

MONOTERPENOS COM ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA: UMA PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA

MONOTERPENES WITH ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY: TECHNOLOGICAL FORECASTING

Marília Trindade de Santana Souza¹; Adriana Gibara Guimarães²; Adriano Antunes de Souza Araujo³, Lucindo José Quintans Júnior⁴.

¹ Universidade Federal de Sergipe – UFS – São Cristóvão/SE – Brasil
biomari@hotmail.com

² Universidade Federal de Sergipe – UFS – Lagarto/SE – Brasil
adrianagibara@hotmail.com

³ Universidade Federal de Sergipe – UFS – São Cristóvão/SE – Brasil
adriasa2001@yahoo.com.br

⁴ Universidade Federal de Sergipe – UFS – São Cristóvão/SE – Brasil
lucindo@pq.cnpq.br

Resumo

A utilização de plantas medicinais para o tratamento de doenças tornou-se popular em todo planeta. Nesse sentido, a busca por moléculas com efetividade para condições inflamatórias é uma alternativa para o manejo farmacológico. Dentro deste contexto estão inseridos os monoterpenos, constituintes majoritários de óleos essenciais de espécies vegetais aromáticas dotados de diversas atividades farmacológicas, inclusive propriedades anti-inflamatórias. Desta forma, objetivo desse trabalho foi realizar um rastreamento dos depósitos de patentes sobre o efeito anti-inflamatório de monoterpenos até o momento. Para isso, a prospecção foi realizada no Escritório Europeu de Patentes, na Organização Mundial de Propriedade Intelectual, no Escritório Americano de Marcas e Patentes e no Instituto Nacional de Propriedade Industrial do Brasil. O maior número de pedidos de patentes encontrados foi no banco da Organização Mundial de Propriedade Intelectual. Os maiores depositantes foram os Estados Unidos e o Japão. O Brasil apresentou alguns pedidos de registro de patentes. A classificação internacional mais abundante nessa prospecção foi a A61K.

Palavras-chave: monoterpenos; anti-inflamatória; prospecção tecnológica; patentes.

Abstract

The medicinal plants are used for treatment of several diseases become popular all over the planet. In this sense, the search for effective molecules for inflammatory conditions seeks an alternative to pharmacological therapy. In this context, it is inserted the monoterpenes, the major essential oil

constituents of aromatic species, which ones have various pharmacological activities, including anti-inflammatory profile. So, the aim of this work was to assess the deposits of patents related with the anti-inflammatory effect of monoterpenes until nowadays. For this, the prospect was held in European Patent Office, the World Intellectual Property Organization, the America Patent and Trademark Office and the National Institute of Industrial Property of Brazil. The largest number of patent applications was found on the database of the World Intellectual Property Organization. The largest depositors were the United States and Japan. The Brazil presented few applications for patent registration. The largest international classification was the A61K.

Key-words: monoterpenes; anti-inflammatory; technological forecasting; patents.

1. Introdução

A inflamação é uma resposta biológica complexa, que possui uma sintomatologia caracterizada por vermelhidão, calor, inchaço, dor e em alguns casos perda da função (FERRERO-MILANI *et al.*, 2007, p. 227). Apesar da existência de fármacos disponíveis para o tratamento, seu uso torna-se limitado devido aos efeitos adversos associados, principalmente em tratamento crônicos (VANE *et al.*, 1998, p. 97). Por esta razão, existe uma busca contínua de novas opções terapêutica para o tratamento mais efetivo e seguro de processos inflamatórios (WANG *et al.*, 2013, p. 9).

Nesta perspectiva inserem-se as plantas medicinais, cujo utilização no tratamento de processos patológicos tem sido descrito ao longo da evolução humana e aprimorado com o avanço da ciência, através do estudo fitoquímico, da comprovação das propriedades terapêuticas e validação do uso (FERREIRA *et al.*, 2010, p. 1829).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a utilização das plantas medicinais corresponde a uma prática bastante difundida em todo mundo, com impacto econômico sobre o mercado global estimado em mais de 60 bilhões de dólares (EDDOUKS *et al.*, 2012, p.1). No entanto, a eficácia atribuída a muitas espécies de plantas medicinais depende dos constituintes químicos oriundos do metabolismo secundário, tais como: flavonoides, taninos e terpenos (BONIFÁCIO *et al.*, 2014, p.1).

