

PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA: ESTUDOS SOBRE COMPLEXO DE INCLUSÃO DO NEROLIDOL COM A β -CICLODEXTRINA

Edson Francisco Coelho Diniz^{1*}; Lays Rodrigues Moura²; Rusbene Bruno Fonseca de Carvalho³; Lívio César Cunha Nunes⁴

^{1,4} Universidade Federal do Piauí, Curso de Farmácia, Teresina, Piauí, Brasil;

^{2,4} Universidade Federal do Piauí, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Teresina, Piauí, Brasil;

^{3,4} Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO), Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí, Brasil.

Rec.:25.03.2016. Ace.:01.09.2016.

RESUMO

O sesquiterpeno nerolidol possui várias atividades farmacológicas, entretanto devido sua baixa hidrossolubilidade sua aplicabilidade tecnológica torna-se dificultada. A β -ciclodextrina, por possuir alta produtividade, baixo custo e apresentar sítio de ligação ideal para a complexação de fármacos insolúveis em água, tem sido bastante utilizada. Assim, o objetivo deste artigo foi realizar uma prospecção tecnológica nas bases de dados INPI, USPTO, EPO e WIPO para mapear pedidos de patentes relacionando nerolidol com β -ciclodextrina formando complexos de inclusão. Não foi constatado nenhum pedido de patente quando associados os termos nerolidol, betaciclodextrina e complexo de inclusão, tornando esse segmento tecnológico muito promissor. A base da WIPO resultou no maior número de patentes com os termos isolados. A China e os Estados Unidos foram os países que mais realizaram pedidos de proteção de patentes, sendo 2010 o ano em que houve maior número de pedidos de depósito.

Palavras-chave: Óleo essencial. Ciclodextrinas. Patentes.

TECHNOLOGICAL PROSPECTION: STUDIES ON INCLUSION COMPLEX OF NEROLIDOL WITH B-CYCLODEXTRIN

ABSTRACT

Essential oils have great economic importance in the chemical, cosmetic and pharmaceutical industries. The nerolidolsesquiterpene has several pharmacological activities, however due to its low water solubility its technological applicability becomes difficult. The β -cyclodextrin, because of its high productivity, low cost and provide optimum binding site for the complexation of water-insoluble drugs has been widely used. The objective of this paper was to carry out a technological survey in the databases INPI, USPTO, EPO and WIPO patent applications to map relating nerolidol with β -cyclodextrin forming inclusion complex. It was not found any patent application when the associated nerolidol terms betaciclodextrin and inclusion complex, making this technological segment very promising. WIPO has obtained more patents with isolated terms. China and the United States were the countries that have made more patent protection applications, and in 2010 the year in which there were more filing applications.

Keywords: Essential oil. Cyclodextrin. Patents.

Área Tecnológica: Biotecnologia

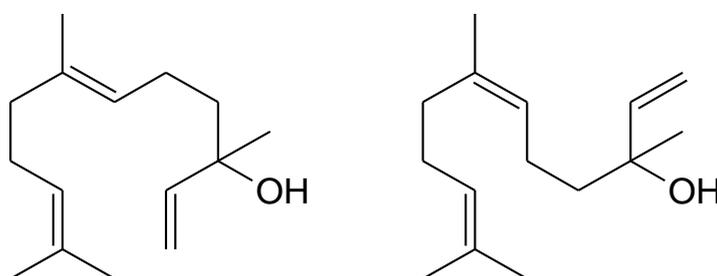
* Autor para correspondência: Email: efcadiniz@hotmail.com

INTRODUÇÃO

As plantas medicinais são utilizadas na terapêutica pela população há milhares de anos. Diante disso, vários compostos de origem vegetal são encontrados em abundância na natureza e têm sido fontes de estudos, dentre eles o nerolidol, observado em diversos óleos essenciais de plantas medicinais, como, nerol (*Citrus aurantium* var. *Sinensis*), gengibre (*Zingiber officinale* Roscoe), lavanda (*Lavandula angustifolia* Miller) e capim-limão (*Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf) (SILVA et al., 2014a).

O nerolidol é um sesquiterpeno acíclico e apresenta fórmula molecular $C_{15}H_{26}O$. Algumas propriedades farmacológicas já foram atribuídas a esse composto, tais como antineoplásica, leishmanicida, ansiolítica, potencializador para permeação de drogas terapêuticas na forma transdérmica, larvicida, antioxidante e antimicrobiana. Entretanto, este óleo essencial apresenta alta volatilidade e baixa solubilidade aquosa desfavorecendo sua aplicabilidade tecnológica, a uso de tecnologias de complexação com ciclodextrina pode melhorar essas características (ARRUDA et al., 2005; MARQUES et al., 2010; NOGUEIRA et al., 2013; YAMANE et al., 2013). Sua fórmula estrutural é demonstrada na Figura 1.

