



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL



Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

CARTA PATENTE N.º PI 0003819-9

Patente de Invenção

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito : PI 0003819-9

(22) Data do Depósito : 31/07/2000

(43) Data da Publicação do Pedido : 18/06/2002

(51) Classificação Internacional : C08B 37/16

(54) Título : "PROCESSO PARA REMOÇÃO DE METAIS PESADOS PB+2 , HG+2 , CD+2 E/OU COMPOSTOS ORGANOMERCURIAIS DE DEJETOS CONTAMINADOS".

(73) Titular : Universidade Federal de Minas Gerais, CGC/CPF: 17217985000104. Endereço: Av. Antonio Carlos, 6627.31.270.901, Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil (BR/MG).

(72) Inventor : Rubén Dario Sinisterra Millán, Professor(a). Endereço: Rua João Antônio Cardoso, 64 Apt. 301, Ouro Preto, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, CEP: 31310-390.

Prazo de Validade : 10 (dez) anos contados a partir de 24/12/2013, observadas as condições legais.

Expedida em : 24 de Dezembro de 2013.

Assinado digitalmente por
Júlio César Castelo Branco Reis Moreira
Diretor de Patentes

15 de Novembro
REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
de 1889

“PROCESSO PARA REMOÇÃO DE METAIS PESADOS Pb^{+2} , Hg^{+2} , Cd^{+2} E/OU COMPOSTOS ORGANOMERCURIAIS DE DEJETOS CONTAMINADOS”

A presente invenção caracteriza-se pelo processo de preparação de compostos de inclusão entre as ciclodextrinas, seus derivados e os ligantes tiolados para a
5 remoção de metais pesados Pb^{+2} , Hg^{+2} , Cd^{+2} e/ou compostos organomercúriaes de dejetos contaminados.

As três formas químicas do mercúrio relacionadas a toxicidade sistêmica, diferente de cancerígenas ou mutagênicas, são o vapor de mercúrio, mercúrio inorgânico bivalente e o metil-mercúrio. Esta intoxicação em humanos ocorre como
10 uma consequência quando da exposição ambiental. Destas espécies o metil-mercúrio é uma das que maior preocupação apresenta devido a sua maior toxicidade para a população. Esta grande preocupação com o metil-mercúrio é devida ao transporte do mercúrio para o mundo aquático, sua sedimentação, com subsequente bioacumulação do mesmo na cadeia alimentar. A grande maioria dos relatos na literatura descrevem
15 que a exposição humana ao metil-mercúrio é devida ao metil-mercúrio proveniente de alimentos e especialmente de peixes [Câmara, V.M.A.P. e colaboradores, Série Tecnologia Ambiental, CETEM, (1997) 19, 1-20].

Os efeitos adversos mais comuns do metil-mercúrio em humanos afetam o sistema nervoso central e o sistema de reprodução. Em espécies múltiplas, os efeitos
20 neurológicos devidos à exposição ao metil-mercúrio são principalmente os sistemas motor e sensorial [Mahaffey, K.; e colaboradores, Mercury Study Report to Congress, EPA (ed.), (1997), VII, 2.1-4.10].

Historicamente há relatos de epidemias humanas de intoxicação com derivados orgânicos de mercúrio. Pode-se citar o da baía de Minamata no Japão (1953-1956),
25 onde surgiram numerosos casos de intoxicação, cuja principal causa foi através do consumo dos alimentos marinhos e peixe-fresco em Niigata (1977). Epidemias com metil-mercúrio adicionais têm sido verificadas pelo consumo de grãos no Iraque nos anos de 1960 e 1970. Essas epidemias têm permitido evidenciar a relação entre a exposição ao metil-mercúrio com as morte e doenças neurológicas em humanos. Por
30 outro lado, tem sido verificado que a exposição a altas doses de metil-mercúrio no útero tem produzido danos neurológicos [EPA, Mercury Study Report to Congress, (1997) e Tamashiro, H.; e colaboradores, Archives of Environmental Health, (1987), 42, 100].

No Brasil, além da contaminação pela indústria e pela agricultura, o emprego
35 indiscriminado e crescente do mercúrio em área de garimpo de ouro, vem

preocupando seriamente aos ecologistas e aos trabalhadores da área da saúde (Andrade, I.C. e Bueno, M.I.M.S.; Química Nova (1989), 12, 208-210]. Dados do DNPM (Departamento Nacional de Produção Mineral) estimaram, para 1991, uma produção total de cerca de 90 toneladas deste metal em todo o país, dos quais 40 toneladas devem ter sido extraídos através de garimpo. Coube a Minas Gerais a produção anual de 15 toneladas ou cerca de 17% deste montante. Estima-se que atualmente no Brasil cerca de 300.000 pessoas estejam trabalhando nesta atividade.

