

## PROSPECÇÃO CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA: MONOTERPENO GAMA TERPINENO E ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS

### SCIENTIFIC AND TECHNOLOGICAL PROSPECTION: MONOTERPENE GAMMA TERPINENE AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITIES

Flávia Franceli de Brito Passos Freitas<sup>1</sup>; Everton Moraes Lopes<sup>2</sup>; Damião Pergentino de Sousa<sup>3</sup>;

Fernanda Regina de Castro Almeida<sup>4</sup>

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

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

<sup>3</sup> Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO)  
Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa – PB, Brasil  
[damiao\\_desousa@yahoo.com.br](mailto:damiao_desousa@yahoo.com.br)

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

#### Resumo

*As plantas medicinais possuem óleos essenciais bastante utilizados na indústria farmacêutica, que possuem terpenóides como constituintes majoritários. Dentre esses terpenóides, os monoterpênos são a classe mais representativa, constituindo 90% dos mesmos, e possuem várias atividades farmacológicas descritas, como analgésica, anti-inflamatória, antidepressiva e anticonvulsivante, dentre outras. O presente trabalho teve como objetivo fazer um mapeamento das pesquisas científicas e tecnológicas desenvolvidas nos últimos dez anos com o gama terpineno e as atividades farmacológicas: antinociceptiva, anti-inflamatória e antioxidante. A prospecção foi realizada nas bases científicas (Pubmed, Web of Science e ScienceDirect) e tecnológicas (INPI, EPO, USPTO e WIPO). Na pesquisa científica não foi encontrado nenhum trabalho com as atividades farmacológicas de interesse. Nas bases tecnológicas foram encontradas poucas patentes com uma única atividade farmacológica relacionada (antioxidante). Os dados revelam um composto promissor, visto que existem poucos documentos com foco direcionado para o gama terpineno e atividades farmacológicas.*

**Palavras-chave:** gama terpineno, prospecção científica, prospecção tecnológica, atividades farmacológicas.

## Abstract

*Medicinal plants have essential oils that are widely used in the pharmaceutical industry and possess terpenoids as major constituents. Among these terpenoids, monoterpenes are the most representative class, constituting 90% of them, and have various pharmacological activities described as analgesic, anti-inflammatory, antidepressant and anticonvulsant, among others. This study aimed to map the scientific and technological research in the last ten years with the gamma terpinene and pharmacological activities: antinociceptive, anti-inflammatory and antioxidant. Prospecting was carried out in scientific (Pubmed, Web of Science and ScienceDirect) and technological (INPI, EPO, USPTO, WIPO) bases. In scientific research was not found work with the pharmacological activities of interest. Few patents on technological bases with a single pharmacological-related activity were found (antioxidant). The data reveal a promising compound, since there are few documents with focus on gamma terpinene and pharmacological activities.*

**Key-words:** gamma terpinene, scientific prospection, technological prospection, pharmacological activities.

## 1. Introdução

Desde a antiguidade, os produtos naturais, principalmente os derivados de plantas, têm constituído importante fonte para a obtenção de agentes terapêuticos. Além do uso clínico dos produtos naturais ou seus derivados para tratar doenças, estas substâncias são importantes ferramentas para a descoberta de novos alvos como receptores, enzimas, transportadores ou canais iônicos envolvidos em processos patológicos e fisiológicos (CALIXTO et al., 2005).

As plantas medicinais aromáticas possuem óleos essenciais, que são misturas de metabólitos complexas e voláteis, bastante utilizadas na indústria farmacêutica. Os terpenóides são os constituintes mais abundantes dos óleos essenciais, estão presentes como hemiterpenos, monoterpenos, sesquiterpenos e como seus derivados. Os monoterpenos são os constituintes mais representativos dos óleos essenciais, constituindo 90% dos mesmos, e possuem várias atividades farmacológicas descritas, como analgésica, anti-inflamatória, antidepressiva e anticonvulsivante, dentre outras (BAKKALI et al., 2008).

O gama terpineno (1-metil-4-isopropilciclohexadieno-1,4) é um monoterpeno presente em diversas espécies de plantas farmacologicamente ativas, por exemplo, em óleos essenciais da *Protium icariba* (DC.) Marchand, *Citrus deliciosa* Tenore, *Origanum onites* L., entre outras. No gama terpineno, a presença de uma insaturação na sua estrutura de cadeia cíclica confere a característica de olefina, o que permite uma fácil absorção através das membranas biológicas, tendo em vista sua característica lipossolúvel. Em testes de toxicidade aguda, o gama terpineno mostrou uma DL50 em ratos de 3,65 g/kg e a DL50 dérmica aguda em coelhos excedeu 5g/kg (MORENO, 1973; SIANI et al., 2004; PEDRUZZI et al., 2004; SANTOS et al., 2008; ECONOMOU et al., 2011).