Representante de uma classe de metabólitos secundários, os monoterpenos são os constituintes de óleos essenciais presentes em espécies de plantas aromáticas. Sua origem biossintética deriva de unidades isoprenica, as quais são constituídas por dez unidades de carbonos (LAS HERAS *et al.*, 2003, p.171). Apesar de possuir uma estrutura simples, algumas atividades biológicas lhe são atribuídas (BHALLA *et al.*, 2014; GUIMARÃES *et al.*, 2013, p.1; SANTANA *et al.*, 2013, p.1144; RIELLA *et al.*, 2012, p.656).

Dentre os efeitos farmacológicos apresentados pelos monoterpenos destaca-se a atividade anti-inflamatória. Segundo Silveira e Sá *et al.*, (2013, p. 1227), os monoterpenos apresentam um

potencial farmacológico para o tratamento de condições inflamatórias. Além disso, os efeitos analgésicos e anti-inflamatórios relacionados aos monoterpenos são atribuídos a sua capacidade de inibir a formação de mediadores inflamatórios e/ou a modulação das vias centrais que controlam a dor (GUIMARÃES *et al.*, 2013, p. 1). Recente publicação do nosso grupo descreve sobre produtos farmacêuticos utilizando os terpenóides como princípios ativos (GUIMARÃES *et al.*, 2014.)

Diante do exposto, o presente trabalho objetivou investigar os registros de patentes referentes à utilização de monoterpenos com atividade anti-inflamatória em bases de dados nacionais e internacionais.

2. Metodologia

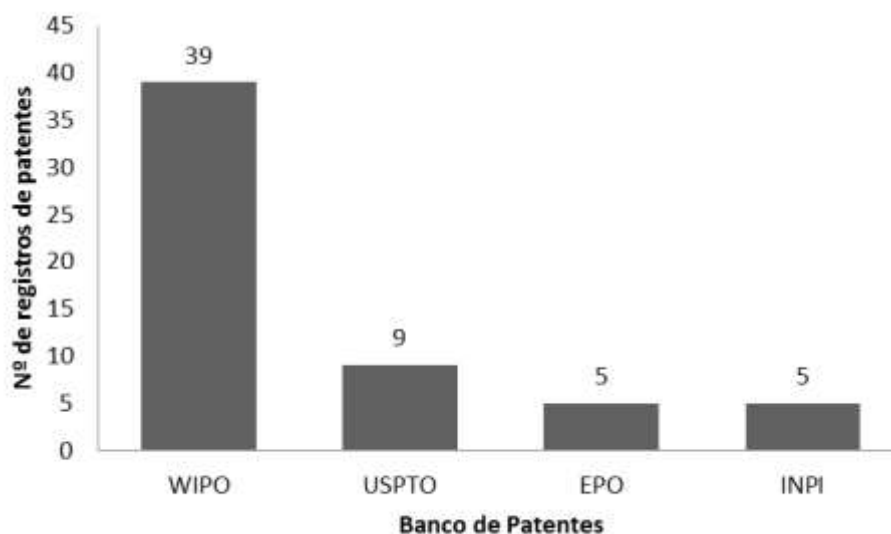
Com o objetivo de verificar o histórico de registros de patentes relacionadas à monoterpenos com atividade anti-inflamatória, efetuou-se a prospecção utilizando as bases de pedidos de patente depositados na *European Patent Office* (Espacenet), no *World Intellectual Property Organization* (WIPO), no *United States Patent and Trademark Office* (USPTO) e no Banco de dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) do Brasil. A busca foi realizada utilizando-se as palavras-chave “monoterpeno e anti-inflamatório”, nos idiomas português e inglês nos campos de pesquisa “título” e “resumo”.

A pesquisa foi realizada durante o mês de janeiro de 2014, sendo analisados todos os pedidos de patentes existentes até o presente momento. Os documentos encontrados foram analisados individualmente, a fim de caracterizar o avanço tecnológico considerando o ano de depósito, classificação internacional de patentes (CIP) e país de depósito.