Os compostos inorgânicos do mercúrio são utilizados principalmente nas indústrias de componentes elétricos, de eletrodos, de polímeros sintéticos ou como agentes anti-sépticos, devido a sua eficácia, solubilidade e elevado grau de dissociação (Sant' Ana, L.S. e colaboradores, Níveis de mercúrio no sangue e na urina de pescadores residentes às margens dos rios Tietê e Piracicaba: Estado de São Paulo, comunicação pessoal). Os organomercuriais são utilizados como fungicidas, fumigantes e inseticidas. O mercúrio metálico é empregado na fabricação de amálgamas (para uso odontológico), em termômetros, em barômetros, em aerômetros e em contatos elétricos. O mercúrio é utilizado ainda, na extração de ouro e prata, na fabricação de espelhos, em células eletrolíticas (para a produção de soda e cloro), em aparelhos elétricos e na fabricação de tintas (Galvão, L.A.C., Corey, G. *Mércurio. Série Vigilância*, n.7. Centro Panamericano de Ecologia Humana y Salud, Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. México, (1987), 82].

Os vapores de mercúrio e seus sais inorgânicos são absorvidos principalmente pela via pulmonar. A absorção cutânea pode ocorrer, mas sua importância é limitada quando comparada com a via respiratória. Após absorvido, o mercúrio persiste de forma transitória em forma metálica, após oxidado a Hg^{+2} , podendo-se ligar às proteínas sangüíneas. Certa quantidade de HgO pode se dissolver no sangue e nessa forma ser transportado, através da barreira hemato-encefálica, devido a sua alta lipossolubilidade. Dentre os organomercuriais, alquila, arila e alcoxialquil-mercúrio, o metil-mercúrio merecem grande destaque pela sua facilidade em atravessar as barreiras hematoencefálica e placentária, por ser excretado lentamente, e, ainda, pela alta toxicidade em relação aos compostos inorgânicos ou orgânicos cíclicos. O tratamento das intoxicações por organomercuriais é desconhecido até o momento, tendo em vista a dificuldade de eliminação do organismo [Albert, L., *Curso básico de tecnologia ambiental*. Centro Panamericano de Ecologia Humana, Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. México: Noriega Editores, (1988), 123-144. Foa, V., Bertelli, a., In: Alessio, L. Et al. (Editors), *Biological*

indicator for the assessment of human exposure to industrial chemicals. Commission of the European Communities. Luxemburgo, Office for Official Publications of the European Communities, (1986), 33-48. Salgado. P.E.T. e colaboradores, Toxicologia (cap. Metais) São Paulo: Editora Manole, (1987), 131-135].

5 Muitos métodos têm sido desenvolvidos no mundo para a recuperação ou remoção de metais pesados visando a bioremediação, demonstrado pelo número de patentes identificadas no estado da técnica. Contudo a maioria desses métodos são muito complexos, usam materiais extremamente corrosivos e ou ineficientes, inviabilizando o seu amplo uso.

10 Walles e colaboradores (patente US5478540, 1995), relataram a recuperação de mercúrio usando fluídos de tri-óxidos de enxofre, formando sulfato de mercúrio os quais são removidos com soluções quentes de ácido sulfúrico e ou clorídrico e seqüestrados posteriormente usando resinas de troca iônica ou precipitados como sulfeto e posterior separação do mercúrio metálico.

15 Hagen e colaboradores (patente US05492627, 1996), descreveram um método de separação de mercúrio dos fluídos usando dispositivos com compósitos porosos, com substratos inertes, imobilizados com ouro ou uma combinação com sais de estanho como cobertura.

20 Manziek, L., (patente US4240909, 1980), descreveu o uso de resmas contendo aminas ou fosfinas e boranos redutores para o processo de remoção de íons metálicos como mercúrio, metil-mercúrio, antimônio, arsênico, bismuto, paládio, platina, ródio e índio de meios aquosos e não aquosos.

25 Meagher, R. B. e Summers, A. O., (patente US5668294, 1997), usaram seqüências de ácidos nucleicos, os quais codificam uma proteína resistente a íons metálicos e que podem ser expressados na células de plantas. A proteína resistente aos íons metálicos permite a redução enzimática dos íons metálicos como Hg^{+2} , Au^{+3} , Cd^{+2} , Pb^{+2} e Ag^{+} .

30 Tzodikov, N.R., (patente US4432877, 1984), descreve composições nas quais compostos organomercuriais são ligados a vidros ou outros substratos inorgânicos contendo grupos sulfidrilas através de afinidade cromatográfica.