Estudos com muitos derivados de monoterpenos que apresentam similaridade estrutural com o gama terpineno têm mostrado atividade no sistema nervoso central, incluindo sedativa, antinociceptiva e antidepressiva (PASSOS et al., 2009).

Quando se fala em antecipação do futuro, não se fala de precisão, mas sim de perspectivas. As metodologias de prospecção são ferramentas que buscam entender as forças que orientam o futuro, de modo a ‘construir conhecimento’. Os estudos prospectivos buscam agregar valor às informações do presente, transformando-as em conhecimento de modo a subsidiar a tomada de decisão (SANTOS et al., 2004).

Dessa forma, esse estudo pretende analisar o estado da arte do monoterpeno gama terpineno com a realização de uma prospecção científica e tecnológica, com o objetivo de mapear as pesquisas já desenvolvidas e patenteadas, referentes às atividades farmacológicas desse monoterpeno.

## 2. Metodologia

A busca foi realizada em agosto de 2014. A prospecção científica foi desenvolvida nos bancos de dados eletrônicos acerca de publicações sobre o gama terpineno na última década (2003-2014). As buscas foram realizadas nas bases de dados Pubmed; ScienceDirect e Web of Science utilizando como descritor o nome da substância (gama-terpineno) no campo de pesquisa “título”.

A prospecção tecnológica foi realizada tendo como base os pedidos de patente depositados na última década (2003-2014) no *European Patent Office* (Espacenet), na *World Intellectual Property Organization* (WIPO), no *United States Patent and Trademark Office* (USPTO) e no Banco de dados do Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI) do Brasil. O foco da pesquisa foi o gama terpineno e suas atividades farmacológicas (anti-inflamatória, antinociceptiva e antioxidante).

As palavras-chave levadas em consideração foram o nome da substância acrescida de algumas atividades farmacológicas de interesse: anti-inflamatória (anti-inflammatory), antinociceptiva (antinociceptive) e antioxidante (antioxidant). Utilizou-se o campo de pesquisa “resumo” e posteriormente também foi utilizado o campo “classificação internacional de patentes” (CIP) com o código A61K, referente a preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas.

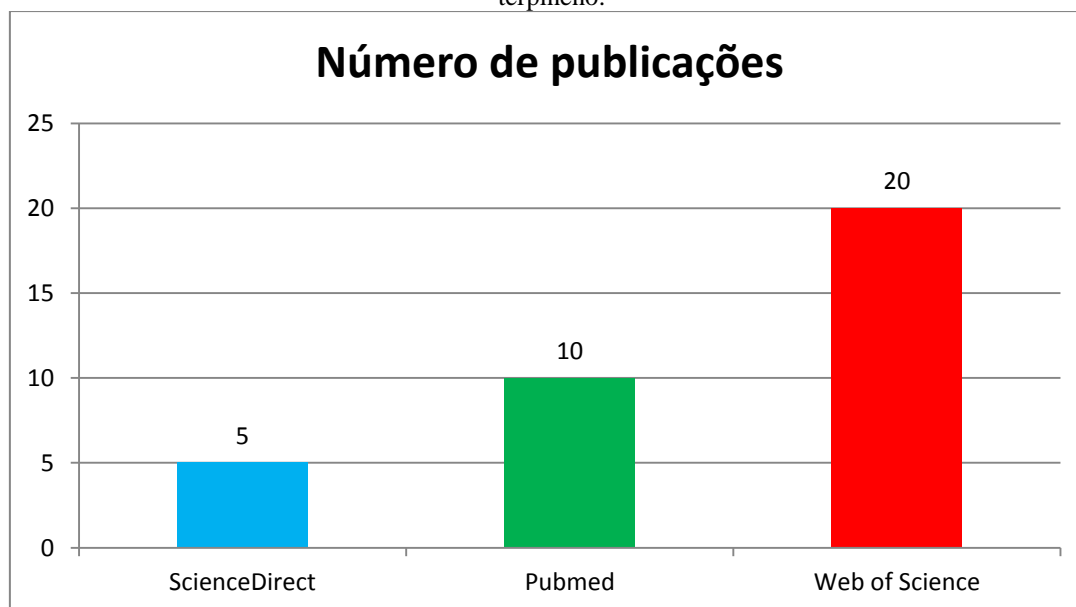
### 3. Resultados e discussão

#### 3.1 Prospecção científica

As produções científicas encontradas nas bases de dados Pubmed, ScienceDirect e Web of Science estão relacionadas principalmente com estudos químicos (síntese ou extração), com poucos trabalhos direcionados sobre a atividade farmacológica, onde somente a atividade antimicrobiana foi evidenciada.

