

## BIOCATALISADORES IMOBILIZADOS: PROSPECÇÃO DE INOVAÇÕES TECNOLÓGICAS NA ÚLTIMA DÉCADA

### IMMOBILIZED BIOCATALYSTS: PROSPECT OF TECHNOLOGICAL INNOVATIONS IN THE LAST DECADE

Ellen Cristine Giese

Serviço de Processos Minerometalúrgicos e Biotecnológicos, Coordenação de Processos Metalúrgicos e Ambientais, Centro de Tecnologia Mineral - CETEM/MCTI - Rio de Janeiro/RJ - Brasil  
[egiese@cetem.gov.br](mailto:egiese@cetem.gov.br)

#### Resumo

*O desenvolvimento de processos biotecnológicos envolvendo o uso de enzimas ou células microbianas imobilizadas tem apresentado considerável destaque nos últimos anos, principalmente pelas vantagens que apresentam em termos de estabilidade e da possibilidade de reutilização em processos contínuos, implicando na facilidade de manuseio e redução dos custos de downstream. Devido à importância do uso de biocatalisadores imobilizados em diferentes áreas da biotecnologia, o objetivo deste trabalho foi analisar o potencial e evolução das competências tecnológicas dos biocatalisadores imobilizados através da análise das patentes depositadas na base de dados da Organização Mundial de Propriedade Intelectual (OMPI) na última década. Entre os anos de 2005 e 2014, cerca de 800 patentes foram depositadas na Patenstope, sendo a China o país que se destacou neste panorama mundial com 329 pedidos de patente, o que corresponde a 40,9% dos pedidos de patentes localizados. As principais áreas de destaque em tecnologias correlatas aos micro-organismos ou enzimas e suas composições foram as preparações para finalidades médicas, ortodônticas e higiênicas; seguidas pelos processos fermentativos ou que utilizam enzimas para sintetizar compostos de interesse. A análise dos artigos publicados e indexados na base de dados Web of Science também foi realizada, demonstrando um aumento significativo em publicações para o tópico imobilização celular nos últimos 5 anos. Doravante esta prospecção de inovações tecnológicas utilizando biocatalisadores imobilizados, ficou evidente que o Brasil necessita ampliar as políticas públicas de apoio à pesquisa básica após compreensão de como as possibilidades de inovações biotecnológicas podem promover o desenvolvimento econômico a partir do incentivo às instituições de ensino e de pesquisa.*

**Palavras-chave:** biocatalisadores, imobilização celular, enzimas imobilizadas, patentes.

## Abstract

*The development of biotechnological processes involving the use of immobilized enzymes or microbial cells has shown considerable evidence in recent years, mainly due to the advantages they present in terms of stability and reusability in continuous processes, resulting in ease of handling and downstream costs reduction. Due to the importance of using immobilized biocatalysts in different areas of biotechnology, the aim of this study was to analyze the potential and evolution of technological competence of immobilized biocatalysts through the analysis of patents in the database of the World Intellectual Property Organization (WIPO) in the last decade. Between the years 2005 and 2014, 800 patents were filed in Patenstcope, and China was the country that stood out in world panorama with 329 patent applications, which corresponds to 40.9% of patent applications located. The main areas of emphasis in technologies related to micro-organisms or enzymes and their compositions were preparations for medical, orthodontic and hygienic purposes; followed by fermentation processes or use of enzymes to synthesize compounds of interest. The analysis of articles published and indexed on the data basis Web of Science demonstrated a significant increase in publications for the topic immobilization cell in the last 5 years. Through this prospect of technological innovations using immobilized biocatalysts, it became evident the need for Brazil to extend public policies to support basic research after understanding how the possibilities of biotechnological innovations can promote economic development through the encouragement of educational and research institutions.*

**Key-words:** biocatalysts, cell immobilization, immobilized enzymes, patents.

## 1. Introdução

A metodologia de imobilização consiste em um processo de fixação de enzimas ou células animais ou células microbianas vivas, dentro ou sobre a superfície de um agente imobilizador, de maneira que seja mantida sua atividade catalítica (TAMPION; TAMPION, 1988; GASHTASBI; AHMADIAN; NOGHABI, 2014). A possibilidade de se reaproveitar o material biológico de maneira estável torna viável a condução de inúmeros processos de biocatálise na indústria de cosméticos, alimentos, detergentes, têxtil, etc., além de facilitar o uso industrial de processos fermentativos para obtenção de metabólitos de origem microbiana (SOUZA, 2002; NISHA; KARTHICK; GOBI, 2012).

