e 36) (figura 9A). Isso ocorre porque nessa plataforma cada pedido de patente pode possuir mais de uma CIP. Além disso, muitos códigos são relacionados entre si, dessa forma, a introdução de um pode implicar na adição de outro e assim por diante. Contudo, nem todos os bancos de dados de patentes são assim. Na plataforma do INPI, por exemplo, somente um código CIP é usado por patente, a chamada classificação inventiva. Por esse motivo, a soma de todos os códigos em cada tema corresponde exatamente ao número de registros analisados, ou seja, 205 documentos e 205 CIPs em proteases e 14 documentos e 14 CIPs em proteases vegetais.

Figura 9 – Principais códigos da Classificação Internacional de Patentes dos pedidos de patente em proteases e proteases vegetais recuperados na busca geral no Espacenet e INPI.



Fonte: Elaborada pela autora

Os dez códigos da Classificação Internacional de Patentes (CIP) mais utilizados nos pedidos de patente em proteases e proteases vegetais no Espacenet (A) e no INPI (B). Em A, as CIP em proteases vão das colunas C12N até C12Q em valores decrescentes, com os códigos mais numerosos sendo C12N e A23L. As CIP em proteases vegetais vão de C12N a C12R e A01H. Em proteases os mais usados são respectivamente e em proteases vegetais são respectivamente C12N, A61K e A23K.

B) Os códigos mais utilizados em proteases estão expostos em ordem decrescente, enquanto em proteases vegetais não têm ordem definida. As CIP mais usadas em proteases são C12N e C12P e em proteases vegetais são respectivamente C12N e A23C.

O uso correto da CIP permite o auxílio na busca e recuperação de documentos de patente e no monitoramento tecnológico de setores diversos (INPI, 2021). Em ambas plataformas nos temas proteases e proteases vegetais, o código CIP mais utilizado é C12N. Na tabela 3 se encontram dispostas a descrição dos códigos mais frequentes na atual pesquisa.

Tabela 3 – Descrição dos códigos da Classificação Internacional de Patentes mais frequentes dos documentos em proteases e proteases vegetais na busca geral no Espacenet e no INPI.

<b>Código CIP</b>	<b>DESCRIÇÃO</b>
C12N	Microrganismos ou enzimas; suas composições; propagação, conservação, ou manutenção de microrganismos; engenharia genética ou de mutações; meios de cultura.
C12P	Processos de fermentação ou processos que utilizem enzimas para sintetizar uma composição ou composto químico desejado ou para separar isômeros ópticos de uma mistura racêmica.
A23C	Produtos de laticínio; substitutos do leite ou do queijo; produção dos mesmos.
A23L	Alimentos, produtos alimentícios ou bebidas não alcoólicas; seu preparo ou tratamento; modificação das qualidades nutritivas, tratamento físico; conservação de alimentos ou produtos alimentícios, em geral.
A61K	Preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas.
A23K	Produtos alimentícios especialmente adaptados para animais; métodos especialmente adaptados para a sua produção.

Fonte: Adaptado (Publicação IPC, 2022)

Os seis códigos da Classificação Internacional de Patentes (CIP) mais utilizados nos pedidos de patente em proteases e proteases vegetais na busca geral no Espacenet e no INPI. Em ambos os temas e plataformas, a CIP mais usada foi C12N.

É possível observar também que os registros analisados na busca geral mostram que as patentes estão concentradas principalmente na Seção A (Necessidades Humanas) e Seção C (Química e Metalurgia). Essa observação está alinhada com um estudo prospectivo de Rocha *et al.* (2015) em que, pela utilização de apenas um código CIP (C12Y304/00) e nenhuma palavra-chave, foram encontradas 466 patentes em peptidases no Espacenet, das quais 89 foram analisadas e grande parte delas foram classificadas também na Seção A (ROCHA *et al.*, 2015).

Na atual pesquisa, entretanto, há uma pequena diferença na distribuição de CIPs, com o aparecimento da Seção G (Física): a figura 9A mostra uma coluna correspondente ao código G01N, que se trata de processos de medição ou testes que investigam ou analisam materiais pela determinação de suas propriedades químicas ou físicas, envolvendo enzimas ou micro-organismos (Publicação IPC, 2022).

#### **4.2 Buscas Específicas: proteases e proteases vegetais na hidrólise do glúten**

No tema **proteases relacionadas à hidrólise do glúten** das buscas específicas, foram recuperados 629 depósitos no Espacenet e 20 no INPI. Contudo após análise criteriosa de títulos e resumos, com a exclusão de resultados repetidos e com permanência somente daqueles dentro do escopo da pesquisa, foram mantidas respectivamente 14 e 8. Enquanto isso, no tema **proteases vegetais relacionadas à hidrólise do glúten** das buscas específicas, foram obtidas inicialmente 26 pedidos de patentes no Espacenet e 1 (um) no INPI. Após filtragem, lamentavelmente, apenas restaram dois pedidos da plataforma Espacenet (TABELA 4), o que é contrastante com a quantidade de trabalhos científicos publicados na temática (APÊNDICE A).

Por meio dos resultados iniciais com proteases vegetais na hidrólise do glúten (26), é perceptível que à medida que a busca fica cada vez mais específica, menos documentos avulsos são recuperados, pois as palavras-chave retornam resultados mais voltados para o escopo da pesquisa. Isso ressalta a importância da criatividade em uma prospecção tecnológica de patentes, ao mesmo tempo que enfatiza a necessidade de delinear bem a metodologia, a fim de que os resultados não sejam deturpados devido à liberdade de customização. Além disso, ficou evidente que alguns termos específicos ainda são muito abrangentes, como *gluten* e *food industry*. Por terem desempenhado um papel muito amplo, os termos foram desconsiderados durante a curadoria manual da busca específica no Espacenet (TABELA 4).

Era esperado obter-se mais depósitos de patentes nesta busca específica tanto antes quanto depois da curadoria, em virtude da prevalência das sensibilidades relacionadas ao glúten na população mundial e do aumento na demanda e oferta por produtos mais saudáveis e livres de glúten, que vem movimentando crescentes valores no mercado mundial (FORTUNE BUSINESS INSIGHTS, 2022). Contudo, muitos desses produtos apenas se beneficiam da tendência *free from*, não sendo propriamente feitos de trigo, e sim de outros grãos e vegetais que já fazem parte da dieta *gluten-free* de celíacos, não lhe agregando valor e permanecendo

limitada. Isso pode explicar por que não existem muitos depósitos de patentes em proteases e proteases vegetais aplicadas na hidrólise do glúten.

Tabela 4 – Resultados das buscas por pedidos de patentes de proteases e proteases vegetais aplicadas na hidrólise do glúten nas plataformas *Espacenet* e INPI antes e depois da exclusão de documentos não relacionados ao escopo da pesquisa.

<b>A</b>	Termos-chave	Protease# peptidase# enzyme#/ Protease* peptidase* enzima*	Protease# peptidase# enzyme# plant# vegeta#/ Protease* peptidase* enzima* vegeta*
	Gluten/ Gluten	<b>Espacenet: 112</b> <b>INPI: 8</b>	<b>Espacenet: 3</b> <b>INPI: 0</b>
	Gluten hydrolysis/ Hidrolise do glúten	<b>Espacenet: 10</b> <b>INPI:0</b>	<b>Espacenet: 1</b> <b>INPI: 0</b>
	Gluten free/ Gluten free/Livre de glúten	<b>Espacenet: 16</b> <b>INPI:1</b>	<b>Espacenet: 1</b> <b>INPI: 0</b>
	Food industry/ Industria de alimentos	<b>Espacenet: 491</b> <b>INPI: 11</b>	<b>Espacenet: 21</b> <b>INPI: 1</b>
<b>B</b>	Termos-chave	Protease# peptidase# enzyme#/ Protease* peptidase* enzima*	Protease# peptidase# enzyme# plant# vegeta#/ Protease* peptidase* enzima* vegeta*
	Gluten/ Gluten	<b>Espacenet: -</b> <b>INPI: 6</b>	<b>Espacenet: 0</b> <b>INPI: 0</b>
	Gluten hydrolysis/ Hidrolise do glúten	<b>Espacenet: 9</b> <b>INPI: 0</b>	<b>Espacenet: 0</b> <b>INPI: 0</b>
	Gluten free/ Gluten free/Livre de glúten	<b>Espacenet: 5</b> <b>INPI: 0</b>	<b>Espacenet: 0</b> <b>INPI: 0</b>
	Food industry/ Industria de alimentos	<b>Espacenet: -</b> <b>INPI: 2</b>	<b>Espacenet: 2</b> <b>INPI: 0</b>

Fonte: Elaborada pelo autor, 2022.