O resultado da busca inicial feita nos sites dos bancos de dados no período entre 2003-2014 utilizando “gamma terpinene” como palavra-chave no campo de título foi: No Pubmed (10), no ScienceDirect (5) e no Web of Science (20), totalizando 35 artigos encontrados que podem ser observados no Figura 1, mas houve 11 repetições de artigos entre as bases de dados, totalizando 24 artigos.

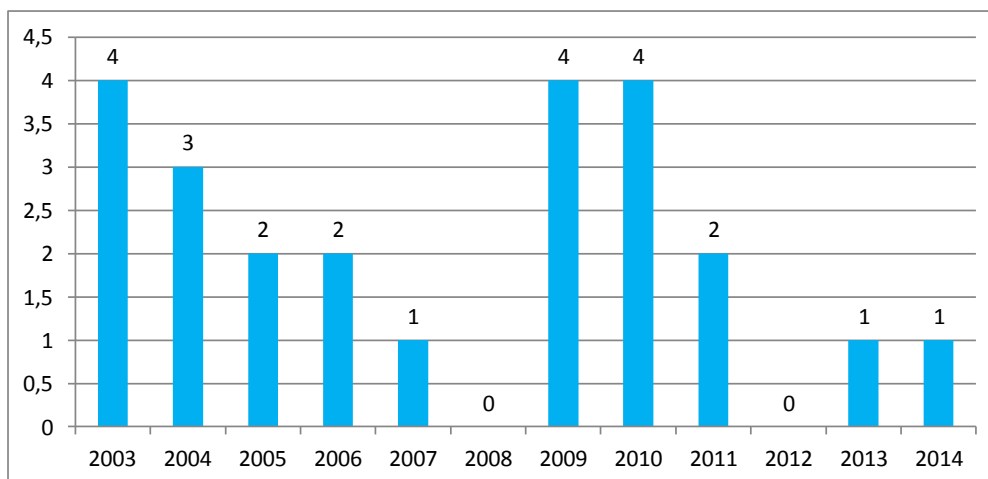
Figura 1- Total de publicações encontradas em cada banco de dados com a pesquisa sobre o monoterpene gama terpineno.



Fonte: Autoria própria (2014)

Ainda na prospecção científica, a pesquisa procedeu-se no sentido de verificar a evolução anual na última década sobre o gama-terpineno, referente ao crescimento no número de publicações. Utilizando-se os 24 artigos publicados, foi observado que nos anos de 2003 a 2008 houve um decréscimo no número de publicações. Por outro lado, constatou-se que houve um aumento nos anos de 2009 e 2010 e nos anos seguintes um declínio até o presente momento (Figura 2).

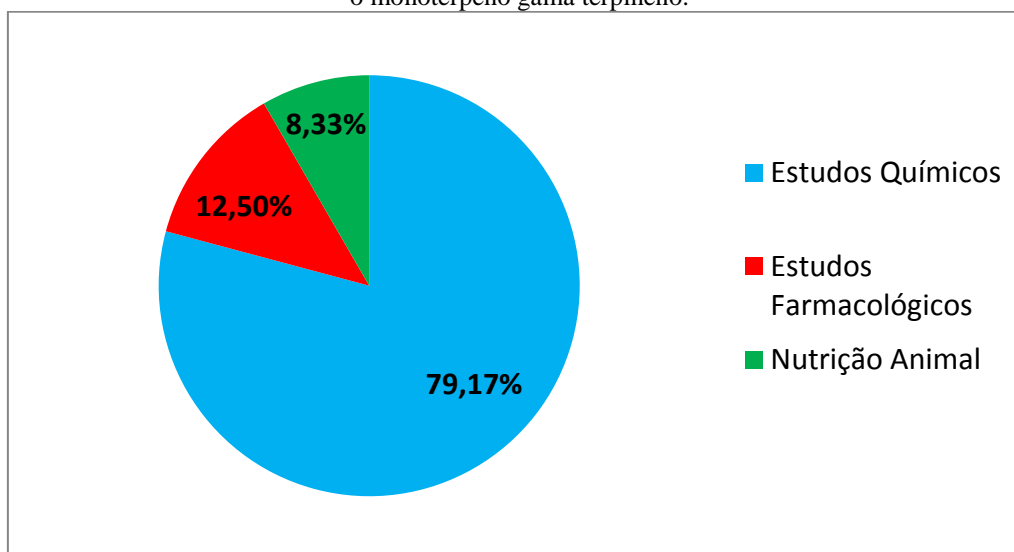
Figura 2 - Evolução anual do número de publicações nos bancos de dados: Pubmed, ScienceDirect e Web of Science.



