

(12) PEDIDO INTERNACIONAL PUBLICADO SOB O TRATADO DE COOPERAÇÃO EM MATÉRIA DE PATENTES
(PCT)

(19) Organização Mundial da
Propriedade Intelectual
Secretaria Internacional



(43) Data de Publicação Internacional
24 de Julho de 2014 (24.07.2014)

WIPO | PCT

(10) Número de Publicação Internacional
WO 2014/110641 A1

(51) Classificação Internacional de Patentes :
C07D 209/56 (2006.01) *C09B 67/20* (2006.01)
C08G 63/06 (2006.01)

(21) Número do Pedido Internacional :
PCT/BR2014/000014

(22) Data do Depósito Internacional :
20 de Janeiro de 2014 (20.01.2014)

(25) Língua de Depósito Internacional : Português

(26) Língua de Publicação : Português

(30) Dados Relativos à Prioridade :
BR 10 2013 0014419
21 de Janeiro de 2013 (21.01.2013) BR

(71) Requerente : UNIVERSIDADE ESTADUAL
PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
[BR/BR]; Rua Quirino de Andrade, 215, Centro, CEP:
01.049-010 São Paulo-SP (BR).

(72) Inventores : PIACENTI DA SILVA, Marina; CPF/MF
Nº290 319 718-04, Av. Eng. Luiz Edmundo Carrijo
Coube, 14-01, Vargem Limpa, CEP: 17.033-360 Bauru-SP
(BR). SOARES BRONZE UHLE, Erika; CPF/MF
nº267.215.488-01, Av. Eng. Luiz Edmundo Carrijo Coube,
14-01, Vargem Limpa, CEP: 17.033-360 Bauru-SP (BR).
DE OLIVEIRA GRAEFF, Carlos Frederico; CPF/MF
nº102.105.378-33, Av. Eng. Luiz Edmundo Carrijo Coube,
14-01, Vargem Limpa, CEP: 17.033-360 Bauru-SP (BR).

(74) Mandatário : DE MORAES SPIANDORELLO,
Fabíola; Rua Dr. Bento Teobaldo Ferraz, 271, Bloco 2,
Barra Funda, CEP: 01140-070 São Paulo-SP (BR).

(81) Estados Designados (sem indicação contrária, para todos
os tipos de proteção nacional existentes) : AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW,
BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU,
RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.

(84) Estados Designados (sem indicação contrária, para todos
os tipos de proteção regional existentes) : ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ,
TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiático (AM, AZ, BY, KG, KZ,
RU, TJ, TM), Europeu (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT,
LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI,
SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

— com relatório de pesquisa internacional (Art. 21(3))

(54) Title : A PROCESS FOR PRODUCING SYNTHETIC MELANIN AND PRODUCT OBTAINED

(54) Título : PROCESSO DE PRODUÇÃO DE MELANINA SINTÉTICA E PRODUTO OBTIDO

(57) Abstract : The invention of a process for producing synthetic melanin is described, as well as the respective product obtained. More specifically, the invention comprises aqueous synthesis of melanin by oxidation of the melanin precursor (L-DOPA) using a hydrothermal reactor.

(57) Resumo : É descrita a invenção de um processo de produção de melanina sintética e respectivo produto obtido. Mais especificamente, compreende a síntese da melanina em rota aquosa, a partir da oxidação do precursor da melanina (L-DOPA), utilizando um reator hidrotermal.



WO 2014/110641 A1

PROCESSO DE PRODUÇÃO DE MELANINA SINTÉTICA E PRODUTO OBTIDO

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção descreve um processo de produção de melanina
5 sintética e respectivo produto obtido. Mais especificamente, compreende a
síntese da melanina em rota aquosa, a partir da oxidação do precursor da
melanina (L-DOPA), utilizando um reator hidrotermal.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Melaninas representam uma importante classe de pigmentos naturais
10 em função de suas propriedades biológicas de fotoproteção e aplicações
tecnológicas. As melaninas naturais estão presentes em plantas e animais,
sendo que dentro do corpo humano estão presentes em diferentes regiões
como pele, cabelo, olhos, orelha interna e cérebro [G. Protá. *Melanins and
melanogenesis*. Academic Press, 1992].

