

PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA DE ALCALOIDES USADOS NO TRATAMENTO DA DOR

TECHNOLOGICAL PROSPECTION OF ALKALOIDS USED IN THE TREATMENT OF PAIN

Juliane Cabral Silva¹; Raimundo Gonçalves de Oliveira Junior²; Fernanda Pires Rodrigues de Almeida Ribeiro³; Maria Rita de Moraes Chaves Santos⁴; Lucindo José Quintans Júnior⁵; Jackson Roberto Guedes da Silva Almeida⁶.

¹ Universidade Federal de Sergipe (UFS), São Cristóvão-SE, Brasil
larbacjuliane@gmail.com

² Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF), Petrolina-PE, Brasil
oliveira.farma.junior@gmail.com

³ Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF), Petrolina-PE, Brasil
nandapiresribeiro@gmail.com

⁴ Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina-PI, Brasil
mrita@ufpi.edu.br

⁵ Universidade Federal de Sergipe (UFS), São Cristóvão-SE, Brasil
lucindo@pq.cnpq.br

⁶ Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF), Petrolina-PE, Brasil
jackson.guedes@univasf.edu.br

Resumo

A dor é uma experiência sensorial e emocional desagradável relacionada à lesão tecidual real ou potencial, sendo um problema de saúde pública mundial que causa um grande impacto econômico. O alívio ou cessar da dor é obtido pelo uso de analgésicos, porém, estes fármacos não estão dissociados de efeitos adversos importantes, justificando a busca por novas moléculas, dentre elas os alcaloides. O objetivo deste estudo foi realizar uma prospecção tecnológica de alcaloides usados no tratamento da dor, analisando a participação do país nos depósitos de pedidos de patentes em bancos de inovação e tecnologia nacionais e internacionais nos últimos anos e correlacionando à produção científica através dos artigos indexados. 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; bem como nas bases de dados ScienceDirect, SCOPUS e Scielo. A classificação internacional mais abundante nessa prospecção foi A61K e o maior número de patentes foi depositado nos últimos 10 anos. Houve uma redução de pedidos de patentes no ano de 2013, ao tempo em que neste ano 139 artigos foram indexados na base SCOPUS. Dentre os maiores depositários estão China e Estados Unidos. O Brasil não aparece como depositário, apesar de ser o oitavo país com maior número de artigos na base SCOPUS.

Palavras-chave: alcaloides; dor; analgésico; patentes.

Abstract

Pain is an unpleasant sensory and emotional experience related to actual or potential tissue damage, it is being a worldwide public health problem that causes a large economic impact. The relief or cessation of pain is obtained by the use of analgesics, but these drugs are not dissociated important adverse effects, it is explaining the search for new molecules, among them the alkaloids. The aim of this paper was to perform a technological forecasting about alkaloids used to treat pain, analyzing the country's participation in the filings of patents in innovation and national banks and international technology in recent years and correlating scientific production through the papers indexed. For this, the prospect was held at the European Bank for Patents, on the bank of the World Intellectual Property Organization, the Bank of America Patent and Trademark Office and in the database of the National Institute of Industrial Property of Brazil; as well as the databases ScienceDirect, SCOPUS and SCIELO. The international classification in this forecasting survey that was most abundant was A61K and the largest number of patents was filed in the last 10 years. There was a reduction of patent applications in 2013, the time that this year 139 articles were indexed in the SCOPUS database. Amongst the major depositories are China and the United States. Brazil does not appear as depository, despite being the eighth largest number of articles in the SCOPUS.

Key-words: alkaloids; pain; analgesic; patents.

1. Introdução

A dor, segundo a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), conceitua-se como uma experiência sensorial e emocional desagradável, relacionada à lesão tecidual real ou potencial (JULIUS; BASBAUM, 2001). Na maioria das vezes esse tipo de reação configura-se como uma função protetora, representando, em muitos casos, o único sintoma para o diagnóstico de várias doenças (OLIVEIRA et al., 2009). Porém, quando persistente, provoca reações emocionais negativas, tornando-se debilitante e causadora de sofrimento (GRIFFIS et al., 2006). Além disso, a dor é um problema de saúde pública mundial que causa um grande impacto econômico, com o qual cerca de 100 bilhões de dólares americanos são gastos anualmente (RAJAGOPALAN et al., 2014).

