

USO DO Δ^9 -TETRAIDROCANABINOL: UM ESTUDO DE PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA

USE OF Δ^9 -TETRAHYDROCANNABINOL: A TECHNOLOGICAL FORECASTING STUDY

Antonio Marcos da Conceição Lima¹; Paula Maria de Almeida Santos²; Adonias Almeida Carvalho³; Wilmara de Carvalho Santos⁴

¹Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Maranhão – IFMA – Codó/MA – Brasil
zotec21@gmail.com

²Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Maranhão – IFMA – Codó/MA – Brasil
paulaquimica20@gmail.com

³Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Maranhão – IFMA – Codó/MA – Brasil
adonias.carvalho@ifma.edu.br

⁴Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Maranhão – IFMA – Codó/MA – Brasil
wilmara.santos@ifma.edu.br

Resumo

O Δ^9 -tetraidrocanabinol (Δ^9 -THC) é a principal substância química com características alucinógenas presentes na *Cannabis sativa* L., além desse efeito psicotrópico, muitas descobertas têm sido realizadas comprovando também sua atividade analgésica, ansiolítica e anticonvulsante. Metabólitos secundários oriundos de produtos naturais, sobretudo o Δ^9 -tetraidrocanabinol (canabinoides), têm papel de destaque no cenário científico e tecnológico em nível nacional e mundial. O objetivo deste trabalho foi realizar uma prospecção tecnológica referente ao Δ^9 -tetraidrocanabinol e sua aplicação na indústria química e farmacêutica. Foram realizadas buscas por depósitos de patentes nas bases World Intellectual Property Organization (WIPO), European Patent Office (EPO), Banco de Patentes Latinoamericanas (LATIPAT), Derwent Innovation Index (DII), United States Patent and Trademark Office (USPTO) e Instituto Nacional de Propriedade Industrial do Brasil (INPI), com coleta de dados no mês de março de 2016. Os resultados mostraram que WIPO configura-se na base de dados com maior número de pedidos de patentes, dentre os maiores depositantes estão os Estados Unidos e o EPO. O maior número de depósitos de patentes foi realizado no ano de 2007. A classificação de patentes mais abundante foi a subclasse A61K (finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas). Os setores químico e farmacêutico foram predominantes na aplicação do Δ^9 -THC.

Palavras-chave: prospecção tecnológica, Δ^9 -tetraidrocanabinol, *Cannabis sativa*, patentes.

Abstract

The Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) is the main chemical substance with hallucinogenic characteristics present in *Cannabis sativa* L., beyond that psychotropic effect, many discoveries have been made also proving its analgesic, anxiolytic and anticonvulsant activity. Secondary metabolites from natural products, especially the Δ^9 -tetrahydrocannabinol (cannabinoids), have an important role in scientific and technological scenario at national and global level. The aim of this study was to technological foresight regarding the Δ^9 -tetrahydrocannabinol and its application in the chemical and pharmaceutical industry. Were carried out search for patent applications on the basis World Intellectual Property Organization (WIPO), European Patent Office (EPO), Bank of Latin American Patents (LATIPAT), Derwent Innovation Index (DII), United States Patent and Trademark Office (USPTO) and the National Institute of Industrial Property Brazil (INPI) with data collection in the months of March 2016. The results showed that WIPO is configured in the database with the largest number of patent applications, among the largest depositors are the United States and EPO. The largest number of patent applications was carried out in 2007. The most abundant patent classification was A61K subclass (medical, dental or hygiene purposes). The chemical and pharmaceutical sectors were predominant application of Δ^9 -THC.

Key-words: prospection technology, Δ^9 -tetrahydrocannabinol, *Cannabis sativa*, patents.

1. Introdução

Plantas medicinais são cada vez mais utilizadas pela população mundial, não somente pelo seu poder curativo, mas também por serem economicamente mais acessíveis. A desigualdade social faz com que a população busque alternativas e soluções para a promoção da qualidade de vida, principalmente entre as famílias mais carentes e sem acesso a medicamentos industrializados (DUTRA, 2009; OLIVEIRA et al., 2011; WANG et al., 2002). A utilização destas no tratamento e na cura de enfermidades é tão antigo quanto à espécie humana, e para diversas comunidades representam o único recurso terapêutico disponível (MACIEL et al., 2002). Dessa forma, espécies vegetais apresentam tradicionalmente uma grande importância para a química e para a medicina moderna, subsidiando estudos que levam a descobertas de fitofármacos e ao desenvolvimento de novas tecnologias (BÔAS; GADELHA, 2007).

