

APLICAÇÃO DA CELULOSE FOSFATADA EM ATIVIDADES BIOLÓGICAS: UMA PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA

APPLICATIONS OF CELLULOSE PHOSPHATE IN BIOLOGICAL ACTIVITIES: A TECHNOLOGIC PROSPECTION

Roosevelt Delano de Sousa Bezerra¹; Paulo Ronaldo Sousa Texeira²; Maria Rita de Moraes Chaves Santos³;

Edson Cavalcanti da Silva Filho⁴ Carla Eiras⁵

¹Instituto Federal do Piauí – IFPI – Teresina/PI – Brasil

rooseveltdsb@ifpi.edu.br

²Instituto Federal do Piauí – IFPI – Teresina/PI – Brasil

Paulo_ronaldo@ifpi.edu.br

³Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina/PI – Brasil

mrita@ufpi.edu.br

⁴Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina/PI – Brasil

edsonfilho@ufpi.edu.br

⁵Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina/PI – Brasil

Carla.eiras.ufpi@gmail.com

Resumo

Matrizes quimicamente modificadas de celulose têm sido amplamente utilizadas como substratos para a imobilização de reagentes com diversas aplicações. Entre os derivados da celulose, a celulose fosfatada, celulose com grupos fosfatos incorporados, tem ganhado grande atenção nos últimos anos devido a sua aplicação na adsorção de metais, proteínas e aplicações biomédicas. A presente prospecção foi realizada através de buscas às bases de patentes INPI, EPO e USPTO e na base de periódicos Web of Science a fim de se obter a informação sobre os estudos da celulose fosfatada aplicada a atividades biológicas (citotoxicidade, genotoxicidade, atividade antibacteriana e atividade antimicrobiana). Não foi encontrada nenhuma patente relacionada a celulose fosfatada aplicada a atividades biológicas. Foram encontrados apenas 3 artigos científicos relacionados a celulose fosfatada aplicada a atividades biológicas (2 artigos relacionados a citotoxicidade e 1 artigo relacionado a atividade antimicrobiana). De modo geral, a prospecção mostra que a perspectiva de aplicação da celulose fosfatada a atividades biológicas é promissora, devido aos poucos estudos encontrados.

Palavras-chave: Celulose fosfatada, Atividades biológicas, prospecção.

Abstract

Chemically modified cellulose matrices have been widely used as substrates for the immobilization of reagents for diverse applications. Among the derivatives of cellulose, cellulose phosphate, cellulose phosphate groups incorporated has gained much attention in recent years due to their application in adsorption of metals, proteins and biomedical applications. This exploration was performed by searching the patent databases INPI, EPO and USPTO on the basis of periodic and Web of Science in order to obtain information about the studies of cellulose phosphate applied to biological activity (cytotoxicity, genotoxicity, and antibacterial activity antimicrobial activity). We found no patent related to cellulose phosphate applied to biological activity. Found only three papers related to cellulose phosphate applied to biological activities (2 articles related to cytotoxicity and 1 item related to antimicrobial activity). In general, exploration shows that the application prospect of cellulose phosphate is a promising biological activities, due to the few studies found.

Key-words: Cellulose phosphate, Biological activities, prospecting.

1. Introdução

Polissacarídeos naturais tais como celulose e quitosana têm sido usados em vários campos para criar novos materiais, devido suas propriedades únicas: não toxicidade, biocompatibilidade e biodegradabilidade (GRANJA *et al.*, 2006; OSHIMA *et al.*, 2008). Matrizes quimicamente modificadas de celulose têm sido amplamente utilizadas como substratos para imobilização de reagentes com inúmeras aplicações, tais como, adsorção de íons, suportes para imobilização de microrganismos, remoção de poluentes orgânicos, adsorção de moléculas surfactantes e diversas outras aplicações (MAGOSO *et al.*, 2012).

A modificação química da celulose com a introdução de diversos grupos tem sido amplamente estudada, pois estes grupos, dentre outras propriedades, aumentam a capacidade de adsorção da celulose, promovendo uma boa adsorção para proteínas e metais (OSHIMA *et al.*, 2008; OSHIMA *et al.*, 2011; MUCALO *et al.*, 2009).