Fujimoto Yasuo e colaboradores (patente JP5717383A2, 1982) apresentam um método para prevenir a volatilização de compostos organomercuriais, tais como o cloreto de metil-mercúrio, de águas de dejetos, usando método eletrolítico na presença de ácidos fortes, agentes oxidantes e sob aquecimento conseguindo a decomposição

a mercúrio inorgânico e posteriormente a sua remoção através de métodos convencionais.

Fujimoto Yasuo (patente JP59186691A2, 1983) descreve um processo para o tratamento de águas de dejetos contendo mercúrio orgânico e substâncias orgânicas, através da decomposição do mercúrio orgânico a mercúrio inorgânico usando permanganato de potássio e após tratamento com uma resina quelatante para a absorção do Hg.

Nakamura Kunihiro (patente JP10229873A2, 1997), descreve a remoção de compostos de mercúrio contido em materiais superficiais ou em solos através da oxidação do mercúrio inorgânico insolúveis em Hg^{+2} e posterior tratamento com compostos com grupos tiol como o ácido tio-glicólico e microorganismos redutores de mercúrio, como a *Pseudoalteromonas* M-1 (FERM P-16049).

Szejtli, e colaboradores (patente US5425881, 1995) descreveram a tecnologia para a extração de poluentes orgânicos provenientes das fábricas de combustíveis, de carvão e/ou petróleo cru, tais como: hidrocarbonetos aromáticos e policíclicos altamente tóxicos e com propriedades mutagênicas, teratogênicas e cancerígenas. Esses são removidos dos solos contaminados, misturando soluções aquosas de ciclodextrinas e seus derivados.

Baudin e colaboradores (patente **FR2764525B1**, 1997) usaram as ciclodextrinas modificadas tais como as 3,6 anidro-ciclodextrinas para a remoção de íons metálicos como Pb^{+2} .

El-Shoubary Youssef e colaboradores (patente US5968461, 1999) relataram um processo para limpar solos contaminados com mercúrio, zinco, cobre e chumbo a baixos pH's, lavando os solos contaminados, com hipoclorito de sódio num reator e previamente separados via magnetismo. Relata-se ainda o processo no qual usa os sulfetos para a remoção de mercúrio de líquidos.

Heyl, E., e colaboradores (patente US4720379, 1988) relataram o uso dos ácidos dimercapto-succínico e 2,3-dimercaptopropano-sulfônico e seus respectivos sais de sódio e potássio, além das preparações farmacêuticas para combater os danos causados por radiação e envenenamento em humanos e animais.

Diversos setores da economia utilizam compostos de chumbo em seus processos. As principais atividades profissionais e fatores ambientais associados à exposição ao chumbo são: fabricação e reforma de baterias, indústria de plástico, fundição de chumbo, latão e cobre, reforma de radiadores, manipulação de sucatas, trabalhos de solda, lixamento de tintas antigas, envernizamento de cerâmica,

usinagem de peças de chumbo, manufatura de cabos de chumbo, utilização de utensílios de chumbo para o cozimento de alimentos, utilização de porcelana contendo pinturas com pigmentos à base de chumbo e poluição industrial. Em casos de exposição ocupacional, assumem importância relevante na absorção do chumbo via respiratória e via cutânea.

Na distribuição do chumbo pelo organismo, dois compartimentos são de importância: o dos tecidos moles, englobando o cérebro, rins, fígado e medula óssea; e o de tecidos duros, como ossos, dentes e pelos. A meia-vida do metal nos tecidos moles é de cerca de 35 dias, ao passo que pode ser de até 20 anos nos tecidos duros. Cerca de 90% da carga corpórea de chumbo encontra-se depositada nos ossos e não produz dano imediato ao indivíduo, já que sua fixação neste local é bastante estável. Porém, pode comportar-se como uma fonte potencialmente tóxica do metal para os tecidos moles, ao restabelecer o equilíbrio entre os dois compartimentos [Larini, L. E e colaboradores, Revista Brasileira de Saúde Ocupacional. São Paulo, (1982), 10, 13-18. Alessio, Fóa, V., Human Biological Monitoring of Industrial Chemical Series-Lead-Comission of the European Communities. Ed. By L. Alessio, A. Berlin, R. Rou, M. Boni (1983)].

O chumbo provoca diversas alterações bioquímicas tóxicas quando absorvido em grandes quantidades, não se conhecendo, até o momento, evidências de sua essencialidade para o organismo humano. O principal efeito tóxico ocorre no tecido hematopoiético, particularmente na biosíntese do Heme, ferroporfirina sintetizada nos eritroblastos da medula óssea. A ação do chumbo se faz tanto a nível central quanto periférico. São relatados dados de toxicidade no sistema renal, no trato gastrointestinal e no aparelho reprodutor [Roth, E.A., Toxicologia de Chumbo-Aplicações Laboratoriais. Sociedade Brasileira de Patologia Clínica, (1992), 22].

