

## PROSPECÇÃO DE PATENTES BIOTECNOLÓGICAS COM ÓLEO ESSENCIAL EM MICROEMULSÃO COMO AGENTE ANTI-INFLAMATÓRIO

### PROSPECTING OF BIOTECHNOLOGICAL PATENTS WITH ESSENTIAL OIL IN MICROEMULSION AS ANTI-INFLAMMATORY AGENT

Silvan Silva de Araújo<sup>1</sup>, Matheus Ismerim Silva Santos<sup>2</sup>, Clésio Andrade Lima<sup>3</sup>, Antônio dos Santos Dias<sup>4</sup>, Ângelo Roberto Antonioli<sup>5</sup>, Charles dos Santos Estevam<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Rede Nordeste de Biotecnologia – RENORBIO - Universidade Federal de Sergipe – UFS – São Cristóvão/SE – Brasil

[silvan.ssa@gmail.com](mailto:silvan.ssa@gmail.com)

<sup>2</sup>Rede Nordeste de Biotecnologia – RENORBIO - Universidade Federal de Sergipe – UFS – São Cristóvão/SE – Brasil

[matheusismerim@gmail.com](mailto:matheusismerim@gmail.com)

<sup>3</sup>Rede Nordeste de Biotecnologia – RENORBIO - Universidade Federal de Sergipe – UFS – São Cristóvão/SE – Brasil

[clesio\\_ufs@ibest.com.br](mailto:clesio_ufs@ibest.com.br)

<sup>4</sup>Rede Nordeste de Biotecnologia – RENORBIO - Universidade Federal de Sergipe – UFS – São Cristóvão/SE – Brasil

[asdias6@hotmail.com](mailto:asdias6@hotmail.com)

<sup>5</sup>Rede Nordeste de Biotecnologia – RENORBIO - Universidade Federal de Sergipe – UFS – São Cristóvão/SE – Brasil

[angeloantonioli1@gmail.com](mailto:angeloantonioli1@gmail.com)

<sup>6</sup>Rede Nordeste de Biotecnologia – RENORBIO - Universidade Federal de Sergipe – UFS – São Cristóvão/SE – Brasil

[cse.ufs@gmail.com](mailto:cse.ufs@gmail.com)

#### **Resumo**

*Os mediadores pró-inflamatórios são liberados durante o processo inflamatório, tanto pelas células residentes do tecido cutâneo quanto pelas células transientes. Quando o processo inflamatório persiste, pode ocorrer desequilíbrio fisiológico com lesão celular e perda de função do tecido/órgão. Nesse sentido os óleos essenciais de plantas existentes nos diversos biomas brasileiros surgem como alterantiva fitoterápica. O objetivo do presente estudo foi prospectar pedidos de patentes referentes à aplicação de princípios ativos obtidos a partir de óleos essenciais de plantas medicinais carregados em microemulsão para o tratamento de processos inflamatórios. Os documentos encontrados foram tabulados individualmente, a fim de caracterizar o avanço tecnológico dessas patentes considerando o ano de depósito, Classificação Internacional de Patentes (CIP) e país de depósito. Nesse sentido, o estudo encoraja o preenchimento dessa lacuna*

na inovação tecnológica, e um alerta para mais incentivos governamentais que visem estimular o setor da ciência e tecnologia do país.

**Palavras-chave:** microemulsão, antiinflamatório, óleo essencial, inflamação

### **Abstract**

*The pro-inflammatory mediators are released during the inflammatory process, either resident cells of the skin tissue or the transient cells. When the inflammation persists, physiological imbalance may occur with cell damage and loss of function of the tissue/organ. In this sense, the essential oils of the plants in different biomes emerge as phytotherapeutic option. The aim of this study was search patent requests relating to the application of active principles derived from essential oils of medicinal plants carried by microemulsion for the treatment of inflammatory processes. The data found were tabulated individually in order to characterize the technological advancement these patents considering the year of filing, International Patent Classification (IPC) and country of filing. In this sense, the study encourages filling this gap in technological innovation, and a warning for more government incentives aimed at stimulating the sector of science and technology in the country.*