Segundo Ferro, Bonacelli e Assad (2006) o Brasil é o país com maior diversidade biológica do mundo e estima-se que detenha mais de 22% do total de espécies vegetais do planeta. O crescimento no interesse em produtos naturais é evidenciado pela quantidade de pesquisas que têm sido realizadas, agregando valor científico às espécies de plantas das mais variadas regiões do Brasil. Este fato situa o país em uma posição de destaque na comunidade científica mundial.

As plantas são fontes importantes de substâncias farmacologicamente ativas pela grande variedade de espécies e principalmente pela produção de uma variedade de metabólitos secundários de natureza química diversa (PATRA et al., 2013; TULP; BOHLIN, 2004). Dentre essas plantas, destaca-se a cânhamo indiano (*Cannabis sativa*, família Cannabaceae). A *Cannabis sativa* contém mais de 421 substâncias químicas, dos quais 61 são canabinóides (MECHOULAM, 2005;

APPENDINO et al., 2011). Esta espécie, e preparados a partir dela, são conhecidos por uma variedade de nomes, incluindo o haxixe, maconha, dentre outros, e têm sido utilizada durante séculos para obter sensações de prazer e euforia após o seu consumo, geralmente quando fumada. O principal componente psicoativo é o Δ^9 -tetrahidrocanabinol (Δ^9 -THC), cuja concentração média na planta é de até 8% (DEWICK, 2009; ILAN et al., 2005). Além desse efeito psicotrópico, alguns estudos relatam propriedades farmacológicas desta substância como analgésica, ansiolítica, anticonvulsante (CRIPPA; ZUARDI; HALLAK, 2010), antiemética e estimulador de apetite (HONÓRIO; ARROIO; SILVA, 2006).

Recentemente os estudos referentes a abordagens prospectivas têm aumentado significativamente. A prospecção tecnológica apresenta um papel relevante na produção inventiva e na inovação, no sentido de fornecer contribuições para a elaboração de pesquisas que envolvam o uso ou modelagem de uma determinada tecnologia, e que revelem as suas tendências de desenvolvimento no contexto atual (TEIXEIRA, 2013).

Nesse cenário, o objetivo do presente trabalho constitui-se em realizar uma prospecção tecnológica visando mapear as tecnologias envolvendo a substância Δ^9 -tetraidrocanabinol, através da quantificação e análise dos pedidos de depósitos de patentes registrados em bases tecnológicas nacionais e internacionais.

2. Metodologia

A prospecção foi realizada com base nos pedidos de depósitos de patentes no *European Patent Office* (EPO), na *World Intellectual Property Organization* (WIPO), no *United States Patent and Trademark Office* (USPTO), no Banco de Patentes Latinoamericanas (LATIPAT), *Derwent Innovation Index* (DII) e no banco de dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial do Brasil (INPI).

A pesquisa procedeu-se em março de 2016 e foram utilizadas como palavras-chave os termos *Δ^9 -tetraidrocanabinol*, *Δ^9 -tetrahydrocannabinol* e/ou *dronabinol* (forma sintética do Δ^9 -tetraidrocanabinol). O termo em inglês foi utilizado para as bases internacionais e os termos em português para a base nacional, consideraram-se válidos os documentos que apresentassem esses termos no título e/ou resumo. A análise dos documentos consistiu na avaliação da distribuição de patentes por país depositário, ano de depósito e pela Classificação Internacional de Patentes (CIP). Foram analisados todos os pedidos de patentes publicados nas bases tecnológicas até o presente momento.

3. Resultados e Discussão

Os estudos prospectivos têm sido usados como um instrumento valioso para mensuração e avaliação do desenvolvimento técnico, científico e socioeconômico de um país. Em se tratando do Brasil, o estudo serve como parâmetro para construção de novas diretrizes à pesquisa científica e delineamento industrial sobre os produtos naturais, além subsidiar tomadas de decisão, fundamentar políticas de elaboração de estratégias para inovação e identificar oportunidades futuras para vários indicadores sociais (TEIXEIRA, 2013; OLIVEIRA et al., 2013).

