

APLICAÇÃO DE TERPENOS COMO AGENTES ANALGÉSICOS: UMA PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA

Marlange Almeida Oliveira – marlange_almeida@hotmail.com

Departamento de Farmácia – Universidade Federal de Sergipe

Alysson André Oliveira Barreto – alysson_aob@hotmail.com

Programa de Especialização em Gestão e Negócios – Universidade Tiradentes

Lucindo José Quintans Júnior – lucindo_jr@yahoo.com.br

Departamento de Fisiologia – Universidade Federal de Sergipe

Adriana Gibara Guimarães – adrianagibara@hotmail.com

Departamento de Educação em Saúde – Universidade Federal de Sergipe

Resumo: A dor, classificada como 5º sinal vital, é o principal motivo da procura de assistência à saúde e do consumo de medicamentos, além de impactar diretamente na qualidade de vida e nas atividades laborais do portador. Por estas razões, a busca por moléculas eficazes para o controle de condições algicas e baixos efeitos colaterais tem crescido ao longo dos anos. As plantas e seus compostos derivados sempre forneceram alternativas para o controle da dor e, posteriormente, para o desenvolvimento de fármacos analgésicos. Neste contexto estão inseridos os terpenos, os quais são dotados de diversas atividades farmacológicas, inclusive propriedades analgésicas. Desta forma, o objetivo desse estudo foi realizar um rastreamento dos depósitos de patentes sobre o efeito analgésico de terpenos até o momento. Para isso, a busca foi realizada no Banco Europeu de Patentes, no banco da Organização Mundial de Propriedade Intelectual, no Escritório Americano de Marcas e Patentes e no banco de dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial do Brasil. Foram encontradas 39 patentes, publicadas entre 1979-2014. O maior número de patentes foi para os monoterpenos e sesquiterpenos. Os países com maior número de patentes foram os Estados Unidos e a China. Os principais depositantes foram indústrias e universidades e os CIPs mais abundantes foram a A61K e A61P. Foi possível verificar um crescente interesse em desenvolver novos fármacos contendo terpenos para o controle da dor. No Brasil, as dificuldades encontradas no processo de patenteamento podem ter contribuído para o seu baixo desempenho.

Palavras-chave: dor; patentes; prospecção tecnológica; terpenos.

Abstract: Pain rated as the 5th vital sign, is the main reason for seeking health care and drug consumption, and directly impact quality of life and the work activities of the wearer. For these reasons, the search for effective molecules for the control of painful conditions and low side effects has grown over the years. Plants and compounds derived always provide alternatives for the control of pain and eventually to the development of analgesic drugs. In this context are included the terpenes, which are endowed with various pharmacological activities, including analgesic properties. Thus, the goal of this study was to perform a screening of patent applications on the analgesic

effect of terpenes yet. For this, the search was conducted in the European Patent Office, World Intellectual Property Organization, United States Patent and Trademark Office and in the National Institute of Industrial Property of Brazil. Were found 39 patents, published between 1979 to 2014. The largest number of patents was for monoterpenes and sesquiterpenes. Countries with highest number of patents were the United States and China. Major depositors were industries and universities and the most abundant IPCs that were A61K and A61P. It was possible to see a growing interest in developing new drugs containing terpenes for control of pain. In Brazil, the difficulties encountered in the process of patenting may have contributed to their poor performance.

Keywords: pain; patents; technological forecasting; terpenes.

1. INTRODUÇÃO

Uma parcela significativa da população mundial é afetada por algum tipo de dor, causando a perda de qualidade de vida (DE SOUSA, 2011). Dor, reconhecido em alguns casos como uma doença, é uma das razões mais frequentes para visitas aos médicos, está entre as razões mais comuns para o consumo de medicamentos e é também uma das principais causas de incapacidade para o trabalho. Dor crônica severa afeta funcionamento físico e mental, qualidade de vida e produtividade. Além de tudo isso, ela gera encargos financeiros significativos aos indivíduos afetados, bem como sobre suas famílias, seus empregadores, amigos, comunidades e da nação como um todo (IOM, 2011).