O alívio ou cessar da dor tem sido uma preocupação constante, sendo obtido pelo uso de analgésicos. Estes fármacos altamente eficazes possuem ação central e/ou periférica, porém não estão dissociados de efeitos adversos importantes, tais como dependência, constipação intestinal, lesões do trato gastrointestinal e renal. Assim, tem-se a necessidade de buscar medidas alternativas para o desenvolvimento de medicamentos no tratamento dos distúrbios da dor, no qual os produtos naturais constituem uma grande promessa (McCURDY; SCULLY, 2005).

O uso de produtos naturais no combate a diversas enfermidades é prática antiga, devido aos seus metabólitos secundários. Atualmente um total de 19 medicamentos à base de produtos naturais foram aprovados para comercialização em todo o mundo entre o ano de 2005 a 2010 (MISHRA;

TIWARI, 2011). O reino vegetal é o que tem contribuído de forma mais significativa para o fornecimento destes metabólitos secundários (PINTO et al., 2002).

Metabólitos secundários de plantas possuem uma constituição complexa, sendo biossintetizados como mecanismo de defesa, atuando em alvos moleculares específicos de seus predadores, ou para modular seus próprios metabolismos (FERREIRA; PINTO, 2010). A biossíntese de metabólitos secundários é um processo complexo e está sujeita à influência de diferentes variáveis. De fato, os metabólitos secundários representam uma interface química entre as plantas e o ambiente circundante, portanto, fatores bióticos e abióticos podem interferir com a qualidade e a quantidade de produtos secundários resultantes do metabolismo de uma planta em determinado momento (GOBBO-NETO; LOPES, 2007).

Os metabólitos secundários de plantas são usualmente classificados de acordo com a sua rota biossintética. Três famílias de moléculas principais são geralmente consideradas: os compostos fenólicos, compostos terpênicos e esteroides, e os alcaloides. Os alcaloides podem ser definidos como bases orgânicas nitrogenadas com origem a partir de um aminoácido, e farmacologicamente ativos (FUMAGALI et al., 2008).

O uso de substâncias contendo alcaloides na sua composição para o tratamento da dor é reportado desde a antiguidade. Dentre as substâncias mais conhecidas estão o ópio, a morfina, a codeína, entre outras, puras ou em associações (HUANG; KUTCHAN, 2000). Existem patentes com alcaloides isolados, como a lobelina usada para dor vulvar (FELPIN; LEBRETON, 2004).

Nesse contexto, o objetivo principal desse trabalho foi realizar uma prospecção tecnológica de alcaloides usados no tratamento da dor, analisando a participação do país nos depósitos de pedidos de patentes em bancos de inovação e tecnologia nacionais e internacionais nos últimos anos e correlacionando à produção científica através dos artigos indexados.

2. Metodologia

A prospecção foi realizada com base nos pedidos de patentes depositados no banco de dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) do Brasil, no European Patent Office (EPO), no United States Patent and Trademark Office (USPTO) e na World Intellectual Property Organization (WIPO). Para o levantamento de artigos, foram utilizadas as bases de dados ScienceDirect, SCOPUS e Scielo.

A pesquisa foi realizada em junho de 2014 e as palavras-chave utilizadas foram: alcaloide (alkaloid), antinociceptiva (antinociceptive), analgésica (analgesic), dor (pain), alcaloide e antinociceptiva (alkaloid and antinociceptive), alcaloide e analgésica (alkaloid and analgesic) e alcaloide e dor (alkaloid and pain), nos campos de pesquisa “título” e/ou “resumo”.

3. Resultados e discussão

Como um meio sistemático de mapear desenvolvimentos científicos e tecnológicos, a prospecção tecnológica foi utilizada verificando as tendências de crescimento em uma determinada área de conhecimento ou produto de interesse, os quais podem influenciar de forma considerável uma indústria, a economia ou a sociedade como um todo (OLIVEIRA-JUNIOR; ALMEIDA, 2012).

Inicialmente foi realizada a busca nas bases de patentes com as palavras-chave isoladas, obtendo-se um número significativo de documentos envolvendo o uso de alcaloides, e outros produtos voltados para o tratamento da dor. Contudo, quando associados os termos alcaloide e dor, não foram encontradas patentes na base do INPI, enquanto nas bases EPO, USPTO e WIPO foram encontradas 54, 2 e 59 patentes, respectivamente (Tabela 1).

Tabela 1. Distribuição de patentes de acordo com as bases e termos utilizados.