Inicialmente avaliou-se o número de pedidos de patentes depositados por bases de dados de acordo com os termos utilizados (Tabela 1). Os resultados demonstraram que a base WIPO apresentou o maior número de patentes depositadas, totalizando 340 documentos registrados, seguida pela *Derwent Innovation Index* com 54 depósitos de patentes e pelo EPO com 41 documentos. O LATIPAT apresentou 18 documentos, por outro lado, as bases USPTO e INPI apresentaram apenas 8 e 7 depósitos, respectivamente, números reduzidos se comparados com as demais bases. A instituição brasileira foi a que menos se destacou em números de patentes envolvendo a substância Δ^9 -tetraidrocanabinol, especialmente por ser um país ainda incipiente na regulamentação de pesquisas laboratoriais com os compostos canabinoides.

Tabela 1 – Número de patentes depositadas por base tecnológica envolvendo os termos utilizados

| Palavra-chave | EPO | LATIPAT | USPTO | INPI | WIPO | DII |
|--|------------|----------------|--------------|-------------|-------------|------------|
| Δ^9 -tetraidrocanabinol ou Δ^9 -tetrahydrocannabinol | 15 | 12 | 0 | 3 | 260 | 42 |
| Dronabinol* | 26 | 6 | 8 | 4 | 80 | 12 |
| TOTAL | 41 | 18 | 8 | 7 | 340 | 54 |

*nome dado ao Δ^9 -tetraidrocanabinol na forma sintética

Fonte: Autoria própria (2016)

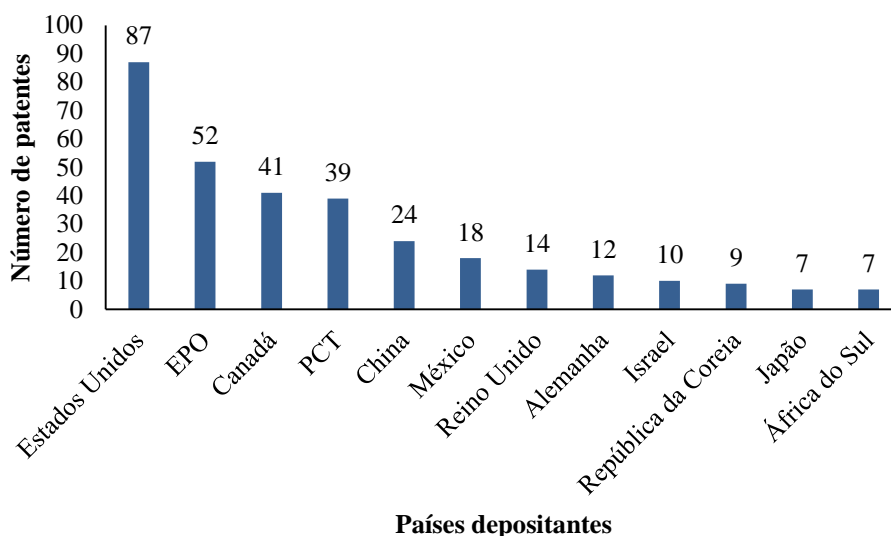
Considerando que a base WIPO possui o maior número de patentes depositadas, a pesquisa foi *direcionada* no sentido de analisar os dados oferecidos por essa base, a fim de obter informações em relação à distribuição de patentes por país depositário, por ano de depósito e pela Classificação Internacional de Patentes (CIP).

3.1 Distribuição de patentes por países

Dentre os maiores depositantes estão os Estados Unidos que apresentaram o maior número de depósito com 87 patentes (25,6%). Em seguida, o EPO (conglomerado de países) registrou 41 pedidos de patentes (15,3%); o Canadá e o PCT apresentaram, respectivamente, 41 e 39 patentes depositadas (12% e 11,5%). A China apareceu com 24 depósitos de patentes (7%) e o Japão e a

África do Sul com 7 patentes cada. Países como o México, o Reino Unido, a Alemanha, o Estado de Israel e a República da Coreia também registraram patentes depositadas a respeito do Δ^9 -tetraidrocanabinol (Figura 1).