A importância dos produtos naturais e dos seus metabólitos no controle da dor e outras doenças tem sido reconhecida pela ciência contemporânea, de modo que uma gama de medicamentos atualmente utilizados possui como fonte primária os produtos naturais, incluindo as plantas medicinais (PETROVSKA, 2012). No século XIX foram comercializados os primeiros medicamentos analgésicos obtidos a partir das plantas medicinais, à base de morfina, extraída da papoula (*Papaver somniferum*), do ácido acetilsalicílico (Aspirina[®]), sintetizado a partir do ácido salicílico extraído da casca de salgueiro (*Salix* spp.). Após quase dois séculos, novos analgésicos tem sido obtidos desta mesma fonte, a exemplo da capsaicina obtida da pimenta (*Capsicum annum*), ziconotide (Prialt[®]) um peptídeo extraído do molusco marinho *Conus magus* e compostos canabinoides extraídos da *Cannabis sativa* (Tetraidrocanabinol, canabidiol e outros) (LI; VEDERAS, 2009; RUSSO, 2008; SCHMIDT et al., 2008).

No contexto nacional, as plantas medicinais também têm fornecido entidades químicas ativas para o desenvolvimento de fármacos analgésicos. O Acheflan[®], considerado o primeiro fitomedicamento genuinamente nacional, é constituído por sesquiterpenos (*trans*-cariofileno, α -humuleno, *allo*-aromadendreno) obtidos do óleo essencial da “erva baleeira” (*Cordia verbenacea*), os quais são detentores de propriedades analgésica e anti-inflamatória. Este medicamento, lançado pelo grupo Aché Laboratórios Farmacêuticos em junho de 2005, tem apresentado boa aceitação da classe médica e uma quota de mercado superior a 40% desde o final de 2007 (FERNANDES et al., 2007; PASSOS et al., 2007).

Terpenos, também chamados de terpenoides ou isoprenoides, constituem a maior classe de produtos naturais com mais de 55.000 compostos conhecidos (CHANG et al., 2010). Estes produtos químicos são parte do metabolismo secundário espécies vegetais e animais e são derivados de unidades de isopreno (C₅), que se unem através de ligações cabeça-cauda por duas vias biossintéticas. As estruturas típicas dos terpenos contêm um esqueleto carbônico representado por (C₅)_n e são classificados como hemiterpenos (C₅), monoterpenos (C₁₀), sesquiterpenos (C₁₅), diterpenos (C₂₀), sesterterpenos (C₂₅), triterpenos (C₃₀) e tetraterpenos (C₄₀) (DEWICK, 2009).

Muito compostos desta classe de metabólito secundário são amplamente empregados no setor industrial como aromatizantes, fragrâncias e especiarias e também são utilizadas em produtos de perfumaria e cosméticos, bem como aditivos alimentares. Na indústria farmacêutica, além de serem utilizados como excipientes para melhorar penetração na pele, eles também são apontados como princípios ativos de medicamentos. O crescente interesse na aplicação clínica destes compostos é atribuída à gama de propriedades biológicas de terpenos, tais como efeito antitumoral, antimicrobiano, antifúngico, antiviral, anti-hiperglicêmico, analgésico, anti-inflamatório e atividades antiparasitárias (PADUCH et al., 2007).

Desta forma, esta prospecção tecnológica foi realizada como um meio sistemático de mapear o nível de desenvolvimento e inovação tecnológica em nível mundial, referente à aplicação de terpenos como agentes analgésicos, em importantes bancos de patentes nacional e internacionais.

