

## PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA: SESQUITERPENO E ATIVIDADE ANTICONSULSIVANTE

### TECHNOLOGIC PROSPECTION: SESQUITERPENE AND ANTICONSULSANT ACTIVITY

Rusbene Bruno Fonseca de Carvalho<sup>1</sup>; Antonia Amanda Cardoso de Almeida<sup>2</sup>; Mayara Ladeira Coelho<sup>3</sup>;  
Rivelilson Mendes de Freitas<sup>4</sup>; Lívio César Cunha Nunes<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO), Universidade Federal do Piauí, Teresina – PI, Brasil  
[rusbenebruno@hotmail.com](mailto:rusbenebruno@hotmail.com)

<sup>2</sup> Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO), Universidade Federal do Piauí, Teresina – PI, Brasil  
[Amanda\\_wxz@hotmail.com](mailto:Amanda_wxz@hotmail.com)

<sup>3</sup> Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO), Universidade Federal do Piauí, Teresina – PI, Brasil  
[mayaralcoelho@hotmail.com](mailto:mayaralcoelho@hotmail.com)

<sup>4</sup> Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO), Universidade Federal do Piauí, Teresina – PI, Brasil  
[rivelilson@pq.cnpq.br](mailto:rivelilson@pq.cnpq.br)

<sup>5</sup> Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO), Universidade Federal do Piauí, Teresina – PI, Brasil  
[liviocesar@hotmail.com](mailto:liviocesar@hotmail.com)

#### Resumo

*O presente estudo teve como objetivo realizar uma prospecção tecnológica da atividade anticonvulsivante de sesquiterpenos com busca de patentes em bases de dados nacionais e internacionais. Nessa perspectiva a pesquisa foi realizada através de buscas nas bases de patentes INPI, WIPO, EPO e USPTO. Foram utilizadas como palavras-chave os termos sesquiterpeno ou sesquiterpene, anticonvulsivante ou anticonvulsant, sesquiterpeno e anticonvulsivante e, sesquiterpene AND anticonvulsant sendo válidos os que apresentassem os termos descritos nos campos de pesquisa: título e resumo. Nos resultados analisados foi verificado um número pequeno de patentes relacionadas às palavras-chave. A classificação internacional mais abundante nesse estudo foi A61K. Os Estados Unidos é o maior detentor de patentes relacionadas a sesquiterpeno e atividade anticonvulsivante.*

**Palavras-chave:** prospecção; sesquiterpeno; anticonvulsivante; patente.

#### Abstract

*The present study aimed to perform a technologic prospection of anticonvulsant activity of sesquiterpenes with patent search on national and international databases. This way, the research was performed through patent search on INPI, WIPO, EPO and USPTO databases. The terms sesquiterpeno or sesquiterpene, anticonvulsivante or anticonvulsant, sesquiterpeno and anticonvulsivante and, sesquiterpene AND anticonvulsant were used as keywords, considered valid those which presented the terms described in the research fields: title and abstract. In the analyzed*

*results it was noticed a few number of patents related to the keywords. The most abundant international classification in this study was A61K. The United States is the biggest holder of patents related to sesquiterpene and anticonvulsant activity.*

**Key-words:** prospection; sesquiterpene; anticonvulsant; patent.

## 1. Introdução

Desde o início da civilização humana, as plantas têm sido utilizadas com fins medicinais. O descobrimento de suas propriedades terapêuticas era meramente intuitiva ou, ocasionalmente, pela observação dos animais, que buscavam nas ervas o alívio para suas enfermidades (MARQUES *et al.*, 2013).

Nesse sentido, óleos e extratos de plantas há muito tempo têm servido de base para varias aplicações na medicina, indústria farmacêuticas, de alimentos e cosméticos, contribuem nos prazeres de sabores naturais e fragrâncias, bem como possuem várias propriedades farmacológicas, como espasmolítica (CANSIAN *et al.*, 2010), antinociceptiva e anti-inflamatória (SOUSA *et al.*, 2004), antimicrobiana (VALERIANO *et al.*, 2012), larvicida (AFFONSO *et al.*, 2012) e anticonvulsivante (ALMEIDA *et al.*, 2003).