Figura 1 - Distribuição de patentes por país depositadas na WIPO envolvendo o Δ^9 -tetraidrocanabinol



Fonte: autoria própria (2016)

O PCT (*Patent Cooperation Treaty*), refere-se ao Tratado de Cooperação de Patentes, um tratado multilateral que permite requerer a proteção a nível mundial de uma invenção, simultaneamente, num grande número de países, por intermédio do depósito de um único pedido internacional de patente. Este tratado é administrado pela WIPO (*World Intellectual Property Organization*) e conta com 148 países signatários, entre eles o Brasil e os Estados Unidos. O seu principal objetivo é simplificar e tornar mais econômica a proteção das invenções quando a mesma for pedida em vários países. O EPO (*European Patent Office*), trata-se do Escritório de Patentes para a Europa, que tem atualmente 37 países signatários, e sua missão é a concessão de patentes europeias ao abrigo da Convenção da Patente Europeia. Nela, o titular da patente pode registrar traduções da patente em qualquer país membro. Ambas as organizações tem como principal finalidade proteger patentes no exterior.

Considerando os depósitos de patentes nas demais bases, estes corroboram com os resultados encontrados na WIPO, constatando que os Estados Unidos também são detentores do título de maior depositante de patentes envolvendo o referido canabinoide, este resultado demonstra que existe uma preocupação maior com a proteção de pesquisas pelos Estados Unidos, uma vez que esse país destaca-se em relação aos demais países.

O Brasil apresentou 5 documentos na WIPO e 7 no INPI (Tabela 2). Com isso, verifica-se que o Brasil apresenta um número de depósitos de patentes referente ao Δ^9 -THC abaixo do esperado, uma vez que o mesmo é um país bem expressivo na área de produtos naturais. No

entanto, é possível sugerir que a inespereca quantidade de depósitos deve-se a rigorosa legislação brasileira quanto ao uso dos derivados da *Cannabis sativa* para fins médicos.

Tabela 2 – Processos que satisfazem à pesquisa no INPI

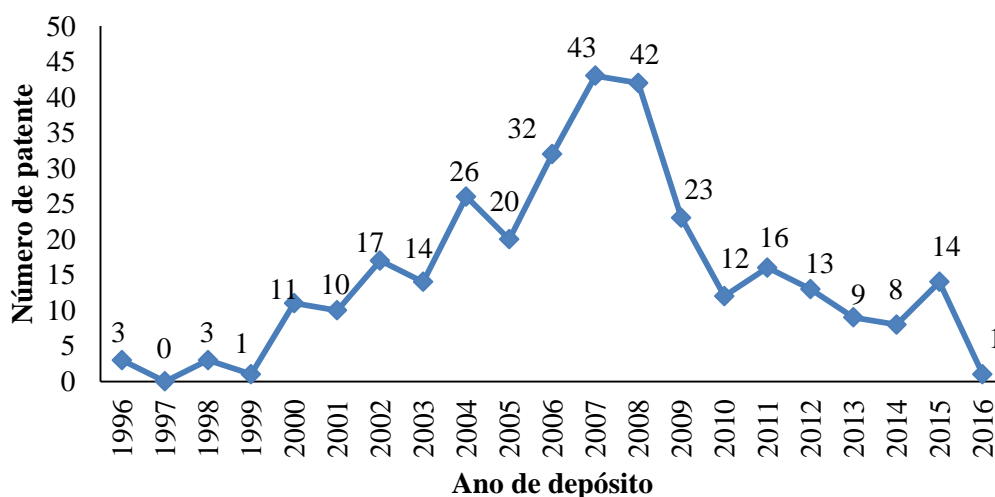
| Pedido | Depósito | Título | CIP |
|--------------|------------|--|-------------|
| PI 1104489-6 | 23/09/11 | Método de análise química, direta, qualitativa e quantitativa de Δ^9 -tetraidrocanabinol | G01N 26/27 |
| PI 0612085-7 | 20/06/2006 | Tratamento com dronabinol para migrêneas | A61K 9/00 |
| PI 0610364-2 | 15/05/2006 | Tratamento, com dronabinol, de náusea e vômito retardados induzidos por quimioterapia | A01N 25/00 |
| PI 0519803-8 | 18/11/2005 | Métodos para purificar <i>trans</i> -(-)- Δ^9 -tetraidrocanabinol e <i>trans</i> -(+)- Δ^9 -tetraidrocanabinol | A61K 31/353 |
| PI 0308779-4 | 02/04/2003 | Composição farmacêutica e método de preparação da mesma | A61K 9/14 |
| PI 0307330-0 | 03/03/2003 | Produção do Δ^9 -tetraidrocanabinol | C07D 311/80 |
| PI 9915095-6 | 20/10/1999 | Composição farmacêutica ministrável em aerosol | A61K 31/35 |