**Key-words:** microemulsion, antiinflammatory, inflammation essential oil

## **1. Introdução**

O presente trabalho descreve o status de investigação de desenvolvimento tecnológico e científico para a utilização de óleos essenciais obtidos de plantas medicinais nativas do bioma caatinga para a inibição de processos inflamatórios. A utilização de tecnologias portadoras de inovação, tal como a biotecnologia e sua interação com o setor de desenvolvimento de fitoterápicos implica em avanço importante para o Brasil. Nesse sentido, os estudos prospectivos são importantes para nortear as tendências biotecnológicas atuais e suas perspectivas futuras.

Microemulsões são sistemas óticamente transparentes, com baixa viscosidade, além de dispersões termodinamicamente estáveis de óleo e água, por sua vez estabilizados por um filme interfacial de um surfactante (SONIA; ANUPAMA, 2011). Segundo os autores, novos sistemas carreadores baseado em microemulsões têm aumentado a solubilização e eficácia de drogas, estabilidade ideal e fácil elaboração.

Segundo Pradhan et al. (2013) e Damasceno et al. (2011), grande quantidade de estudos tem se voltado para o emprego de microemulsões. A atuação da microemulsão se estabelece a partir de melhor solubilização do seu ativo, além da dissolução e biodisponibilidade prolongada em diversos sítios, como via oral, parenteral, tópica, pulmonar, ocular. Mais algumas vantagens dos sistemas microestruturados foram evidenciadas por Formariz et al. (2005), como redução da dose administrada e de sua frequência de uso, e minimização dos potenciais efeitos colaterais e eficiência sobre processos inflamatórios.

A resposta inflamatória, cuja finalidade é erradicar o agente agressor, evitar sua disseminação a outras regiões do organismo, para promover o reparo tecidual e restabelecer a

homeostasia (ABBAS & LICHTMAN, 2004), todavia, quando exacerbada pode levar a um estado patológico (FUGIWARA & KOBAYASHI, 2005). Os mediadores pró-inflamatórios liberados durante este processo, tanto pelas células residentes do tecido cutâneo quanto pelas células transientes (neutrófilos, linfócitos, monócitos), incluem os metabólitos do ácido araquidônico (AA), histamina, serotonina, substância P, citocinas, óxido nítrico (NO), espécies reativas de oxigênio, cascatas de coagulação e do sistema complemento (CRUVINEL et al., 2010). Uma modulação negativa se torna necessária, pois quando o processo inflamatório persiste, pode ocorrer desequilíbrio fisiológico com lesão celular e perda de função do tecido e/ou órgão do hospedeiro (ABBAS; LICHTMAN, 2004).

Os medicamentos antiinflamatórios exercem sua ação através da inibição da fosfolipase A2 e das ciclooxigenases (COX-1 e 2) (CARVALHO; LEMÔNICA, 1998), inibindo assim a síntese e liberação dos mediadores inflamatórios. Independente dos seus efeitos positivos, diversos medicamentos também apresentam efeitos adversos, muitas vezes nocivos à integridade orgânica do indivíduo.

Uma outra via de sinalização da cascata inflamatória envolve a ativação do receptor Toll-Like 4 (TLR4), que são proteínas transmembranas altamente conservadas desempenhando papel importante na imunidade inata. A via de sinalização do TLR-4 ativa um fator de transcrição nuclear (NF- $\kappa$ B), o qual viabiliza a síntese de proteínas e citocinas pró-inflamatórias (PATHAK et al., 2012) resultando em recrutamento de leucócitos.

Tem crescido significativamente a aplicação de óleos essenciais, como alternativa e complemento aos medicamentos no tratamento de algumas doenças, inclusive no Brasil, onde 80% da população adota como fonte de recursos terapêuticos as plantas medicinais (CARNEIRO et al., 2014). Esta tendência é reforçada pelo alto custo dos medicamentos industrializados, o difícil acesso da população à assistência médica e farmacêutica e os efeitos colaterais causados pelos fármacos sintéticos, mesmo em camadas sociais que até então não a empregavam (BRASIL, 2012). Portanto, as propriedades de liberação progressiva e baixa toxicidade apresentada pelas microemulsões associadas à composição química e atividades biológicas dos óleos essenciais têm sido alvo da recente inovação biotecnológica.