Fonte: A autoria própria (2014)

O alvo de interesse da prospecção foi realizado através da pesquisa sobre as atividades farmacológicas encontradas com o gama terpineno e o resultado do estudo nos mostra que dos 24 artigos encontrados, somente 3 estavam relacionados com uma atividade farmacológica (antimicrobiana), correspondendo a 12,5% dos artigos, 19 publicações com estudos químicos, correspondendo a 79,17% e 2 relacionados a nutrição animal (8,33%) (Figura 3).

Figura 3 - Porcentagem dos tipos de pesquisas encontradas em publicações na diferentes bases de dados científicas com o monoterpeno gama terpineno.



Fonte: A autoria própria (2014)

### 3.3. Prospecção tecnológica

Inicialmente, quando se utilizou as palavras “gamma and terpinene” a pesquisa encontrou 02 patentes na base do INPI (no campo resumo e com palavras-chave em português), onde essas duas patentes foram depositadas no ano de 2009. Na base europeia (EPO) foram encontradas 34 patentes (no campo título e resumo), 04 patentes na base dos Estados Unidos (USPTO) (no campo

resumo com duas patentes depositadas no ano de 2010 e duas em 2014) e 47 patentes na base mundial (WIPO) (no campo folha de rosto), totalizando 87 patentes selecionadas em agosto de 2014 (conforme Tabela 1).

Quando se utilizou a palavra central “gamma terpinene” acrescida de algumas atividades farmacológicas (anti-inflammatory, antinociceptive e antioxidant), foi encontrada 01 patente na base europeia - EPO e 02 patentes na base mundial – WIPO com a atividade antioxidante, nas demais atividades farmacológicas não foi encontrado depósito de patentes na última década (Tabela 1).

Tabela 1 - Pesquisa por palavra-chave

Palavras-chave	INPI	EPO	USPTO	WIPO
gamma and terpinene	2	34	4	47
gamma and terpinene and anti-inflammatory	0	0	0	0
gamma and terpinene and antinociceptive	0	0	0	0
gamma and terpinene and antioxidant	0	1	0	2

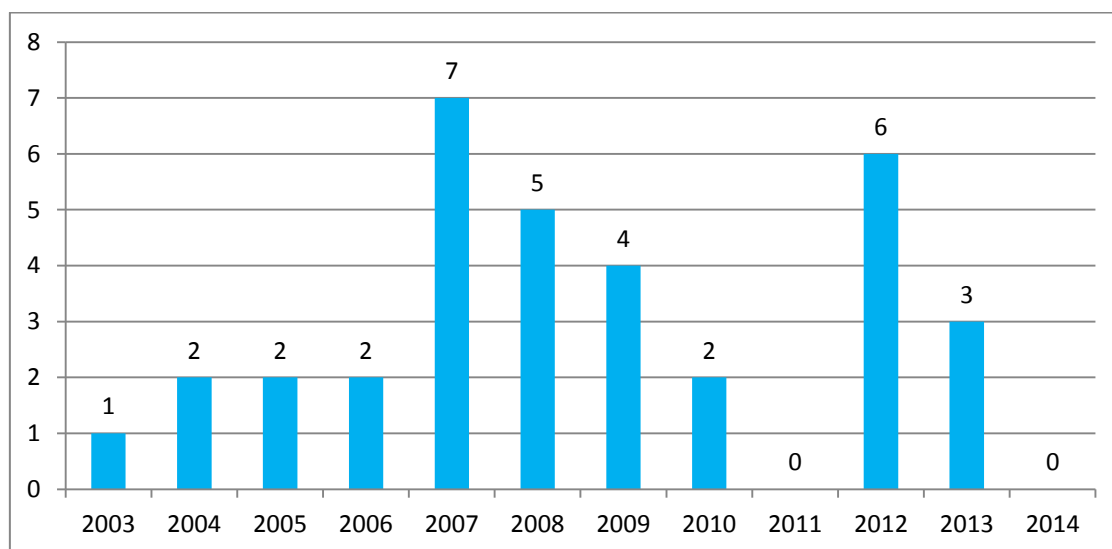
Fonte: Autoria própria (2014)