O tratamento dos indivíduos que apresentam índices de chumbo no sangue acima de 60 µg/dL é feito de forma sintomática e imediato afastamento do indivíduo da exposição ao agente, cuidados específicos nos órgãos e tecidos afetados e através de quelação do chumbo. A quelação é a administração de um agente quelante com grande afinidade pelo metal de interesse, para aumentar a sua velocidade de eliminação pela urina. No Brasil, nas intoxicações por chumbo, é empregado o sal de cálcio do ácido etilenodiamino tetracético - EDTA (Na_2CaEDTA), ou mais conhecido como Versene, que forma um complexo solúvel com o chumbo [Alessio, Fóa, V., Human Biological Monitoring of Industrial Chemical Series- Lead-Comission of the European Communities. Ed. By L. Alessio, A. Berlin, R. Rou, M. Boni (1983)]. Seu

emprego, entretanto deve ser restrito aos casos mais sérios, tendo em vista seu potencial de nefrotoxicidade e a baixa especificidade, provocando a eliminação concomitante de vários elementos essenciais.

Uma droga mais específica para chumbo, o ácido 2,3-dimercapto succínico (succimer) está em estudos e observação nos EUA, sendo que o FDA somente liberou o seu emprego em casos especiais. Embora seja uma droga mais específica para o chumbo que o EDTA, o succimer aumenta a eliminação do cobre e algumas etapas de seu metabolismo ainda estão por ser conhecidos.

B. Ciclodextrinas

As ciclodextrinas são da família dos oligossacarídeos cíclicos que incluem seis, sete ou oito unidades de glucopiranosose (Figura A estrutura das ciclodextrinas e Figura IB detalhe da estrutura das ciclodextrinas). Devido a interações estéricas, as ciclodextrinas, CD's, formam uma estrutura cíclica na forma de cone truncado com uma cavidade interna apolar. Trata-se de compostos quimicamente estáveis que podem ser modificados de maneira regioseletiva. As ciclodextrinas (hospedeiros) formam complexos com várias moléculas hidrófobas (convidados) incluindo as mesmas de forma completa ou em parte na cavidade. As CD's têm sido usadas para a solubilização e encapsulação de drogas, perfumes e aromatizantes como descrito por [Szejtli, J., Chemical Reviews, (1998), 98, 1743-1753. Szejtli, J., J. Mater. Chem., (1997), 7, 575-587]. Conforme estudos detalhados de toxicidade, mutagenicidade, teratogenicidade e carcinogenicidade sobre as ciclodextrinas, descritos em [Rajewski, R.A., Stella, V., J. Pharmaceutical Sciences, (1996), 85, 1142-1169], essas se apresentam com baixa toxicidade. Estudos detalhados sobre a toxicidade, em especial da hidroxipropil- β -ciclodextrina. Exceto para altas concentrações de alguns derivados, que provocam danos aos eritrócitos, estes produtos em geral não acarretam riscos à saúde. A utilização das ciclodextrinas como aditivos em alimentos já foi autorizada em países, como o Japão e a Hungria, e para aplicações mais específicas, na França e na Dinamarca. Além disto, são obtidas de um fonte renovável da degradação do amido. Todas estas características são uma motivação crescente para a descoberta de novas aplicações. A estrutura da molécula de CD é semelhante a de um cone truncado, de simetria aproximadamente C_n . As hidroxilas primárias ficam localizadas no lado mais estreito do cone e as hidroxilas secundárias no lado mais largo. Apesar da estabilidade conferida ao cone pelas ligações de hidrogênio intramoleculares, este é flexível o suficiente para permitir um considerável desvio de sua forma regular.

As CD's são moderadamente solúveis em água, metanol e etanol e prontamente solúveis em solventes polares apróticos, como o dimetil sulfóxido, dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida e piridina.

5 Numerosos trabalhos existem na literatura sobre os efeitos de aumento da solubilidade em água de convidados, usando as ciclodextrinas via compostos de inclusão, assim como uma discussão da estabilidade dos complexos de inclusão, essas características físico-químicas foram bem descritas em [Szejtli, J., Chemical Reviews, (1998), 98, 1743-1753. Szejtli, J., J. Mater. Chem., (1997), 7, 575-587].

10 Nenhuma aplicação de ciclodextrinas na descontaminação ou remoção de compostos organomercuriais de soluções aquosas é conhecida no estado da técnica.