Palavra-chave	INPI	EPO	USPTO	WIPO
Alkaloid	26	4.009	283	2.866
Antinociceptive	8	64	23	117
Analgesic	138	16.962	2.447	11.468
Pain	1.131	68.775	6.080	53.705
Alkaloid and antinociceptive	0	1	0	1
Alkaloid and analgesic	0	64	3	34
Alkaloid and pain	0	54	2	59

Fonte: Autoria própria (2014).

Quanto à busca de artigos também foram encontradas muitas publicações envolvendo o uso de alcaloides, bem como de outros produtos voltados para o tratamento da dor. Quando associados os termos alcaloide e dor o número de publicações encontradas foi reduzido, embora se observe maior número de publicações do que depósito de patente, mostrando a falha na conversão do conhecimento científico em novos produtos tecnológicos. Na base científica ScienceDirect foram encontrados 125 artigos, na SCOPUS 1.929, enquanto na base Scielo não foram encontrados artigos com uso de alcaloides no tratamento da dor (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição de artigos de acordo com as bases e termos utilizados.

Palavra-chave	ScienceDirect	SCOPUS	Scielo
Alkaloid	14.570	87.659	171
Analgesic	16.743	159.572	840
Antinociceptive	4.646	11.252	146
Pain	121.258	770.521	8.536
Alkaloid and analgesic	153	2.012	1
Alkaloid and antinociceptive	70	321	0
Alkaloid and pain	125	1.919	0

Fonte: Aatoria própria (2014).

Considerando que as bases do EPO e WIPO possuíam um número maior de patentes depositadas envolvendo o termo alkaloid and pain, essas bases foram exploradas fornecendo informações a respeito da distribuição de patentes por país, ano de depósito e por Classificação Internacional de Patente (CIP). O mesmo critério foi utilizado para explorar os artigos na base SCOPUS.

No EPO foi verificada a evolução anual de depósitos de patentes. Observou-se que o número de patentes varia em decorrência do tempo, sendo que em 2002, 2010 e 2012, atingiu o número máximo de documentos registrados, com 5 patentes depositadas em cada ano, contrastando com o baixo número de pedido de patentes em 1989, 1995, 1999, 2000, 2003, 2007 e 2014, com apenas 1 depósito em cada ano. Nos últimos 10 anos, foram depositados 30 pedidos de patentes, correspondendo a 57,69% do número total de documentos encontrados. Esses resultados comprovam a busca na natureza por novas estratégias para o tratamento da dor que não promovam efeitos colaterais potenciais.

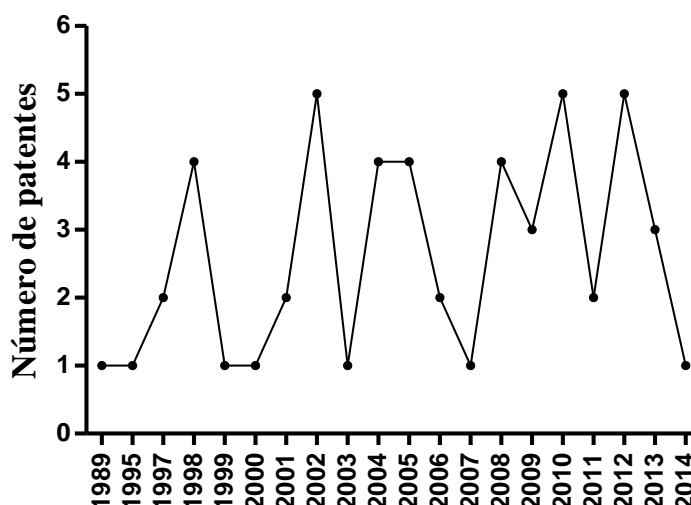


Figura 1 – Evolução anual de depósitos de patente na base europeia.

Fonte: Aatoria própria (2014)

Dentre os países depositários na base europeia verifica-se que a China é a maior detentora de patentes, possuindo 34 patentes, seguida dos Estados Unidos com 3 patentes (Figura 2). Embora o Japão tenha sido o primeiro país a depositar uma patente deste gênero, o país possui apenas 2 patentes, e o Brasil, apesar de ser detentor de grande diversidade biológica, com inúmeras espécies vegetais com potencial medicinal, não aparece como depositário de patentes nessa base de dados.

O fato de a China ser detentora de 67,31% de patentes envolvendo alcaloides no tratamento da dor está associado à sua intrínseca relação com os produtos naturais, visto que os princípios da medicina oriental estão pautados na utilização de ervas, bem como no alto investimento em pesquisa, crescente desde a década de 90, sendo este país o que mais registrou patentes em 2012, demonstrando o grau de inovação desta economia (SOUZA; OLIVEIRA; SALES, 2013).