### 3.2.1. Base europeia (EPO)

#### 3.2.1.1. Evolução anual de depósitos de patentes no banco europeu (EPO)

No banco de dados europeu, a pesquisa procedeu-se no sentido de verificar a evolução anual de depósitos de patentes entre os anos de 2003 a 2014. Utilizando-se os 34 depósitos de pedidos de patentes com a palavra-chave “gamma” and “terpinene”, verificou-se que o número de patentes depositadas entre os anos de 2003 a 2006 manteve-se constante. O ano de 2007 foi o ano que mais deteve patentes (07 patentes). De 2007 a 2011 houve um decréscimo considerável no número de depósitos. No ano de 2012 novamente houve um pico com 06 patentes depositadas, seguido de um decréscimo nos anos de 2013 a 2014 (Figura 4).

Figura 4 - Evolução anual de depósitos de patentes no banco europeu (EPO).

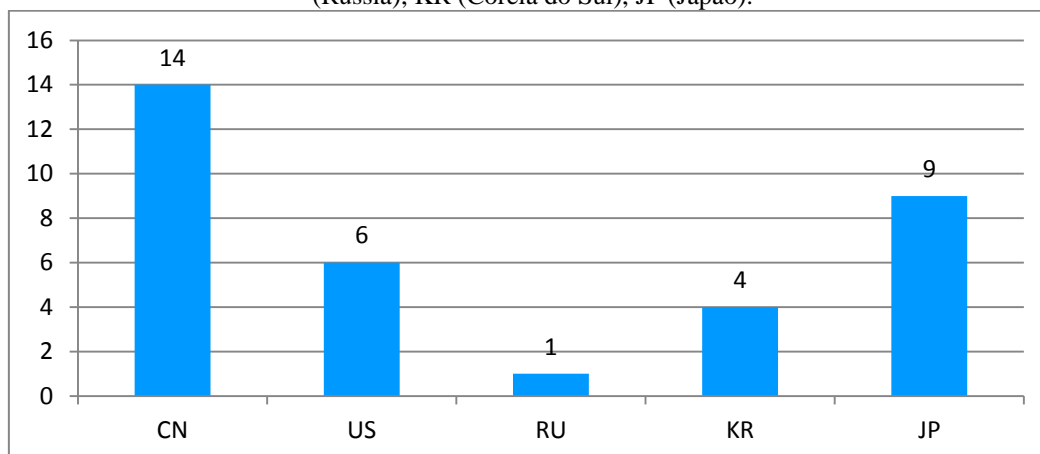


Fonte: Autoria própria (2014)

### 3.2.1.2. Patentes depositadas por país no banco europeu (EPO)

Ainda com os mesmos depósitos de patentes (34 patentes), verificou-se a frequência de depósitos por país de origem. De acordo com a Figura 5, a China e o Japão são claramente os maiores detentores de patentes acerca do monoterpeneo gama terpineno. A China com 14 patentes, seguida do Japão com 09 patentes.

Figura 5 - Patentes depositadas por país no banco europeu (EPO). Sendo CN (China), US (Estados unidos), RU (Rússia), KR (Coréia do Sul), JP (Japão).