A presente invenção está caracterizada pela introdução de uma nova tecnologia utilizando a formação de compostos de inclusão e/ou associação entre as ciclodextrinas e seus derivados com os ligantes tiolados os ácidos 2,3-dimercapto-succínico, 2,3-dimercaptopropano sulfônico e seus derivados, modificando as suas
15 propriedades de solubilidade em água em ambos os casos. Esta invenção permite através da inclusão do ácido 2,3-dimercapto-succínico em β -ciclodextrina o aumento da solubilidade do mesmo numa ordem de 600%, quando comparado ao ácido livre protegendo desta forma os grupos quelatantes-SH e permitindo desenvolver um sistema de liberação controlada desse fármaco, assim como um aumento da
20 biodisponibilidade.

A presente invenção se caracteriza por um processo para a remoção de poluentes organomercuriais, assim como a remoção de metais pesados tais como Pb^{+2} , Hg^{+2} , Cd^{+2} . Exemplos de poluentes organomercuriais podem ser: cloreto de metilmercúrio, cloreto de etilmercúrio, dietilmercúrio, dibenzilmercúrio e sais de metais
25 pesados Pb^{+2} , Hg^{+2} e Cd^{+2} . De acordo com a presente invenção, soluções aquosas de ciclodextrinas ou seus derivados ou uma mistura delas, são capazes de remover poluentes organomercuriais através de sua precipitação sem a necessidade de usar ácidos altamente corrosivos e tóxicos como descrito nas patentes acima no estado atual da técnica.

30 A presente invenção está caracterizada também pela habilidade das ciclodextrinas na formação dos compostos de inclusão com os compostos organomercuriais chamados de compostos de mercúrio orgânico e/ou metais pesados Pb^{+2} , Hg^{+2} e Cd^{+2} , os quais são convidados próprios para a formação de compostos de inclusão com ciclodextrinas. O grau de formação dos complexos entre as matrizes
35 hospedeiras e os convidados está estreitamente relacionada a fatores de

compatibilidade estérica dentro da cavidade das ciclodextrinas, assim como da hidrofobicidade dos convidados, característica essa apresentada pelos compostos organomercuriais.

O processo de preparação de compostos de inclusão entre as ciclodextrinas, seus derivados e ligantes tiolados para a remoção de metais pesados Pb^{+2} , Hg^{+2} , Cd^{+2} e/ou compostos organomercuriais de dejetos contaminados, na presente invenção finalmente caracteriza-se pela capacidade de aumentar a bio-remediação de águas residuais e contaminadas com poluentes organomercuriais e metais pesados Pb^{+2} , Hg^{+2} , Cd^{+2} . A toxicidade dos compostos organomercuriais foi diminuída após a inclusão destes em ciclodextrinas como apresentado na Tabela 1, quando testados frente a bactérias sensíveis aos compostos organomercuriais.

O processo de preparação de compostos de inclusão entre as ciclodextrinas, seus derivados e ligantes tiolados para a remoção de metais pesados Pb^{+2} , Hg^{+2} , Cd^{+2} e/ou compostos organomercuriais de dejetos contaminados caracteriza-se ainda, pela formação de filmes finos sobre superfícies de materiais vítreos ou vítreo-cerâmicos, através da formação de ligações de hidrogênio das ciclodextrinas e dos ligantes tiolados, esta tecnologia permite o seu uso para a remoção de compostos organomercuriais e/ou de metais pesados Pb^{+2} , Hg^{+2} , Cd^{+2} , via afinidade química ou via formação de compostos de inclusão.

Exemplo I

A uma solução aquosa de ciclodextrina (CD), mistura-se em quantidade equimolar uma solução de cloreto de metil-mercúrio, sob agitação, à temperatura ambiente (25°C). Mantém-se sob agitação a mistura por 24 h, e finalmente concentra-se em linha de vácuo até resíduo seco. O produto de inclusão (PI) formado é mais solúvel que o metil-mercúrio puro, e foi caracterizado por espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV), espalhamento Raman, análise térmica, ressonância magnética nuclear (RMN) de ^{13}C e de 1H , e difração de raios X (DRX). Para efeitos de comparação foi preparada uma mistura física da ciclodextrina e do cloreto de metil-mercúrio na mesma proporção molar do composto de inclusão, misturando-os num almofariz sem trituração. Comparando-se os espectros de IV do PI com os de seus compostos originais (CD e $MeHgCl$), nota-se basicamente a ausência das bandas características do grupo CH_3 da molécula, indicando a perda de movimento, ao incluir-se na cavidade da CD. O espectro Raman do PI também apresentou deslocamentos significativos das bandas, em relação ao $MeHgCl$ puro. A análise térmica do PI, por sua vez, mostrou um perfil de termodecomposição diferente dos demais, não sendo

detectado sinal relativo à fusão do MeHgCl, caracterizando assim a obtenção de um produto distinto. As análises de RMN de ^{13}C também mostraram evidências da obtenção do produto de inclusão, pelas diferenças nos deslocamentos químicos dos sinais relativos à tensão nas bordas do anel da CD, em sentido contrário àqueles carbonos mais voltados para o interior da cavidade do hospedeiro, ao se comparar o PI com a CD original. Além disso, o perfil de DRX do PI é mais amorfo que dos compostos de partida, apresentando ausência de picos encontrados nos demais, e o aparecimento de picos novos no novo produto formado.