Fonte: INPI (2016)

3.2 Distribuição de patentes por ano

No sentido de verificar a evolução anual nos pedidos, foi analisado o ano dos pedidos de depósitos. De acordo com as análises dos resultados encontrados, o depósito de patentes envolvendo o Δ^9 -THC nos últimos 20 anos apresentou um número de 318 patentes (Figura 2).

Figura 2 - Trajetória anual de depósitos de patentes envolvendo o Δ^9 -tetraidrocanabinol na WIPO



Fonte: autoria própria (2016)

Na década de 90 o número de depósitos de patentes foi aumentando gradualmente, com um aumento significativo no início dos anos 2000. O ano de 2007 apresentou 43 pedidos de patentes (13,8%) e 2008 apresentou 42 (13%), sendo registrados como os mais expressivos. Contudo, é

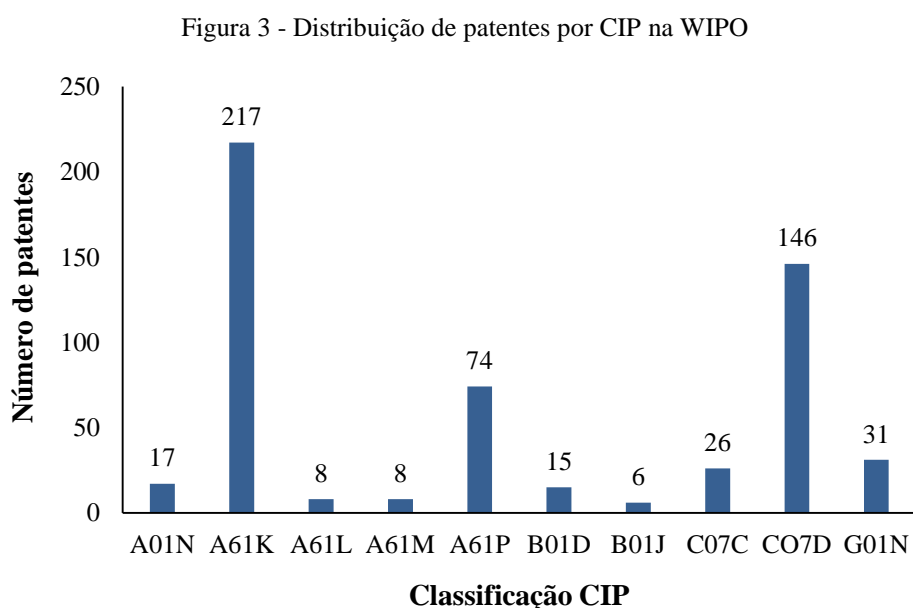
notória uma diminuição no número de depósitos entre 2009 e 2014, com uma variação decrescente a partir de 2012, o que demonstra um decréscimo das aplicações tecnológicas em torno do Δ^9 -THC. Não obstante, com as recentes descobertas realizadas em relação às atividades terapêuticas do Δ^9 -THC, espera-se um acréscimo nas inovações tecnológicas evidenciada por um aumento do número de pedidos de patentes.

Nas demais bases de dados, observou-se comportamento semelhante. Na LATIPAT, o período que mais se destacou foi a primeira década dos anos 2000, com 14 documentos encontrados. Enquanto que USPTO apresentou mais depósitos de patentes nos anos de 2006 e 2011, com 2 depósitos cada. O INPI, entre os anos de 1999 e 2011, apresentou apenas 7 documentos.

3.3 Distribuição de patentes por CIP

A Classificação Internacional de Patentes (CIP) é um meio de obtenção de classificação internacional uniforme de documentos de patente, que tem como objetivo inicial o estabelecimento de uma ferramenta de busca eficaz para a recuperação de documentos de patentes pelos escritórios de propriedade intelectual e demais usuários, a fim de estabelecer a novidade e avaliar a atividade inventiva ou não obviedade (incluindo a avaliação do avanço técnico e resultados úteis ou utilidades) de divulgações técnicas em pedidos de patente (INPI, 2012). As patentes são classificadas de acordo com a aplicação, sendo dividida em 8 seções, 21 subseções, 120 classes, 628 subclasses e 60.000 grupos (SERAFINI et al., 2012).