São apresentados os termos-chave utilizados para as buscas em inglês e português, acompanhados dos operadores de truncagem das bases de dados *Espacenet* (#) e INPI (\*). #: usado para palavras com grafias de um caractere de diferença. \*: usado para substituir um conjunto de caracteres. Na primeira coluna estão dispostos termos relacionados à hidrólise do glúten que foram cruzadas com palavras-chave relacionadas a proteases e a proteases vegetais. O número de pedidos de patentes resgatados está disposto na região central de cada tabela e resultados desconsiderados foram sinalizados com um travessão (-). A) Resultados antes da exclusão. B) Resultados após a exclusão.

Outra possível explicação para o baixo número de pedidos de patentes, no caso de empresas, seria a preferência por manter segredo industrial, evitando expor detalhadamente as condições de novas tecnologias para o mercado, pois para que a patente seja concedida, diversas informações sobre a tecnologia precisam ser expostas. Quanto ao baixo número encontrado na academia, há a possibilidade desses pesquisadores desconhecerem o grande impacto que a proteção da PI gera no país ou ainda não considerarem relevante proteger glutenases com pouco potencial para redução da imunogenicidade do glúten, mas que poderiam ser usados para modificação da propriedade reológica de alimentos contendo a proteína. Dessa forma, apenas



publicam trabalhos no tema sem de fato gerarem patentes ou promoverem transferência de tecnologia.

Uma possibilidade mais generalista para o pequeno número de documentos encontrados é o fato dessa área de pesquisa ainda estar se expandindo, e empresas e academia ainda não acompanharem a crescente demanda por produtos com doses inferiores a 20 mg/kg que usem matérias-primas, tais como trigo centeio e aveia. Assim, existe uma considerável barreira a ser suplantada pelo setor de PD&I até que pessoas sensíveis ao glúten tenham maior diversidade de produtos *gluten-free* acessíveis e seguros. Esses dados corroboram com o que Krishnareddy (2017) observou em rótulos de produtos enzimáticos direcionados para pessoas com DC: nomes de produtos que sugerem eficiência, mas que de fato a composição enzimática não é capaz de diminuir a imunogenicidade do glúten, o que pode ser um perigo para pacientes sensíveis ao glúten.

Esses dados são reiterados pelos estudos de FAISCA *et al.* (2021), em que se realizou uma prospecção tecnológica relacionada Dispositivos Portáteis para Detecção de Glúten em Amostras de Alimentos. Utilizando a ferramenta Orbit Intelligence, os autores apontam que há somente 36 famílias de patentes protegidas no Brasil e que o setor aparenta estar em crescimento, apesar do número baixo em relação aos líderes em patentes relacionadas ao tema, como EUA (222), OEP (186) e China (167).

É importante ressaltar que este levantamento de patentes sobre proteases e proteases vegetais na hidrólise do glúten não teve a análise de famílias de patentes em seu escopo, contudo para fins de investigação do interesse em patentear tecnologias voltadas ao glúten, é interessante perceber que há um perfil de semelhança entre os países e organizações mais cotadas para proteção da propriedade intelectual em detecção do glúten em alimentos e na sua hidrólise enzimática.

Famílias de patentes são mais bem analisadas por ferramentas específicas, tais como o Orbit Intelligence, e segundo o Manual Básico para Proteção por Patentes de Invenções, Modelos de Utilidade e Certificados de Adição do INPI, considera-se família de patentes:

Um conjunto de pedidos de patente depositados e de patentes concedidas em mais de um país, referentes a uma mesma invenção, requeridos pelo(s) mesmo(s) depositante(s). Caso seja depositado um mesmo invento no Brasil e em outro(s) país(es), este grupo de pedidos/patentes irão compor uma “família de patentes” (INPI, 2021).

Durante a análise qualitativa das patentes, foi constatado que poucos dos documentos recuperados têm preparações que geram um grau de hidrólise suficiente para suas amostras

serem considerados *gluten-free*, limitando-se a serem proteases modificadoras do glúten. Ou seja, as proteases não são capazes de eliminar epítomos que geram respostas imunes em pessoas com doença celíaca ou outras intolerâncias e alergias. Os documentos têm uma linguagem pouco clara e, muitas vezes, não fornecem informações completas relacionadas às condições e grau de hidrólise, bem como concentração e fonte da enzima. A totalidade de documentos analisados na busca específica se encontra no APÊNDICE B.

Também foi evidente que a grande maioria dos documentos em ambas as bases de dados enfatiza a proteção dos “métodos de preparo” e “uso” de alimentos *gluten-free*, ou seja, os depositantes buscam proteger as condições de hidrólise, visando à obtenção de um produto com características reológicas ou nutricionais diferenciadas pelo uso de proteases como auxiliares de processamento (APÊNDICE B). Observações semelhantes foram feitas em uma prospecção tecnológica de patentes em leveduras nutricionais. Segundo as autoras, a maioria das patentes se referia a “receitas” ou métodos de preparação dos produtos e pouco foi abordado sobre o uso de biotecnologia para melhoramento genético das cepas de leveduras (EVANGELISTA; GHESTI; PARACHIN, 2019).

Interessantemente, no levantamento em proteases aplicadas na hidrólise do glúten, há um pedido de patente da Novozymes, intitulado ‘GH5 E GH30 EM MOAGEM A ÚMIDO’, que se utiliza de vetores de expressão. Contudo, os polipeptídeos GH5 e GH30 tem atividade celulolítica e a menção a proteases ocorre devido a sua reivindicação de uso, juntamente com outras 9 hidrolases, numa composição enzimática com os polipeptídeos supracitados. As informações expostas nesse documento mais uma vez ressaltam que os pedidos recuperados não fornecem um entendimento completo das invenções, o que pode ser uma forma de dificultar a reprodução da invenção.

Outro perfil semelhante ao deste levantamento foi traçado por uma análise de reivindicações envolvendo biotecnologia industrial, em que 324 patentes foram concedidas pelo INPI entre 2007 e 2016, com as categorias mais frequentes sendo “Métodos em geral”, “Uso” e “Microrganismo Transgênico”. Em especial, 90% dessas patentes eram reivindicações de processo (métodos em geral e uso), o que, segundo os autores, sugere que nessa área biotecnológica os depositantes são mais propensos a buscar proteção das atividades envolvidas em suas invenções do que o aspecto físico (produto) (FLORÊNCIO *et al.*, 2020). Isso pode ser justificado pelas restrições da Lei de Propriedade Industrial (LPI), que não permite o patenteamento de todos ou parte dos seres vivos (exceto microrganismos transgênicos), o que

leva os depositantes de patentes a buscarem formas de proteção baseadas principalmente nas atividades envolvidas na invenção (FLORÊNCIO *et al.*, 2020).

É perceptível que as inovações em proteases e proteases vegetais na hidrólise do glúten no Brasil e no mundo são inovações incrementais feitas principalmente por empresas. Essas corporações são capazes de realizar tão somente inovações incrementais, sendo as maiores inovações compostas por outras esferas institucionais, como as universidades. Nem sempre, porém, a empresa consegue assumir todos os riscos que compõem o processo inovativo e se torna necessário, portanto, o auxílio de incentivos do governo para conceber esse novo produto ou processo. Desse modo, é formado um modelo de tripla hélice, reunindo três esferas institucionais essenciais para a constituição de um sistema de inovação (Etzkowitz 2002, apud VIEIRA 2019).

Segundo o Relatório de Ciências da UNESCO, vários indicadores enviam um alerta para o sistema nacional de inovação, com queda no investimento empresarial, assim como na parcela dedicada a P&D. Empresas estão registrando um menor número de patentes. Apesar disso, os centros de inovação tecnológica dentro das universidades brasileiras têm prosperado, principalmente no que diz respeito ao depósito de patentes, à colaboração com a indústria e à incubação de startups inovadoras (SCHNEEGANS; STRAZA; LEWIS, 2021).

