

**PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA DO ACETATO DE CARVACROLILA E APLICAÇÕES
NO SETOR INDUSTRIAL FARMACÊUTICO: ÊNFASE EM DOENÇAS
NEGLIGENCIADAS**

**TECHNOLOGICAL FORECASTING OF CARVACRY ACETATE AND APPLICATIONS
IN THE INDUSTRIAL PHARMACIST: EMPHASIS IN NEGLECTED DISEASES**

Francisco Rodrigo de Asevedo Mendes de Oliveira¹; Guilherme Antônio Lopes de Oliveira²;
George Laylson da Silva Oliveira³; Rivelilson Mendes de Freitas^{1,4,*}

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí – UFPI –
Teresina/PI – Brasil

rodrigomendesufpi@hotmail.com

²Núcleo de Tecnologia Farmacêutica, Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina/PI – Brasil
guilhermelopes@live.com

³Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí – UFPI –
Teresina/PI – Brasil

georgenota10@hotmail.com

⁴Curso de Farmácia da Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina/PI – Brasil
rivmendes@hotmail.com

Resumo

As doenças negligenciadas (DNs) são endêmicas e atingem a África, Ásia e Américas, e podem causar a morte de um milhão de pessoas por ano. Atualmente há limitações no tratamento das diversas DNs, principalmente no que se refere a resistência aos medicamentos existentes. Destarte, o acetato de carvacrolila constitui uma droga potencial, com comprovada atividade esquistossomicida e que pode colaborar com a erradicação das DNs. O objetivo do presente estudo foi realizar uma prospecção tecnológica das aplicações industriais do acetato de carvacrolila em DNs, analisando a participação dos países nos depósitos de pedido de patente em bases nacionais e internacionais até o momento. Para isso, a prospecção foi realizada no Banco Europeu de Patentes, no banco da Organização Mundial de Propriedade Intelectual, no Banco Americano de Marcas e Patentes e no banco de dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial do Brasil. Os achados contribuem para um crescente investimento em pesquisa com o acetato de carvacrolila no desenvolvimento de medicamentos eficazes, seguros e que permitam acesso às camadas com vulnerabilidade social.

Palavras-chave: Acetato de carvacrolila; Doenças negligenciadas; Prospecção tecnológica.

Abstract

Neglected diseases (NDs) are endemic and reach Africa, Asia and the Americas, and can cause the death of a million people a year. Currently there are limitations in the treatment of various NDs, particularly as regards resistance to existing drugs. Thus, carvacryl acetate constitutes a potential drug with proven schistosomicidal activity and can collaborate with the eradication of NDs. The aim of this study was to conduct a technology survey of industrial applications of carvacryl acetate in NDs, analyzing countries participation in deposits of patent application in international bases yet. For this, the prospect was held at Bank of European Patent Office, the seat of the World Organization of Intellectual Property, the Bank of America Patent and Trademark Office Database and in the database of the National Institute of Industrial Property of Brazil. The findings contribute to a growing investment in research carvacryl acetate in the development of effective drugs, insurance and allow access layers with social vulnerability as well.

Key-words: Carvacryl acetate; Neglected diseases; Technological forecasting.

1. Introdução

A humanidade faz uso dos produtos naturais desde os primórdios da civilização. Talvez uma das primeiras formas de utilização dos produtos naturais foi pela ingestão de ervas para o alívio e cura de doenças. No início do desenvolvimento de fármacos, os químicos estudavam plantas consagradas pelo uso popular, isolando e determinando a estrutura de substâncias ativas, dessa forma, muitas substâncias ativas foram conhecidas e permanecem até hoje como medicamentos (VIEGAS JR et al., 2006).

A importância da pesquisa de produtos naturais e desenvolvimento de derivados semissintéticos para o uso terapêutico ultrapassam os fatores históricos e da grande biodiversidade do Brasil (PUPO et al., 2007). Depois das resoluções RDC nº17 de 24/02/2000 e RDC nº48 de 16/03/2004, dispendo sobre o registro de fitoterápicos no Brasil, cresceu o número de publicações referentes a fitomedicamentos e houve avanço na busca de substâncias bioativas impulsionado pelo baixo custo destes medicamentos para a saúde pública e a possibilidade de implementação da fitoterapia no sistema público de saúde nacional.