3. Resultados e Discussão

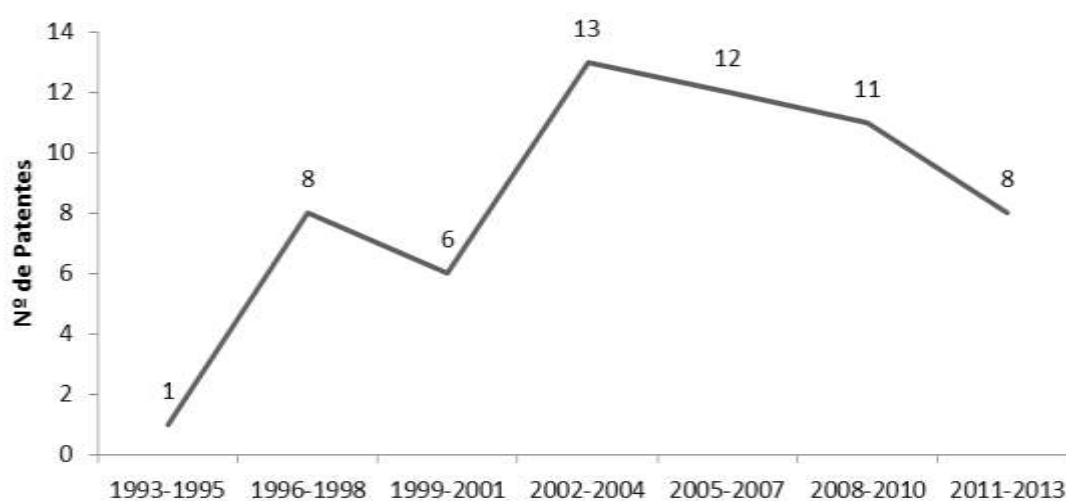
Com a realização da busca pelas bases citadas, o maior número de pedidos de patentes foi selecionado na base WIPO com 39 registros, seguido por 9 patentes na base USPTO. Os menores registros encontrados foram nas bases da EPO e INPI com 5 registro de patente cada (Figura 1).

Figura 1. Número de registro de batentes selecionadas nas bases de dados pesquisadas. Sendo WIPO (World Intellectual Property Organization), USPTO (United States Patent and Trademark Office), Espacenet (European Patent Office), INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial).



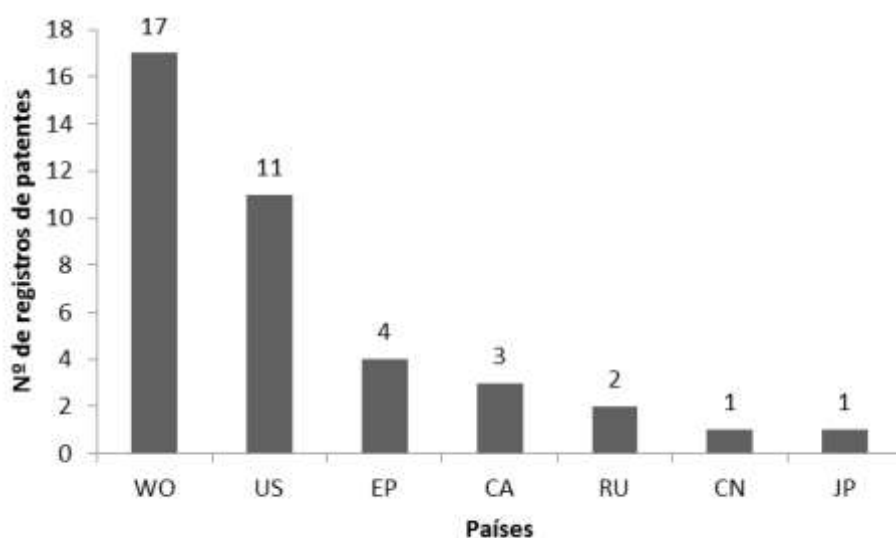
Com o objetivo de verificar a evolução temporal nos pedidos de patentes foi analisado o ano de depósitos. De acordo com a Figura 2, é possível observar que nos anos 90 havia baixo registro de patentes, gerando uma média de 1,3 por ano. A partir do ano de 2000, houve um aumento considerável nos registros, com uma média de 4,0 por ano. No entanto, está ocorrendo uma queda no número de depósitos que pode ser reflexo da crise financeira mundial em 2008 (GORGULHO, 2013).

Figura 2. Número de patentes depositadas nos bancos de patentes em cada triênio dos últimos 20 anos.