15 Geralmente são consideradas como um biopolímero sólido derivado
da oxidação da tirosina, caracterizado pela insolubilidade, intensa cor
escura, resistente à hidrólise, falta de regularidade molecular e
paramagnetismo [M. Abbas, F. D'Amico *et al.*, Structural, electrical,
electronic and optical properties of melanin films. *European Physical
20 Journal E* 28(3), 2009, 285-291], [M.I.N. da Silva, S.N. Deziderio *et al.*,
Synthetic melanin thin films: Structural and electrical properties. *Journal of
Applied Physics* 96(10), 2004, 5803-5807] e [J. Zhong, S. Frases *et al.*,
Following Fungal Melanin Biosynthesis with Solid-State NMR: Biopolymer
Molecular Structures and Possible Connections to Cell-Wall
25 Polysaccharides, *Biochemistry* 47(16), 2008, 4701-4710].

A melanina é um material orgânico de grande potencial para uma
ampla gama de aplicações, como a eletrônica orgânica [M. Berggren, A.
Richter-Dahlfors, Organic bioelectronics. *Advanced Materials* 19 (20), 2007,
3201-3213] e [C.J. Bettinger, Z.A. Bao, Biomaterials-based organic
30 electronic devices. *Polymer International* 59 (5), 2010, 563-567.],

biotecnologia [M. d'Ischia, A. Napolitano *et al.*, Chemical and Structural Diversity in Eumelanins: Unexplored Bio-Optoelectronic Materials. *Angewandte Chemie-International Edition* 48 (22), 2009, 3914-3921, C.J. Bettinger, P.P. Bruggeman *et al.*, Biocompatibility of biodegradable semiconducting melanin films for nerve tissue engineering. *Biomaterials* 30 (17), 2009, 3050-3057; J. Wünsche, F. Rosei *et al.* Growth and Morphology of Eumelanin Thin Films: A Future Bioelectronic Material. In: *219th The Electrochemical Society Meeting 2011; Canada; 2011*] e biossensores [J.T. Mabeck, G.G. Malliaras, Chemical and biological sensors based on organic thin-film transistors. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 384 (2), 2006, 343-353]. Além destas áreas, pode-se citar a utilização da melanina na cosmetologia, através de produtos para coloração capilar e da pele, assim como produtos para aplicação tópica de proteção contra a radiação UV, descritos nos documentos EP865268 e WO930575930.

Outra aplicação industrial da melanina é na produção de lentes utilizadas em óculos de sol para proteção contra a radiação. Nestes óculos, a melanina sintética é incorporada ao polímero que dá origem às lentes. Estes filtros podem ainda ser utilizados em janelas ou telas de computador, tal como descrito nos documentos US2010123105 e WO9003954. Ainda, em um estudo recente, a melanina sintética foi utilizada para proteção da medula óssea durante o tratamento radioterápico [A.D. Schweitzer, E. Revskaya *et al.*, Melanin-Covered Nanoparticles for Protection of Bone Marrow During Radiation Therapy of Cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 78(5), 2010, 1494-1502].

Como materiais, as melaninas têm sido descritas como semicondutores orgânicos com diferentes aplicações na preparação de dispositivos orgânicos eletrônicos. Em especial, a melanina apresenta interessantes propriedades opto-eletrônicas, como alta absorção óptica na faixa UV-Vis, boa transmissão eletrônica e condutividade iônica apreciável, que apontam este biomaterial como um promissor componente ativo em

dispositivos eletrônicos orgânicos de baixo impacto ambiental [P.J. Goncalves, O. Baffa *et al.*, Effects of hydrogen on the electronic properties of synthetic melanin. *Journal of Applied Physics* 99 (10), 2006, 5].