Certamente muitas empresas se beneficiariam dos conhecimentos prospectados nos ICTs, principalmente no que tange ao setor de inovação. Atualmente, no Brasil, existem 4.007 empresas do setor de Trigo, que incluem as companhias que trabalham com Produção De Alimentos À Base De Trigo, Farinha De Trigo, Centeio; e Trigo. Por exemplo, Estado do Ceará possui 136 empresas neste setor com maior concentração na cidade de Fortaleza (31). Além disso, existem 21 empresas em território nacional de Moagem De Trigo E Fabricação De Derivados, enquanto no Ceará existem 6 (figura 12), responsáveis pela transformação do trigo em alimentos em geral, como panificadoras, moageiras e indústrias de alimentos (ECONODATA, 2022). Nenhuma das 6 empresas em questão estavam entre os depositantes das buscas específicas, contudo elas podem se beneficiar do crescente mercado de produtos livres de glúten, do potencial tecnológico de peptidases modificadoras de glúten e até de parcerias inovadoras com universidades.

Figura 10– Recorte de página ECONODATA na aba de Empresas de Moagem De Trigo E Fabricação De Derivados no estado do Ceará.

Maiores Empresas de Moagem de Trigo e Fabricação de Derivados no Ceará

CNPJ e Nome	Endereço	Contatos	Setor e capital social
07.206.816/0001-15 <b>FABRICA FORTALEZA</b> (M DIAS BRANCO S.A. INDUSTRIA E COMERCIO DE A...)	61.760-000 Rodovia Br 116 EUSEBIO, CE	(11) [redacted] (+18) www.[redacted].br (+7) [redacted] [redacted] [redacted]	C-1062-7/00 Moagem de trigo e fabricação de... R\$ 2.508.400.564,73
14.998.371/0001-19 <b>J MACEDO S/A</b>	60.180-415 Rua Benedito Macedo, 79 FORTALEZA, CE	(85) [redacted] (+20) www.[redacted].br (+2) [redacted] [redacted] [redacted]	C-1062-7/00 Moagem de trigo e fabricação de... R\$ 132.041.756,71
07.199.805/0001-55 <b>GRANDE MOINHO CEARENSE SA</b>	60.180-422 Avenida Vicente de Castro, 6043 FORTALEZA, CE	(85) [redacted] (+2) www.[redacted].br [redacted] [redacted] [redacted]	C-1062-7/00 Moagem de trigo e fabricação de... R\$ 324.453.173,05
30.647.870/0001-18 <b>SL ALIMENTOS S.A.</b>	61.700-000 Rua São 6 AQUIRAZ, CE	(85) [redacted] www.[redacted].br [redacted] [redacted]	C-1062-7/00 Moagem de trigo e fabricação de... R\$ 4.606.180,00
41.059.793/0001-00 <b>JD3 ALIMENTOS</b> (JD3 INDUSTRIA DE ALIMENTOS LTDA)	63.180-000 Rua 22 de Abril, 64 BARBALHA, CE	(88) [redacted]	C-1062-7/00 Moagem de trigo e fabricação de... R\$ 50.000,00
31.227.807/0001-95 <b>SABOR DE TRIGO</b> (M & B SABOR DE TRIGO LTDA)	62.320-000 Sítio Pitanguiha, 1109 TIANGUA, CE	(88) [redacted] (+1)	C-1062-7/00 Moagem de trigo e fabricação de... R\$ 20.000,00

Fonte: ECONODATA (2022).

Com a queda acentuada de 16% dos gastos orçamentários pelos órgãos federais brasileiros de pesquisa entre 2015 e 2017 (SCHNEEGANS; STRAZA; LEWIS, 2021), percebe-se que os incentivos à P&D no país ainda são insuficientes, afetando as inovações em tecnologias modificadoras do glúten e principalmente produtos que pudessem utilizar essa tecnologia. Segundo Faisca *et al.* (2015), não há ampla divulgação sobre a importância da criação de patentes e esclarecimentos sobre o fato de que proteger uma invenção é contribuir para o desenvolvimento de um país, assim, as nações podem garantir a transferência de tecnologia, obter lucros, conquistar novos mercados e divisas, favorecendo seu crescimento e desenvolvimento.

As mudanças tecnológicas ocorridas na sociedade contemporânea devem se refletir também na educação. Para tal, cada vez mais as ICTs necessitam estar preparadas para inovar, competir e participar do movimento de globalização, devido ao aumento do desenvolvimento tecnológico e da demanda mundial de mercado por recursos humanos qualificados e por produtos inovadores. Isso destaca o papel crucial da Prospecção Tecnológica e seu ensino em universidades e institutos de tecnologias, uma vez que por meio dela é possível a união entre ciência e educação (QUINTELLA *et al.*, 2011).

Embora os produtos sem glúten estejam se tornando amplamente populares, a conscientização sobre o produto ainda é baixa entre vários países em desenvolvimento. Junto

com isso, a baixa disponibilidade desse tipo de alimento, a cadeia de valor ineficiente e os desafios de formulação inibem o desempenho do mercado. Outro obstáculo para o crescimento do mercado sem glúten é o alto preço dos itens sem glúten, como pães, biscoitos e massas, que são atribuídos principalmente às técnicas de produção desses alimentos (FORTUNE BUSINESS INSIGHTS, 2022).

No caso de economias em desenvolvimento e sensíveis ao preço, como a Malásia, os pães sem glúten variam entre US\$ 2,83 e US\$ 4,25, enquanto o pão comum custa entre US\$ 1,65 e US\$ 2,12. Ainda assim, na América do Sul o Brasil é o maior mercado consumidor de produtos livres de glúten, apesar de diminuto quando comparado com outras economias, e o crescimento dos movimentos vegano e vegetariano juntamente com a necessidade de pacientes CD impulsionam a diversificação de produtos “snacks” de origem vegetal e produtos com tecnologias enzimáticas de plantas (FORTUNE BUSINESS INSIGHTS, 2022; RÉVILLION *et al.*, 2020). Assim, o potencial de peptidases modificadoras e desimunizadoras de glúten pode ser explorado de maneira tal que produtos livres de glúten resultantes da hidrólise podem ter um nicho de mercado ao qual podem se inserir, o que torna o Brasil um país interessante para investimentos em PD&I na área.

Os pouquíssimos pedidos de patentes em **proteases** e em **proteases vegetais na hidrólise do glúten** tanto no Espacenet quanto no INPI ressaltaram um cenário mais insípido em proteção da PI do que o levantado na prospecção tecnológica de patentes em proteases e proteases vegetais na fabricação de queijos de Lima *et al.* (2018). A parcela de mercado de produtos *gluten-free* ainda não se mostrou saturada e a proteção da PI na área ainda se mostra deficiente e pouco aproveitada pelas empresas e ICTs, especialmente aquelas que usam enzimas em processos produtivos e pesquisas tecnológicas.

Esse déficit é aparente quando se analisa o número de produtos *gluten-free* ou com quantidades reduzidas de glúten presentes no Brasil, que ainda é diminuto (FORTUNE BUSINESS INSIGHTS, 2022). Com o baixo número de depósitos e o potencial de proteases e proteases vegetais para modificação e desimunização do glúten, há uma oportunidade de mercado no Brasil e no mundo com grande possibilidade de rendimentos, pois a sociedade tem buscado por alimentos mais saudáveis, *eco-friendly* e *free from*, além disso, o número de pessoas sensíveis ao glúten têm crescido mundialmente, o que aumenta o público consumidor de tecnologias como essa.

## 5 CONCLUSÃO

O grande número de pedidos de patentes com foco em enzimas proteolíticas, bem como o interesse de empresas multinacionais altamente competitivas em investir e inovar nesse ramo corroboraram para demonstrar a importância do mercado desse tipo de produto biotecnológico. Já o baixo número de solicitações de proteção da PI na hidrólise do glúten reforçou a necessidade de mais pesquisas, inovações e desenvolvimento, diante da demanda crescente de alimentos livres de glúten e/ou medicamentos que auxiliem a reduzir os sintomas das alergias e intolerâncias à essa fração proteica, especialmente da doença celíaca. Além disso, mostraram-se urgentes a criação de novas tecnologias enzimáticas mais eficientes e seguras para a hidrólise do glúten e a proteção intelectual de produtos e processos biotecnológicos que garantam o retorno dos investimentos aos inventores.