Diante do exposto, o objetivo do presente trabalho foi prospectar pedidos de patentes referentes à utilização e aplicação de microemulsão ativadas com óleos essenciais para o tratamento de processos inflamatórios.

## 2. Metodologia

O foco da pesquisa foi a utilização de formulações do tipo microemulsão contendo óleo essencial de plantas medicinais com atividade antiinflamatória. A prospecção foi realizada tendo como base os pedidos de patente depositados nos seguintes bancos: European Patent Office (Espacenet), World Intellectual Property Organization (WIPO), United States Patent and Trademark Office (USPTO) e Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) do Brasil. As limitações referentes ao período de sigilo foram respeitadas e o levantamento foi feito em abril de 2014 utilizando como palavras-chave *microemulsion and antiinflammatory*, *microemulsion and essential oil* para as bases internacionais, nas quais foram adotados os campos *title/abstract* e. Para a base do INPI, foram utilizadas as palavras-chave: *microemulsão e antiinflamatório*, *microemulsão e óleo essencial*. Como campos de pesquisa foram utilizados *título e texto*. Os mesmos descritores foram utilizados para busca de publicações nas bases de dados dos Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES (<http://www.periodicos.capes.gov.br>), *Science Direct* (<http://www.sciencedirect.com>), *Pub Med* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), desde que relativas à aplicação das microemulsões como carreadoras de óleos essenciais na terapêutica antiinflamatória.

Os documentos encontrados foram tabulados individualmente, a fim de caracterizar o avanço tecnológico dessas patentes considerando o ano de depósito, Classificação Internacional de Patentes (CIP) e país de depósito.

## 3. Resultados e discussão

Inicialmente, não foram encontradas patentes nas bases do WIPO e INPI com as características pesquisadas. Porém, foram encontradas 02 patentes na base europeia Espacenet, e 04 na base USPTO (Tabela 1). Nenhum documento foi encontrado utilizando como palavras-chaves os termos *Microemulsão e óleo essencial* na base de patentes nacional, e inclusive nas internacionais. No entanto, quando utilizou-se na prospecção as palavras-chaves *Microemulsão e antiinflamatório*, *Microemulsão e óleo essencial*, um total de 06 produtos patenteados foram encontrados, descritos na tabela 2.

Tabela 1. Total de depósitos de patentes pesquisadas nas bases de dados da INPI, WIPO, DWPI e Espacenet

Palavras-chaves	INPI	WIPO	USPTO	ESPACENET
Microemulsão e antiinflamatório	0	0	1	2
Microemulsão e óleo essencial	0	0	2	0
Microemulsão e inflamação	0	0	1	0
Total	0	0	4	2

Fonte: Autoria própria

O período de apuração da pesquisa se estendeu a partir do ano 2000 a 2013, embora os produtos encontrados datem dos anos 2002 a 2008, o que demonstra uma lacuna na presente década. Observou-se, portanto, um irrisório número de patentes com utilização de acessos de óleos essenciais de plantas medicinais carregadas em microemulsão para tratamento de processos inflamatórios e suas consequências a partir do ano de 2008. Deve-se fazer destaque ao plano nacional, no qual não se verificou nenhum depósito de patente nessa temática, sobretudo devido à rica diversidade de plantas medicinais nos diversos biomas existentes no Brasil.

Tabela 2. Descrição das patentes identificadas na prospecção tecnológica.