Como a melanina possui características de materiais funcionais e bio-
5 orgânicos, um número crescente de pesquisadores, nos domínios da ciência de materiais e eletrônica orgânica, veem a melanina com grande interesse, aproveitando suas propriedades para as aplicações em dispositivos eletrônicos orgânicos. Recentemente, vários grupos produziram filmes finos e dispositivos a partir da melanina sintética [P.
10 Meredith, T. Sarna, The physical and chemical properties of eumelanin. *Pigment Cell Research* 19(6), 2006, 572-594], [M. d'Ischia, A. Napolitano *et al.*, Chemical and Structural Diversity in Eumelanins: Unexplored Bio-Optoelectronic Materials. *Angewandte Chemie-International Edition* 48(22), 2009, 3914-3921], [M. Abbas, F. D'Amico *et al.*, Structural, electrical,
15 electronic and optical properties of melanin films. *European Physical Journal E* 28(3), 2009, 285-291], [G.S. Lorite, V.R. Coluci *et al.*, Synthetic melanin films: Assembling mechanisms, scaling behavior, and structural properties. *Journal of Applied Physics* 99(11), 2006] e [J. Wünsche, F. Rosei *et al.*: Growth and Morphology of Eumelanin Thin Films - A Future
20 Bioelectronic Material. In: *219th The Electrochemical Society Meeting 2011; Canada*; 2011].

Bothma e colaboradores (J.P. Bothma, J. de Boer *et al.*, Device-quality electrically conducting melanin thin films. *Advanced Materials* 20 (18), 2008, 3539) descrevem um processo de fabricação para a produção de
25 dispositivos baseados em filmes finos de melanina com condutividade elétrica comparável à do silício amorfo. Neste estudo, os filmes de melanina mostraram uma excelente estabilidade térmica e aderiram muito bem a substratos de vidro e de silício, indicando a possibilidade de utilizar esta técnica para a produção de filmes a partir da melanina sintética.

30 A literatura técnica descreve a integração de polímeros

semicondutores orgânicos como a melanina, em dispositivos eletrônicos de silício, em vista da possibilidade de alcançar sistemas multifuncionais que combinam as propriedades elétricas e ópticas de semicondutores, com a versatilidade estrutural e características mecânicas e de processamento dos materiais poliméricos [M. Ambrico, P.F. Ambrico *et al.*, Melanin Layer on Silicon: an Attractive Structure for a Possible Exploitation in Bio-Polymer Based Metal–Insulator–Silicon Devices. *Advanced Materials* 23 (29), 2011, 3332-3336].

Em uma aplicação biotecnológica, Bettinger e colaboradores [C.J. Bettinger, P.P. Bruggeman *et al.*, Biocompatibility of biodegradable semiconducting melanin films for nerve tissue engineering. *Biomaterials* 30 (17), 2009, 3050-3057] avaliaram a utilização de filmes de melanina na reconstrução de tecidos, mostrando que a melanina possui grande potencial para esta finalidade, por ser biodegradável e possuir resposta inflamatória comparável ao silicone.

A melanina, devido à falta de regularidade molecular, não apresenta uma caracterização estrutural satisfatória. Acredita-se que as estruturas químicas obtidas durante o procedimento de síntese *in vivo* e *in vitro* são compostas, principalmente, por macromoléculas das várias formas redox dos monômeros de 5,6 dihidroxi-indolquinona (DHI ou HQ) e 5,6 dihidroxi-indol- 2 ácido carboxílico (DHICA) [G. Protá. *Melanins and melanogenesis*. Academic Press, 1992].

Como há uma grande dificuldade em isolar a melanina natural para estudo, vários pesquisadores utilizam alguns tipos de melanina sintetizadas em meio aquoso, tradicionalmente obtidas através de dois procedimentos: i) oxidação da tirosina ou L3-(3,4-dihidroxifenil-alanina) (L-DOPA) por meio de reação enzimática; e ii) auto-oxidação em solução aquosa alcalina. Ambos os procedimentos utilizam água como solvente, e a síntese do material polimérico não é controlada, resultando em compostos com alto grau de heterogeneidade química, sendo o material obtido da síntese

insolúvel em água [G. Prota. *Melanins and melanogenesis*. Academic Press, 1992].

Dentre as possíveis rotas para a síntese de melanina, uma rota bem estabelecida é a rota em meio aquoso. Nesta síntese, uma mistura inicial
5 de L-DOPA, água deionizada e NaOH (2M) é mantida sob agitação, na presença de O₂ introduzido por uma bomba de ar. Após 3 dias, a mistura é purificada e o produto final é um pó da cor preta [C.C. Felix, J.S. Hyde *et al.*, Interactions of Melanin with Metal-Ions-Electron-Spin Resonance Evidence for Chelate Complexes of Metal-Ions with Free-Radicals. *Journal*
10 *of the American Chemical Society* 100(12), 1978, 3922-3926].