A imobilização celular é comumente utilizada em processos biotecnológicos para potencializar a atividade catalítica microbiana na produção de metabólitos extracelulares como proteínas, carboidratos, pigmentos e enzimas, ou ainda na utilização de micro-organismos como biocatalizadores em processos de biotransformação e biodegradação de compostos recalcitrantes, tratamento de efluentes e bioissorção (BRENA, B. M.; BATISTA-VIEIRA, 2006; COVIZZI et al., 2007).

Nestes processos, a imobilização celular é utilizada como uma alternativa à imobilização de enzimas, pois não requer etapas de extração, isolamento e purificação como nos processos de obtenção destas proteínas (COVIZZI et al., 2007). Desde então, o processo de imobilização tem

conseguido vários avanços, principalmente na área da biotecnologia, permitindo a obtenção de metabólitos microbianos de maneira mais eficiente (CANILHA; CARVALHO; SILVA, 2006). O aprimoramento e o desenvolvimento de novas técnicas de imobilização, associadas ao uso de novos materiais como suporte, têm permitido que os bioprocessos sejam realizados em condições adversas de pH, de esterilidade e agitação (CARVALHO; CANILHA; SILVA, 2006).

A pesquisa científica brasileira para o uso de bioprocessos que utilizem micro-organismos e enzimas imobilizadas vem crescendo ao longo dos anos. O Brasil se destaca no cenário mundial por sua grande biodiversidade e também pelo aproveitamento do potencial dos recursos naturais e dos recursos humanos atuantes na área de biotecnologia. Entre os anos de 2007 e 2009, o Brasil se destacou no critério de vantagem tecnológica revelada diante à Índia, Rússia, União Européia, África do Sul, Japão e China; onde os dados da Organização para o Crescimento e Desenvolvimento Econômico (OCDE) o colocaram na 14ª posição entre 34 países, considerando o número de patentes em biotecnologia em relação ao depósito total de patentes de cada país (ZUCOLOTO; FREITAS, 2013).

Neste contexto, o objetivo deste estudo foi realizar uma prospecção tecnológica dos métodos e processos de imobilização de enzimas e células, assim como dos processos biotecnológicos em que os biocatalisadores são empregados, com o intuito de caracterizar o perfil das patentes depositadas em bases internacionais na última década.

## 2. Metodologia

O mapeamento dos pedidos de depósito de patentes entre os anos de 2005 e 2014, relacionadas aos biocatalisadores imobilizados, consistiu na busca de processos envolvendo enzimas e células imobilizadas de acordo com a Classificação Internacional de Patentes (CIP): C12N 11/00, 11/02, 11/04, 11/06, 11/08, 11/10, 11/12, 11/14 e 11/16, descritos na Tabela 1.

A base de dados escolhida foi a *Patenstcope* da Organização Mundial da Propriedade Intelectual (OMPI), que importa patentes periodicamente de 35 países, do Instituto Europeu de Patentes (IEP), do Escritório de Patentes da Eurásia (EAPO), da Organização Africana Regional da Propriedade Intelectual (ARIPO), incluindo ainda o Tratado de Cooperação de Patentes (PCT). As patentes foram tratadas seguindo-se de inserção de seus dados em gráficos plotados em Excel 2010 e GraphPad Prism vs 6.0 para devida análise. A análise dos artigos publicados e indexados na principal coleção da base de dados *Web of Science* foi realizada a partir de buscas das palavras-chave "*cell immobilization*" e "*enzyme immobilization*" para o período de 1995 a 2014. As pesquisas nas duas bases de dados foram atualizadas pela última vez na data de 25/09/2014.