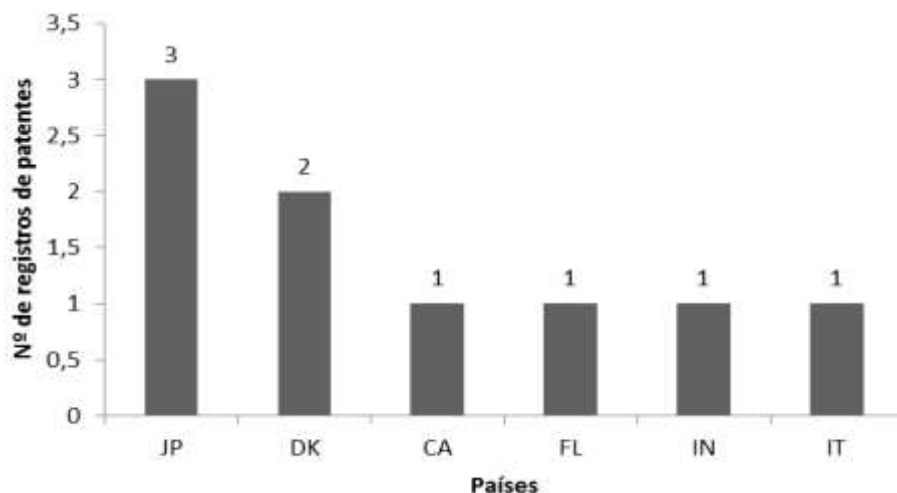
Para um melhor entendimento da origem dos registros de patentes, a análise foi realizada por banco de depósito. Na base WIPO analisando a origem dos registros de patentes, os Estados Unidos e Organização mundial de patentes, foram os maiores detentores de pedidos de patentes envolvendo monoterpenos com efeito anti-inflamatório (Figura 3). Resultado semelhante foi encontrado por Carvalho *et al.*, (2013, p.138), onde os Estados Unidos também foi o país que mais pediu registro de patentes de terpenos com atividade farmacológica, demonstrando sua liderança no setor de inovação e desenvolvimento de produtos farmacêuticos.

Figura 3. Depósitos de registros patentes por países na base WIPO. Sendo WO (Organização Mundial de Patentes), US (Estados Unidos), EP (Escritório Europeu de Patentes), CA (Canadá), RU (Federação Russa), CN (China), JP (Japão).



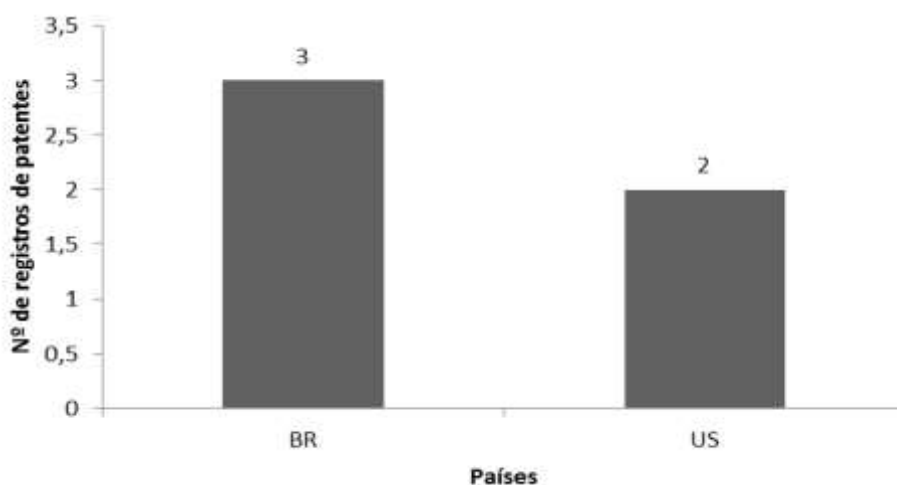
Já na base USPTO, o maior número de registro de patente foi de origem japonesa, corroborando com Oliveira *et al.*, (2005, p.36), os quais afirmam que o desenvolvimento de um país está diretamente relacionada ao número de patentes. Logo, existe uma tendência em maiores números de registros por países desenvolvidos, pois existe o interesse em busca por inovações (Figura 4).

Figura 4. Depósitos de registros patentes por países na base USPTO. Sendo JP (Japão), DK (Dinamarca), CA (Canadá), FL (Finlândia), IN (Índia), IT (Itália).