A Figura 3 mostra que a seção A (Necessidades humanas) foi a que apresentou o maior número depósitos de patentes com 403, seguida da seção C (Química, Metalurgia) com 204 depósitos.



Fonte: autoria própria (2016)

Quando analisada a classificação por códigos na WIPO, observa-se que dentre os depósitos encontrados, 217 patentes (39,6%) estão categorizadas na subclasse A61K (finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas). Enquanto que a subclasse A61P (atividade terapêutica de compostos químicos ou de preparações medicinais) apresenta um total de 74 patentes. As subclasses C07D (compostos heterocíclicos) e a G01N (investigação ou análise dos materiais pela determinação de suas propriedades químicas ou físicas), apresentam números bem expressivos com 146 e 31, respectivamente.

Esses números corroboram com os resultados encontrados na *Derwent Innovation* que também apontam a subclasse A61K como a que apresenta maior quantidade de patentes classificadas. Isso sugere que a utilização do Δ^9 -THC tem destaque na indústria para o desenvolvimento de produtos com finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas. Cada patente depositada pode está registrada em mais de uma subclasse de CIP, o que muitas vezes é necessário para melhor categorizá-las.

Na base *Derwent Innovations*, que é uma ferramenta de pesquisa de patentes que combina a *Derwent World Patents Index*[®], *Patents Citation Index*TM e *Chemistry Resource* (banco de dados da estrutura química que pode ser usado para localizar patentes contendo informações químicas), cujas informações de patente são coletadas com 41 autoridades emissoras de patente em todo o mundo e são classificadas em três categorias ou seções: Química, Engenharia e Elétrica e Eletrônico, foram encontrados 54 registros de depósitos de patentes referente ao termo Δ^9 -*tetrahydrocannabinol*. De acordo com este resultado, a área do conhecimento que mais detêm patentes é a Química, seguida pela Farmacologia e Farmácia. As áreas de Instrumentos e Instrumentação, Engenharia, Biotecnologia e Microbiologia Aplicada também apresentam números expressivos de documentos de patentes.

As patentes encontradas na base INPI, estão categorizadas majoritariamente nas subclasses A61K, corroborando os dados da base global WIPO e *Derwent Innovations*.

4 Conclusão

Por meio deste estudo de prospecção tecnológica, foi possível obter uma perspectiva das tendências tecnológicas dos países depositantes de patentes, inclusive permitiu identificar os anos que mais apresentam depósitos de patentes, promovendo um mapeamento do desenvolvimento tecnológico tendo o Δ^9 -THC como enfoque de pesquisa.

Constatou-se que os Estados Unidos são considerados o principal depositante compreendendo 87 patentes, seguido pelo EPO com 41. O depósito de patentes envolvendo o Δ^9 -THC teve grande impulso a partir da década de 90, chegando ao auge em 2007 com 43 depósitos de

patentes na base WIPO. Esses números revelam uma importância ímpar da pesquisa em produtos naturais, uma vez que a mesma ainda enfrenta dificuldades, especialmente no Brasil, como a falta de parceria entre o setor acadêmico e industrial. Em relação a classificação internacional de patentes, observa-se que dentre as subclasses nas quais as patentes estão categorizadas, destacam-se a A61K (finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas), seguida da A61P (atividade terapêutica de compostos químicos ou de preparações medicinais). A subclasse C07D (compostos heterocíclicos) também apresentou números expressivos. Sendo assim, pode-se firmar que a principal aplicação do Δ^9 -THC dá-se no setor químico e farmacêutico.

Os dados apresentados na presente prospecção demonstram que as recentes descobertas terapêuticas envolvendo Δ^9 -THC representam norteamento para estudos futuros controlados, indicando novas possibilidades de descobertas e determinação da segurança de utilização dos compostos canabinoides, especialmente os derivados do Δ^9 -THC, como alvos promissores, principalmente em intervenções na área industrial.