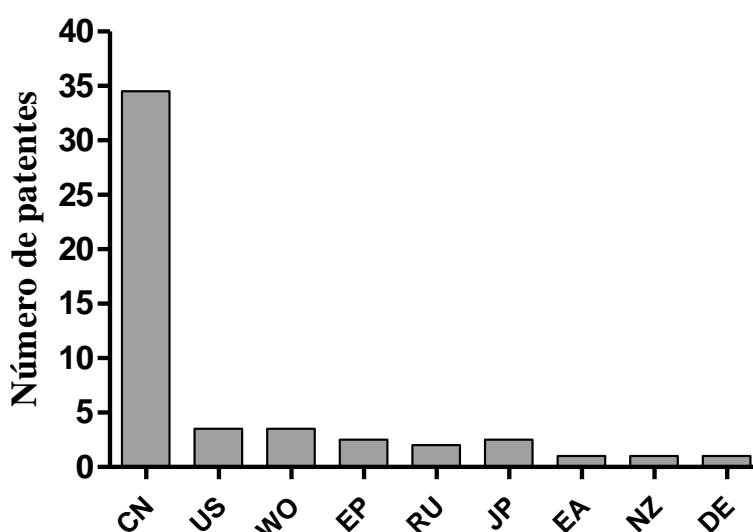


Figura 2 – Distribuição de patentes depositadas na base europeia por país, sendo CN (China), US (Estados Unidos), WO (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE PROPRIEDADE INTELECTUAL), EP (ORGANIZAÇÃO EUROPEIA DE PATENTES), RU (Russia), JP (Japão), EA (Emirados Árabes Unidos), NZ (Nova Zelândia), DE (Alemanha).

Fonte: Autoria própria (2014)

Os documentos também foram analisados conforme a Classificação Internacional de Patentes (CIP) que constitui um formato importante para melhorar buscas nessas bases (SERAFINI et al., 2012). Esta codificação foi criada para a recuperação da informação de patentes em 1971, prevendo um sistema hierárquico de símbolos independentes do idioma de acordo com as diferentes áreas de tecnologia, dividindo-se em 8 seções com aproximadamente 70.000 subdivisões (WIPO, 2014).

As 54 patentes encontradas estão classificadas em 320 CIPs, o que pode ser explicado pelo fato de que cada documento de patente pode ter uma ou mais subclasses para caracterizá-lo (OLIVEIRA-JUNIOR; ALMEIDA, 2012). A seção A (necessidades humanas) apresentou o maior

número de patentes depositadas (89%), enquanto 11% encontram-se na seção C (química, metalurgia) (Figura 3).

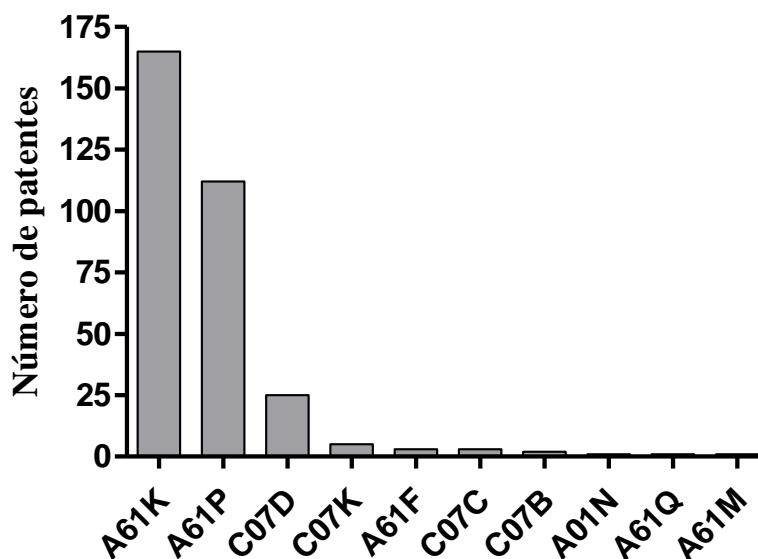


Figura 3 – Distribuição por CIP dos depósitos de pedidos de patentes encontrados na base europeia.
Fonte: Autoria própria (2014).