Tabela 1 - Área de abrangência dos sub-grupos da classificação internacional de patentes C12N 11/00 (enzimas ou células microbianas ligadas a um suporte)

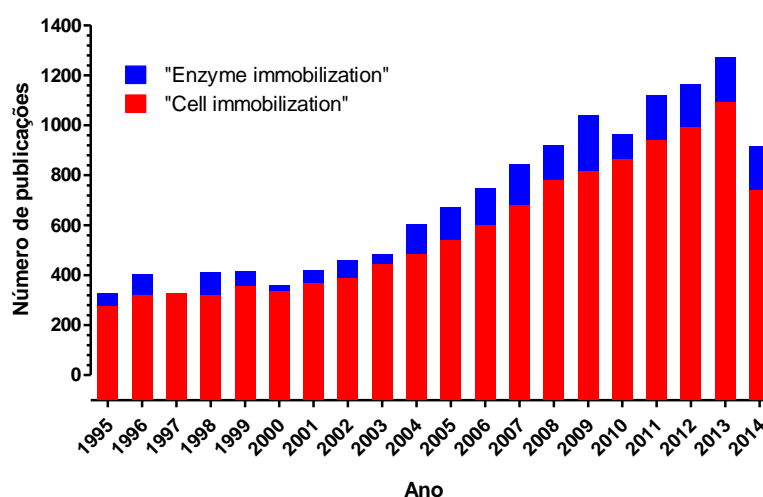
Código IPC	Área de abrangência
C12N 11/02	Enzimas ou células microbianas imobilizadas sobre ou dentro de um carreador orgânico
C12N 11/04	Enzimas ou células microbianas aprisionadas dentro de um carreador
C12N 11/06	Enzimas ou células microbianas fixas ao carreador através de um agente ligante
C12N 11/08	Enzimas ou células microbianas fixas ao carreador, sendo este um polímero sintético
C12N 11/10	Enzimas ou células microbianas fixas ao carreador, sendo este constituído por carboidratos
C12N 11/12	Enzimas ou células microbianas imobilizadas em celulose e seus derivados
C12N 11/14	Enzimas ou células microbianas imobilizadas sobre ou dentro de um carreador inorgânico
C12N 11/16	Enzimas ou células microbianas imobilizadas sobre ou dentro de célula biológica

Fonte: Autoria própria (2014).

### 3. Resultados e Discussão

A publicação de artigos é um meio de democratizar a ciência e revela para a sociedade o conteúdo científico das pesquisas que estão sendo realizadas por grupos, instituições e empresas; o que permite que outros cientistas possam utilizá-lo e avaliá-lo sobre outros aspectos (BROFMAN, 2012). O interesse pela técnica de imobilização pode ser avaliado pelo crescente número de artigos e resenhas publicados e indexados na base de dados *Web of Science*. Os resultados da análise bibliométrica para a busca pelas palavras-chaves “*cell immobilization*” e “*enzyme immobilization*”, separadamente, nos últimos 20 anos, estão apresentados na Figura 1.

Figura 1. Evolução do número de publicações científicas em periódicos internacionais indexados, referentes aos termos “*cell immobilization*” e “*enzyme immobilization*”, para o período de 1995 à 2014.



Fonte: Autoria própria a partir de dados coletados na base *Web of Science* (2014).

De acordo com a Figura 1, as publicações para o tópico imobilização celular aumentaram em 75% no ano de 2013 (1090 artigos) em comparação com o ano de 1995 (273 artigos). O mesmo

percentual de crescimento foi observado para a publicação de artigos com a temática enzimas imobilizadas, o qual evoluiu de 328 manuscritos em 1995 para 1272 artigos publicados em 2013. É necessário considerar ainda a tendência anual de crescimento, o que poderá resultar em índices ainda maiores ao final do ano presente de 2014.

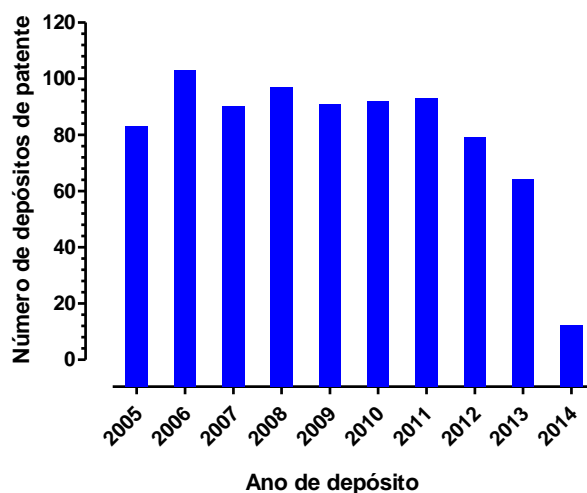
Considerando somente as publicações com autores e co-autores de instituições brasileiras, o Brasil passou da 17<sup>o</sup> para a 13<sup>a</sup> colocação na lista de países com publicações no tópico "*cell immobilization*", com 59 artigos publicados entre 1995-2004 e 211 artigos publicados entre 2005-2014. Em comparação, para as pesquisas publicadas na temática "*enzyme immobilization*", o país encontra-se na lista dos dez primeiros colocados, deixando a 12<sup>o</sup> (113 artigos) para a 9<sup>a</sup> posição (453 artigos) na última década.