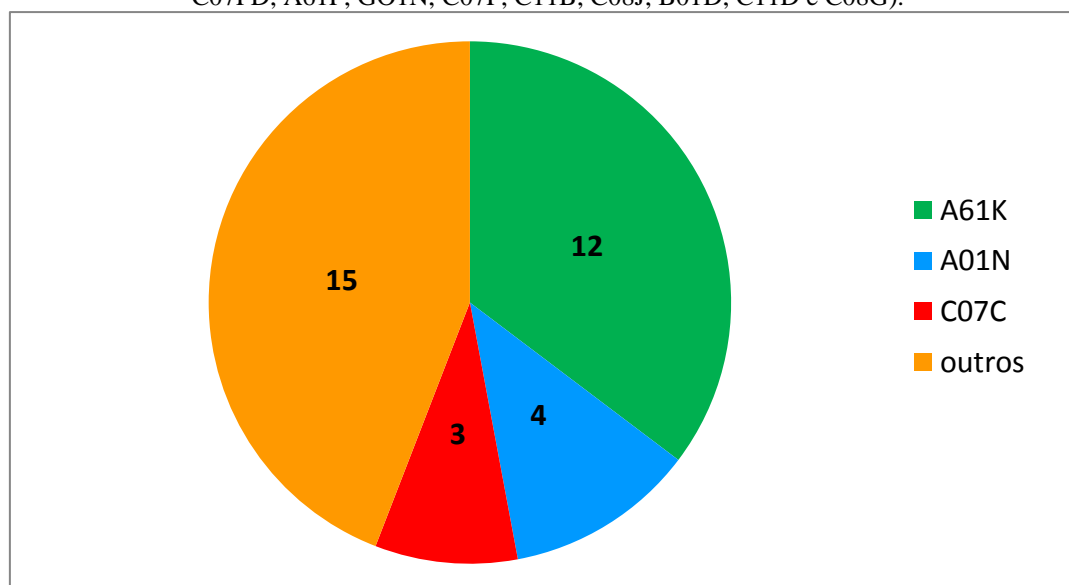


Fonte: Autoria própria (2014)

### 3.2.1.3. Patentes por código de classificação internacional no banco europeu (EPO)

Dentre os 34 depósitos de pedidos de patente na EPO, observou-se através da Figura 6, que a classificação internacional mais citada é a A61K, que representa preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas (12 dos 34 pedidos de patentes).

Figura 6 - Patentes por código de classificação internacional na base europeia (EPO): A61K – preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas, A01N – Preparações de corpos de seres humanos ou animais ou plantas ou partes destes; C07C – compostos acíclicos ou carbocíclicos; outros códigos de classificação (A23L, C08K, C07FD, A61P, GO1N, C07F, C11B, C08J, B01D, C11D e C08G).

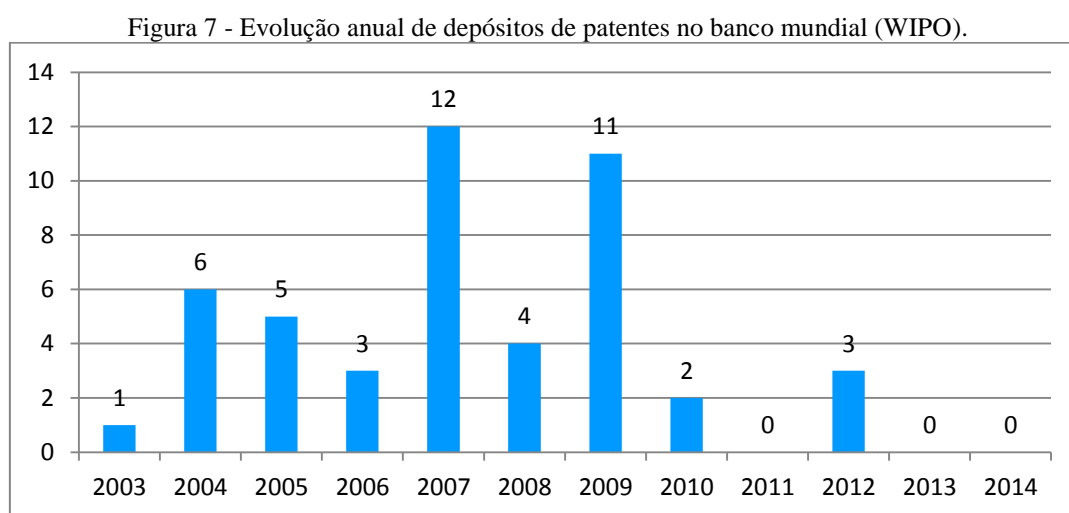


Fonte: Autoria própria (2014)

### 3.2.2. Base mundial (WIPO)

#### 3.2.2.1. Evolução anual de depósitos de patentes no banco mundial (WIPO)

A partir da Figura 7, pode-se verificar entre 2003 a 2014, picos de depósitos de pedidos internacionais nos anos de 2007 e 2009. No ano de 2007 foram depositadas 12 patentes e 2009 foram depositadas 11 patentes. A figura abaixo analisa somente os dados recorrentes do site World International Property Organization (WIPO).