Os depósitos encontrados estão alocados em sua maioria nas subclasses A61K (51,56%), que trata de preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas, seguida de A61P (35%), que trata da atividade terapêutica de compostos químicos ou preparações medicinais. Contudo, embora em um número menos expressivo, A61F (filtros implantáveis nos vasos sanguíneos; próteses; dispositivos que promovem desobstrução ou previnem colapso de estruturas tubulares do corpo), A61Q (uso específico de cosméticos ou preparações similares para higiene pessoal); A61M (dispositivos para introduzir matérias no corpo ou depositá-las sobre o mesmo), A01N (conservação de corpos de seres humanos ou animais ou plantas ou partes dos mesmos); C07P (compostos heterocíclicos); C07K (peptídeos); C07C (compostos acíclicos ou carbocíclicos); C07B (métodos gerais de química orgânica; aparelhos para os mesmos).

Em relação à evolução anual do número de depósitos de patentes na base WIPO, observa-se que 2005 foi o ano que atingiu o número máximo de documentos registrados, com 8 patentes depositadas, seguido do ano de 2007 com 7 depósitos, diferente da EPO que neste ano teve apenas 1 depósito de patente. O primeiro depósito de patente nesta base foi em 1997, enquanto na EPO foi em 1989. Semelhante ao encontrado na base europeia, nos últimos 10 anos foram depositados 32 patentes na base WIPO, correspondendo a 54,24% do número total de documentos encontrados (Figura 4).

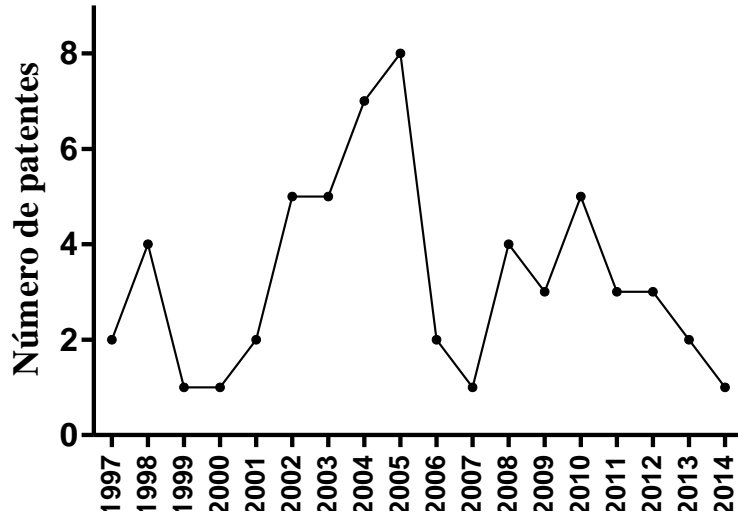


Figura 4 – Evolução anual de depósitos de patente na base WIPO.
 Fonte: Autoria própria (2014).

Contraditoriamente, em ambas as bases houve uma redução no número de pedidos de patentes no ano de 2013, ao tempo em que neste ano 139 artigos foram indexados na base SCOPUS, demonstrando que existem pesquisas sobre alcaloides no tratamento da dor, porém estas não estão sendo revertidas em produtos tecnológicos patenteáveis (Figura 5).