O documento WO2007010861 descreve um processo para a síntese da melanina mediante a polimerização do dihidroxindol-ácido-carboxílico em meio aquoso na presença de 3-amino-tirosina.

O documento WO9323480 descreve um processo para a síntese da
15 melanina através da oxidação contínua dos precursores de melanina em meio alcalino.

Ainda que os processos descritos no estado da técnica permitam a produção de melanina com sucesso, é verificado que em todos estes processos o tempo de síntese é elevado (3 dias ou mais), e em nenhum
20 caso é utilizado um reator hidrotermal que permite um melhor controle de importantes condições experimentais, como temperatura e pressão.

Portanto, é objeto da presente invenção a síntese otimizada de melanina em rota aquosa, a partir da oxidação do precursor da melanina (L-DOPA), utilizando um reator hidrotermal, com diminuição significativa do
25 tempo de síntese da melanina e possibilidade de reprodutibilidade do processo, bem como o respectivo material assim obtido.

É conhecido que a utilização dos reatores para síntese em altas pressões e temperatura produzem com sucesso diversos produtos finais [K. Byrappa, M. Yoshimura. *Handbook of Hydrothermal Technology: A*
30 *Technology for Crystal Growth and Materials Processing*. NJ, USA: Noyes

Publications; 2001].

A reação hidrotermal pode ser definida como qualquer reação química homogênea ou heterogênea na presença de solvente (aquoso ou não), acima da temperatura ambiente e pressão maior que 1 atm, em ambiente
5 fechado. Esta técnica permite a síntese de materiais avançados, com inúmeras vantagens quando comparada com o processo convencional, como economia de energia, alta eficiência, aumento da cinética da reação, menor temperatura de operação na presença de solventes apropriados e maior poder de dissolução [M. Yoshimura, K. Byrappa, Hydrothermal
10 processing of materials: past, present and future. *Journal of Materials Science* 43 (7), 2008, 2085-2103].

O estado da técnica descreve métodos de síntese hidrotermal, tal como os documentos KR2007105707, EP288221, EP423531, JP60011221, US2011052473, sem no entanto descrever ou sugerir a obtenção de
15 melanina como produto final.

SUMÁRIO

É característica da presente invenção um processo de produção de melanina sintética que provê a oxidação da L-DOPA em meio aquoso, pH básico e na presença de oxigênio, dita reação sendo mantida em
20 temperatura elevada e alta pressão, por meio de aquecimento e injeção do gás oxigênio no reator hidrotermal.

É característica da presente invenção um processo de produção de melanina sintética que proporciona uma redução significativa do tempo da síntese tradicional, geralmente de 3 dias.

25 É característica da presente invenção um processo de produção de melanina sintética que provê o controle de importantes parâmetros para a síntese, como temperatura e pressão.

É característica da presente invenção um processo de produção de melanina sintética que não necessita de equipamentos sofisticados para
30 sua realização.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A figura 1A apresenta o gráfico de absorção no UV-Vis (absorbância em escala linear) para a melanina sintetizada pelo método tradicional e duas melaninas sintetizadas através do método hidrotermal, uma em temperatura ambiente por 15 horas e outra em temperatura elevada (70 °C) por 7 horas, e a figura 1B apresenta o gráfico de absorção no UV-Vis (absorbância em escala logarítmica) para a melanina sintetizada pelo método tradicional e duas melaninas sintetizadas através do método hidrotermal, uma em temperatura ambiente por 15 horas e outra em temperatura elevada (70 °C) por 7 horas.

A figura 2 apresenta os espectros de infravermelho da melanina sintetizada pelo método tradicional e da melanina sintetizada através do método hidrotermal.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

O processo de produção de melanina sintética, objeto da presente invenção, compreende a reação de água deionizada (D) L-3-(3,4-dihidroxifenil)-alanina (L-DOPA) e hidróxido de amônio em uma célula reacional de um reator hidrotermal, com a introdução de gás oxigênio pela válvula de entrada da dita célula reacional, a fim de aumentar a pressão interna acima de 1 atm. Em seguida, a célula reacional é colocada em banho térmico com temperatura controlada.