Nº da Patente	País de origem	Nome da Publicação	Ano
US 20070213234A1	Estados Unidos	Oil-in-water emulsion for delivery	2007
US 20070116709A1	Estados Unidos	Microemulsions with adsorbed macromolecules and microparticles	2007
US 20080255247A1	Estados Unidos	Oil-in-water emulsion and its use for the delivery of functionality	2008
US 20110293757A1	Austrália	Compositions Comprising Tea Tree Oil and Methods for the Prevention and Treatment of Cancer	2011
<b>US 6455067B1</b>	Albânia	<b>Transdermal patch for nonsteroidal antiinflammatory drug(s)</b>	2002
<b>EP 1249231A1</b>	Albânia	Pharmaceutical formulations comprising anti-inflammatory compounds and use thereof	2002

Fonte: Autoria própria (2014)

A partir da tabela 2, observa-se que as patentes identificadas na prospecção tecnológica são de origens internacionais. A patente de número US20070213234A1 pertence à United States of America – USPTO. Trata-se de uma microemulsão do tipo óleo/água compreendendo gotículas de óleo que varia de 5 nm a 100 micrômetros. O interior das gotículas carrega um aditivo lipofílico, este por sua vez composto por óleos minerais, hidrocarbonetos, óleos vegetais e terpenos.

A patente identificada como US20070116709A1 (USPTO) trata de micropartículas com superfície adsorvente e compreende polímeros. A superfície das micropartículas adsorvem ao menos uma molécula ativa, tal como DNA e antígenos, os quais são devidamente adsorvidos na superfície da microemulsão. De forma idêntica, a patente US20080255247A1 (USPTO), apresenta diâmetro de 0,5 a 200 nm, com presença de um aditivo lipofílico e emulsão óleo em água.

A patente US6455067B1 (ESPACENET) diz respeito a um mecanismo carreador de uma droga antiinflamatória não esteroideal excelente na absorção dérmica e à adesão à pele, enquanto a patente EP1249231A1 (ESPACENET) compreende um tipo de microemulsão carreadora de antiinflamatório não esteroideal solubilizado em uma mistura de triglicerídeos com ácidos graxos.

Para processos inflamatórios, como em doenças autoimunes, tais como a psoríase, já existe abordagem para o uso de microemulsão para liberação tópica do óleo da Árvore do chá (*Melaleuca alternifolia*), como descrito por Sonia e Anupama (2011), os quais desenvolveram um sistema que atendeu aos princípios de estabilidade, polidispersividade e uniformidade para o tratamento de psoríase. Esta descrição é compatível com a patente de invenção US 20110293757A1 (USPTO), que trata de formulação do tipo microemulsão para liberação do óleo da Árvore de chá desenvolvida para tratamento ou prevenção do câncer de pele através de administração tópica.

Esses achados demonstram que, em detrimento da vasta aplicabilidade, ainda há grande carência nos pedidos de depósitos de patentes nacionais, com referência às microemulsões, e especialmente, como veículos de medicamentos anti-inflamatórios, carregadas com fitoterápicos, além de fármacos de base química diversificada.

O crescente interesse na aplicação das microemulsões como sistema de liberação de fármacos se dá pela ótica da otimização da ação sobre o tecido alvo em detrimento das barreiras biológicas que se interpõe (DAMASCENO et al., 2011). Nesse sentido minimizando potenciais efeitos tóxicos dos fármacos.

Na investigação da atividade anti-inflamatória e antioxidante de uma sistema microemulsionado carregado com o própolis flavona, Fan et al. (2014) verificaram que este bioproduto teve seu efeito intensificado, caracterizado por atividade proliferativa de células normais, aumento nos níveis de superóxido dismutase e glutathione peroxidase, além de ter reduzido os níveis de malonaldeído. Estes efeitos corroboram a importância de se investir em pesquisa e

desenvolvimento do referido sistema de liberação, tanto para fármacos, como compostos isolados ou não, oriundos das plantas medicinais.

Porém, o que se sabe, é que no Brasil, que apresenta uma grande diversidade em biomas naturais, existe um pequeno número de patentes depositadas com os termos em questão. Este aspecto trás à tona a importância de maior exploração do modelo de bioproduto aqui discutido, do tipo microemulsão carreadora de óleo essencial.