As publicações científicas em revistas indexadas geram reconhecimento e maior índice de aprovação de projetos pelos órgãos de fomento, principalmente no que se diz respeito à pesquisa no Brasil. Porém, além de publicar os resultados para disseminar o conhecimento para a sociedade, o pesquisador deve garantir a proteção da pesquisa e a disponibilização de seus resultados como bens para a sociedade (FEDERMAN, 2010).

O presente estudo prospectivo enquadra-se na CIP C12, a qual compreende invenções e tecnologias correlatas na área de bioquímica, microbiologia, enzimologia e engenharia genética. A CIP C12N 11/00 e seus oito sub-grupos foram escolhidas para busca na base de dados *PatentScope* por abrangerem as propriedades intelectuais envolvendo enzimas ou células microbianas ligadas à um suporte.

A busca realizada com os códigos CIP C12N 11/00, 11/02, 11/04, 11/06, 11/08, 11/10, 11/12, 11/14 e 11/16, simultaneamente, rastreou 804 documentos patenteados discernentes ao escopo metodológico. Na Figura 2, é demonstrada a evolução anual dos pedidos de depósitos das patentes sobre a temática micro-organismos ou enzimas e suas composições (no geral) no período de 2005 à 2014. Os anos de 2006 e 2008 refletiram a maior quantidade de depósitos, sendo contabilizados 103 e 97 documentos de patentes, respectivamente. Pode-se afirmar ainda, que entre os anos de 2007 e 2011 manteve-se a mesma média de registros, cerca de 92 documentos/ano, sem variação significativa ( $p < 0,05$ ). É necessário considerar ainda a possibilidade de novos registros de patentes a serem realizados até o final do ano presente de 2014.

Figura 2 - Distribuição cronológica dos depósitos de patentes sobre a temática micro-organismos ou enzimas e suas composições (no geral) no período de 2005-2014.

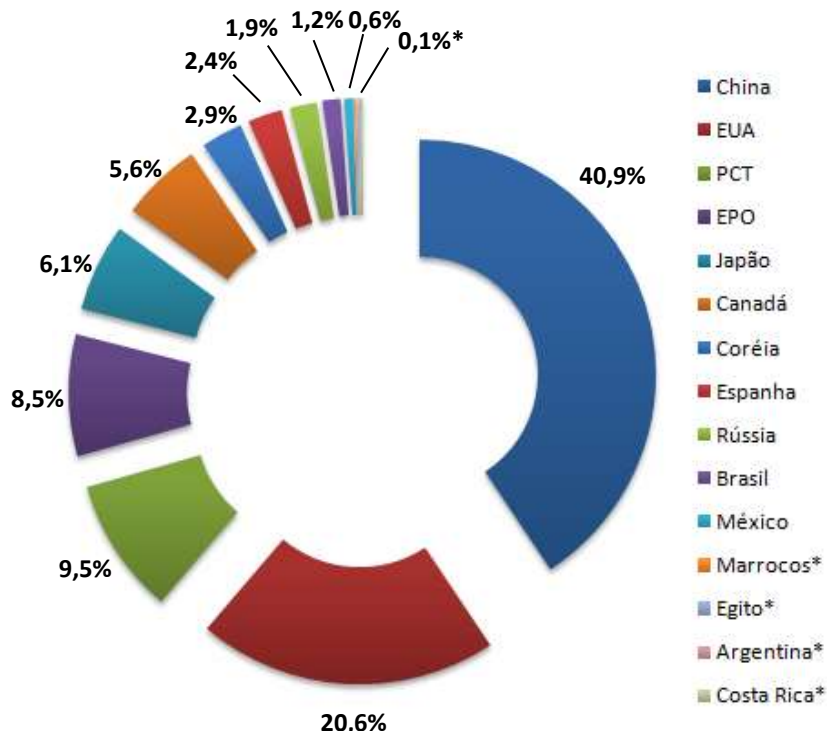


Fonte: Autoria própria a partir de dados coletados na base *Patentscope* (2014).