Este interesse em buscar novos derivados da celulose conduziu ao aparecimento de novos materiais modificados, tais como o fosfato de celulose. A incorporação de fosfato na estrutura da celulose altera significativamente suas propriedades por dar a esta características do grupo fosfato. Ela tem sido utilizada como um material de permuta catiônica no tratamento de doenças relacionadas com o cálcio. Devido a capacidade da celulose fosfatada induzir a formação de fosfato de cálcio (mineralização), ela tem sido utilizada como um possível biomaterial em aplicações biomédicas. A funcionalidade do fosfato pode ser usada para ligar várias espécies biologicamente ativas a fim de se obter superfícies ativas (WANROSLI *et al.*, 2011).

A celulose fosfatada tem sido aplicada na adsorção de vários tipos de substâncias devido ao aumento da sua funcionalidade na adsorção após a introdução de grupos fosfatos. Estudos relataram

que a membrana de celulose fosfatada adsorveu as células CHO, células do ovário, mais que a de celulose pura (KIM *et al.*, 1998).

Pesquisas relataram que a celulose fosfatada adsorveram bem íons dos metais de transição (Fe^{3+} , Cu^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} e Co^{2+}) e íons lantânio (La^{3+}). Além disso, mostraram que apresentam capacidade para adsorver, também, as macromoléculas como as proteínas (lisozima, mioglobina, hemoglobina e albumina) (OSHIMA *et al.*, 2011).

Apesar da utilização da celulose fosfatada em várias aplicações biomédicas não se tem relatos na literatura de sua aplicação em teste biológicos, tais como: a sua citotoxicidade, genotoxicidade, atividade antibacteriana e atividade antimicrobiana, com a finalidade de se obter informações quanto à toxicidade desse material modificado, e se existe algum que possa ser causado ao organismo humano ou se apresenta alguma toxicidade frente a algum microorganismo.

O objetivo deste trabalho foi realizar uma prospecção tecnológica dos usos da celulose fosfatada em testes de atividades biológicas com buscas de patentes nas bases de dados do Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI), Escritório Europeu de Patentes (Espacenet) e Escritório de Patentes e Marcas dos Estados Unidos (USPTO). A pesquisa dos artigos científicos foi realizada na base *Web of Science*, vinculada a *Web of Knowledge* e com serviço mantido pela Thomson Reuters.

2. Metodologia

No presente trabalho, a prospecção foi baseada na pesquisa de patentes e artigos científicos. Foram utilizadas para as buscas as bases gratuitas INPI, EPO e USPTO utilizando as palavras-chave das aplicações da celulose fosfatada em atividades biológicas: celulose fosfatada e citotoxicidade, celulose fosfatada e genotoxicidade, celulose fosfatada e antimicrobiana e celulose fosfatada e antibacteriana. No INPI, as palavras-chave foram usadas em português e no EPO e USPTO foram usadas em inglês.

Utilizando a base de periódicos *Web of Science* foram realizadas as seguintes combinações: “*cellulose phosphate AND cytotoxicity*”, “*cellulose phosphate AND genotoxicity*”, “*cellulose phosphate AND antimicrobial*” e “*cellulose phosphate AND antibacterial*”.

3. Resultados e discussão

Na Tabela 1 estão representadas as palavras-chave e seus respectivos resultados dos registros de patentes nas bases INPI, EPO e USPTO. As pesquisas foram realizadas com o cruzamento das palavras-chave relacionadas abaixo, a fim de se obter um maior parâmetro relacionado à celulose fosfatada aplicada a atividades biológicas, tendo em vista que é um campo de pesquisa ainda novo.

Tabela 1- Números de patentes encontradas relacionadas as palavras-chaves.

| Palavras-chaves | INPI | EPO | USPTO |
|-------------------------------------|-------------|------------|--------------|
| Celulose fosfatada e Citotoxicidade | 0 | 0 | 0 |
| Celulose fosfatada e Antimicrobiana | 0 | 15 | 0 |
| Celulose fosfatada e Genotoxicidade | 0 | 0 | 0 |
| Celulose fosfatada e Antibacteriana | 0 | 19 | 0 |

FONTE: Aatoria própria (2013).