A cura de diversas enfermidades e o aprimoramento de varias técnicas de diagnóstico deve-se à experimentação animal (CHORILLI; MICHELIN; SALGADO, 2007). Os experimentos em animais são responsáveis, em grande parte, pelos efeitos de fármacos em diversas patologias neurológicas, utilizando modelos que sugerem atividade neuroprotetora (SANTOS *et al.*, 2011; FERREIRA *et al.*, 2012), antidepressiva (CAMPELO *et al.*, 2011), ansiolítica (ALMEIDA *et al.*, 2012) e anticonvulsivante (COSTA *et al.*, 2012). Este embora sofram as restrições inerentes ao fato de não serem reproduzidos fidedignamente neles as características dos transtornos humanos, são responsáveis pelas ações dos psicofármacos em diversas etapas dos processos de transmissão sináptica (GORENSTEIN; SCAVONE, 1999).

Os psicofármacos representam uma das mais importantes classes de medicamentos e estão presentes diariamente na vida de uma parte da população mundial. A importância atribuída a esses agentes químicos pode ser creditada ao seu inestimável valor terapêutico, o qual resulta em efeitos fisiológicos e psicológicos específicos que possibilitam aos seus usuários terem uma vida relativamente normal (MORENO, 2011). Em relação à epilepsia, há estimativas, que 50 milhões de pessoas no mundo são epiléticas e somente 25 a 45% estão completamente livres de crises após o tratamento (FREITAS, 2011).

Nesse contexto, compostos monoterpênicos e sesquiterpênicos são encontrados nos óleos essenciais de várias plantas medicinais que exercem atividade farmacológica no Sistema Nervoso Central (SNC) (SIMÕES, 2002) e alguns deles demonstraram atividade anticonvulsivante em modelos farmacológicos em animais, como o linalol (ELISABETSKY *et al.*, 1995), limoneno (VIANA *et al.*, 2000), citronelol (DE SOUSA *et al.*, 2006),  $\alpha$ - $\beta$ -epóxi-carvona (DE SOUSA *et al.*, 2007a), biciclogermacreno (SILVA *et al.*, 2007),  $\alpha$ -terpineol (DE SOUSA *et al.*, 2007b), mentol (ZANG *et al.*, 2008), isopulegol (SILVA *et al.*, 2009) e o fitol (COSTA, 2012).

Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo realizar uma prospecção tecnológica da atividade anticonvulsivante de sesquiterpênicos com busca de patentes em bases de dados nacionais e internacionais.

## 2. Metodologia

A prospecção foi realizada durante os meses de março e abril de 2013, com base nos pedidos de patentes depositados no banco de dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial do Brasil (INPI), na *World Intellectual Property Organization* (WIPO), *European Patent Office* (EPO), na *United States Patent and Trademark Office* (USPTO).

No referido estudo foram utilizadas como palavras-chave os termos sesquiterpeno ou *sesquiterpene*, anticonvulsivante ou *anticonvulsant*, sesquiterpeno e anticonvulsivante e, *sesquiterpene AND anticonvulsant* sendo válidos os que apresentassem os termos descritos nos campos de pesquisa: título e resumo. Vale ressaltar que os termos em português e em inglês foram utilizados para bases nacionais e internacionais, respectivamente. Foram analisados todos os pedidos de patentes existentes até o presente momento.

## 3. Resultados e discussão

Inicialmente, foi realizada a análise do número de pedidos de patentes depositados por base de dados conforme as palavras-chave descritas anteriormente. Durante o desenvolvimento da pesquisa foi observado que com o termo anticonvulsivante ou *anticonvulsant* somente uma patente foi depositada na base do INPI, contudo quando analisado o mesmo termo nas bases WIPO, EPO e USPTO foram observados um número superior equivalente a 1349, 40 e 72, respectivamente. Com o termo sesquiterpeno ou *sesquiterpene* foi encontrado um número equivalente a 5, 456, 40 e 22, respectivamente.

Pela análise de dados, quando relacionado os termos sesquiterpeno e anticonvulsivante ou *sesquiterpene and anticonvulsant* foi verificado um número restrito de pedidos de patentes, na base

de dados do INPI, WIPO e EPO nas quais não foi encontrado nenhum pedido e somente 8 foram encontrados na base USPTO, conforme demonstrando na Figura 1.