Os depósitos de patentes, no período avaliado, foram realizados em 13 países, incluindo-se ainda o Tratado de Cooperação em matéria de Patentes (PCT) e o Escritório Europeu de Patentes (EPO), como apresentado na Figura 3. O PCT dá a possibilidade de reivindicar a proteção de uma invenção simultaneamente em 139 países mediante o depósito de um pedido de patente internacional junto à OMPI.

A China dispõe da maior quantidade das tecnologias para biocatalisadores imobilizados, apresentando 329 documentos de patentes registrados, que correspondem a 40,9% do total de pedidos de patentes para este produto. Em seguida, destaca-se os Estados Unidos, com 20,6% dos depósitos contabilizados. O mesmo perfil foi descrito recentemente na prospecção de inovações tecnológicas para moléculas bioativas (SOUZA; OLIVEIRA; SALES, 2013). A concessão de patentes envolvendo material biológico depende fundamentalmente da regulamentação das legislações em biotecnologia de cada país. A China apresenta vasto patrimônio biológico que a coloca como um país de grande potencial natural para o desenvolvimento das biotecnologias. O governo chinês considera as indústrias farmacêuticas e biotecnológicas como setores estratégicos e a prática de políticas de favorecimento nestas áreas repercute no reconhecimento das universidades e institutos de pesquisa e no patenteamento dos resultados de suas pesquisas. Os Estados Unidos também são líderes em patentes em biotecnologia, e possuem estratégias diferenciadas que estimulam a proteção de inovações (ZUCOLOTO; FREITAS, 2013).

Figura 3 - Distribuição geográfica dos depósitos de patentes prospectados em países de prioridade sobre a temática micro-organismos ou enzimas e suas composições (no geral) no período de 2005-2014.



PCT, Tratado de Cooperação em matéria de Patentes; e EPO, Escritório Europeu de Patentes.

\*países que apresentaram somente um depósito de patente, correspondendo cada um a 0,1% do total

Fonte: Autoria própria a partir de dados coletados na base *Patentscope* (2014).

Dentre as 10 patentes depositadas no Brasil, apenas 4 depósitos foram realizados por aplicantes brasileiros. As instituições de ensino Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) e Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) depositaram documentos de patente relativos a processos de imobilização de enzimas para uso em hidrólise de amido (PI0721365) e de confecção de biocatalisadores compreendendo estearases termoestáveis (PI0800268). Inventores independentes protegeram as tecnologias para fabricação de géis biomagnéticos a base de água potável (PI0703557) e placas biossensoras tipo Elisa contendo bactérias bioluminescentes imobilizadas para aplicação em análises de toxicidade e susceptibilidade contra agentes microbicidas (PI0802282).

Em relação às patentes depositadas por não residentes, os países que protegeram a tecnologia no Brasil foram Canadá, China, Espanha, Estados Unidos e Geórgia, totalizando 6 patentes de acordo com a Tabela 2.

Tabela 2 - Distribuição dos documentos de patente relacionados aos micro-organismos ou enzimas e suas composições (no geral) e tecnologias correlatas depositados no Brasil, no período de 2005-2014, por país de origem dos depositantes não residentes.

<b>Número de Aplicação</b>	<b>Título</b>	<b>Aplicante</b>
PI0721365	Método de secagem de material biológico	British Columbia University (Canadá)
PI0708008	Indução e estabilização de atividade enzimática em micro-organismos	Georgia State University (Geórgia)
PI0613922	Leito de suporte estático para purificação, separação, modificação, e/ou imobilização de entidades alvo, suporte de microfio e método	DRO BIOSYSTEMS, S.L. (Espanha)
PI0508265	Processo para produção de grânulos ou pastilhas contendo fungos filamentosos	Inventor independente (China)
PI0415884	Imobilização de biocatalizador	Inventor independente (China)
PI0211402	Imobilização irreversível de diisopropilfluorofosfatase em revestimentos de poliuretano	Pittsburgh University (EUA)