Foram feitos também alguns testes biológicos, de concentração inibitória mínima, em bactérias, e de dose letal 50 %, em camundongos albinos macho, (Tabela 2). Ambos os testes apontaram uma redução de cerca de três vezes na toxicidade, em relação ao MeHgCl puro, (Tabela 1).

Tabela 1. Concentração inibitória mínima (CIM)

Compostos	Concentração j...lmol/L
MeHgCl	4,00
Composto de inclusão MeHgCl-CD	12,00
Mistura física MeHgCl-CD	4,00

Tabela 2. Dose letal 50% (DL50)

Compostos	DL50 mg/Kg
MeHgCl	15,50
Composto de inclusão MeHgCl-CD	202,00

Exemplo 2

A uma solução aquosa de α -ciclodextrina (CD), misturou-se em proporção equimolar uma solução de ácido 2,3-dimercaptosuccínico (DMSA), (Figura 2), e manteve-se sob agitação constante durante dois dias, à temperatura ambiente, (25°C), e ao abrigo da luz. Em seguida, filtrou-se a solução em papel, e concentrou-se o filtrado sob vácuo, até resíduo seco. Procederam-se as análises de caracterização do produto de inclusão (PI), por ponto de fusão, IV, análise térmica, RMN de ^{13}C , e DRX.

O ponto de fusão do PI é intermediário ao do DMSA e ao da CD. Os espectros de IV do PI apresentam um afilamento geral das bandas relativas aos grupos OH, sugerindo a redução da liberdade de movimento das hidroxilas do interior da cavidade da CD, e a quebra das ligações de hidrogênio, após a inclusão. A análise térmica revela um produto com menor estabilidade térmica que os componentes originais, e não se observam os eventos característicos de termodecomposição do DMSA, nem

aqueles relativos à saída de moléculas de água do interior da cavidade. As análises de RMN de ^1H mostraram que apenas os sinais de H1, H3, H4 e H5, sofreram diferença nos deslocamentos químicos para campos mais altos, ao ficarem mais protegidos com a inclusão do convidado. Nas análises de RMN de ^{13}C , esse efeito foi sentido apenas em C3 e C5. Os demais carbonos sofreram desproteção. O perfil de DRX do PI é mais amorfo que o dos compostos originais, sendo que a maioria dos picos observados não é coincidente nos ângulos de difração apresentados pelos demais. A confirmação da inclusão ficou evidenciada também pela titulação dos grupos tióis.

Exemplo 3

A uma solução aquosa de hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP- β -CD), adicionou-se uma quantidade equimolar do ácido 2,3-dimercaptosuccínico (DMSA), e deixou-se a mistura sob agitação constante, à temperatura ambiente, e ao abrigo da luz, durante sete dias. Após filtrar em papel, concentra-se a solução obtida até resíduo seco, sob vácuo. Obteve-se o produto de associação (P A), que foi caracterizado por ponto de fusão, IV, análise térmica, RMN de ^{13}C e DRX.

O PA se funde em temperatura inferior à dos compostos originais. Os espectros de IV do novo composto apresentaram um deslocamento hipsocrômico da banda de estiramento do grupo $\text{C}=\text{O}$ de 30 cm^{-1} . O mesmo ocorreu com a banda de estiramento do grupo COOH , com alargamento da banda. Nas curvas DSC do PA, não aparecem eventos térmicos na região de fusão do DMSA, e há um alargamento das bandas, sugerindo reações térmicas mais lentas de termodecomposição, em relação aos componentes originais. Todos os sinais de ^{13}C sofreram desproteção, quando da associação com o DMSA, refletindo o aumento de tensão na molécula em geral. O perfil de DRX do PA é bastante amorfo, com perda total dos picos observados para o DMSA puro.

Exemplo 4

Misturaram-se quantidades equimolares da HP- β -CD e do DMSA pulverizados, sem adição de água, e testou-se a solubilidade da mistura de pós, em relação ao DMSA, em água. Houve um aumento de cerca de 50 %, em KJ.mol/mL , na solubilidade da mistura, em relação ao DMSA puro. A presença da HP- β -CD em solução aumenta a solubilidade do DMSA, e sugere sua utilização como excipiente farmacêutico de medicamentos que têm o DMSA como princípio ativo (Tabela 3 e Tabela 4).