## REFERÊNCIAS

- ALVES, M. H. M. E. *et al.* The enzymes in COVID-19: A review. **Biochimie Elsevier**, v. 197, p. 38-48, 1 jun. 2022. DOI: 10.1016/j.biochi.2022.01.015. Acesso em: 4 abr. 2022.
- AMPARO, K. K. DOS S.; RIBEIRO, M. DO C. O.; GUARIEIRO, L. L. N. Estudo de caso utilizando mapeamento de prospecção tecnológica como principal ferramenta de busca científica. **Perspectivas em Ciência da Informação**, v. 17, n. 4, p. 195–209, dez. 2012. DOI: 10.1590/S1413-99362012000400012. Acesso em: 4 mai. 2022.
- ASRARKULOVA, A. S.; BULUSHOVA, N. V. Wheat Gluten and Its Hydrolysates. Possible Fields of Practical Use. **Applied Biochemistry and Microbiology**, v. 54, n. 9, p. 825–833, 2018. DOI: 10.1134/S0003683818090107. Acesso em: 4 abr. 2022.
- BCC RESEARCH. **Global Enzymes Market in Industrial Applications, Report ID BIO030L**, 2021. Disponível em: <<https://www.bccresearch.com/market-research/biotechnology/global-markets-for-enzymes-in-industrial-applications.html>>. Acesso em: 12 abr. 2022.
- BIESIEKERSKI, J. R. What is gluten? **Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)**, v. 32, p. 78–81, 2017. DOI: 10.1111/jgh.13703. Acesso em: 4 abr. 2022.
- BILAL, M.; IQBAL, H. M. N. State-of-the-art strategies and applied perspectives of enzyme biocatalysis in food sector — current status and future trends. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 60, n. 12, p. 2052–2066, 2020. DOI: 10.1080/10408398.2019.1627284. Acesso em: 4 abr. 2022.
- BON, E. & CORVO, LUISA & VERMELHO, ALANE & PAIVA, C.L.A. & FERRARA, MARIA & COELHO, ROSALIE & ALENCASTRO, RICARDO. **Enzimas em Biotecnologia: Produção, Aplicações e Mercado**. Rio de Janeiro: Interciência Ltda, 2008.
- CASSIOLATO, J. E. As políticas de ciência, tecnologia e inovação na China. **Boletim de Economia e Política Internacional**, p. 65-80, 2013. Disponível em: <http://repositorio.ipea.gov.br/handle/11058/3928>. Acesso em: 5 abr. 2022.
- CHALAMAIAH M.; DINESH B.; HEMALATHA R.; JYOTHIRMAYI T. Fish protein hydrolysates: Proximate composition, amino acid composition, antioxidant activities and applications: A review. **Food Chemistry**, v. 135, p. 3020-3038, 2012. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.06.100>. Acesso em: 4 abr. 2022.
- CHIZOBA E.; CHENG J.; SUN, D. Effects of nonthermal food processing technologies on food allergens: A review of recent research advances. **Trends in Food Science and Technology**, v. 74, n. October 2017, p. 12-25. DOI: 10.1016/j.tifs.2018.01.007. Acesso em: 17 jun. 2022.
- CORNISH-BOWDEN, A. Current IUBMB recommendations on enzyme nomenclature and kinetics. **Perspectives in Science**, v. 1, n. 1–6, p. 74–87, maio 2014. DOI: 10.1016/j.pisc.2014.02.006. Acesso em: 6 abr. 2022.
- CRISTINA YOSHIE TAKEITI. **Trigo**. Disponível em: <[https://www.agencia.cnptia.embrapa.br/gestor/tecnologia\\_de\\_alimentos/arvore/CONT000girlwnqt02wx5ok05vadr1qrnof0m.html](https://www.agencia.cnptia.embrapa.br/gestor/tecnologia_de_alimentos/arvore/CONT000girlwnqt02wx5ok05vadr1qrnof0m.html)>. Acesso em: 3 mai. 2022.
- DAIHA, K. *et al.* Enzyme technology in Brazil: trade balance and research community. **Brazilian Journal of Science and Technology**, v. 3, n. 1, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40552-016-0029-0>. Acesso em: 30 jun 2022.

DE LA FUENTE, M. *et al.* Enzyme therapy: Current challenges and future perspectives. **International Journal of Molecular Sciences MDPI AG**, v. 22, n. 17, p. 1-20, 1 set. 2021. DOI: 10.3390/ijms22179181. Acesso em: 12 abr. 2022.

DELGADO BASTOS; FRENKEL. Resultados paradoxais da política de inovação no Brasil. **Revista do BNDES**, v. 47, p. 359-431, jun. 2017. Disponível em: [https://web.bndes.gov.br/bib/jspui/bitstream/1408/14020/2/Resultados%20paradoxais%20da%20pol%c3%adica%20de%20inova%c3%a7%c3%a3o%20no%20Brasil\\_P.pdf](https://web.bndes.gov.br/bib/jspui/bitstream/1408/14020/2/Resultados%20paradoxais%20da%20pol%c3%adica%20de%20inova%c3%a7%c3%a3o%20no%20Brasil_P.pdf). Acesso em: 1 jul. 2022.

DEUTCH, C. E. Degradative Enzymes from the Pharmacy or Health Food Store: Interesting Examples for Introductory Biology Laboratories. **The American Biology Teacher**, v. 69, n. 6, p. e64–e70, 2007. DOI: 10.1662/0002-7685(2007)69[64:deftpo]2.0.co;2. Acesso em: 4 abr. 2022.

DI SABATINO; CORAZZA. Coeliac disease. **Lancet**, v. 373, n. 9673, p. 1480-1493, 2009. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60254-3. Acesso em: 19 jun. 2022.

ECONODATA. **Empresas de Moagem de Trigo e Fabricação de Derivados no Ceará**. Disponível em: <https://www.econodata.com.br/empresas/ce/moagem-de-trigo-e-fabricacao-de-derivados-c-1062700>. Acesso em: 19 jun. 2022.

EPO. **Member states of the European Patent Organisation**. Disponível em: <https://www.epo.org/about-us/foundation/member-states.html>. Acesso em: 31 mai. 2022.

EPO. **Espacenet – patent Search**. Disponível em: <https://worldwide.espacenet.com/>. Acesso em: 30 jun. 2022.

EVANGELISTA; GHESTI; PARACHIN. Prospecção Tecnológica e Patentes de Leveduras Nutricionais. **Cadernos de Prospecção**, v. 12, n. 2, p.399-412, 2019. DOI: 10.9771/cp.v12i2.27288. Acesso em: 6 jun. 2022.

FAISCA *et al.* Dispositivos Portáteis para Detecção de Glúten em Amostras de Alimentos : um estudo de prospecção tecnológica. **Cadernos de Prospecção**, v. 14, n. 4, p. 1174-1185, dez. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.9771/cp.v14i4.44086>. Acesso em: 17 abr. 2022.

FARIAS, V. A. DE *et al.* Noni (*Morinda citrifolia* L.) fruit as a new source of milk-clotting cysteine proteases. **Food Research International**, v. 127, p. 108689, 1 jan. 2020. DOI: 10.1016/j.foodres.2019.108689. Acesso em: 19 jul. 2021.

FARIAS, V. A. DE. **PEPTIDASES CISTEÍNICAS DO FRUTO DE NONI (*Morinda citrifolia* L.) COMO AGENTES COAGULANTES DE LEITE**. 2016. Tese (Mestrado em Bioquímica e Biologia Molecular) - Centro de Ciências, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2016.

FASIM, A.; MORE, V. S.; MORE, S. S. Large-scale production of enzymes for biotechnology uses. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 69, p. 68-76, 1 jun. 2021. DOI: 10.1016/j.copbio.2020.12.002. Acesso em: 2 abr. 2022.

FISCH, K. M. *et al.* Polyketide assembly lines of uncultivated sponge symbionts from structure-based gene targeting. **Nature Chemical Biology**, v. 5, n. 7, p. 494–501, 17 maio 2009. DOI: 10.1038/nchembio.176. Acesso em: 12 abr. 2022.

GUEVARA, M. G.; DALEO, G. R. **Biotechnological applications of plant proteolytic enzymes**. Argentina, Mar del plata: Springer International Publishing, 2018. DOI: 10.1007/978-3-319-97132-2. Acesso em: 18 abr. 2022.