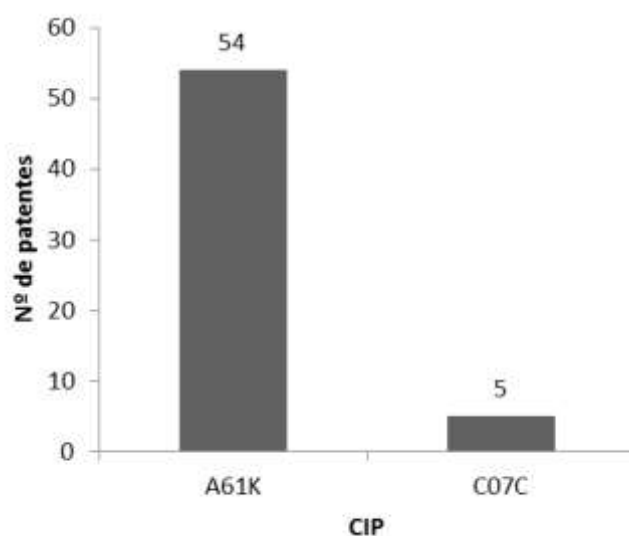
Na base nacional, o INPI mostra apenas registro de dois países, o Brasil e os Estados Unidos (Figura 5). O número de depósito de patente registrado no Brasil é considerado baixo, apesar de ter muitas publicações científica com monoterpenos. Este achado pode ser relacionado à ausência de investimento nacional em pesquisas, inovação e desenvolvimento de tecnologias, além da burocratização envolvida no processo de proteção de produtos (BIOMINAS BRASIL, 2011, p. 67). O baixo número de pedidos de patentes já tem sido relatado em estudos anteriores (MOREIRA *et al.*, 2013, p. 636; CARVALHO *et al.*, 2013, p.138), apesar de o Brasil possuir um grande potencial para a descoberta de novos produtos (COSTA *et al.*, 2012, p. 138). No entanto, a falta do conhecimento das empresas brasileiras quanto à importância da propriedade intelectual torna o Brasil menos competitivo no cenário internacional (SILVA E MAZZALI, 2001).

Figura 5. Depósitos de registros patentes por países na base INPI. Sendo BR (Brasil), US (Estados Unidos).



Quanto à avaliação da distribuição de patentes por Classificação Internacional de Patentes (CIP), muito dos documentos encontrados estão classificados na subclasse A61K, que abrange aplicações para fins médicos, odontológicos e higiênicos (Figura 6). Resultado esperado, visto que, o interesse da pesquisa foi monoterpenos com atividade anti-inflamatório, desta forma, as palavras chaves direcionam para está classificação.

Figura 6. Distribuição por código de classificação internacional (CIP) dos depósitos de pedidos de patentes encontradas nas bases. A61K= preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas, C07C= compostos acíclicos ou carbocíclicos.



4. Conclusão

Com a análise nos bancos consultados, foi possível observar que até o presente momento existem 58 registros de patentes que descrevem a atividade anti-inflamatória de monoterpenos com perspectiva de desenvolvimento tecnológico de novas opções terapêuticas para o controle de processos inflamatórios. Vale destacar que o Brasil possui baixo número de pedido de depósito referente a esse assunto, provavelmente devido à ausência de investimento e a burocracia envolvida no processo de proteção de pesquisa.

REFERÊNCIAS

BHALLA, Y.; GUPTA, V. K.; JAITAK, V. Anticancer activity of essential oils: a review. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 93, n.15, p.3643-3653, 2013.