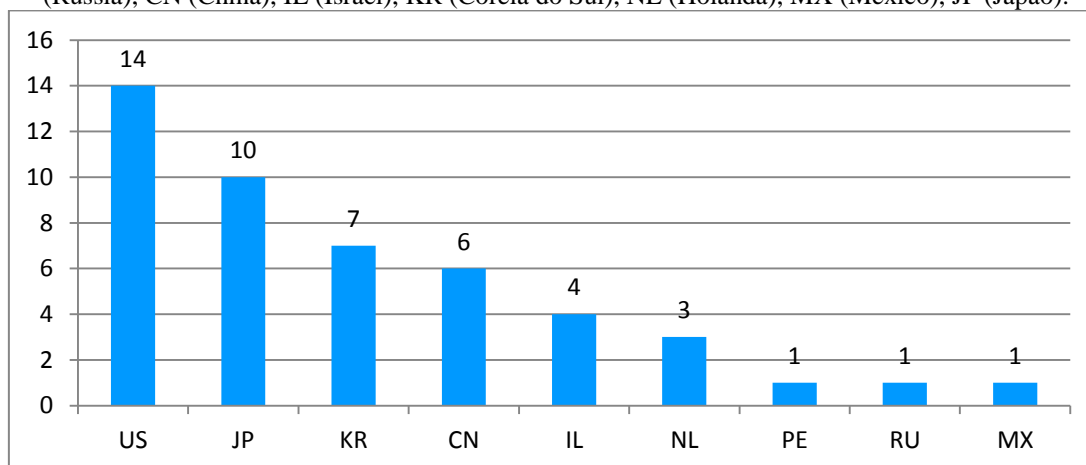


Fonte: Autoria própria (2014)

#### 3.2.2.2. Patentes depositadas por país no banco mundial (WIPO)

Na Figura 8, os Estados Unidos é o maior detentor de patentes (14 patentes), representando 29,79% de depósitos, seguido do Japão (10 patentes) com 21,28%. Os demais países aparecem com um menor número de depósitos na base mundial.

Figura 8 - Patentes depositadas por país no banco mundial (WIPO). Sendo US (Estados Unidos), PE (Peru), RU (Rússia), CN (China), IL (Israel), KR (Coreia do Sul), NL (Holanda), MX (México), JP (Japão).

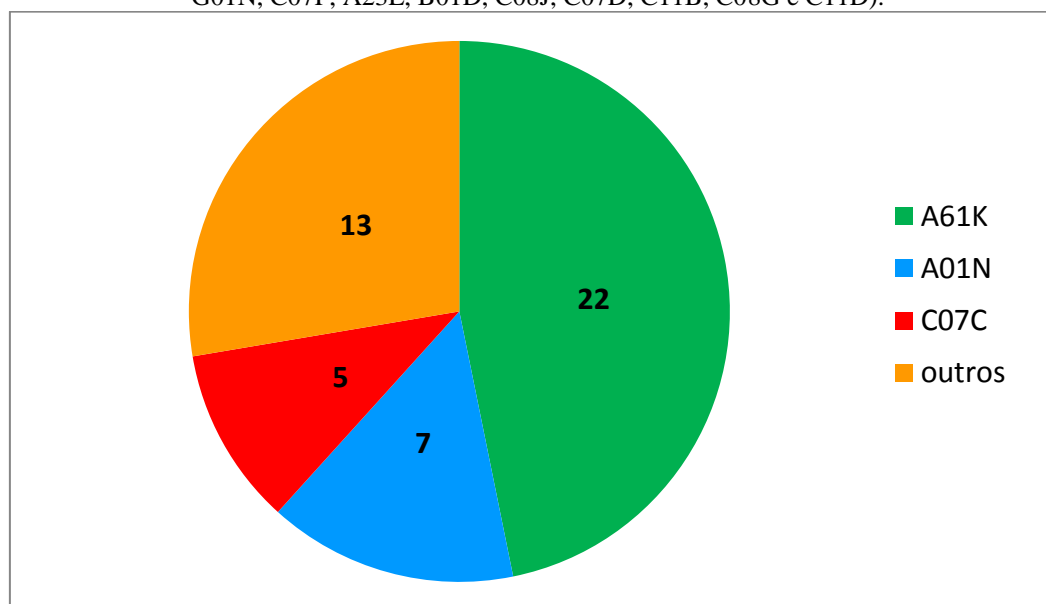


Fonte: Autoria própria (2014)



Dentre os 47 depósitos de pedidos de patentes na base mundial (WIPO), observou-se através da Figura 9, que a classificação internacional mais citada é a A61K (preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas), que representa 46,81% dos depósitos, seguida da classificação internacional A01N (preparações de corpos de seres humanos ou animais ou plantas ou partes destes) com 27,66%.