GURUMALLESH, P. *et al.* A systematic reconsideration on proteases. **International Journal of Biological**



**Macromolecules**, v. 128, p. 254–267, 1 maio 2019. DOI: 0.1016/j.ijbiomac.2019.01.081. Acesso em: 7 jul. 2021.

HENKEL LTDA. **Embalagem de Alimentos e Bebidas - Henkel Adhesives**, 2022. Disponível em: <https://www.henkel-adhesives.com/br/pt/setores-industriais/embalagem-e-papel/embalagem-de-alimentos-e-bebidas.html>. Acesso em: 1 jun. 2022.

HU; JEFFERSON. A great wall of patents: What is behind China's recent patent explosion? **Journal of Development Economics**, v. 90, n. 1, p. 57-68, 1 set. 2009. DOI: 10.1016/J.JDEVECO.2008.11.004. Acesso em: 27 mai. 2022.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL. **Manual Básico para Proteção por Patentes de Invenções, Modelos de Utilidade e Certificados de Adição**. Brasil, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/guia-basico/ManualbsicodePatentes20210607b.pdf>. Acesso em: 22 dez. 2021.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL. **INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL**. Brasil, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/orgaos/instituto-nacional-da-propriedade-industrial>. Acesso em: 29 jun. 2022

INDUSTRY RESEARCH. **Global Protease Market – Industry Reports**. Disponível em: <https://www.industryresearch.co/global-protease-market-14183925>. Acesso em: 13 abr. 2022.

INPI. **Patentes**, 2020 Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/perguntas-frequentes/patentes#patente>. Acesso em: 3 maio. 2022.

FORTUNE BUSINESS INSIGHTS. **Gluten Free Food Market Size & Growth | Forecast [2021-2028]**, 2022. Disponível em: <https://www.fortunebusinessinsights.com/industry-reports/gluten-free-food-market-100188>. Acesso em: 18 jun. 2022.

INPI. **Tratado de Cooperação em matéria de Patentes (PCT)**, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/Como-protoger-patente-no-exterior/pct/tratado-de-cooperacao-em-materia-de-patentes-pct>. Acesso em: 3 jun. 2022.

MORDOR INTELLIGENCE. **Industrial Enzymes Market | Growth, Trends, COVID-19 Impact, and Forecasts (2021 - 2026)**, 2021. Disponível em: <https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/industrial-enzymes-market>. Acesso em: 3 jun. 2022.

IUBMB. **Enzyme Database Statistics**. Disponível em: <https://www.enzyme-database.org/class.php>. Acesso em: 18 abr. 2022.

KATSIMPOURAS, C.; STEPHANOPOULOS, G. Enzymes in biotechnology: Critical platform technologies for bioprocess development. **Current Opinion in Biotechnology**. Elsevier Current Trends, v. 69, p. 91-102, 1 jun. 2021. DOI: 10.1016/j.copbio.2020.12.003. Acesso em: 2 abr. 2022.

KRISHNAREDDY *et al.* Commercially available glutenases: A potential hazard in coeliac disease. **Therapeutic Advances in Gastroenterology**, v. 10, n. 6, p. 473-481, 2017. DOI: 10.1177/1756283X17690991. Acesso em: 20 jun. 2022.

KUPPER. Dietary guidelines and implementation for celiac disease. **Gastroenterology**, v. 128, n. 4 SUPPL. 1, p. S121-S127, 2005. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.02.024. Acesso em: 19 jun. 2022.

LI *et al.* Technology prospecting on enzymes: Application, marketing and engineering. **Computational and Structural Biotechnology Journal**, v. 2, n. 3, p. 1-11, 2012. DOI: 10.5936/csbj.201209017. Acesso em: 20 abr.

2022.

LIMA, A. D. D. R.; FARIAS, V. A. DE; DAVID DE OLIVEIRA, H. Prospecção Tecnológica De Patentes Relativas a Proteases Na Produção De Queijos. **Cadernos de Prospecção**, v. 11, n. 5, p. 1726, 2018. DOI: 10.9771/cp.v12i5.27619. Acesso em: 29 jul. 2021.

LIONETTI *et al.*, 2015. Celiac disease from a global perspective. **Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology**, v. 29, n. 3, p. 365-379, 2015. DOI: 10.1016/j.bpg.2015.05.004. Acesso: 19 jun. 2022.

MAYERHOFF, Z. D. V. L. Uma Análise Sobre os Estudos de Prospecção Tecnológica. **Cadernos de Prospecção**, v. 1, n. 1, p. 7–9, 2008. Disponível em:

<<https://periodicos.ufba.br/index.php/nit/article/view/3538/2637>>. Acesso em 8 mai. 2022.

MCDONALD, A. G.; BOYCE, S.; TIPTON, K. F. ExplorEnz: The primary source of the IUBMB enzyme list. **Nucleic Acids Research**, v. 37, n. SUPPL. 1, p. D593–D597, 2009.

MEROPS DATABASE. Statistics for the MEROPS Database, 2022. Disponível em:

<[https://www.ebi.ac.uk/merops/cgi-bin/statistics\\_index?type=P](https://www.ebi.ac.uk/merops/cgi-bin/statistics_index?type=P)>. Acesso em: 18 abr. 2022.

MESSER, M., ANDERSON, C. M., & HUBBARD, L. Studies on the mechanism of destruction of the toxic action of wheat gluten in coeliac disease by crude papain. **Gut**, v. 5, n. 4, p. 295–303, 1964. DOI:

<https://doi.org/10.1136/gut.5.4.295>. Acesso em: 27 jun. 2022.

MEYER *et al.* The impact on quality of life on families of children on an elimination diet for Non-immunoglobulin e mediated gastrointestinal food allergies. **World Allergy Organization Journal**, v. 10, n. 1, p. 1-8, 2017. DOI: 10.1186/s40413-016-0139-7. Acesso em: 23 jun 2022.

MIKA *et al.* Characterization of novel insect associated peptidases for hydrolysis of food proteins, **European Food Research and Technology**, v. 240, n. 2, p. 431-439, 2015. DOI: 10.1007/s00217-014-2342-5. Acesso em: 17 jun. 2022

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO. **BRICS**, 2021. Disponível em: <http://portal.mec.gov.br/encceja-2/480-gabinete-do-ministro-1578890832/assessoria-internacional-1377578466/20752-brics>. Acesso em: 31 mai. 2022.

OLIVEIRA, M. M. M. DE; QUENTAL, C. M. A prospecção tecnológica como ferramenta de planejamento estratégico para a construção do futuro do Instituto Oswaldo Cruz, v. 6, n. 1, p. 50–61, 2012. DOI: 10.3395/reciis.v6i1.466pt. Acesso em: 4 abr. 2022.

OUELLETTE; TUTT. How do patent incentives affect university researchers? **International Review of Law and Economics**, v. 61, p. 105883, 2020. DOI: 10.1016/j.irl.2019.105883. Acesso em: 8 jul. 2021.

PARANHOS, R. D. C. S.; RIBEIRO, N. M. IMPORTÂNCIA DA PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA EM BASE EM PATENTES E SEUS OBJETIVOS DA BUSCA. **Cadernos de Prospecção**, v. 11, n. 5, p. 1274, 2018.

PELLIS, A. *et al.* Renewable polymers and plastics: Performance beyond the green. **New Biotechnology**, v. 60, n. October 2020, p. 146–158, 2021. DOI: 10.1016/j.nbt.2020.10.003. Acesso em: 4 abr. 2022.

PLANAS-IGLESIAS, J. *et al.* Computational design of enzymes for biotechnological applications.

**Biotechnology Advances Elsevier**, v. 47, p.1-22, 1 mar. 2021. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2021.107696. Acesso em: 2 abr. 2022.

PRASAD, S.; ROY, I. Converting Enzymes into Tools of Industrial Importance. **Recent Patents on**

**Biotechnology**, v. 12, n. 1, p. 33–56, 22 dez. 2018. DOI: 10.2174/1872208311666170612113303. Acesso em: 4 abr. 2022.

QUINTELLA, C. M. *et al.* Prospecção Tecnológica como uma Ferramenta Aplicada em Ciência e Tecnologia para se Chegar à Inovação. **Revista Virtual de Química**, v. 3, n. 5, p. 406–415, 2011. DOI: 10.5935/1984-6835.20110044. Acesso em: 6 mai. 2022.

RAVEENDRAN, S. *et al.* Applications of microbial enzymes in food industry. **Food Technology and Biotechnology**, v. 56, n. 1, p. 16–30, 2018. DOI: 10.17113/ftb.56.01.18.5491. Acesso em: 23 jun. 2022.