A reação passa por uma etapa de agitação por pelo menos 6 horas para que a reação de polimerização ocorra e a melanina seja completamente formada.

Posteriormente, a mistura é filtrada em uma membrana de diálise, sendo o material seco a temperatura de 60 °C por 48 horas.

O produto final obtido é um pó da cor preta.

Exemplo:

Dentro da célula reacional, com capacidade de 0,150 l, são colocados 0,060 l de água deionizada, 0,30 g de (D) L-3-(3,4-dihidroxifenil)-alanina (L-

DOPA) e 100 µl de solução aquosa de hidróxido de amônio a 28%. Após a vedação do reator, é introduzido gás oxigênio até que a pressão interna alcance 4 atm. A reação permanece sob agitação durante 15 horas. Após esse período, a mistura é filtrada em uma membrana de 5000 daltons e o material seco em temperatura de 60 °C por 48 horas. O produto final obtido é um pó negro.

Conforme apresentado na Figura 1, a melanina sintetizada pelo método tradicional e as duas melaninas sintetizadas através do método hidrotermal, objeto da presente invenção, apresentaram o mesmo padrão de absorção.

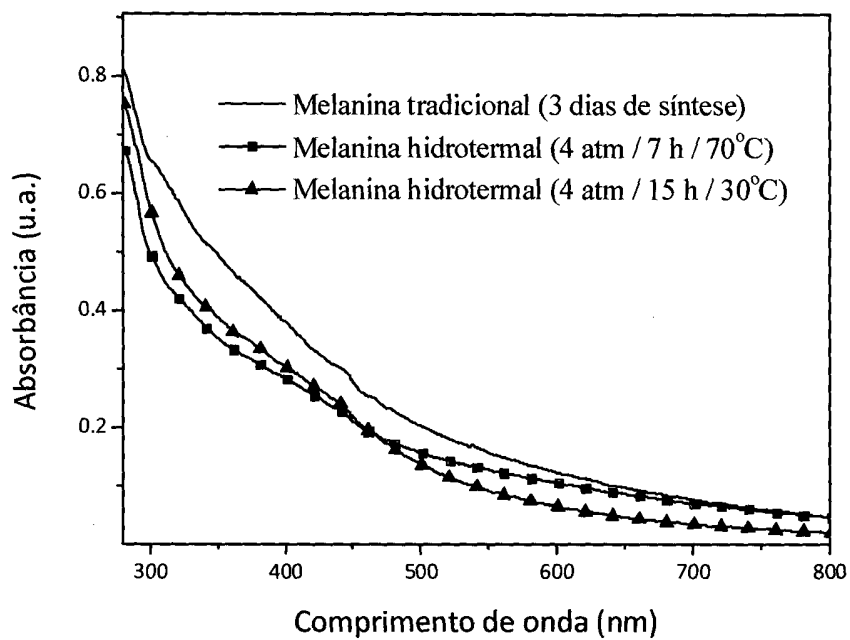
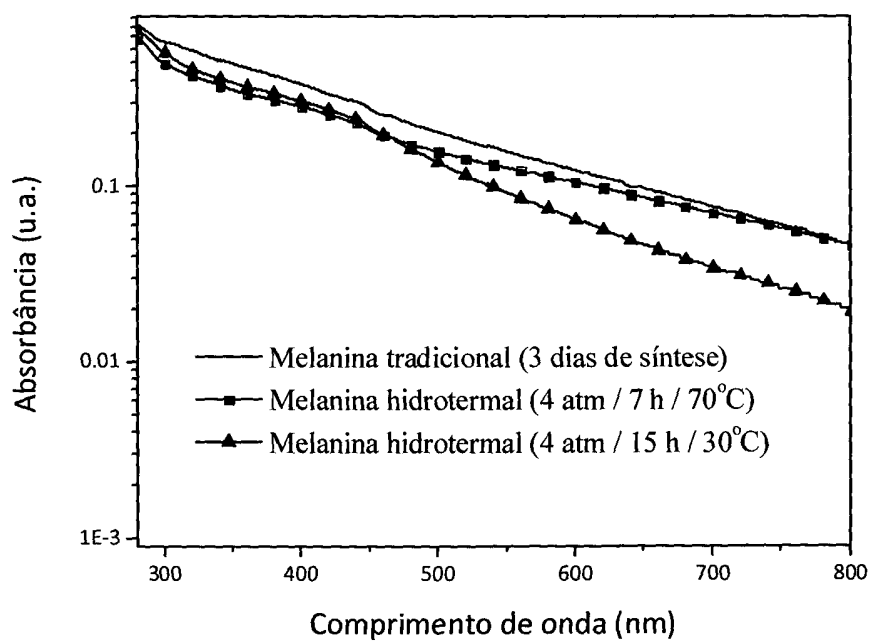
Na figura 2, os espectros de infravermelho da melanina sintetizada pelo método tradicional e da melanina sintetizada através do método hidrotermal revelam os mesmos grupos funcionais, indicando a produção de melanina sintética através do método hidrotermal.