Nos resultados da Tabela 1 encontramos resultados para a pesquisa apenas na base de patentes europeia (EPO), e com as seguintes palavras-chave cruzadas “celulose fosfatada e antimicrobiana” com 15 patentes e “celulose fosfatada e antibacteriana” com 19 patentes. Entretanto, quando foi analisada cada patente, no total 34 patentes, foi observado que as patentes não se relacionavam a celulose fosfatada aplicada a atividade antibacteriana ou antimicrobiana. Essas patentes estavam relacionadas à celulose pura, tampão fosfato ou a utilização de outros grupos fosfatados, mas não a celulose fosfatada aplicada a essas atividades. Outro fator observado, é que a celulose pura não era aplicada na atividade antibacteriana ou antimicrobiana em si, mas era utilizada como componente do meio, ou seja, a celulose fazia parte do meio reacional como participante e não como autor da atividade antibacteriana ou antimicrobiana.

O que nos levou a concluir, com esses resultados, que não existe nenhuma patente relacionada à aplicação da celulose fosfatada em atividades biológicas, tais como: citotoxicidade, genotoxicidade, atividade antibacteriana ou atividade antimicrobiana. Mostrando, assim, que esse campo de pesquisa é extremamente promissor para pesquisas e, conseqüentemente, produções de patentes.

Na Tabela 2 temos o resultado da pesquisa da produção científica relacionada à celulose fosfatada aplicada a citotoxicidade, genotoxicidade, atividade antibacteriana e atividade antimicrobiana, feita no banco de dados de periódicos *Web of Science*. A pesquisa apresentou

resultados nas palavras-chave “celulose fosfatada e citotoxicidade” com 10 artigos, “celulose fosfatada e antimicrobiana” com 10 artigos e “celulose fosfatada e antibacteriana” com 16 artigos. O cruzamento “celulose fosfatada e genotoxicidade” não apresentou nenhum artigo.

Tabela 2- Números de artigos científicos encontrados relacionados às palavras-chaves.

| Palavras-chaves | Web of Science |
|----------------------------|-----------------------|
| <i>cellulose phosphate</i> | 10 |
| <i>AND cytotoxicity</i> | |
| <i>cellulose phosphate</i> | 10 |
| <i>AND genotoxicity</i> | |
| <i>cellulose phosphate</i> | 0 |
| <i>AND antimicrobial</i> | |
| <i>cellulose phosphate</i> | 16 |
| <i>AND antibacterial</i> | |

FONTE: Autoria própria (2013).

Com o intuito de se comprovar se os artigos encontrados no site *Web of Science* estavam realmente relacionado com a celulose fosfatada aplicada as atividades biológicas, relacionadas na Tabela 2, foi feito o estudo de cada artigo. O resultado da análise (Tabela 3) pode comprovar que apenas 3 artigos estavam relacionados com a celulose fosfatada aplicada a alguma atividade biológica (“celulose fosfatada e citotoxicidade” com 2 artigos e “celulose fosfatada e antimicrobiana” com 1 artigo). Os demais artigos relacionavam a celulose como estabilizante ou componente do meio, e os fosfatos que apareciam nestes artigos estavam relacionados ao tampão fosfato ou outros derivados de fosfato adicionados no meio. Estes resultados mostram que a pesquisa da aplicação da celulose fosfatada a atividades biológicas é um campo com grandes possibilidades de crescimento, devido aos poucos estudos que se tem. Na Tabela 4 temos o ano, o país, a instituição e a área que os 3 artigos estão relacionados.

Tabela 3- Números de artigos científicos encontrados relacionados às palavras-chaves, diante da análise de cada artigo.

| Palavras-chaves | Web of Science |
|--|-----------------------|
| <i>cellulose phosphate</i> <i>AND cytotoxicity</i> | 2 |
| <i>cellulose phosphate</i> <i>AND genotoxicity</i> | 1 |
| <i>cellulose phosphate</i> <i>AND antimicrobial</i> | 0 |
| <i>cellulose phosphate</i> <i>AND antibacterial</i> | 0 |

FONTE: Autoria própria (2013).