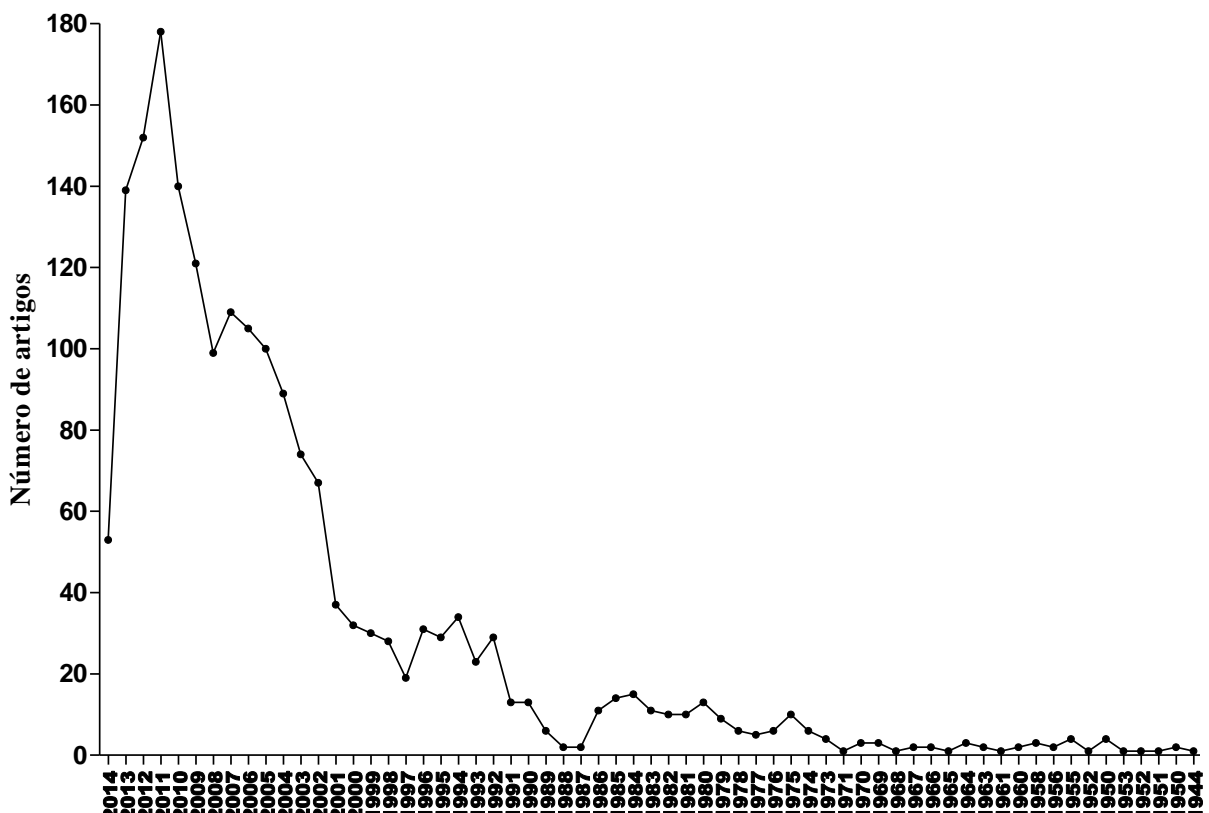


Figura 5 – Evolução anual de artigos na base SCOPUS.
 Fonte: Autoria própria (2014).

Semelhante às informações encontradas na EPO, a China é a maior detentora de patentes, possuindo 36 patentes, seguida dos Estados Unidos com 7 patentes, enquanto o Brasil não aparece como depositário nessa base (Figura 6).

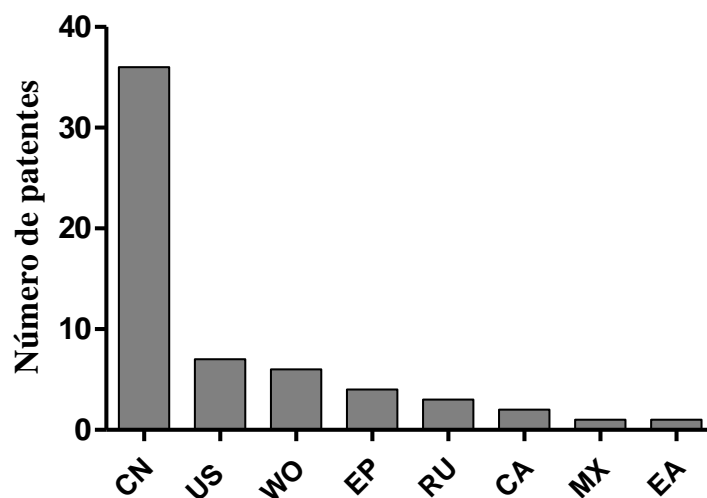


Figura 6 – Distribuição de patentes depositadas na WIPO por país, sendo CN (China), US (Estados Unidos), WO (Organização mundial de propriedade intelectual), EP (Organização europeia de patentes), RU (Russia), CA (Canadá), MX (México).

Fonte: Autoria própria (2014).

A ausência do Brasil como depositário de patentes é contraditória tanto por sua diversidade biológica, quanto pelo número de publicações com este tema. O Brasil encontra-se entre os 10 países que mais publicam sobre alcaloides no tratamento da dor, com 59 artigos indexados na base SCOPUS (Figura 7). Esta situação demonstra a baixa competitividade tecnológica e a reduzida capacidade do Brasil em transformar ciência em tecnologia e em riqueza.