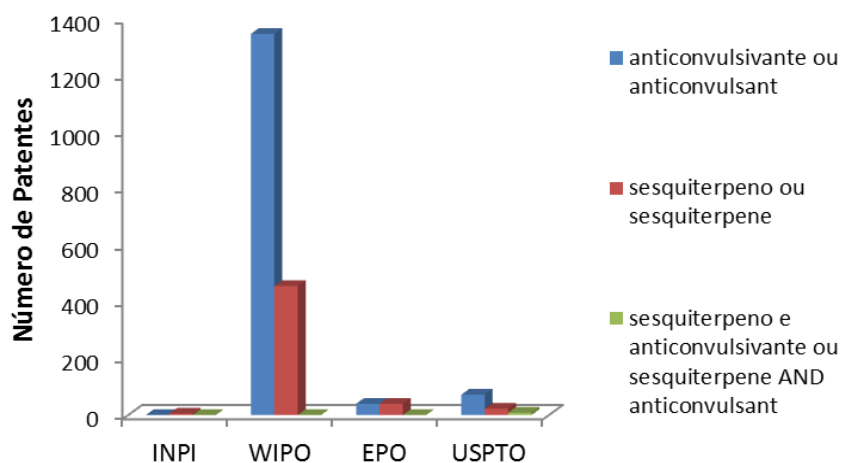


Figura 1 – Número de patentes depositadas nos bancos de dados INPI, WIPO, EPO e USPTO por palavras-chave.

Fonte: Autoria própria (2013)

Considerando que somente a base USPTO possui pedido de depósito de patente relacionando os dois termos estudados, o estudo foi direcionado no âmbito de investigar as informações relacionadas à distribuição de patentes por país, ano de depósito e por classificação internacional de patentes (CIP).

### 3.1 Patentes relacionando sesquiterpeno e anticonvulsante ou sesquiterpene AND anticonvulsant depositadas no USPTO

No sentido de verificar a evolução nos pedidos foi analisado o ano dos pedidos de depósitos. De acordo com a Figura 2, em 2006 foi o ano que apresentou maior número de patentes depositadas na base USPTO com 6 pedidos, correspondendo a 37,5% do total de documentos encontrados. Com base nos resultados foi observado que recentemente nenhum estudo envolvendo sesquiterpenos e anticonvulsante foi depositados nas bases de patentes, sendo a último pedido de patente realizado a 7 anos atrás. Acredita-se que a queda nos pedidos de depósitos foi ocasionada e esta diretamente relacionada com a crise financeira mundial que em 2009 apresentou uma queda de 3,6% nos registros de patentes em todo o mundo.

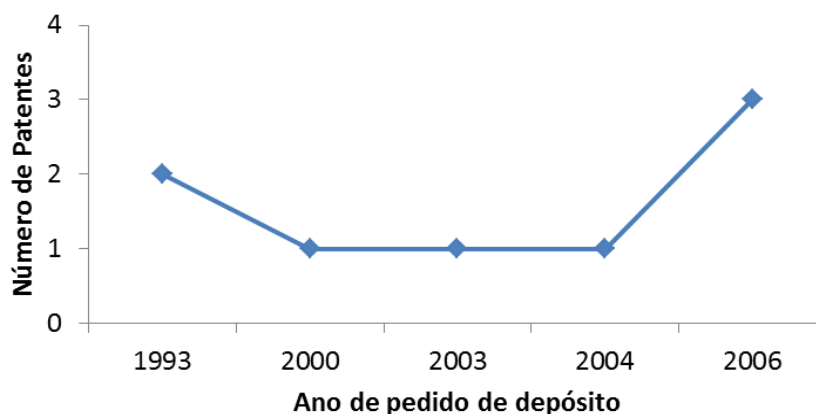


Figura 2 – Evolução anual de pedidos de depósitos de patentes na base *United States Patent and Trademark Office*.

Fonte: Autoria própria (2013)

Dentre os 8 depósitos encontrados, Estados Unidos e Escritório Europeu de Patentes são os detentores de patentes envolvendo os termos sesquiterpeno e anticonvulsivante ou sesquiterpene and anticonvulsant com 6 e 2 pedidos, respectivamente (**Figura 3**). Os resultados demonstram que existe uma preocupação maior com a proteção de pesquisas pelos Estados Unidos, uma vez que esse país destacando-se em relação aos demais países.