#### **4. Conclusões**

A prospecção realizada mostra que a elaboração de patentes relacionadas aos termos apresentados, especialmente àqueles relacionados à atividade anti-inflamatória, óleo essencial e microemulsão é ainda incipiente. Não obstante se constitua em importante processo patológico que em muito afeta a área da saúde pública. Nesse sentido, chama atenção para o preenchimento dessa lacuna na inovação tecnológica e se põe como um alerta para mais incentivos governamentais que visem estimular o setor da ciência e tecnologia do país.

#### **Referências**

- ABBAS A. K., LICHTMAN A. H. Cellular and Molecular Immunology. 6 ed. Saunders 2003.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Práticas integrativas e complementares: plantas medicinais e fitoterapia na Atenção Básica/Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2012. 156 p.: il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos) (Cadernos de Atenção Básica; n. 31)
- CARNEIRO, F. M.; da SILVA, M. J. P.; BORGES, L. L.; ALBERNAZ, L. C; COSTA, J. D. P. Tendências dos estudos com plantas medicinais no Brasil. Revista Sapiência: sociedade, saberes e práticas educacionais, v. 3, n. 2, p. 44-75, 2014.
- CARVALHO, W. A.; LEMÔNICA, L. Mecanismos celulares e moleculares da dor inflamatória. Modulação periférica e avanços terapêuticos. Revista Brasileira de Anestesiologia, v. 48, n. 2, p. 137-158, 1998.
- CRUVINEL, W. M.; MESQUITA JÚNIOR, D.; ARAÚJO, J. A. P.; CATELAN, T. T. T.; SOUZA, A. W. S.; SILVA, N. P.; ANDRADE, L. E. C. Fundamentals of innate immunity with emphasis on molecular and cellular mechanisms of inflammatory response. Brazilian Journal of Rheumatology, v. 50, n. 4, p. 434-61, 2010.

DAMASCENO, B. P. G. L.; SILVA, J. A.; OLIVEIRA, E. E.; SILVEIRA, W. L. L.; ARAÚJO, I. B.; OLIVEIRA, A. G.; EGITO, E. S. T.. Microemulsão: um promissor carreador para moléculas insolúveis. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 32, n. 1, p. 9-18, 2011

FAN, Y.; MA, L.; ZHANG, W.; WANG, J.; CHEN, Y.; GAO, Y.; FENG, W.; ZHONG, L.; SONG, X. The design of propolis flavone microemulsion and its effect on enhancing the immunity and antioxidant activity in mice. *International Journal of Biological Macromolecules* v. 65, n. 3, p. 200–207, 2014.

FORMARIZ, T.P.; URBAN, M.C.C.; SILVA JÚNIOR, A.A.; GREMIÃO, M.P.D.; OLIVEIRA, A.G.O. Microemulsões e fases líquidas cristalinas como sistemas de liberação de fármacos. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 41, n. 3, p. 301-313, 2005.

FUJIWARA N, KOBAYASHI K. Macrophages in inflammation. *Current Drug Targets Inflammation & Allergy*, v. 4, n. 3, p. 281-288, 2005.

PATHAK, S. K.; BASU, S.; BHATTACHARYYA, A.; PATHAK, S.; BANERJEE, A.; BASU, J.; KUNDU, M. TLR4-Dependent NF- $\kappa$ B Activation and Mitogen- and Stress-Activated Protein Kinase 1-Trigged Phosphorylation Events Are Central to *Helicobacter pylori* Peptidyl Prolyl *cis*-, *trans*-Isomerase (HP0175)-Mediated Induction of IL-6 Release from Macrophages. *The Journal of Immunology*, v. 177, n. 11, p. 7950-7958, 2006.

PRADHAN, M.; SINGH, D.; SINGH, M. R. Novel colloidal carriers for psoriasis: Current issues, mechanistic insight and novel delivery approaches. *Journal of Controlled Release*, v. 170, n. 3, p. 380–395, 2013.

SONIA, K.; ANUPAMA, D. Microemulsion Based Transdermal Drug Delivery of Tea Tree Oil. *International Journal of Drug Development & Research*, v. 3, n. 1, p. 191-198, 2011.

Recebido: 15/05/2014

Aprovado: 02/05/2015