2. METODOLOGIA

Com o objetivo de o estado da técnica referente à aplicação de terpenos como agentes analgésicos, efetuou-se a busca de patentes utilizando as bases de patente de maior visibilidade internacional, a *European Patent Office* (Espacenet), a *World Intellectual Property Organization* (WIPO), o *United States Patent and Trademark Office* (USPTO), bem como no Banco de dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) do Brasil. A busca foi realizada utilizando-se as palavras-chave “Terpenoide ou terpeno e suas variações iniciadas por mono-, sesqui-, di-, sester-, triter-, tetra-, e dor, analgesia e variações”, nos idiomas português e inglês nos campos de pesquisa “título” e “resumo”. A pesquisa foi realizada durante o mês de maio 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

Através da busca realizada nas bases citadas foi possível encontrar 39 patentes, das quais 21 (54%) reportavam a proteção de formulações contendo monoterpenos e/ou sesquiterpenos isolados ou constituindo óleos essenciais extraídos de espécies aromáticas. A atividade analgésica de triterpenos foi relatada em 14 patentes (36%), seguidos dos diterpenos em 3 (8%) e terpenofenólicos (canabinóides) em 1 documento (2%, Figura 1).

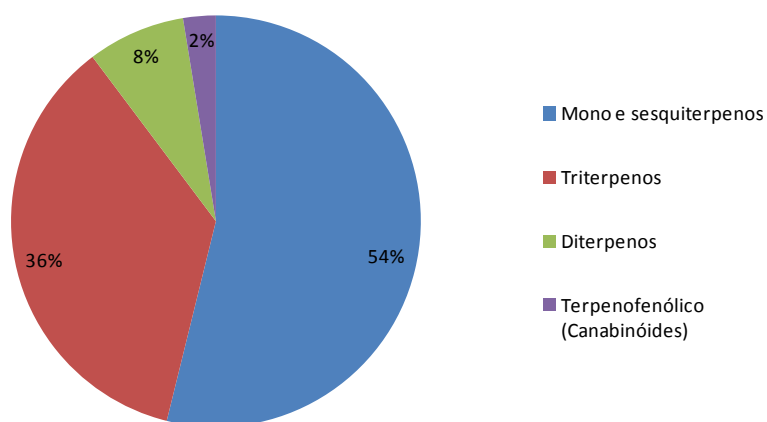


Figura 1. Percentual das subclasses de terpeno reportadas nas patentes selecionadas.

Os monoterpenos têm sido extensamente estudados quanto às suas propriedades analgésicas como recentemente revisado por GUIMARÃES et al. (2013). Sesquiterpenos e os óleos essenciais também tem ocupado um importante papel no meio científico, sobretudo em estudos pré-clínicos destinados à avaliação do efeito analgésico destes compostos (DE SOUSA, 2011). Os benefícios desta classe de compostos também podem ser evidenciados através dos medicamentos comercializados para o tratamento de condições dolorosas, tais como o Salonpas[®], o qual possui na sua fórmula o monoterpeno mentol e, mais recentemente o Acheflan[®] constituído por sesquiterpenos. Vale a pena destacar que outros medicamentos a base de terpenos, como Vimang[®] - extrato rico em terpenos comercializado em Cuba, e Sativex[®] cujos componentes ativos são os canabinóides delta-9-tetra-hidrocanabinol e canabidiol, também correspondem a novas formulações analgésicas de elevada aceitação no mercado farmacêutico.

A análise temporal realizada revelou um aumento no número de depósitos de patentes reportando o efeito analgésico dos terpenos ao longo dos últimos 35 anos. Dentro deste intervalo foi possível detectar um aumento apreciável no número de patentes depositadas nos últimos 6 anos, correspondendo a aproximadamente 65% (25) dos documentos encontrados nesta busca (Figura 2). Estes dados corroboram com o levantamento da Organização Mundial de Propriedade Intelectual (OMPI) realizado em 2012, o qual mostrou que houve uma elevação de 9,7% nas patentes concedidas nos 125 escritórios nacionais e regionais do mundo, totalizando 996,8 mil patentes outorgadas.