Figura 9 - Patentes por código de classificação internacional na base mundial (WIPO): A61K – preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas, A01N – Preparações de corpos de seres humanos ou animais ou plantas ou partes destes; C07C – compostos acíclicos ou carbocíclicos; outros códigos de classificação (A23K, A01P, G01N, C07F, A23L, B01D, C08J, C07D, C11B, C08G e C11D).



Fonte: Autoria própria (2014)

#### 4. Conclusão

Esses resultados mostram que existe interesse, tanto científico quanto tecnológico, com o gama terpineno, porém o campo ainda continua aberto, tanto na área tecnológica quanto na área científica, visto que o número de patentes e de publicações é muito pequeno. Nas bases científicas, o foco foi direcionado para estudos químicos, enquanto que nas bases tecnológicas, o código de classificação internacional com maior incidência foi preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas.

A pesquisa científica mostrou uma redução significativa de trabalhos quando relacionamos com as atividades farmacológicas de interesse. Os monoterpenos são uma importante fonte de pesquisa para o desenvolvimento de novas terapias medicamentosas. Nesse artigo, foi possível observar que o número de patentes depositadas e o número de artigos publicados com o monoterpeno gama terpineno é relevante, sendo importante ressaltar o interesse da indústria farmacêutica por novos produtos gerados a partir de fontes naturais. Dessa forma, é importante a exploração de compostos como o gama terpineno, que revelam trabalhos publicados e depósitos de patentes há mais de dez anos.

## Referências

- BAKKALI, F. Biological effects of essential oils – A review. **Food and Chemical Toxicology**, v. 46, p. 446-75, 2008.
- CALIXTO, J. B.; KASSUYA, C. A.; ANDRÉ, E.; FERREIRA, J. Contribution of natural products to the discovery of the transient receptor potential (TRP) channels family and their functions. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 106, p. 179 - 208, 2005.
- ECONOMOU, G.; PANAGOPOULOS, G.; TARANTILIS, P.; KALIVAS, D.; KOTOULAS, V.; TRAVLOS, I.S.; POLYSIOU, M.; KARAMANOS, A. Variability in essential oil content and composition of *Origanum hirtum* L., *Origanum onites* L., *Coridothymus capitatus* (L.) and *Satureja thymbra* L., populations from the Greek island Ikaria. **Industrial Crops and Products**, v. 33, p. 236 - 241, 2011.
- MORENO, O. M. Report to Research Institute for Fragrance Materials, July 25, 1973.
- PASSOS, C. S.; ARBO, M. D.; RATES, S. M. K.; VON POSER, G. L. Terpenoids with activity in the Central Nervous system (CNS). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 19, p. 140 - 149, 2009.
- PEDRUZZI, L.; SANTOS, A. C.; SERAFINI, L. A.; MOYNA, P. Influence of Rootstock on essential oil composition of Mandarins. **Acta Farmaceutica Bonaerense**, v. 23, p. 498 - 502, 2004.
- SANTOS, A. R.; KAISER, C. R.; FERREZOU, J. P. Ring-closing olefin metathesis: A powerful tool for the synthesis of natural macrocycles. **Quimica Nova**, v. 31, p. 655 - 668, 2008.
- SANTOS, M. M.; COELHO, G. M.; SANTOS, D. M.; FELLOWS, L. Prospecção de tecnologias de futuro: métodos, técnicas e abordagens. **Parc Estrat** [periódico na internet]. n. 19, p. 189 - 229, 2004. Acesso em 09 de set 2014. Disponível em: [www.cgee.org.br/parcerias/p19.phb](http://www.cgee.org.br/parcerias/p19.phb).
- SIANI, A. C.; GARRIDO, I. S.; MONTEIRO, S. S.; CARVALHO, E. S.; RAMOS, M. F. S. *Protium icicariba* as a source of volatile essences. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 32, p. 477 - 489, 2004.

Recebido: 12/12/2014

Aprovado: 16/05/2015