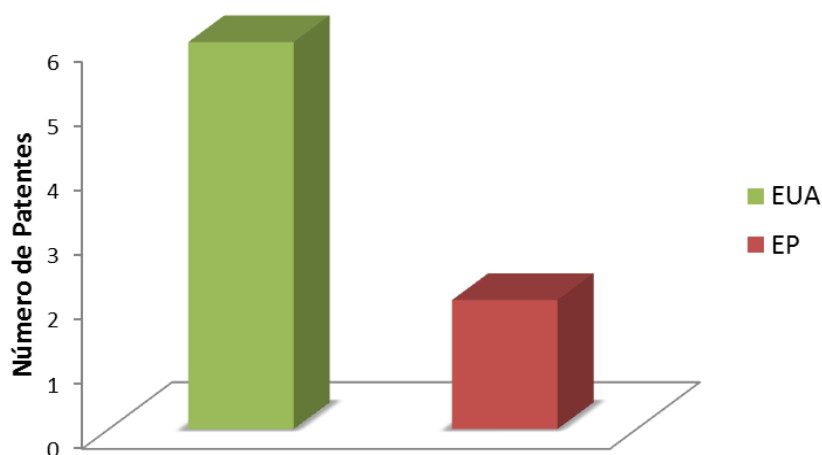


Figura 3 – Distribuição de patentes depositadas no *United States Patent and Trademark Office* por país.

Legenda: EUA (Estados Unidos da América); EP (Escritório Europeu de Patentes).

Fonte: Autoria própria (2013)

A classificação representa todo o conhecimento que possa ser considerado apropriado ao campo de patentes de invenção. Cabe aqui uma ressalva sobre a estrutura hierárquica da Classificação Internacional de Patentes (CIP), que esta dividida em 8 seções principais:

(A) Necessidades Humanas;

- (B) Operações de Processamento; Transporte;
- (C) Química e Metalurgia;
- (D) Têxteis e Papel;
- (E) Construções Fixas;
- (F) Engenharia Mecânica, Iluminação, Aquecimento, Armas, Explosão;
- (G) Física;
- (H) Eletricidade.

Todas as seções apresentam subdivisões, que são compostas de algarismos arábicos e de letras do alfabeto latino. O símbolo completo da classificação internacional para cada técnica específica é constituído por símbolos representando a Seção (A, B, C, E, F, G ou H), a Classe (número composto por dois algarismos), a Subclasse (1 letra maiúscula), o Grupo (representado por 3, 4 ou 5 números) e o Subgrupo (representado por 3, 4 ou 5 números) (OMPI, 2006; GULLO, L.M.G.; GUERRANTE, R. Di S., 2004).

Nesse sentido foram analisados os pedidos em conformidade com a CIP. Desta forma, foi observado que a seção A (Necessidade Humanas) é a que apresenta maior número, com 75% dos pedidos, seguida da seção C (Química, Metalúrgica) com 25% dos pedidos. Em relação à classe foi observado que 6 dos pedidos se enquadram em A61 (Ciências Médicas; Higiene) e somente 2 em C07 (Química Orgânica).

Dentro os 8 documentos encontrados, 6 estão classificados na subclasse A61K, que abrange aplicações para fins médicos, odontológicos e higiênicos, 1 está classificado na subclasse C07D, que relaciona a aplicações envolvendo compostos acíclicos e carbocíclicos e por fim, 1 na subclasse C07C, envolvendo heterocíclicos, conforme a Figura 4.

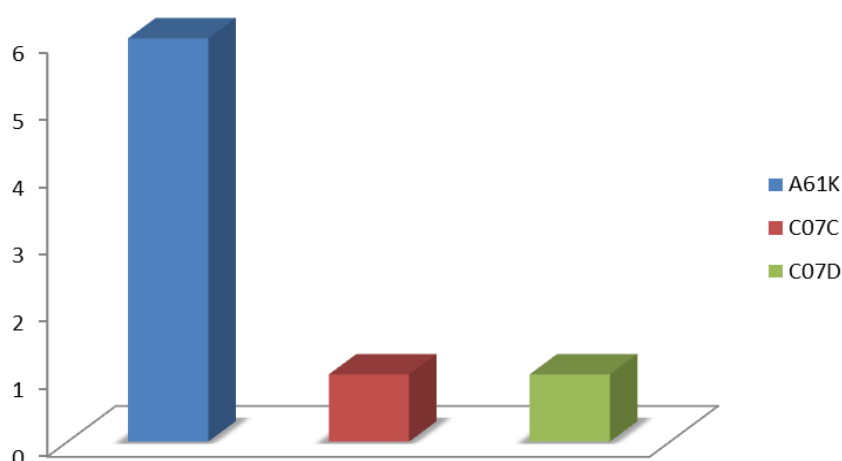


Figura 4 – Distribuição de patentes depositadas no *United States Patent and Trademark Office*.