Tabela 4- Ano, país, instituição e área que cada artigo esta relacionado.

| | Artigo 1 | Artigo 2 | Artigo 3 |
|--------------------|------------------------------|--|---------------------------------------|
| Ano | 2011 | 2006 | 1991 |
| País | Malásia | Portugal/França | Bielorússia |
| Instituição | Universidade de Sans Malásia | Universidade do Porto/Universidade de Bordeaux | Universidade Estadual Lenin |
| Área | Ciências dos materiais | Química/Engenharia/Ciências dos polímeros | Microbiologia/Farmacologia e Farmácia |

FONTE: Autoria própria (2013).

O fato de não haver nenhuma patente e apenas 3 artigos científicos relacionados a celulose fosfatada aplicada a atividades biológicas pode está relacionada ao fato de que o material de onde é derivada a celulose fosfatada, a celulose pura, ser um material biocompatível, não tóxico e biodegradável, o que pode fazer a maioria dos pesquisadores crerem que a celulose fosfatada também é. Sendo assim, é necessário fazer estudos a fim de se conhecer a aplicabilidade da celulose fosfatada em atividades biológicas, para se obter informações sobre a toxicidade em seres humanos, animais e microrganismos. Além do que, as pesquisas encontradas, com relação à celulose fosfatada, estão mais relacionadas à modificação química da celulose e sua aplicação biomédica, no estudo de imobilização de microrganismos, na adsorção de metais e enzimas. Entretanto, em nenhum desses estudos é feito o ensaio de toxicidade do mesmo, o que indica que é um campo de pesquisa novo.

4. Conclusão

Os dados apresentados na prospecção mostram que o uso da celulose fosfatada aplicado a atividades biológicas (citotoxicidade, genotoxicidade, atividade antibacteriana e antimicrobiana) é

um campo de pesquisa novo, pois não existem patentes relacionadas e apenas 3 artigos científicos. Estudos da aplicação da celulose fosfatada são encontrados apenas na sua aplicação biomédica, no estudo de imobilização de microorganismos, na adsorção de metais e enzimas, no entanto, não se conhece a toxicidade da celulose fosfata em humanos, animais e microrganismos o que torna essa área promissora para o desenvolvimento de pesquisas.

Referências

- GRANJA, P. L., DE JÉSO, B., BAREILLE, R., ROUAIS, F., BAQUEY, C., BARBOSA, M. A. Cellulose phosphates as biomaterials. In vitro biocompatibility studies. *Reactive & Functional Polymers*, v. 66, p. 728-739, 2006.
- KIM, S. S., JEONG, W. Y., SHIN, B. C., OH, S. Y., KIM, H. W., RHEE, J. M. Behavior of CHO cells on phosphated cellulose membranes. *Journal of Biomedical Materials research*, v. 40, p. 401-406, 1998.
- MAGOSO, H. A., FATTORI, N. ARENAS, L. T., GUSHIKEM, Y. New promising composite materials useful in the adsorption of Cu(II) in ethanol based on cellulose acetate. *Cellulose*, v. 19, p. 913-923, 2012.
- MUCALO, M. R., KATO, K., YOKOGAWA, Y. Phosphorylated, cellulose-based substrates as potential adsorbents for bone morphogenetic proteins in biomedical applications: A protein adsorption screening study using cytochrome C as a bone morphogenetic protein mimic. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, v. 71, p. 52-58, 2009.
- OSHIMA, T., KONDO, K., O, K., INOUE, K., BABA, Y. Preparation of phosphorylated bacterial cellulose as an adsorbent for metal ions. *Reactive & functional Polymers*, v. 68, p. 376-383, 2008.
- OSHIMA, T., TAGUCHI, S., OHE, K., BABA, Y. Phosphorylated bacterial cellulose for adsorption of proteins. *Carbohydrate Polymers*, v. 83, p. 953-958, 2011.
- WANROSLI, W. D., ROHAIZY, R., GHAZALI, A. Synthesis and characterization of cellulose phosphate from oil palm empty fruit bunches microcrystalline cellulose. *Carbohydrate Polymers*, v. 84, p. 262-267, 2011.