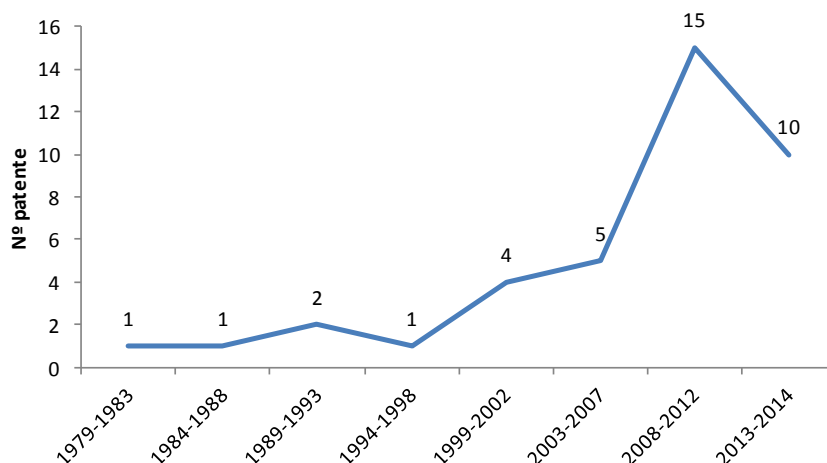


Figura 2. Número de patentes depositadas referentes ao emprego de terpenos como analgésico nos últimos 35 anos.

No entanto, esta evolução ainda apresenta crescimento desproporcional. O país detentor do maior número de patentes foram os Estados Unidos da América (33,3%), seguido da China (17,9%) e Canadá (15,4%). O Brasil, embora seja o portador de uma das maiores diversidades biológicas mundiais, possui apenas 2 patentes (5,13%) relativas ao uso de terpenos como agente analgésico (Figura 3).

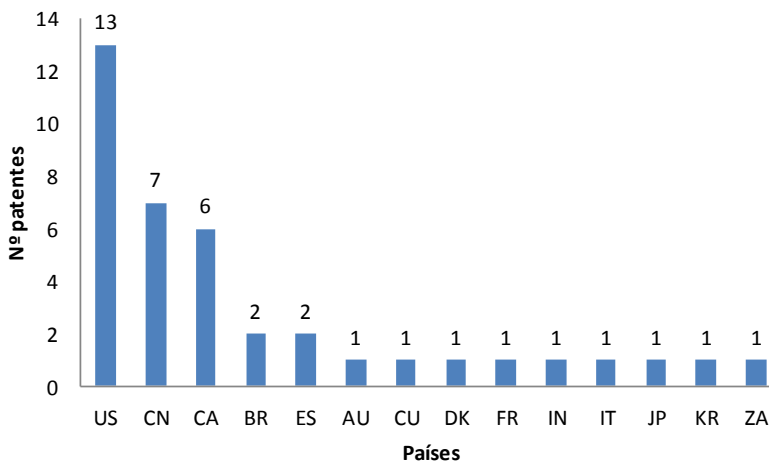


Figura 3. Número de depósitos de patentes por países. Estados Unidos da América: US; China (CN); Canadá (CA); Brasil (BR); Espanha (ES); Austrália (AU); Cuba (CU); Dinamarca (DK); França (FR); Índia (IN); Itália (IT); Japão (JP); República da Coreia (KR); África do Sul (ZA).

Resultado também já esperado de acordo com último relatório da OMPI, o qual demonstrou que, entre 20 países analisados quanto ao número de patentes válidas, o Brasil ocupa o penúltimo lugar, ganhando apenas da Polônia (Monaco, 2014). Por outro lado, o mesmo levantamento demonstrou um crescimento de 5,1% no número de

patentes concedidas no Brasil, ainda tímido se comparado com a China (24%), mas que devido à morosidade existente entre o recebimento e concessão dos pedidos – em média 12 anos para produtos do setor farmacêutico – distancia cada vez mais o Brasil das grandes potências em inovação tecnológica mundial.

Outro parâmetro avaliado foi a categoria de depositante responsável pelas patentes. A iniciativa de formalizar a proteção do novo produto com ação analgésica foi maior entre as indústrias (54%), sobretudo no Brasil. As universidades contribuíram com 20% das patentes depositadas, seguidas de depósitos realizados por pessoas físicas (21%). Foi possível verificar em 5% das patentes, parcerias entre indústrias e os centros acadêmicos de pesquisa, na Espanha e na Austrália (Figura 4).