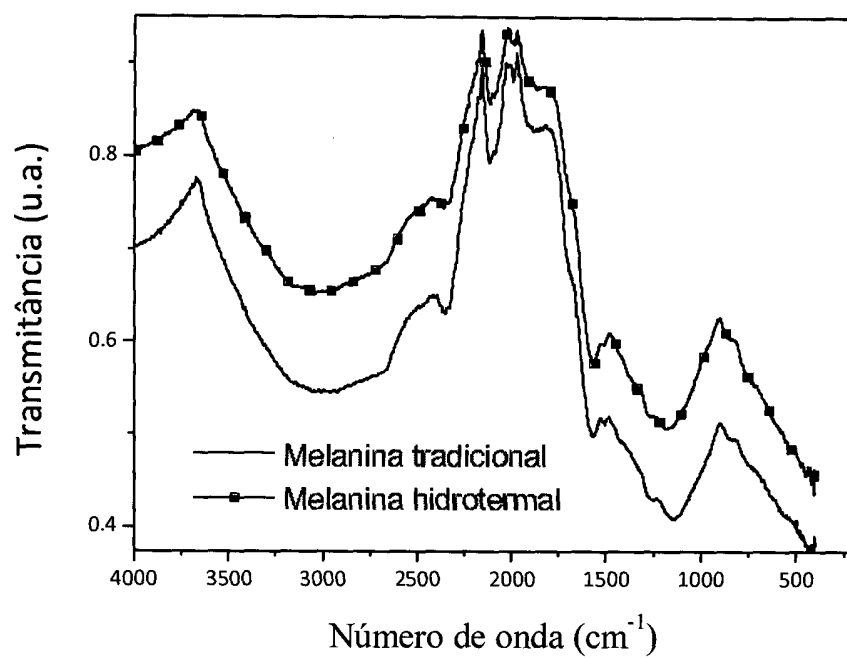
A melanina obtida por processos tradicionais é insolúvel em água e em diversos solventes orgânicos, o que dificulta o seu uso, por exemplo, na produção de filmes finos de alta qualidade. Para esta finalidade, é comum o uso de hidróxido de amônio na solução aquosa de melanina, para que a mesma se dissolva em água [J.P. Bothma, J. de Boer *et al.*, Device-quality electrically conducting melanin thin films. *Advanced Materials* 20 (18), 2008, 3539-+].

De forma diversa, a melanina produzida pelo processo hidrotermal apresenta uma solubilidade em água bastante superior à melanina tradicional, independentemente da adição de solução alcalina.