RAWLINGS, N. D. *et al.* The MEROPS database of proteolytic enzymes, their substrates and inhibitors in 2017 and a comparison with peptidases in the PANTHER database. **Nucleic Acids Research**, v. 46, n. D1, p. D624–D632, 2018. DOI: 10.1093/nar/gkx1134. Acesso em: 3 fev. 2022.

REIS JUNIOR, F. B. DOS; MENDES, I. DE C. **Atividade enzimática e a qualidade dos solos**. Disponível em: <<https://revistacultivar.com.br/noticias/artigo-atividade-enzimatica-e-a-qualidade-dos-solos>>. Acesso em: 26 abr. 2022.

RÉVILLION *et al.* O mercado de alimentos vegetarianos e veganos: características e perspectivas. **Cadernos de Ciência & Tecnologia**, v. 37, n. 1, p. 26603, 2020. DOI: 10.35977/0104-1096.cct2020.v37.26603. Acesso em: 30 jun. 2022.

REŽEK JAMBRAK *et al.* Impact of Novel Nonthermal Processing on Food Quality: Sustainability, Modelling, and Negative Aspects. **Journal of Food Quality**, v. 2019, p. 2, 2019. DOI: 10.1155/2019/2171375. Acesso em: 17 jun. 2022.

ROCHA *et al.* ESTUDO PROSPECTIVO RELATIVO A DEPÓSITOS DE PATENTES RELACIONADAS ÀS ENZIMAS PEPTIDASES. **Cadernos de Prospecção**, v. 8, n. 1, p. 123-132, 2015. DOI: 10.9771/s.cprosp.2015.001.014. Acesso em: 7 jun 2022.

SCHERF, K. A.; WIESER, H.; KOEHLER, P. Novel approaches for enzymatic gluten degradation to create high-quality gluten-free products. **Food Research International**, v. 110, p. 62–72, 2018. DOI: 10.1016/j.foodres.2016.11.021. Acesso em: 4 abr. 2022.

SCHUEUR *et al.* Trigo: Características e Utilização Na Panificação. **Revista Brasileira de Produtos Agroindustriais**, v. 13, n. 2, p. 211-222, 2011. Acesso em: 17 mai. 2022.

SCHNEEGANS; LEWIS; STRAZA. **A corrida contra o tempo por um desenvolvimento mais inteligente - Resumo executivo e cenário brasileiro**. Relatório de Ciências da Unesco, 2021. Disponível em: [https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000377250\\_por](https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000377250_por). Acesso em: 3 jun. 2022.

SEBRAE. **ROTAS ESTRATÉGICAS 2025 SETORIAIS PROGRAMA PARA DESENVOLVIMENTO DA INDÚSTRIA BIOTECNOLOGIA, 2017**. Disponível em: [https://arquivos.sfipec.org.br/nucleoeconomia/files/files/rotas\\_estrategicas/BiotecnologiaRota.pdf](https://arquivos.sfipec.org.br/nucleoeconomia/files/files/rotas_estrategicas/BiotecnologiaRota.pdf). Acesso em: 7 mai. 2022.

SILVA, M. Z. R. *et al.* Biotechnological potential of a cysteine protease (CpCP3) from *Calotropis procera* latex for cheesemaking. **Food Chemistry**, v. 307, p. 125574, 1 mar. 2020. DOI: 10.1016/J.FOODCHEM.2019.125574. Acesso em: 22 abr. 2022.

SUTAY KOCABAŞ, D.; LYNE, J.; USTUNOL, Z. Hydrolytic enzymes in the dairy industry: Applications, market and future perspectives. **Trends in Food Science and Technology**, v. 119, p. 467–475, 2022. DOI: 10.1016/j.tifs.2021.12.013. Acesso em: 22 abr. 2022.

TAVANO, O. L. *et al.* Biotechnological Applications of Proteases in Food Technology. **Comprehensive**

**Reviews in Food Science and Food Safety**, v. 17, n. 2, p. 412–436, 2018. DOI: 10.1111/1541-4337.12326.

Acesso em: 22 abr. 2022.

VIEIRA, A. F. T. **PANORAMA DE INOVAÇÃO BIOTECNOLÓGICA NO ESTADO DO CEARÁ E A ATUAÇÃO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**. 2019. Monografia (Bacharelado em Biotecnologia) - Centro de Ciências, UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ, Fortaleza, 2019.

WANG, W. *et al.* A modified sensitive ELISA based on dual catalysis of Pd@Pt porous nanoparticles and horseradish peroxidase. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 284, p. 475–484, 1 abr. 2019. DOI: 10.1016/j.snb.2019.01.002. Acesso em: 22 abr. 2022.

WEI, G. *et al.* Gluten degrading enzymes for treatment of celiac disease. **Nutrients MDPI AG**, v. 12, n. 7, p. 1-15, 1 jul. 2020. DOI: 10.3390/nu12072095. Acesso em: 3 fev. 2022.

WHITE M. J. esp@cenet@ Europe's Network of Patent Databases. **Issues in Science and Technology Librarianship**, v. 47, 1 set. 2006. DOI:10.5062/F4F47M2H Acesso em: 30 jun. 2022.

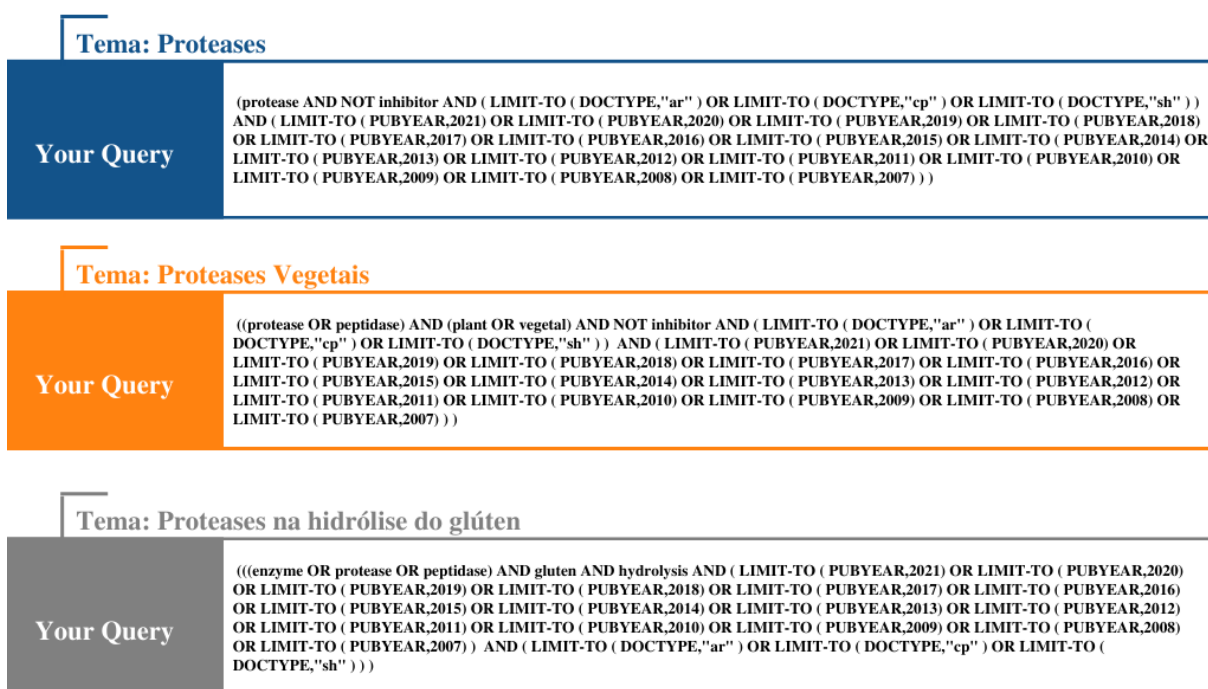
## APÊNDICE A – DESCRIÇÃO DA BUSCA POR PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS NA PLATAFORMA SCOPUS DA EDITORA ELSEVIER E SEUS RESULTADOS.

### Descrição da busca

As buscas focaram em resgatar publicações científicas relacionadas a proteases, proteases vegetais e proteases na hidrólise do glúten na plataforma SCOPUS da empresa editorial Elsevier, uma das seis empresas que domina a publicação científica no mundo.