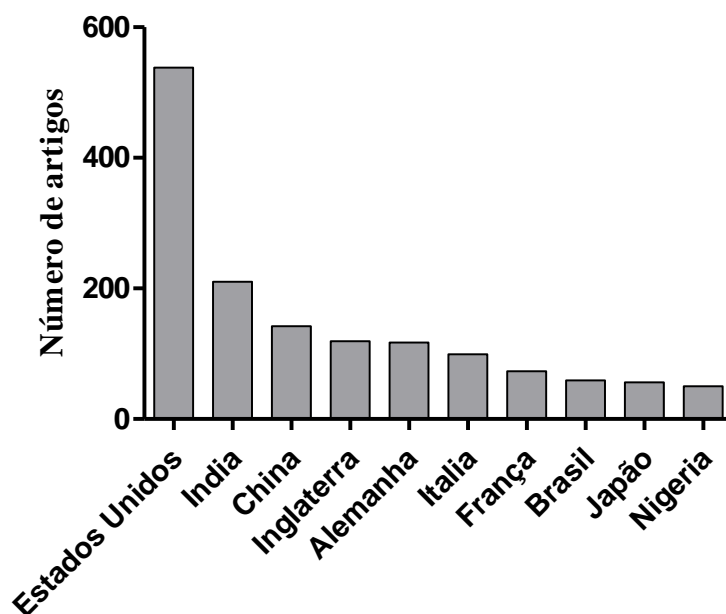


Figura 7 – Distribuição de artigos indexados na base SCOPUS por país.
 Fonte: Autoria própria (2014).

Os depósitos encontrados na WIPO, semelhantes ao encontrado na EPO, estão alocados em sua maioria nas subclasses A61K (47%), que trata de preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas, seguida pela A61P (34,19%) que trata da atividade terapêutica de compostos químicos ou preparações medicinais. Além disso, embora em um número menos expressivo, existem patentes inseridas nas subclasses C07K (peptídeos); C07D (compostos acíclicos ou carbocíclicos); A61F (filtros implantáveis nos vasos sanguíneos, próteses, dispositivos que promovem desobstrução ou previnem colapso de estruturas tubulares do corpo); A61Q (uso específico de cosméticos ou preparações similares para higiene pessoal); A23L (alimentos, produtos alimentícios ou bebidas não alcoólicas) e A01N (conservação de corpos de seres humanos ou animais ou plantas ou partes dos mesmos) (Figura 8).

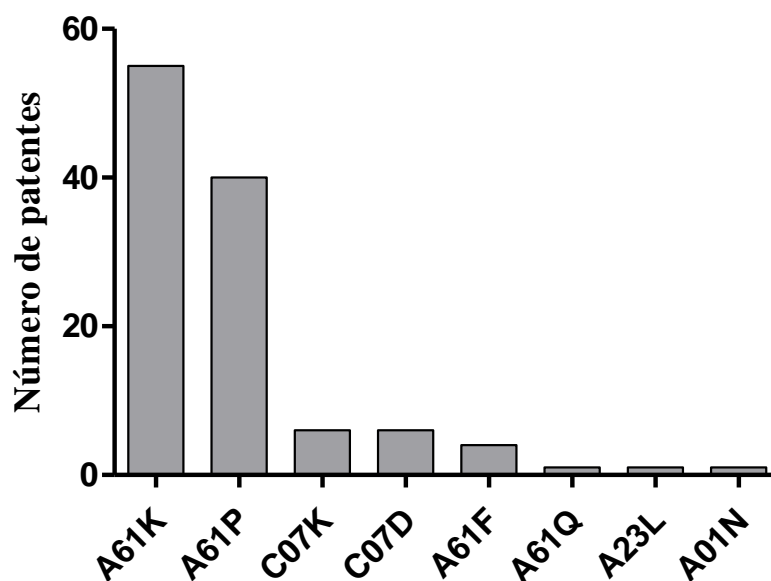


Figura 8 – Distribuição por CIP dos depósitos de pedidos de patentes encontrados na base WIPO.
 Fonte: Autoria própria (2014).

4. Conclusões

Levando em consideração as bases que foram consultadas, foi possível observar que os depósitos de patentes e publicações de artigos envolvendo alcaloides no tratamento da dor reduziram nos últimos dois anos. Embora seja identificada essa redução, no geral observa-se um grande número de depósitos de patentes e artigos indexados, demonstrando a importância na busca de novas substâncias eficazes no tratamento da dor. A China lidera o ranking de patentes por países, seguida dos Estados Unidos, no qual a maioria trata-se de preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas. O Brasil não aparece como depositário, apesar de ser o oitavo país com maior número de artigos indexados na base SCOPUS, demonstrando o seu crescimento no âmbito da pesquisa e o déficit na geração de novas tecnologias passíveis de patenteamento e desenvolvimento de produto terapêutico.