A principal razão que leva a indústria a ter grande propensão de proteger seus inventos por meio de patentes é a garantia de retorno financeiro ao elevado investimento destinado à pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos, imprescindível para abastecer as vendas industriais, devido à entrada dos medicamentos genéricos no mercado e da elevada competitividade. Por outro lado, a transferência de tecnologia que vem sendo difundida pelas universidades, por meio do licenciamento da propriedade intelectual das universidades a terceiros, acrescenta uma nova dimensão educacional e oportunidades de pesquisa para estudantes e docentes, além de contribuir para o desenvolvimento tecnológico do país (CLOSS; FERREIRA, 2012). No entanto, a política de proteção industrial no Brasil ainda é jovem e precisa de maior difusão das suas possibilidades, implicações e limitações (SPEZIALI; GUIMARÃES; SINISTERRA, 2012).

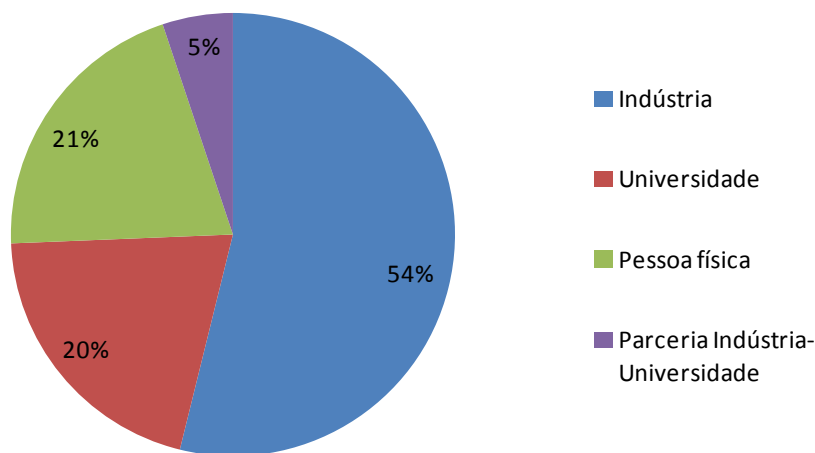


Figura 4. Percentual dos principais depositantes das patentes selecionadas.

Quanto à avaliação da distribuição de patentes por Classificação Internacional de Patentes (CIP), muito dos documentos encontrados estão classificados na subclasse A61K e A61P, que abrangem aplicações para fins médicos, odontológicos e higiênicos, e atividade terapêutica específica de compostos químicos ou preparações medicinais, respectivamente (Figura 5). Este resultado, já esperado, ratifica a aplicação dos produtos de inovação propostos nas patentes como candidatos ao desenvolvimento de novos fármacos com aplicação analgésica.

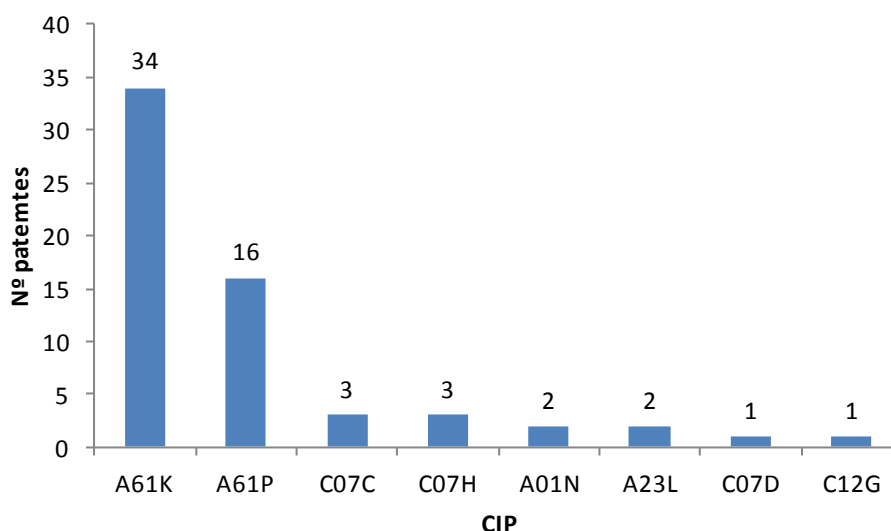


Figura 5. CIP das patentes selecionadas.