Para a realização da pesquisa foram delimitadas palavras-chave, operadores Booleanos (OR, AND, AND NOT), anos de publicação (2007-2021) e os tipos de publicações (artigo experimental, comunicação curta e pesquisa curta). Maiores detalhes estão expostos na Figura 1.

Figura 1- Querys utilizadas nas buscas por publicações científicas na plataforma SCOPUS.

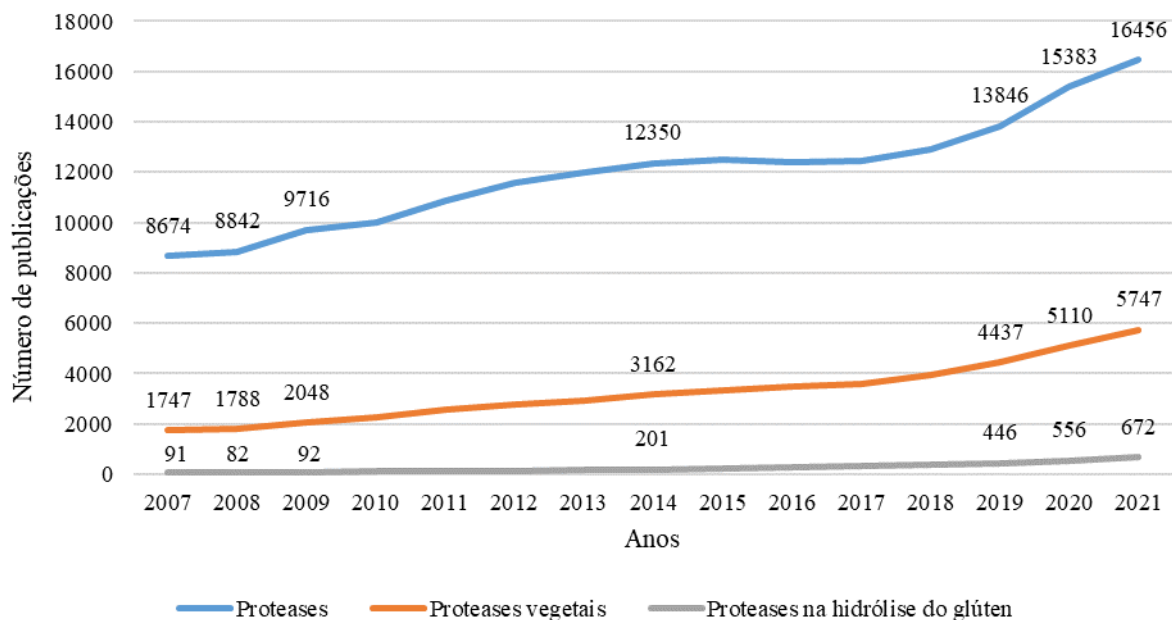


Fonte: Elaborado pela autora.

### Resultados

No total foram obtidos respectivamente em proteases, proteases vegetais e proteases na hidrólise do glúten 1799002, 48939 e 3931 publicações científicas nos últimos 14 anos pela plataforma SCOPUS (figura 2).

Figura 2- Publicações científicas publicadas pela empresa editorial ELSEVIER entre 2007 e 2021. A Elsevier é uma das seis empresas que domina a publicação científica no mundo.

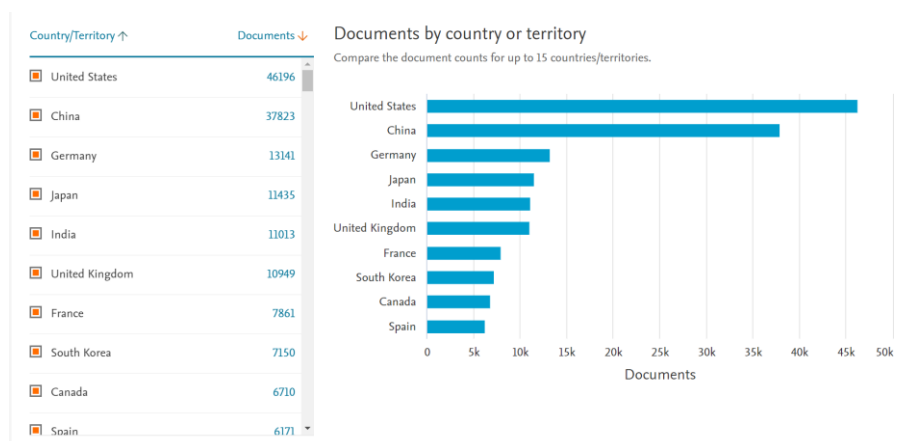


Fonte: Elaborado pela autora.

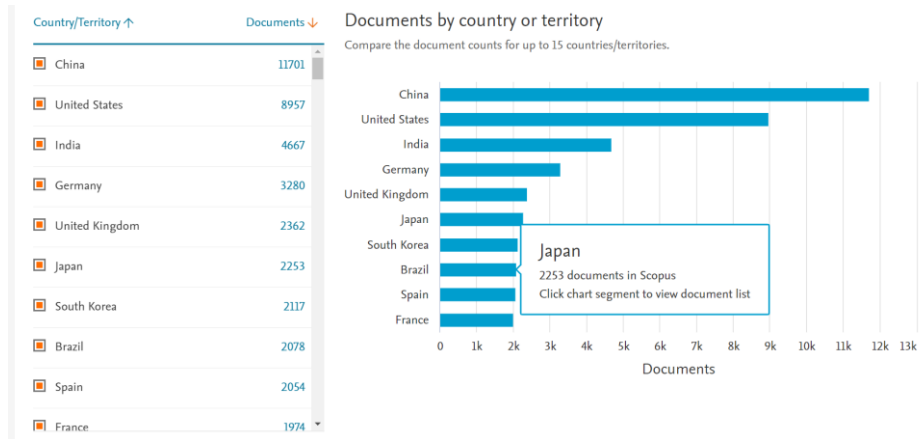
Publicações científicas nos últimos 14 anos na editora ELSEVIER. O número de publicações em proteases, proteases vegetais e proteases aplicadas na hidrólise do glúten vem crescendo durante o período analisado. Os dados foram coletados utilizando a plataforma SCOPUS® da editora ELSEVIER.

Figura 3- Recortes da plataforma SCOPUS sobre a distribuição por país ou região das publicações científicas (artigo experimental, comunicação curta e pesquisa curta) em proteases, proteases vegetais e proteases na hidrólise do glúten.

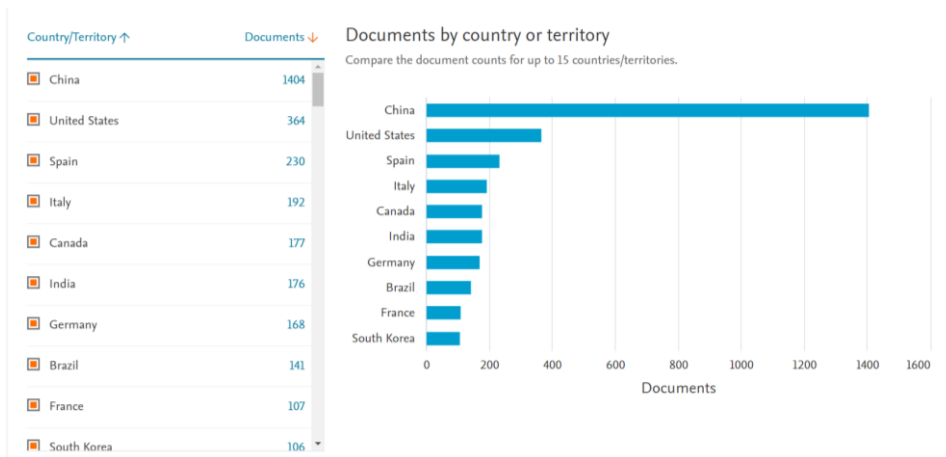
A



**B**



**C**



Fonte: Scopus, 2022

Em proteases (A), o Brasil não aparece no ranking, com a liderança dos EUA. Em proteases vegetais (B) e proteases na hidrólise do glúten (C) o Brasil se encontra em 8º lugar e a China ocupa o 1º lugar.