REIVINDICAÇÕES

1. PROCESSO DE PRODUÇÃO DE MELANINA SINTÉTICA caracterizado por ser realizado por rota hidrotermal.
2. PROCESSO DE PRODUÇÃO DE MELANINA SINTÉTICA, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por compreender ao menos as seguintes etapas:
 - a. adição em uma célula reacional de um reator hidrotermal de água deionizada e (D) L-3-(3,4-dihidroxifenil)-alanina (L-DOPA) em relação molar na faixa de 1:1 até 3:1;
 - 10 b. adição de solução aquosa de hidróxido de amônio ao meio reacional até que o pH da solução seja de no mínimo 8;
 - c. introdução de gás oxigênio no reator de modo que a pressão interna seja superior a 1,0 atm, preferencialmente entre 2,0 e 6,0 atm;
 - 15 d. agitação do meio reacional por pelo menos 6 horas, para completa reação de síntese da melanina;
 - e. filtragem do produto da reação em uma membrana de diálise;
 - f. secagem do filtrado a temperatura entre 55 e 65 °C por no mínimo 48 horas.
- 20 3. PROCESSO DE PRODUÇÃO DE MELANINA SINTÉTICA, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato da etapa agitação do meio reacional poder ser realizada em temperatura ambiente ou em temperaturas de até 150 °C.
4. MELANINA SINTÉTICA caracterizada por ser obtida a partir do
25 processo de produção descrito nas reivindicações 1 a 3.

**Figura 1A****Figura 1B**

**Figura 2**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/BR2014/000014

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 209/56 (2006.01), C08G 63/06 (2006.01), C09B 67/20 (2006.01),

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D, C08G, C09B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, GOOGLE PATENTS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A X	WO 9321252 A1 (ORLOW SETH J [US]) 28 October 1993 (1993-10-28) the whole document	1 a 3 4
A X D	WO 9323480 A1 (GALLAS JAMES [US]) 25 November 1993 (1993-11-25) the whole document	1 a 3 4
A X	WO 9216189 A1 (UNIV YALE [US]) 01 October 1992 (1992-10-01) the whole document	1 a 3 4

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12/02/2014

Date of mailing of the international search report

170 314

Name and mailing address of the ISA/BR


 INSTITUTO NACIONAL DA
 PROPRIEDADE INDUSTRIAL
 Rua Sao Bento nº 1, 17º andar
 cep: 20090-010, Centro - Rio de Janeiro/RJ

Facsimile No.

+55 21 3037-3663

Authorized officer

Paula Salles de Oliveira Martins

Telephone No.

+55 21 3037-3493/3742

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/BR2014/000014

WO 9321252 A1	1993-10-28	AU 3977393 A	1993-11-18
		CA 2092205 A1	1992-04-26
		EP 0548110 A1	1993-06-30
		EP 0638101 A1	1995-02-15
		JP H06505960 A	1994-07-07
		JP H07509012 A	1995-10-05
		US 5218079 A	1993-06-08
		US 5225435 A	1993-07-06
		US 5227459 A	1993-07-13
		US 5384116 A	1995-01-24
		US 5618519 A	1997-04-08
		WO 9216189 A1	1992-10-01
WO 9323480 A1	1993-11-25	AT 161872 T	1998-01-15
		AU 4020593 A	1993-12-13
		DE 69316206 D1	1998-02-12
		EP 0639209 A1	1995-02-22
		IT MI921095 D0	1992-05-08
		IT 1255146 B	1995-10-20
		JP H08500371 A	1996-01-16
WO 9216189 A1	1992-10-01	AU 3977393 A	1993-11-18
		CA 2092205 A1	1992-04-26
		EP 0548110 A1	1993-06-30
		EP 0638101 A1	1995-02-15
		JP H06505960 A	1994-07-07
		JP H07509012 A	1995-10-05
		US 5218079 A	1993-06-08
		US 5225435 A	1993-07-06
		US 5227459 A	1993-07-13
		US 5384116 A	1995-01-24
		US 5618519 A	1997-04-08
		WO 9321252 A1	1993-10-28

RELATÓRIO DE PESQUISA INTERNACIONAL

Depósito internacional Nº

PCT/BR2014/000014

A. CLASSIFICAÇÃO DO OBJETO

C07D 209/56 (2006.01), C08G 63/06 (2006.01), C09B 67/20 (2006.01),

De acordo com a Classificação Internacional de Patentes (IPC) ou conforme a classificação nacional e IPC

B. DOMÍNIOS ABRANGIDOS PELA PESQUISA

Documentação mínima pesquisada (sistema de classificação seguido pelo símbolo da classificação)

C07D, C08G, C09B

Documentação adicional pesquisada, além da mínima, na medida em que tais documentos estão incluídos nos domínios pesquisados