4. CONCLUSÃO

Através da busca de patentes nos bancos consultados, foi possível observar que até o presente momento existem 39 registros de patentes que descrevem a atividade analgésica de terpenos com perspectiva de desenvolvimento tecnológico de novas opções terapêuticas para o controle diversas condições algicas. É importante salientar que o Brasil possui baixo número de depósitos de patentes referente ao assunto abordado, provavelmente devido à burocracia envolvida no processo de proteção das invenções nacionais.

REFERÊNCIAS

- CHANG, T.-H. et al. Structure of a Heterotetrameric Geranyl Pyrophosphate Synthase from Mint (*Mentha piperita*) Reveals Intersubunit Regulation. **The Plant Cell Online**, v. 22, n. 2, p. 454–467, 2010.
- CLOSS, L. Q.; FERREIRA, G. C. A transferência de tecnologia universidade-empresa no contexto brasileiro: uma revisão de estudos científicos publicados entre os anos 2005 e 2009. **Gestão & Produção**, v. 19, n. 2, p. 419–432, 2012.
- DE SOUSA, D. P. Analgesic-like Activity of Essential Oils Constituents. **Molecules**, v. 16, n. 12, p. 2233–2252, 2011.
- DEWICK, P. M. **Medicinal natural products biosynthetic approach**. Chichester: Wiley, 2009.
- FERNANDES, E. S. et al. Anti-inflammatory effects of compounds alpha-humulene and (-)-trans-caryophyllene isolated from the essential oil of *Cordia verbenacea*. **European journal of pharmacology**, v. 569, n. 3, p. 228–236, 2007.
- GORGULHO, G. Pedidos de patentes cresceram 6,3% no Brasil em 2012, aponta o INPI, Propriedade Intelectual. **Revista eletrônica UNICAMP**, 2013.
- GUIMARÃES, A. G.; QUINTANS, J. S. S.; QUINTANS, L. J., Jr. Monoterpenes with analgesic activity--a systematic review. **Phytotherapy research: PTR**, v. 27, n. 1, p. 1–15, 2013.
- INSTITUTE OF MEDICINE (US) COMMITTEE ON ADVANCING PAIN RESEARCH, CARE, AND EDUCATION. **Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research**. Washington (DC): National Academies Press (US), 2011.

LI, J. W.-H.; VEDERAS, J. C. Drug Discovery and Natural Products: End of an Era or an Endless Frontier? **Science**, v. 325, n. 5937, p. 161–165, 2009.

MONACO, R. **Brasil ocupa penúltima posição em ranking de patentes válidas**. Disponível em: <<http://www.portaldaindustria.com.br/cni/imprensa/2014/04/1,35905/brasil-ocupa-penultima-posicao-em-ranking-de-patentes-validas.html>>. Acesso em: 29 de maio de 2014.

PADUCH, R. et al. Terpenes: substances useful in human healthcare. **Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis**, v. 55, n. 5, p. 315–327, 2007.

PASSOS, G. F. et al. Anti-inflammatory and anti-allergic properties of the essential oil and active compounds from *Cordia verbenacea*. **Journal of ethnopharmacology**, v. 110, n. 2, p. 323–333, 2007.

PETROVSKA, B. Historical review of medicinal plants' usage. **Pharmacognosy Reviews**, v. 6, n. 11, p. 1, 2012.

RUSSO, E. B. Cannabinoids in the management of difficult to treat pain. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 4, n. 1, p. 245–259, 2008.

SCHMIDT, B. et al. A natural history of botanical therapeutics. **Metabolism**, v. 57, Supplement 1, p. S3–S9, 2008.

SPEZIALI, M. G.; GUIMARÃES, P. P. G.; SINISTERRA, R. D. Demystifying patent protection in universities. **Química Nova**, v. 35, n. 8, p. 1700–1705, 2012.

Submetido em 30/05/2014

Aprovado em 07/08/2014