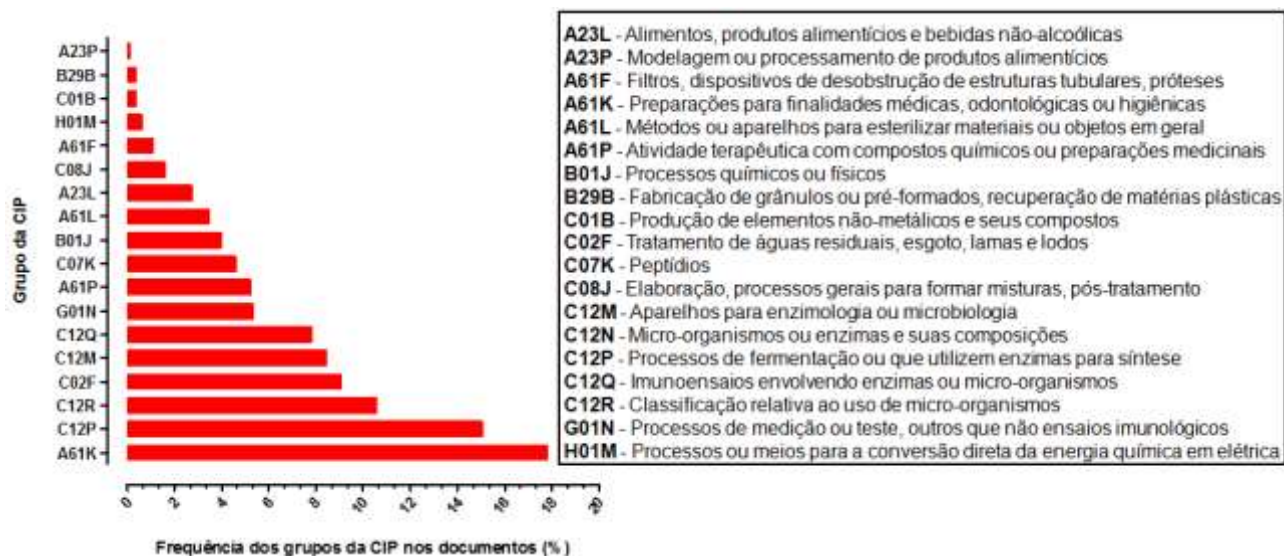
Fonte: Autoria própria (2014).

De maneira geral, as patentes depositadas tanto no Brasil quanto nos outros países, abrangem diversas áreas do conhecimento, principalmente as áreas de biologia celular, química, microbiologia e enzimologia. Materiais poliméricos como polissacarídeos, gomas e resinas, podem ser utilizados para encapsular células animais por apresentarem biocompatibilidade. Suas aplicações são diversas, desde componentes de próteses permanentes até implantes vasculares (OLIVEIRA; LIMA, 2006). Micro-organismos imobilizados em géis de alginato, espuma de poliuretano e náilon, entre outros, têm sido utilizados na produção de pigmentos, enzimas, proteínas, vinhos e leite fermentado (COVIZZI et al., 2007). Biocatalisadores enzimáticos também têm sido aplicados para diferentes fins, principalmente como biossensores e na síntese de compostos orgânicos como o biodiesel e prébióticos (BRENA; BATISTA-VIEIRA, 2006; MESSIAS et al., 2011; GIESE et al., 2011).

A Figura 4 mostra a distribuição dos documentos de patentes relacionadas aos micro-organismos ou enzimas e suas composições (no geral) e tecnologias correlatas depositadas na OMPI por códigos de classificação internacional (CIP).



Figura 4 - Frequência dos grupos da Classificação Internacional de Patentes utilizados nos depósitos de patentes relacionados aos micro-organismos ou enzimas e suas composições (no geral) e tecnologias correlatas depositados no Brasil no período de 2005-2014.



Fonte: Autoria própria a partir de dados coletados na base *Patentscope* (2014).