Tabela 3 - Resultados de solubilidade do DMSA, em $\mu\text{mol/mL}$

Composto	Água	α -CD, 10%	β -CD, 1,5%	HP- β -CD, 20%
DMSA	5,8	4,5	7,4	38,75
Fator de aumento	1	0,78	1,28	6,68

Tabela 4 - Resultados de solubilidade em água ($\mu\text{mol/mL}$)

Composto	Solubilidade em água	Fator de aumento
DMSA	5,8	1
HP- β -CD:DMSA	2,9	0,5
HP- β -CD/DMSA	8,9	1,5

Exemplo 5

5 Dissolveu-se em cerca de 25 mL de água, a HP- β -CD e o ácido 2,3-dimercaptopropano-l-sulfônico (DMPS), (Figura 3), em proporção molar de 1: 1, e deixou-se a solução límpida sob agitação constante, ao abrigo da luz, durante sete dias. Concentrou-se a solução em linha de vácuo, até obtenção de resíduo seco. Procederam-se as análises de caracterização do produto obtido, por ponto de fusão, 10 IV, análise térmica, RMN de ^{13}C e DRX.

A primeira evidência da obtenção de uma nova estrutura química foi pela diferença em quase 50°C no ponto de fusão do produto obtido, inferior ao dos componentes originais. As análises de IV dos reagentes e produto obtido mostram alterações principalmente nas regiões de estiramento do grupo SO_3^- do DMPS e OH 15 da HP- β -CD, e sugerem que a interação hospedeiro:convidado ocorre entre esses grupos, fora da cavidade. Pela análise térmica, observa-se que o produto de associação é menos estável termicamente que os compostos originais, e não se observam eventos térmicos na região de fusão do convidado. A curva DTG do P A é relativamente fina na temperatura de decomposição da amostra, sugerindo uma 20 reação rápida de uma substância pura, e não de uma mistura de componentes. Pela análise de RMN de ^{13}C , observou-se uma tendência geral de proteção nos sinais de carbono, após a associação hospedeiro-convidado, sendo que apenas os sinais dos carbonos C5 e C6 tiveram comportamento contrário. Observou-se ainda que o PA tem um perfil de DRX mais amorfo que o dos compostos originais.

25 Além das características químicas já mencionadas para o PA, entre a HP- β -CD e o DMPS, observou-se a facilidade desse composto em formar uma resina vítrea

e resistente, de aspecto transparente, e facilmente aderida à superfícies lisas. Pelas análises dos grupos tiol da molécula, observou-se que esse composto tem capacidade de quelar metais pesados, por manter livres os grupos SH, o que pode ter aplicações diversas na remoção específica dos mesmos ou na captação seletiva de metais.

REINVIDICAÇÕES

1. PROCESSO PARA REMOÇÃO DE METAIS PESADOS Pb^{+2} , Hg^{+2} , Cd^{+2} E/OU COMPOSTOS ORGANOMERCURIAIS DE DEJETOS CONTAMINADOS, caracterizado pelo uso de compostos de inclusão obtidos através de misturas equimolares de soluções aquosas de ciclodextrinas, ou derivados de ciclodextrinas com soluções dos ligantes tiolados selecionados do grupo dos ácidos 2,3-dimercapto-succínico (DMSA), 2,3-dimercaptopropano-1-sulfônico (DMPS) e formação de filmes finos sobre superfícies de materiais vítreos ou vítreo-cerâmicos, através da formação de ligações de hidrogênio das ciclodextrinas e dos ligantes tiolados.

2. PROCESSO PARA A REMOÇÃO DE METAIS PESADOS Pb^{+2} , Hg^{+2} , Cd^{+2} E/OU COMPOSTOS ORGANOMERCURIAIS DE DEJETOS CONTAMINADOS, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelas ciclodextrinas, ou derivados de ciclodextrinas, serem selecionadas do grupo compreendendo α , β , γ , alquil, hidroxialquil, hidroxipropil e acil ou ciclodextrinas com ligação cruzada ou polímeros de ciclodextrinas.

3. PROCESSO PARA A REMOÇÃO DE METAIS PESADOS Pb^{+2} , Hg^{+2} , Cd^{+2} E/OU COMPOSTOS ORGANOMERCURIAIS DE DEJETOS CONTAMINADOS, de acordo com as reivindicações 1 e 2, caracterizado pelos compostos organomercúrios serem selecionados do grupo compreendendo cloretos de mono (alquil, benzil ou arilmercúrio), di (alquil, benzilmercúrio).

4. PROCESSO PARA A REMOÇÃO DE METAIS PESADOS Pb^{+2} , Hg^{+2} , Cd^{+2} E/OU COMPOSTOS ORGANOMERCURIAIS DE DEJETOS CONTAMINADOS, de acordo com as reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo aumento da solubilidade dos ligantes tiolados em uma ordem superior a 500%.