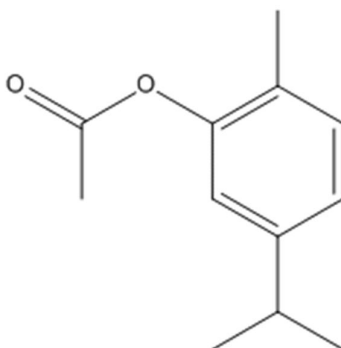
Para a indústria farmacêutica a produção de novos fármacos a partir de modificações estruturais podem ser propostas, em um processo de biotransformação de compostos orgânicos para a obtenção de grande diversidade de moléculas, havendo, assim, um aumento da perspectiva de novos fitomedicamentos para o tratamento clínico de diversas patologias que acometem a saúde humana e/ou animal (CARVALHO et al., 2003).

Pesquisas envolvendo derivados sintéticos de componentes dos óleos essenciais tem demonstrado grandes efeitos na terapia de várias patologias. Por exemplo, α -terpineol (BICAS et

al., 2011), α -tujona, (MOTHANA et al., 2011), α -pineno (WANNES et al., 2010) demonstraram características antioxidantes, *R*-(-)-carvona e timol (ESCOBAR et al., 2010) apresentaram atividade antiparasitária e o carvacrol (WU et al., 2012) demonstrou atividade antimicrobiana.

Sob o ponto de vista farmacológico o acetato de carvacrolila (fórmula molecular: $C_{12}H_{16}O_2$) (Figura 1), derivado do carvacrol (CAO et al., 2009), tem demonstrado possuir atividade antihelmíntica (MORAES et al., 2013). Portanto, pode ser eficaz no tratamento de diversas doenças negligenciadas.

Figura 1. Estrutura química do acetato de carvacrolila.



Fonte: MORAES et al. (2013)

Essas patologias ainda causam graves problemas de saúde pública no mundo, porém o avanço de Pesquisa & Desenvolvimento de novos fármacos para aplicação em doenças negligenciadas está ligada à inovação científica e tecnológica incentivando um crescimento regional mais homogêneo e o fortalecimento de acordos bilaterais entre universidade, indústria e governo, integrando, assim, o conhecimento científico e o domínio tecnológico (BEYRER et al., 2007; GUIDO et al., 2010).

Deve-se considerar que os investimentos em P&D de fitomedicamentos tem gerado expectativas de obtenção de direitos sobre os resultados obtidos, para compensar os investimentos. No Brasil ainda é pequeno o número de patentes relacionadas com a área de Produtos Naturais (MOREIRA et al., 2006).

Diante do exposto, a presente investigação objetivou realizar uma prospecção tecnológica e revisão científica sobre o acetato de carvacrolila, no setor industrial farmacêutico, com aplicações para o tratamento de doenças negligenciadas, para obter informações sobre a contribuição de diversos países nos depósitos de pedidos de patentes em bancos de inovação e tecnologia nacionais e internacionais nos últimos anos.

2. Metodologia

A prospecção foi realizada com base nos pedidos de patentes depositados no European Patent Office (EPO), na World Intellectual Property Organization (WIPO), no United States Patent and Trademark Office (USPTO) e no banco de dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) do Brasil. A revisão científica consistiu na análise das bases science direct, google scholar, PubMed e LILACS.

O estudo prospectivo foi realizado em maio de 2013 e compreendeu todos os anos disponíveis nas bases. Para revisão científica, foi utilizado o período de 2003 a 2013. Foram utilizadas como palavras-chave os termos *neglected tropical disease(s) and carvacryl acetate* ou doenças negligenciadas e acetato de carvacrolila. Os termos em inglês foram utilizados para as bases internacionais, enquanto que os termos em português para a busca de documentos em base nacional, sendo considerados válidos os documentos que apresentassem esses termos no título e/ou resumo.

3. Resultados e Discussão

A revisão científica e prospecção tecnológica foram usados como instrumento para mensuração e avaliação do desenvolvimento técnico, científico e socioeconômico de um país. Em se tratando do Brasil, o estudo serve como parâmetro para construção de novas diretrizes à pesquisa científica e delineamento industrial sobre os produtos naturais.

Diante da pesquisa efetuada, foi encontrado um artigo (MORAES et al., 2013) (Tabela 1), entretanto não foi identificado nenhum registro do pedido de depósito de patente.

Tabela 1 – Total de artigos pesquisados nas bases science direct, google scholar, PubMed e LILACS, no período de 2003 a 2013.