O código C12N (micro-organismos ou enzimas e suas composições) e seus sub-grupos foi utilizado na busca de depósitos de patentes, e sua frequência correspondeu a 100%. O código de classificação que mais apareceu nos documentos de patentes selecionados além do C12N foi a classe A61K (preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas), seguida da classe C12P (processos de fermentação ou processos que utilizem enzimas para sintetizar um composto) e C12R (classificação relativa ao uso de micro-organismos), indicando assim que a maioria dos documentos de patentes selecionados está relacionado com a Seção A (Necessidades Humanas) e seção C (Química e Metalurgia) da CIP.

Esses resultados eram esperados, visto que a principal utilização da imobilização de enzimas e células está relacionada aos processos fermentativos para obtenção de metabólitos microbianos secundários, síntese orgânica através de reações enzimáticas, e também à aplicações farmacológicas e terapêuticas (COVIZZI et al., 2006). Entretanto, apesar de menos comum, ressalta-se que as seções B (Operações de Processamento), G (Física) e H (Eletricidade) também foram citadas em alguns documentos, indicando assim que a tecnologia protegida está envolvida em diferentes áreas de aplicação.

Na área de microbiologia, os depósitos de patentes são baseados principalmente na imobilização de micro-organismos a fim de se preservar sua atividade metabólica para diversas finalidades. A patente (RU2508397), por exemplo, aborda uma tecnologia de criopreservação de micro-organismos fototróficos, tais como microalgas e cianobactérias, imobilizados em uma matriz

de álcool polivinílico. Já a Pepsico Inc. é detentora de uma patente (EP2696705) de encapsulamento de micro-organismos probióticos em géis de alginato, os quais protegem as bactérias das mudanças drásticas de temperatura e ambientes acídicos dos processos industriais utilizados na fabricação de bebidas lácteas.

Também merecem destaque os pedidos de proteção de inovação tecnológica para o uso de células microbianas imobilizadas em processos fermentativos visando a produção de metabólitos de interesse comercial como etanol (CN102787143; RU02392321), butanol (US20100143996), ácido cítrico (CN102851328), acetona (CN102250865), L-isoleucina (CN102250977), guanosina (CN101979646), entre outros. O uso de biocatalisadores contendo enzimas imobilizadas se destaca na síntese de biopolímeros e oligossacarídeos (CN102181507; CN101671710), como catalisadores na produção de biodiesel (CA2686917; KR1020130008672) e biossensores (WO/2011/145809, US20100133101).

Os biocatalisadores imobilizados tem sido aplicados na área de descontaminação ambiental com tecnologias protegidas para remediação in-situ de águas residuais contaminadas com óleo (CN102888392), solos contaminados por derramamento de petróleo (CN102199430, CN102199589) e tratamento de efluentes (CN102796722; EP2367927). A patente chinesa da Universidade de Nanjing (CN101892215), por exemplo, trata do uso de bactérias luminescentes imobilizadas em géis de alginato de cálcio para uso como indicadores da toxicidade e suscetibilidade em ambientes poluídos.

No Brasil, as pesquisas nas áreas de ciências agrárias, saúde e biológicas apresentaram crescimento após a década de 50, com a criação do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), Sistema Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação (SNCTID) e Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP). Porém, somente a partir de 2003 o governo brasileiro buscou o fortalecimento da capacidade inovativa com a criação da Política Industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior (Pitce). As linhas de ação da Pitce culminaram na Lei de Inovação (Lei nº 10.973/14) e na Lei do Bem (Lei nº 11.196/05), as quais estabeleceram incentivos à pesquisa e desenvolvimento no país (ZUCOLOTO; FREITAS, 2013). Atualmente, o Plano Brasil Maior (2011-2014) busca estimular a inovação e a produção nacional em integração com diferentes ministérios e órgãos do governo brasileiro, entretanto, a biotecnologia não aparece como um setor diferenciado nas linhas de ação.

#### **4. Conclusão**

A produção científica brasileira em biotecnologia tem se destacado no cenário mundial, porém é necessário buscar a transferência e licenciamento dos produtos e processos patenteáveis

para proteção da propriedade intelectual oriunda das atividades de pesquisa e inovação. O desenvolvimento biotecnológico brasileiro estimulará investimentos públicos e privados e, aquém do crescimento econômico, a sociedade será contemplada com reais benefícios na saúde, produção de alimentos e monitoramento ambiental, entre outros, provenientes das atividades biotecnológicas do próprio país.