Referências

APPENDINO, G.; CHIANESE G.; TAGLIALATELA-SCAFATI O. Cannabinoids: occurrence and medicinal chemistry. **Curr Med Chem**. 18:1085–1099, 2011.

BÔAS, G. K. V.; GADELHA, C. A. G. Oportunidades na indústria de medicamentos e a lógica do desenvolvimento local baseado nos biomas brasileiros: bases para a discussão de uma política nacional. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 23, n.6, p.1463-1471, 2007.

CRIPPA, J. A. S.; ZUARDI, A. W.; HALLAK, J. E. C. Uso terapêutico dos canabinoides na psiquiatria. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, vol.32, supl. 1, 2010.

DEWICK, P. M. **Medicinal natural products: a biosynthetic approach**. 3. ed. New York: John Wiley & Sons, 2009.

DUTRA, M. G. **Plantas medicinais, fitoterápicos e saúde pública: um diagnóstico situacional em Anápolis, Goiás**. Dissertação (mestrado) – Programa de pós-graduação em Sociedade, Tecnologia e Meio Ambiente, Centro Universitário de Anápolis – UniEvangélica, 112 fls, 2009.

FERRO, A. F. P.; BONACELLI, M. B. M.; ASSAD, A. L. D. Oportunidades tecnológicas e estratégias concorrenciais de gestão ambiental: o uso sustentável da biodiversidade brasileira. **Gestão & Produção**, vol.13, n.3, p. 489-501, 2006.

HONÓRIO, K.; ARROIO, A.; SILVA, A. Aspectos terapêuticos de compostos da planta Cannabis sativa. **Química Nova**, vol.29, n.2, p.318-325, 2006.

ILAN, A. B.; GEVINS, A.; COLEMAN, M.; ELSOHL, M.A.; WIT, H.; Neurophysiological and subjective profile of marijuana with varying concentrations of cannabinoids. *Behav Pharmacol*. 16:487-96, 2005.

Instituto Nacional de Propriedade Intelectual - INPI. **Classificação Internacional de Patentes – CIP**. Disponível em: <http://ipc.inpi.gov.br/ipcpub/#refresh=page>. Acesso em 07 out. 2015.

MACIEL, M. A. M.; PINTO, A. C.; VEIGA-JR, V. F.; GRYNBERG, N. F.; ECHEVARRIA, A. Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. **Química Nova**, v. 25, n. 3, p. 429-438, 2002.

MECHOULAM, R. Plant cannabinoids: a neglected pharmacological treasure trove. **Br J Pharmacol**.146:913–915, 2005

OLIVEIRA, F. R. A. M; OLIVEIRA, G. A. L.; OLIVEIRA, G. L. S.; FREITAS, R. M. Prospecção tecnológica do acetato de carvacrolila e aplicações no setor industrial farmacêutico: ênfase em doenças negligenciadas. **Geintec**, vol. 3, n.3, p.103-110, 2013.

OLIVEIRA, K. P; BATISTA, D. S.; SOUZA, D. C. F; BENEDITO, C. P; RIBEIRO, M. C. C. Desponte e embebição em sementes de noni (*Morinda citrifolia* L.). **Rev. Bras. Pl. Med. Botucatu**. v.13, p. 513-517, 2011.

PATRA, B. et al. Transcriptional regulation of secondary metabolite biosynthesis in plants. **Biochimica et biophysica acta**, v. 1829, p. 1236–47, 2013.

SERAFINI, M. R. et al. J. Mapeamento de tecnologias patenteáveis com o uso da hecogenina. **Revista Geintec**, v. 2, n. 5, p. 427-435, 2012.

TEIXEIRA, Luciene Pires. **Prospecção tecnológica: importância, métodos e experiências da Embrapa Cerrados/Luciene Pires Teixeira**. - Planaltina, DF: Embrapa Cerrados, 2013.

TULP, M.; BOHLIN, L. Unconventional natural sources for future drug discovery. **Drug Discovery Today**, v. 9, p. 450–458, 2004.

WANG M. Y., WEST B. J., JENSEN C. J., NOWICKI D., CHEN S., PALU A., ANDERSON G., **Acta Pharmacol. Sin**. v. 23, p. 1127-1141, 2002.

Recebido: 11/04/2016

Aprovado: 25/08/2016