- BIOMINAS BRASIL. A indústria de Biociências Nacional: caminhos para o crescimento. **Biominas Brasil**, p. 67, 2011.
- BONIFÁCIO, B. V.; SILVA, P. B.; RAMOS, M. A. S.; NEGRI, K. M. S.; BAUAB, T. M.; CHORILLI, M. Nanotechnology-based drug delivery systems and herbal medicines: a review. **International Journal of Nanomedicine**, v. 9, p. 1-15, 2014.
- CARVALHO, R. B. F.; ALMEIDA, A. A. C. ; COELHO, M. L. ; FREITAS, R. M.; NUNES, L. C. C. Prospecção tecnológica: sesquiterpeno e atividade anticonvulsivante. **Revista GEINTEC**, v. 3, n. 2, p. 138-146, 2013.
- COSTA, S. C. C.; GUTIERREZ, I. E. M.; GÓES NETO, A. Ensino, empresas e patentes em biotecnologia no país. **Revista GEINTEC**, v. 2, n. 2, p. 138-153, 2012.
- EDDOUKS, M.; CHATTOPADHYAY, D.; DE FEO, V.; CHO, W. C. Medicinal Plants in the Prevention and Treatment of Chronic Diseases. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2012, p. 1-2, 2012.
- FERREIRA, V. F.; PINTO, A. C. A fitoterapia no mundo atual. **Química Nova**, v. 33, n. 9, p. 1829, 2010.
- FERRERO-MILIANI, L.; NIELSEN, O. H.; ANDERSEN, P. S.; GIRARDIN, S. E. Chronic inflammation: Importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1beta generation. **Clinical & Experimental Immunology**, v. 147, p. 227-235, 2007.
- GORGULHO, G. Pedidos de patentes cresceram 6,3% no Brasil em 2012, aponta o INPI, Propriedade Intelectual. **Revista eletrônica UNICAMP**, Fev 2013.
- GUIMARÃES, A. G.; QUINTANS, J. S. S.; QUINTANS-JÚNIOR, L. J. Monoterpenes with Analgesic Activity-A Systematic Review. **Phytotherapy Research**, v. 27, p. 1-15, 2013.
- GUIMARÃES, A.G.; SERAFINI, M.R.; QUINTANS-JÚNIOR, L.J. Terpenes and derivatives as a new perspective for pain treatment: a patent review. **Expert Opinion on Therapeutic Patents**. doi:10.1517/13543776.2014.870154, 2014.
- LAS HERAS, B.; RODRIGUEZ, B.; BOSCA, L. VILLAR, A. M. Terpenoids: sources, structure elucidation and therapeutic potential in inflammation. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 3, n. 2, p. 171-185, 2003.
- MOREIRA, M. R. C.; FREITAS, R. M.; DE SOUSA, D. P.; ALMEIDA, R. N. Prospecção tecnológica do mirtenol: um monoterpene com atividade farmacológica sobre o sistema nervoso central. **Anais SIMTEC** v. 1, n. 1, p. 636-644, 2013.
- OLIVEIRA, L. G.; SUSTER, R.; PINTO, A. C.; RIBEIRO, N. M.; SILVA, R. B. Informação de patentes: ferramenta indispensável para a pesquisa e o desenvolvimento tecnológico. **Química Nova**, v. 28, p. 36-40, 2005.
- RIELLA, K. R.; MARINHO, R. R.; SANTOS, J. S.; PEREIRA-FILHO, R. N.; CARDOSO, J. C.; ALBUQUERQUE-JUNIOR, R. L. C.; THOMAZZI, S. M. Anti-inflammatory and cicatrizing activities of thymol, a monoterpene of the essential oil from *Lippia gracilis*, in rodents. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 143, p. 656-663, 2012.
- SANTANA, M. T.; DE OLIVEIRA, M. G.; SANTANA, M. F.; DE SOUSA, D. P.; SANTANA, D. G.; CAMARGO, E. A.; DE OLIVEIRA, A. P.; ALMEIDA, J. R.; QUINTANS, L. J. Citronellal, a monoterpene present in Java citronella oil, attenuates mechanical nociception response in mice. **Pharmaceutical Biology**, v. 51, n. 9, p. 1144-1149, 2013.
- SILVA, L. E.; MAZZALI, L. Parceria tecnológica universidade-empresa: um arcabouço conceitual para a análise de gestão dessa relação. **Parcerias Estratégicas**, n. 11, 2001.

- SILVEIRA E SÁ, R.C.; ANDRADE, L. N.; DE SOUSA, D. P. A review on anti-inflammatory activity of monoterpenes. **Molecules**, v. 18, n. 1, p. 1227-1254, 2013.
- VANE, J. R.; BAKHLE, Y. S.; BOTTING, R. M. Cyclooxygenases 1 and 2. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 38, p. 97-120, 1998.
- WANG, Q.; KUANG, H.; SU, Y.; SUN, Y.; FENG, J.; GUO, R.; CHAN, K. Naturally derived anti-inflammatory compounds from Chinese medicinal plants. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 146, p. 9-39, 2013.

Recebido: 10/01/2014

Aprovado: 28/04/2014