Referências

- FELPIN, F. X; LEBRETON, J. History, chemistry and biology of alkaloids from *Lobelia inflata*. **Tetrahedron**, v. 60, p. 10127-10153, 2004.
- FERREIRA, V. F.; PINTO, A. C. A fitoterapia no mundo atual. **Química Nova**, v. 33, n. 9, p. 1829, 2010.
- FUMAGALI, E.; GONÇALVES, R. A. C.; MACHADO, M. F. P. S.; VIDOTI, G. J.; OLIVEIRA, A. J. B. Produção de metabólitos secundários em cultura de células e tecidos de plantas: O exemplo

- dos gêneros *Tabernaemontana* e *Aspidosperma*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 4, p. 627-641, 2008.
- GOBBO-NETO, L.; LOPES, N. P. Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. **Química Nova**, v. 30, n. 2, p. 374-381, 2007.
- GRIFFIS, C. A.; COMPTON, P.; DOERING, L. The effect of pain on leucocyte cellular adhesion molecules. **Biological Research for Nursing**, v. 7, p. 297 - 312, 2006.
- HUANG, F. C.; KUTCHAN, T. M. Distribution of morphinan and Benzo[c]phenanthridine alkaloid gene transcript accumulation in *Papaver somniferum*. **Phytochemistry**, v. 53, n.5, p. 555-564, 2000.
- JULIUS, D.; BASBAUM, A.I. Molecular mechanisms of nociception. **Nature**, v. 413, n. 6852, p. 203 - 210, 2001.
- McCURDY, C. R.; SCULLY, S. S. Analgesic substances derived from natural products (natureceuticals). **Life Sciences**, v. 78, p. 476-484, 2005.
- MISHRA, B. B.; TIWARI, V. K. Natural products: An evolving role in future drug discovery. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 10, p. 4769 – 4807, 2011.
- OLIVEIRA-JUNIOR, R. G.; ALMEIDA, J. R. G. S. Prospecção tecnológica de fotoprotetores derivados de produtos naturais. **Revista GEINTEC**, vol. 3, n. 1, p. 32-40, 2012.
- OLIVEIRA, R. R. B.; GÓIS, R. M. O.; SIQUEIRA, J. S.; ALMEIDA, J. R. G. S.; LIMA, J. T.; NUNES, X. P.; OLIVEIRA, V. R.; SIQUEIRA, J. S.; QUINTANS-JUNIOR, L. J. Antinociceptive effect of the ethanolic extract of *Amburana cearensis* (Allemão) A.C.Sm., Fabaceae, in rodents. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 19, n. 3, p.672-676, 2009.
- PINTO, S. B.; MENEZES, L. R. A.; SALVADOR, M. J.; CARVALHO, J. E.; COSTA, E. V. Composição química e atividade citotóxica do óleo essencial das folhas de *Annona vepretorum* (Annonaceae). **Anais do 52º Congresso Brasileiro de Química**, 2012.
- RAJAGOPALANA, P.; TRACEY, H.; CHENC, Z.; BANDYOPADHYAYAA, A.; VEERARAGHAVAND, S.; RAJAGOPALANA, D. R.; SALVEMINI, D.; McPHEE, I.; VISWANADHA, S.; RAJAGOPALANA, R. DDD028: A potent potential non-opioid, non-cannabinoid analgesic for neuropathic and inflammatory pain. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 24, n. 14, p. 3088–3091, 2014.
- SERAFINI, M. R.; QUINTANS, J. S. S.; ANTONIOLLI, A. R.; SANTOS, M. R. V.; QUINTANS-JUNIOR, L. J. Mapeamento de tecnologias patenteáveis com o uso da hecogenina. **Revista GEINTEC**, v. 2, n. 5, p. 427-435, 2012.
- SOUZA, T. A.; OLIVEIRA, D. D.; SALES, E. M. Prospecção tecnológica: moléculas bioativas derivadas de produtos naturais. **Revista GEINTEC**, vol. 3, n. 5, p.148-154, 2013.
- WIPO INTERNATIONAL PATENT CLASSIFICATION (Version 2014). **WIPO**. Disponível em: www.wipo.int/classifications/ipc/. Acesso em: 15/Jun/2014.

Recebido: 01/08/2014

Aprovado: 27/07/2015