5. PROCESSO PARA A REMOÇÃO DE METAIS PESADOS Pb^{+2} , Hg^{+2} , Cd^{+2} E/OU COMPOSTOS ORGANOMERCURIAIS DE DEJETOS CONTAMINADOS, de acordo com as reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo desenvolvimento de sistemas de liberação controlada dos ligantes tiolados.

6. PROCESSO PARA A REMOÇÃO DE METAIS PESADOS Pb^{+2} , Hg^{+2} , Cd^{+2} E/OU COMPOSTOS ORGANOMERCURIAIS DE DEJETOS CONTAMINADOS, de

acordo com as reivindicações 1 a 5, caracterizado pela remoção dos poluentes organomercuriais através de sua precipitação, sem a necessidade do uso de ácidos altamente corrosivos.

5 7. PROCESSO PARA A REMOÇÃO DE METAIS PESADOS Pb^{+2} , Hg^{+2} , Cd^{+2} E/OU COMPOSTOS ORGANOMERCURIAIS DE DEJETOS CONTAMINADOS, de acordo com as reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo uso preferencial do ácido 2,3-dimercapto succínico na remoção Pb^{+2} .

10 8. PROCESSO PARA A REMOÇÃO DE METAIS PESADOS Pb^{+2} , Hg^{+2} , Cd^{+2} E/OU COMPOSTOS ORGANOMERCURIAIS DE DEJETOS CONTAMINADOS, de acordo com as reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo aumento da bio-remediação da água contaminada e redução da toxicidade *in vitro* e *in vivo*.

15 9. PROCESSO PARA A REMOÇÃO DE METAIS PESADOS Pb^{+2} , Hg^{+2} , Cd^{+2} E/OU COMPOSTOS ORGANOMERCURIAIS DE DEJETOS CONTAMINADOS, de acordo com as reivindicações 1 a 6, caracterizado por ser na preparação de composições farmacêuticas para tratar danos causados por radiação e envenenamento, em humanos e animais.

FIGURAS

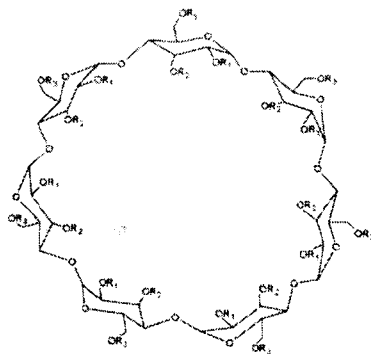
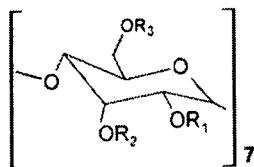


Figura 1a

5

B-CD - RI = R₂ = R₃ = HHP-β-CD - RI = R₂ = R₃ = H ouCH₂CHOHCH₃

10

Figura 1b

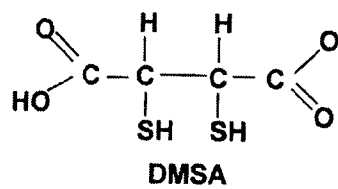


Figura 2

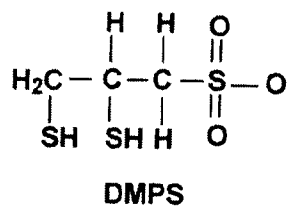


Figura 3

RESUMO

“PROCESSO PARA A REMOÇÃO DE METAIS PESADOS Pb^{+2} , Hg^{+2} , Cd^{+2} E/OU COMPOSTOS ORGANOMERCURIAIS DE DEJETOS CONTAMINADOS”

A presente invenção está caracterizada pela introdução de uma nova tecnologia
5 utilizando a formação de compostos de inclusão e/ou associação entre as
ciclodextrinas e seus derivados com os ligantes tiolados os ácidos 2,3-dimercapto-
succínico, 2,3-dimercaptopropano sulfônico e seus derivados. A presente invenção
está caracterizada também pela habilidade das ciclodextrinas na formação dos
compostos de inclusão com os compostos organomercuriais chamados de compostos
10 de mercúrio orgânico e/ou metais pesados Pb^{+2} , Hg^{+2} , Cd^{+2} . O processo de preparação
de compostos de inclusão entre as ciclodextrinas, seus derivados e ligantes tiolados
para a remoção de metais pesados Pb^{+2} , Hg^{+2} , Cd^{+2} e/ou compostos organomercuriais
de dejetos contaminados. A presente invenção finalmente caracteriza-se pela
capacidade de aumentar a bio-remediação de águas residuais e contaminadas com
15 poluentes organomercuriais e metais pesados Pb^{+2} , Hg^{+2} , Cd^{+2} .