## Referências

BRENA, B. M.; BATISTA-VIEIRA, F. Immobilization of enzymes. In: GUIBAN, J. M. **Methods in biotechnology: immobilization of enzymes and cells**. Second Edition. Humana Press Inc.: New Jersey, p. 15-30, 2006.

BROFMAN, P. R. A importância das publicações científicas. **Cogitare Enfermagem**, v. 17, n. 3, jul./set. p. 419-421, 2012. Disponível em: <[ojs.c3sl.ufpr.br/ojs/index.php/cogitare/article/download/29281/19029](http://ojs.c3sl.ufpr.br/ojs/index.php/cogitare/article/download/29281/19029)>. Acessado em: 29 de setembro de 2014.

CANILHA, L.; CARVALHO, W.; SILVA, J. B. A. Biocatalisadores Imobilizados: Uso de enzimas e células imobilizadas em processos biotecnológicos. **Revista Biotecnologia, Ciência & Desenvolvimento**, ano 9, n. 36, jan./jun., p. 48-57, 2006.

CARVALHO, W.; CANILHA, L. SILVA, S. S. Uso de biocatalisadores imobilizados: uma alternativa para a condução de bioprocessos. **Revista Analytica**, n. 23, jun./jul., p. 60-70, 2006.

COVIZZI, L. G.; GIESE, E. C.; GOMES, E.; DEKKER, R. F. H.; DA SILVA, R. Imobilização de células microbianas e suas aplicações biotecnológicas. **Semina: Ciências Exatas e Tecnológicas**, v. 28, n. 2, p. 143-160, 2007.

FEDERMAN, S. R. Publicar ou depositar a patente? **Conhecimento & Inovação [online]**, v. 6, n. 1, p. 48-49, 2010. Disponível em: <<http://inovacao.scielo.br/pdf/cinov/v6n1/17.pdf>>. Acessado em: 29 de setembro de 2014.

GASHTASBI, F.; AHMADIAN, G.; NOGHABI, K. A. New insights into the effectiveness of alpha-amylase enzyme presentation on the *Bacillus subtilis* spore surface by adsorption and covalent immobilization. **Enzyme and Microbial Technology**, v. 64-65, p. 17-23, 2014.

GIESE, E. C.; HIROSI, T.; CORRADI DA SILVA, M. L.; DA SILVA, R.; BARBOSA, A. M. Produção, propriedades e aplicações de oligossacarídeos. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 32, n. 2, abr/jun., p. 683-700, 2011.

MESSIAS, J. M.; COSTA, B. Z.; LIMA, V. M. G.; GIESE, E. C.; DEKKER, R. F. H.; BARBOSA, A. M. Lipases microbianas: Produção, propriedades e aplicações biotecnológicas. **Semina: Ciências Exatas e Tecnológicas**, v. 32, n. 2, p. 213-234, 2011.

NISHA, S.; KARTHICK, A. S.; GOBI, N. A review on methods, application and properties of immobilized enzyme. **Chemical Science Review and Letters**, v. 1, n. 3, p. 148-155, 2012.

OLIVEIRA, R. B.; LIMA, E. M. Polímeros na obtenção de sistemas de liberação de fármacos. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 3, n.1, p. 29-35, 2006.

SOUZA, S. F. D. Trends in immobilized enzyme and cell technology. **Indian Journal of Biotechnology**, v. 1, oct., p. 321-338, 2002.

SOUZA, T. A.; OLIVEIRA, D. D.; SALES, E. M. Prospecção tecnológica: moléculas bioativas derivadas de produtos naturais. **Revista GEINTEC**, v. 3, n. 5, p.148-154, 2013.

TAMPION, J.; TAMPION, M. D. **Immobilized cells: principles and applications**. New York: Cambridge University Press. 257 p., 1988.

**Tratado de Cooperação em matéria de Patentes (PCT)**. Organização Mundial da Propriedade Intelectual (OMPI). Disponível em:

<<http://www.wipo.int/export/sites/www/pct/pt/texts/pdf/pct.pdf>>. Acessado em: 29 de setembro de 2014.

ZUCOLOTO, G. F.; FREITAS, R. E. (Org.) **Propriedade intelectual e aspectos regulatórios em biotecnologia**. Rio de Janeiro: IPEA. 240 p., 2013.

Recebido: 23/10/2014

Aprovado: 06/07/2015