Autores	Título	Ano
Moraes e colaboradores.	Anthelmintic activity of carvacryl acetate against <i>Schistosoma mansoni</i> .	2013

As doenças negligenciadas (DNs) são endêmicas e atingem a África, Ásia e Américas, e podem causar a morte de um milhão de pessoas por ano. Estas compartilham de várias características, uma delas é que a população afetada, em sua maioria, é assolada pela pobreza. Ainda em agravo, as DNs causam enorme impacto na saúde pública, decorrente de condições crônicas que resultam em deformidade e incapacidade ao longo da vida, afligindo vidas de mais de um bilhão de pessoas no mundo (GARG, 2011). Acrescente resistência aos medicamentos é

suscetível de comprometer todas as drogas com o tempo, e por isso, a demanda por novas terapias é contínua. Assim, a descoberta de medicamentos é necessária para ajudar a garantir a disponibilidade de novos produtos que irão reduzir a morbimortalidade resultante das DN's (NWAKA e HUDSON, 2006).

Dessa forma, o acesso global a medicamentos para distribuição às pessoas afetadas por DN's tem sido um gargalo, que pode ser resolvido mediante pesquisa com compostos naturais ou derivados destes, para o desenvolvimento de fármacos mais seguros, eficazes e de custo reduzido (GARG, 2011).

Atualmente a indústria, governos e universidades contam com prospecções para mapear as tendências científicas e tecnológicas dentro de áreas específicas da ciência e da tecnologia. A prospecção é uma análise das relações entre os vários conjuntos de indicadores medidos contra dimensões espaciais, temporais e técnicas. Os indicadores podem incluir artigos científicos, patentes, ensaios clínicos ou de campo, aprovações regulatórias e instituições. Análises adicionais representam conexões de diferentes grupos de áreas científicas ou tecnológicas e deste modo, coordenar atividades, pesquisadores e instituições de um determinado país (BUBELA et al., 2013).

A natureza tem sido uma fonte de medicamentos por milênios, com muitas drogas úteis desenvolvidas a partir de fontes vegetais, e nesse contexto, o Brasil detém uma biodiversidade inigualável. Entretanto, com o advento da química combinatória, mudou o foco dos esforços de descoberta de drogas da natureza para bancada de laboratório, destacando drogas importantes a partir de fontes naturais, que revolucionaram o tratamento de doenças graves como as DN's (CRAGG e NEWMAN, 2013).

No momento em que há limitações no tratamento das diversas DN's, principalmente no que tange a resistência aos medicamentos existentes, o acetato de carvacrolila constitui uma droga potencial, com comprovada atividade esquistossomicida e que pode colaborar com a erradicação das DN's.

Hoje existe necessidade nas indústrias farmacêuticas, no governo e nas universidades de desenvolverem meios terapêuticos baratos e naturais para o tratamento de DN's, neoplasias e outras enfermidades que vêm acometendo a população, o número de pedidos e depósitos de patentes envolvendo monoterpenos já é significativo, isso mostra o interesse por pesquisas com substâncias de óleos essenciais. Na tabela 2 encontra-se pedidos e/ou depósitos de patentes com monoterpenos para o uso na saúde.

Tabela 2: Exemplos de pedidos e depósitos de patentes envolvendo monoterpenos e terapia em saúde.

Nº do Processo	Título
PI0905003-5	Uso de timol e carvacrol em formulações antimicrobianas naturais.
PI0017198-0	Formulação compreendendo timol útil no tratamento de infecções bacterianas resistentes a droga.
PI0619383-8	Composições e métodos compreendendo terpenos ou misturas de terpeno selecionadas de timol, eugenol, geraniol, citral e l-carvona.
PI9207127-9	Limoneno de ponto terminal bactericida de referência, processo para produzir composição bactericida e fungicida estável e processo para produzir microbicida estável.

Pelo fato de a produção de acetato de carvacrolila ser recente, existe um baixo número de publicações com essa molécula, porém o que já se sabe é suficiente para continuar as discussões para o planejamento de novos fármacos. O interesse por novas patentes envolve a inovação terapêutica, proteção intelectual e os incentivos em P&D que objetiva a competitividade com medicamentos estabelecidos no mercado (MEINERS, 2008).

4. Conclusão

Um artigo foi encontrado, quando realizada a revisão científica e não foram encontrados pedidos de depósitos de patentes em nenhuma das bases pesquisadas.

Nossa investigação revela a importância do monitoramento tecnológico mundial de um produto natural derivado, para o direcionamento racional da pesquisa em DN's. Recentes avanços em compostos naturais têm sido relatados, e nesse contexto, o acetato de carvacrolila, compreende muitas possibilidades de desenvolvimento de medicamentos potenciais às patologias que atingem as camadas sociais mais debilitadas.