Base de dados eletrônica consultada durante a pesquisa internacional (nome da base de dados e, se necessário, termos usados na pesquisa)

EPODOC, GOOGLE PATENTS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoria*	Documentos citados, com indicação de partes relevantes, se apropriado	Relevante para as reivindicações Nº
A X	WO 9321252 A1 (ORLOW SETH J [US]) 28 outubro 1993 (1993-10-28) Ver documento inteiro	1 a 3 4
A X D	WO 9323480 A1 (GALLAS JAMES [US]) 25 novembro 1993 (1993-11-25) Ver documento inteiro	1 a 3 4
A X	WO 9216189 A1 (UNIV YALE [US]) 01 outubro 1992 (1992-10-01) Ver documento inteiro	1 a 3 4

☐ Documentos adicionais estão listados na continuação do quadro C☒ Ver o anexo de famílias das patentes

* Categorias especiais dos documentos citados:

"A" documento que define o estado geral da técnica, mas não é considerado de particular relevância.

"E" pedido ou patente anterior, mas publicada após ou na data do depósito internacional

"L" documento que pode lançar dúvida na(s) reivindicação(ões) de prioridade ou na qual é citado para determinar a data de outra citação ou por outra razão especial

"O" documento referente a uma divulgação oral, uso, exibição ou por outros meios.

"P" documento publicado antes do depósito internacional, porém posterior a data de prioridade reivindicada.

"T" documento publicado depois da data de depósito internacional, ou de prioridade e que não confira como depósito, porém citado para entender o princípio ou teoria na qual se baseia a invenção.

"X" documento de particular relevância; a invenção reivindicada não pode ser considerada nova e não pode ser considerada envolver uma atividade inventiva quando o documento é considerado isoladamente.

"Y" documento de particular relevância; a invenção reivindicada não pode ser considerada envolver atividade inventiva quando o documento é combinado com outro documento ou mais de um tal combinação sendo óbvia para um técnico no assunto.

"&" documento membro da mesma família de patentes.

Data da conclusão da pesquisa internacional

12/02/2014

Data do envio do relatório de pesquisa internacional:

170 314

Nome e endereço postal da ISA/BR



INSTITUTO NACIONAL DA
PROPRIEDADE INDUSTRIAL
Rua São Bento nº 1, 17º andar
cep: 20090-010, Centro - Rio de Janeiro/RJ

Nº de fax:

+55 21 3037-3663

Funcionário autorizado

Paula Salles de Oliveira Martins

Nº de telefone:

+55 21 3037-3493/3742

RELATÓRIO DE PESQUISA INTERNACIONAL

Informação relativa a membros da família de patentes

Depósito internacional Nº

PCT/BR2014/000014

Documentos de patente citados no relatório de pesquisa	Data de publicação	Membro(s) da família de patentes	Data de publicação
WO 9321252 A1	1993-10-28	AU 3977393 A CA 2092205 A1 EP 0548110 A1 EP 0638101 A1 JP H06505960 A JP H07509012 A US 5218079 A US 5225435 A US 5227459 A US 5384116 A US 5618519 A WO 9216189 A1	1993-11-18 1992-04-26 1993-06-30 1995-02-15 1994-07-07 1995-10-05 1993-06-08 1993-07-06 1993-07-13 1995-01-24 1997-04-08 1992-10-01
WO 9323480 A1	1993-11-25	AT 161872 T AU 4020593 A DE 69316206 D1 EP 0639209 A1 IT MI921095 D0 IT 1255146 B JP H08500371 A	1998-01-15 1993-12-13 1998-02-12 1995-02-22 1992-05-08 1995-10-20 1996-01-16
WO 9216189 A1	1992-10-01	AU 3977393 A CA 2092205 A1 EP 0548110 A1 EP 0638101 A1 JP H06505960 A JP H07509012 A US 5218079 A US 5225435 A US 5227459 A US 5384116 A US 5618519 A WO 9321252 A1	1993-11-18 1992-04-26 1993-06-30 1995-02-15 1994-07-07 1995-10-05 1993-06-08 1993-07-06 1993-07-13 1995-01-24 1997-04-08 1993-10-28