Fonte: Autoria própria (2013)

#### 4. Conclusão

Levando em considerações os resultados encontrados, foi possível observar que até o presente momento existe um número bastante reduzido de patentes que correlacionam sesquiterpenos e atividade anticonvulsivante, sendo que a pesquisa mais recente envolvendo esses termos é datada de 2006. Vale destacar que o Brasil não possui nenhum pedido de depósito referente a esses termos, isso reflete a ausência de investimento nacional em pesquisas, inovação e desenvolvimento de tecnologias e, a grande burocracia envolvida no processo de proteção de pesquisa. De modo geral o número de pedido de depósito de patentes com os termos estudados ainda é insatisfatória tendo em vista que o Brasil é considerado o país com maior diversidade genética vegetal do planeta.

#### Referências

ALMEIDA, A.A.C.; COSTA, J.P.; CARVALHO, R.B.F.; SOUSA, D.P.; FREITAS, R.M. Evaluation of acute toxicity of a natural compound (+)-limonene epoxide and its anxiolytic-like action. **Brain Research**, v. 1448, p. 56-62, 2012.

AFFONSO, R. S.; RENNÓ, M. N.; SLANA, G. B. C. A.; FRANÇA, T. C. C. Chemical and Biological Aspects of the Essential Oil of Indian Cloves. **Revista Virtual de Química**, v. 4, n. 2, p. 146-161, 2012.

CAMPELO, L.M.L.; SÁ, C.G.; ALMEIDA, A.A.C.; COSTA, J.P.; MARQUES, T.H.C.; FEITOSA, C.M.; SALDANHA, G.B.; FREITAS, R.M. Sedative, anxiolytic and antidepressant activities of *Citrus limon* (Burn) essential oil in mice. **Die Pharmazie**, v. 66, p. 1-5, 2011.

CANSIAN, R.L.; MOSSI, A.J.; OLIVEIRA, D.; Toniazzi, G.; TREICHEL, H; PAROUL, N.; ASTOLFI, V.; SERAFINI, L. A. Atividade antimicrobiana e antioxidante do óleo essencial de Ho-Sho (*Cinnamomum camphora* Ness e Eberm var *Linaloolifera fujita*). **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 30, p. 378-384, 2010.

CHORILLI, M.; MICHELIN, D.C.; SALGADO, H.R.N. Animais de laboratório: o camundongo. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 28, n. 1, p. 11-23, 2007.

COSTA, D.A.; OLIVEIRA, G.A.L.; LIMA, T.C.; SANTOS, P.S.; SOUSA, D.P.; FREITAS, R.M. Anticonvulsant and antioxidant effects of cyano-carvone and its action on acetylcholinesterase activity in mice hippocampus. **Cellular and Molecular Neurobiology**, v. 32, p. 633-640, 2012.

COSTA, J.C. **Estudo dos efeitos neurofarmacológicos e toxicológicos do fitol visando o planejamento de novos psicofármacos**. 2012. 149f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí.

COSTA, J.G.M.; RODRIGUES, F.F.G.; ANGÉLICO, E.C.; SILVA, M.R.; MOTA, M.L.; SANTOS, N.K.A.; CARDOSO, A.L.H.; LEMOS, T.L.G. Estudo químico-biológico dos óleos

essenciais de *Hyptis martiusii*, *Lippia sidoides* e *Syzigium aromaticum* frente às larvas do *Aedes aegypti*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 15, p. 304-309, 2005.

DE SOUSA, D.P.; GONÇALVES, J.C.; QUINTANS-JÚNIOR, L.; CRUZ, J.S.; ARAÚJO, D.A.; DE ALMEIDA, R.N. Study of anticonvulsant effect of citronellol, a monoterpene alcohol, in rodents. **Neuroscience Letters**, V.401, n.3, p. 231-235, 2006.

DE SOUSA, D.P.; NÓBREGA, F.F.F.; ALMEIDA, R.N.; CLAUDINO, F.S.; MATTEI, R.; LEITE, J.R. Pharmacological effects of the monoterpene  $\alpha$ - $\beta$ -epoxy-carvone in mice. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, n. 2, p. 170-175, 2007a.