5. Referências

BEYRER, C.; VILLAR, J.C.; SUWANVANICHKIJ, V.; SINGH, S.; BARAL, S.D.; MILLS, E.J. Neglected diseases, civil conflicts, and the right to health. **The Lancet**, v.370, p.619-27, 2007.

BICAS, J.L.; NERI-NUMA, I.A.; RUIZ, A.L.T.G.; DE CARVALHO, J.E.; PASTORE, G.M. Evaluation of the antioxidant and antiproliferative potential of bioflavors. **Food and Chemical Toxicology**, v. 49, p. 1610–1615, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 17, 24.02.2000. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. Diário Oficial da União, 25.02.2000.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 48 de 16.03.2004. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. Diário Oficial da União, 18.03.2004.

BUBELA, T.;GOLD, E.R.;GRAFF, G.D.;CAHOY, D.R.; NICOL, D.; Castle, D. Patent landscaping for life sciences innovation: toward consistent and transparent practices.**Nature Biotechnology**,v.31, p. 202–206, 2013.

CAO, L.; SI, J.Y.; LIU, Y.; SUN, H.; JIN, W.; LI, Z.; ZHAO, X.H.; PAN, R.L. Essential oil composition, antimicrobial and antioxidant properties of *Mosla chinensis* Maxim. **Food Chemistry**,v. 115, p. 801-805, 2009.

CARVALHO, I.; PUPO, M.T.; BORGES, A.D.L.; BERNARDES, L.S.C. Introdução a modelagem molecular de fármacos no curso experimental de química. **Química Nova**, v. 26, n. 3, p. 428-438, 2003.

CRAGG, G.M.; Newman, D.J.Natural products: A continuing source of novel drug leads.**Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1830, p. 3670–3695, 2013.

ESCOBAR, P.; LEAL, S.M.; HERRERA, L.V.; MARTINEZ, J.R.; STASHENKO, E. Chemical composition and antiprotozoal activities of Colombian *Lippia* spp essential oils and their major components. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 105, n. 2, p. 184-190,2010.

GARG, N.J. Global Health: Neglected Diseases and Access to Medicines.**Infectious Disease Clinics of North America**,v. 25,p. 639–651, 2011.

GUIDO, R.V.C.; ANDRICOPULO, A.D.; OLIVA,G. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas.**Estudos Avançados**, v. 24, n. 70, p. 81-98, 2010.

MEINERS, C. M. M. A. Patentes farmacêuticas e saúde pública: desafios à política brasileira de acesso ao tratamento anti-retroviral. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 7, July 2008.

MORAES, J, CARVALHO, A.A.L.; NAKANO, E.; ALMEIDA, A.A.C.; MARQUES, T.H.C.; ANDRADE, L.N.; FREITAS, R.M.; SOUSA, D.P. Anthelmintic activity of carvacryl acetate against *Schistosoma mansoni*. **Parasitology Research**, v. 112, p. 603-610, 2013.

MOREIRA, A.C.; MULLER, A.C.A.; PEREIRA JÚNIOR, N.; ANTUNES, A.M.S. Pharmaceutical patents on plant derived materials in Brazil: Policy, law and statistics.**World Patent Information**, v.28, p. 34-42, 2006.

MOTHANA, R.A.A.; HASSON, S.S.; SCHULTZE, W.; MOWITZ, A.; LINDEQUIST ,U. Phytochemical composition and in vitro antimicrobial and antioxidant activities of essential oils of three endemic *Soqotraen Boswellia* species. **Food Chemistry**, v. 126, p. 1149-1154, 2011.

NWAKA, S; HUDSON, A. Innovative lead discovery strategies for tropical diseases. **Nature Reviews Drug Discovery**, v.5, p. 941-955, 2006.

PUPO, M.T.; GALLO, M.B.C.; VIEIRA, P.C. Chemical biology: a modern strategy for the natural products research. **Química Nova**, v. 30, n. 6, p. 1446-1455, 2007.

VIEGAS JR, C.; BOLZANI, V.S.; BARREIRO, E.J. The natural products and the modern medicinal chemistry. **Química Nova**, v. 29, n. 2, p. 326-337, 2006.

WANNES, W. A.; MHAMDI, B.; SRITI, J.; JEMIA, M.B.; OUCHIKH, O.; HAMDAOUI, G.; Kchouk, M. E. ; MARZOUK, B. Antioxidant activities of the essential oils and methanol extracts from myrtle (*Myrtus communis* var. *italica* L.) leaf, stem and flower. **Food and Chemical Toxicology**, v. 48, p. 1362–1370, 2010.