## APÊNDICE B – INFORMAÇÕES DISPONÍVEIS NOS PEDIDOS DE PATENTES EM PROTEASES E PROTEASES VEGETAIS NA HIDRÓLISE DO GLÚTEN NAS BUSCAS ESPECÍFICAS

Os documentos que passaram por análise criteriosa no tema **proteases relacionadas à hidrólise do glúten** (22) e **proteases vegetais relacionadas à indústria de alimentos** (2) das buscas específicas (Espacenet e INPI) foram submetidos a uma 2ª análise, em busca de informações detalhadas sobre essas enzimas e seu modo de ação.

Os detalhes coletados nos pedidos de patentes foram reunidos em três quadros de acordo com os seguintes critérios: condições de hidrólise, concentração ou quantidade de enzima ou inóculo, grau de hidrólise, proteína solúvel total, processo, origem, comercial, nomes das enzimas ou nome das empresas.

Algumas das abreviações presentes nos quadros:

S: Informação existente;

N: Informação não existente ou que informa que não é;

M: Protease de origem microbiana;

V: Protease de origem vegetal.

Quadro 1- Proteases no Espacenet

Título	Termo específico
Enzymolysis wheat protein powder and preparation method thereof	gluten hydrolysis
Method for preparing hydrolysate rich in IPP and VPP from wheat gluten protein by enzyme method	
Fast-to-dissolve soybean protein isolate production process	
Preparation method and application of corn peptide	
Method for efficiently preparing vital gluten short peptides through double-enzyme composite enzymatic hydrolysis	
Method for preparing corn protein foaming powder by enzymatic hydrolysis of com gluten meal	
Beer with reduced content of gluten and process for preparing thereof	
Industrial production method of hydrolyzed wheat protein for feeding	
Beer with reduced content of gluten and process for preparing thereof	



Origem	Processo	Proteína solúvel total	Grau de Hidrólise	Concentração ou quantidade de enzima ou inóculo	Condições de hidrólise
N	Hidrólise enzimática de pó de proteína de trigo e um método de preparação do mesmo	N	32.15%	0.3‰	pH 7-9, 40-45°C, 1-3h
M (Bacillus licheniformis)	Método para preparar hidrolisados	N	N	0.5% (m/m)   0.3% (m/m)	pH 9-13, 40-60°C, 2-8h; pH 7, 45~75°C, 2-6h
N	Método para produzir proteína de soja isolado	N	N	0.1% - 0.3% (m/m)	pH 6-7, 30 min-1 h
M	Método de preparação e uma aplicação de peptídeo de milho	N	N	0.5 a 1.0% (m/m)	30-32°C
M (Bacillus subtilis)	Método para preparar eficientemente peptídeos curtos de glúten vital através de hidrólise enzimática composta de dupla enzima.	N	24.14%	648 U / g protein 5200U / g protein	50 °C, 2h 50 °C, 2h
N	Método para preparar espuma de proteína de milho em pó por hidrólise enzimática	N	N	0.05% (m/m)	pH 6-7, 55-65°C, 5-8h
N	Processo para a produção de cerveja sem glúten reduzido	10 mg of gluten/ 100 g of dry matter	N	N	N
N	Método de produção de proteína hidrolisada para trigo alimentar (produção aditiva alimentar)	N	N	0.6% (m/m)	pH 6.5, 40 °C, 4h
M (Fungo)	Método de produção de peptidases e seu uso na hidrólise das proteínas.	19-80%	6 a 19 DH	18.9 kU	pH 6.0, 40-50 °C, 18h

Quadro 2- Proteases vegetais

Concentração ou quantidade de enzima	Condições de hidrólise	Título	Termo específico
N	N	METHOD OF OBTAINING PEPTIDASES	Food industry
1-2 parts per 3 parts of the protein isolate (m/m) ou 1-2 parts per 10 parts of protein isolate (m/m)	25-35 °C, 40,45 min ou 35-37°C, 30-35 min	METHOD FOR OBTAINING MODIFIED PROTEIN ISOLATE FROM SUNFLOWER CAKE	

Nomes/ empresas	Comercial
Quimiotripsina; Beijing Huamaike Biotechnology	S
Alcalase 2.4L e protease (flavour protease e protease composta ou flavour protease e papaína)	S
neutral protease	S
pepsina ou Protease ácida de Aspergillus niger.	S
complex protein, neutral protease; Beijing Suobao Technology	N
neutral bromelain ou neutral papain ou alkaline	N
N	S
Novozymes, Beijing Donghua Qiangsheng Biotechnology, Nanning Pombo Bioengineering.	S
N	N

Nomes/ empresas	Comercial	Origem	Processo	Proteína solúvel total	Grau de Hidrólise
aminopeptidases	N	Vegetal (cotilédones de sementes de Fabaceae e Asteraceae)	Obtenção de peptidase de origem vegetal	N	N
N	N	Vegetal (sementes de girassol germinadas) ou M (proteases de soro de queijo)	Produção de um isolado de girassol modificado usando enzimas.	N	N

Quadro 3 – Proteases no INPI

Termos específicos	Glúten	Indústria de alimentos
--------------------	--------	------------------------

Proteína solúvel total	Grau de Hidrólise	Concentração ou quantidade de enzima ou inóculo	Condições de hidrólise	Título
N	N	N	N	GH5 e GH30 em moagem a úmido
20000-80000 ppm de glúten residual	N	30% massa de farinha 70% massa de água da mistura bacteriana (densidade celular 10.8)	8-20 h, 30-37°C	Método para degradação parcial de glúten
N	N	proteases endógenas	pH 5,5-6,5, 40-60°C, 4-6h	Processo de produção de cerveja sem glúten
N	N	0,005-0,03% protease bacteriana; 0,001-0,02% protease fúngica	31 h, 35°C, umidade relativa da farinha 76%.	Agrupamento bacteriano microencapsulado, processo para obter um agrupamento bacteriano microencapsulado, massa lêveda, processo para preparar uma massa lêveda e produto de anificação
N	N	N	N	Composição de enzima que é capaz de hidrolisar oligopeptídeos do glúten resistentes à clivagem enzimática compreendendo endopeptidase da família s8/s53, seu processo de produção, ácido
N	N	N	N	Produto alimentício compreendendo uma protease específica de prolina, sua preparação e seu uso para a degradação de peptídeos de glúten alergênicos ou tóxicos
N	N	1,5:3.000 a 3,0:3.000 (enzima:matéria-prima)	1-2 h, 53°-72°C.	Processo de fabricação de um hidrolisado proteico animal, hidrolisado proteico animal e seus usos
N	N	100 a 2000 ppm (extrato:caldo de goma xantana)	pH 7,5-9,5; 60-65°C	Processo de produção de extrato enzimático bruto de bacillus sp. Bhl2, extrato enzimático bruto contendo uma protease alcalina e seus usos

Nomes/ empresas	Comercial	Origem	Processo
N	N	M	Métodos para melhorar o rendimento de amido e/ou rendimento de glúten totais de grãos de milho em um processo de moagem a úmido
N	S	M (Lactobacillus sanfranciscensis DSM22063 e Lactobacillus plantarum DSM 22064 e Aspergillus oryzae e/ou	Método de preparação de massa de farinha com teor reduzido de glúten por fermentação
proteases endógenas	N	Planta	Processo de fabricação de cerveja sem glúten
bacteriana: HT proteolítica 200, Enmex S.A. de C.V., México; Fúngica: Harizyme G, Enmex S.A. de C.V. México	S	M (bacteria e fungo)	Processo de obtenção e uso de agrupamento bacteriano microencapsulado para degradação de glúten; preparação de massas azedas a partir do mesmo e o seu uso para obter produtos de panificação.
prolil-endoproteases, x-prolil-dipeptidil aminopeptidases e prolilaminopeptidases.	N	M (Actinoallomurus sp. DSM24988)	Nova família de endopeptidases com propriedades catalíticas únicas; Métodos para produzir a composição de enzima, a composição farmacêutica e um complemento alimentício contendo a composição de enzima e o seu uso na degradação de polipeptídios
endoprotease específica de prolina	N	M (A. niger)	Produto alimentício pasteurizado contendo uma protease específica da prolina, sua preparação e utilização para a degradação de peptídeos de glúten
enzimas proteolíticas	N	N	processo de fabricação de um hidrolisado proteico animal, seus usos e/ou aplicações na indústria de alimentos
extrato enzimático bruto	N	M (Bacillus licheniformis BH12)	Produção aumentada de protease alcalina derivada da linhagem de Bacillus licheniformis BH12