DE SOUSA, D. P.; QUINTANS, J.L.; ALMEIDA, R.N. Evaluation of the anticonvulsant activity of alfa-terpineol. **Pharmaceutical Biology**, v.45, p. 69 -70, 2007b.

ELISABETSKY, E.; COELHO DE SOUZA, G.P.; SANTOS, M.A.C; SIQUEIRA I.R.; AMADOR T. A. Sedative properties of linalool. **Fitoterapia**, v. 66, p. 407-414, 1995.

FERREIRA, P.B.; SANTOS, I.M.S.; FREITAS, R.M. Pharmacological aspects, anticonvulsant and neuroprotective effects of the buspirone. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 33, p. 171-179, 2012.

FREITAS, R.M. Neurotransmitter Systems Involved in Epilepsy Model: A Literature Review. **Revista de Neurociências**, v. 19, p. 128-138, 2011.

GORENSTEIN, C; SCAVONE C. Avanços em psicofarmacologia - mecanismos de ação de psicofármacos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 21, n. 1, 1999.

MARQUES, T.H.C.; SANTOS, P.S.; MELO, C.H.S.; CARVALHO, R.B.F.; LIMA, L.S.; DAVID, J.M.; DAVID, J.P.L.; FREITAS, R.M. Atividade anticolinesterásica e perfil químico de uma fração cromatográfica ativa do extrato etanólico das flores *Bellis perennis* L. (Asteraceae), **Química Nova**, v. 36, n. 4, p. 549-553, 2013.

MORENO, L.C.G.A.I. **Delineamento e caracterização de lipossomas contendo nimodipina para uso direcionado a doenças neurodegenerativas**. 2011. 115f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA PROPRIEDADE INTELECTUAL (OMPI). Guia Classificação Internacional de Patentes. 8ª ed., v.5, 2006. Disponível em: <<http://www.http://ipc.inpi.gov.br/IPCpubPrep/Full-BR/guide/br/guide.pdf>>. Acesso em: 17 abr. 2013.

SANTOS, P.S.; FEITOSA, C.M.; SALDANHA, G.B.; TOMÉ, A.R.; FENG, D.; FREITAS, R.M. Lipoic acid inhibits caspase-dependent and -independent cell death pathways and is neuroprotective against hippocampal damage after pilocarpine-induced seizures. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 97, p. 531-536, 2011.

SILVA, L.; ONIKI,G.H.; AGRIPINO, D.G.; MORENO, P.; YOUNG, M. C. M.; MAYWORM, M. A. S.; LADEIRA, A. M. . Biciclogermacrene, resveratrol e atividade antifúngica em extratos de folhas de *Cissus verticillata* (L.) Nicolson & Jarvis (Vitaceae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, p. 363-369, 2007.



SILVA, M.I.; MOURA, B.A.; NETO, M.R.; TOMÉ, A.R.; ROCHA, N.F.; DE CARVALHO, A.M.; MACÊDO, D.S.; VASCONCELOS, S.M.; DE SOUSA, D.P.; VIANA, G.S.; DE SOUSA, F.C.; Gastroprotective activity of isopulegol on experimentally induced gastric lesions in mice: investigation of possible mechanisms of action. **Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.** v. 380, n.3, p.233-245, 2009.

SIMÕES, C.M.O.; SPITZER, V. **Óleos Voláteis.** In: SIMÕES, C.M.O.; SHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ L. A.; PETROVICK, P. R.; Farmacognosia: da planta ao medicamento. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da UFRGS/Editora da UFSC, 2003, 387-415.

SOUSA, O.V.; SOARES JÚNIOR, D.T.; DEL-VECHIO, G.; MATTOSINHOS, R.G.; GATTASS, C.R.; KAPLAN, M.A.C. Atividades antinociceptiva e antiinflamatória do óleo essencial de cascas de *Duguetia lanceolata* St. Hil., Annonaceae. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 14, p. 11-14, 2004.

VALERIANO, C.; PICCOLI, R.H.; CARDOSO, M.G.; ALVES, E. Atividade antimicrobiana de óleos essenciais em bactérias patogênicas de origem alimentar. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, vol.14, n.1, p.57-67, 2012.

ZHANG, X-B.; JIANG, P.; GONG, N.; HU, X-L; FEI, D. XIONG, Z-Q; XU, L.; XU, T-L. Atype GABA receptor as a central target of TRPM8 agonist menthol. **Plos One**, n.3, v.10, p.1-11, 2008.