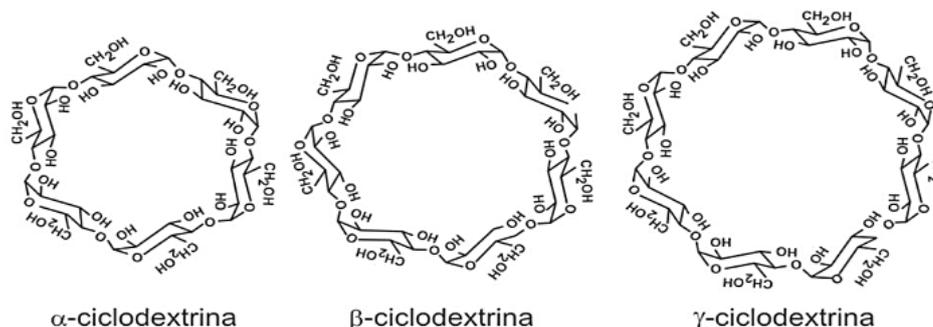
Figura 1. Estrutura química do nerolidol: Cis-3,7,11-trimetil-1,6,10-dodecantrien-3-ol e Trans-3,7,11-trimetil-1,6,10-dodecantrien-3-ol, respectivamente.



Fonte: Elaboração própria.

As ciclodextrinas (CDs) constituem uma nova classe de excipientes farmacêuticos composta por unidades de D-glucopirranose, que unidas originam estruturas cíclicas tronco-cônicas, contendo seis, sete e oito unidades de glicose, sendo denominadas de α -ciclodextrina (α CD), β -ciclodextrina (β CD) e γ -ciclodextrina (γ CD), respectivamente. As estruturas químicas dessas ciclodextrinas são apresentadas na Figura 2.

Figura 2. Estrutura química das ciclodextrinas (alfa-, beta- e gama-ciclodextrinas, respectivamente).



Fonte: Venturini et al., (2008)

DINIZ, E.F.C. MOURA; L.R.; CARVALHO, R.B.F.; NUNES, L. C. C. Prospecção tecnológica: estudos sobre complexo de inclusão do nerolidol com a β -ciclodextrina.

A estrutura espacial cônica e a orientação dos grupos hidroxílicos para o exterior conferem a estes açúcares cíclicos propriedades físico-químicas únicas, sendo capazes de solubilizar-se em meio aquoso e ao mesmo tempo encapsular no seu espaço cavitário interior moléculas hidrofóbicas (MELO et al., 2007).

Essas características têm sido exploradas na área farmacêutica principalmente no acréscimo da solubilidade, estabilidade e biodisponibilidade de medicamentos, podendo ainda destacar o seu uso para mascarar odores e sabores desagradáveis de certos fármacos, para reduzir ou eliminar irritações oculares ou gastrointestinais e na prevenção de interações e compatibilidades (CUNHA-FILHO; SÁ BARRETO, 2007).

Assim, o estudo de prospecção tecnológica teve como objetivo a busca por depósitos de pedidos de patentes sobre a utilização de β -ciclodextrina e suas aplicabilidades com óleos essenciais e, possivelmente, o uso de complexo de inclusão entre essas substâncias, com foco principal nas aplicabilidades tecnológicas do nerolidol, recuperando documentos de depósitos de patentes em bases internacionais e nacional.

METODOLOGIA

A prospecção tecnológica foi realizada pelo levantamento dos pedidos de patentes internacionais disponíveis no *European Patent Office* (EPO), *United States Patent and Trademark Office* (USPTO) e *World Intellectual Property Organization* (WIPO) e no Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI).

A presente prospecção teve como foco a busca de informações tecnológicas sobre a utilização do complexo de inclusão entre nerolidole a β -ciclodextrina, devido este excipiente ser de fácil obtenção e baixo custo. Nesse sentido, foram levadas em consideração as seguintes palavras-chave: nerolidol, beta-ciclodextrina/ β -ciclodextrinae “complexo de inclusão” e, logo em seguida, as suas associações: nerolidol e beta-ciclodextrina/ β -ciclodextrina, nerolidol e complexo de inclusão para a base de dados nacional, assim como os termos (*nerolidol*; *betacyclodextrin/ β -cyclodextrin* e “*inclusioncomplex*”) e suas associações, foram utilizados para buscas nas bases internacionais. Essas palavras foram aplicadas nos campos “título ou resumo” e a pesquisa foi realizada em fevereiro de 2016.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Partindo da análise das palavras-chave e suas associações, o número de documentos de depósitos de patentes encontrados em cada base de dados foi avaliado conforme os termos utilizados e é apresentado na Tabela 1.

Tabela 1. Patentes depositadas nas bases de dados nacional e internacional, de acordo com as palavras-chave.

Palavras-chave	INPI	USPTO	EPO	WIPO	Total
Nerolidol	2	21	9	169	201
β -ciclodextrina	601	5	57	776	1.439
Complexo de inclusão	11	142	84	1.480	1.717
Nerolidol AND β -ciclodextrina	0	0	0	0	0
Nerolidol AND Complexo de inclusão	0	0	0	0	0

Fonte: Elaboração própria.

Legenda: INPI – Instituto Nacional de Propriedade Industrial; USPTO – *United States Patent and Trademark Office*; EPO – *European Patent Office*; WIPO – *World Intellectual Property Organization*.

Observando o número de pedidos de depósitos de patentes, a base de dados do INPI é a que recupera o menor número de documentos na busca utilizando termos isolados, e a WIPO, a que recupera maior quantidade de documentos de depósitos de patentes. Entretanto, quando se associou os termos nerolidol AND beta-ciclodextrina/ β -ciclodextrina (ou *nerolidol AND betacyclodextrin/ β -cyclodextrin*) e nerolidol AND complexo de inclusão (ou *nerolidol AND “inclusioncomplex”*), nenhum resultado foi obtido em nenhuma das bases de dados pesquisadas.

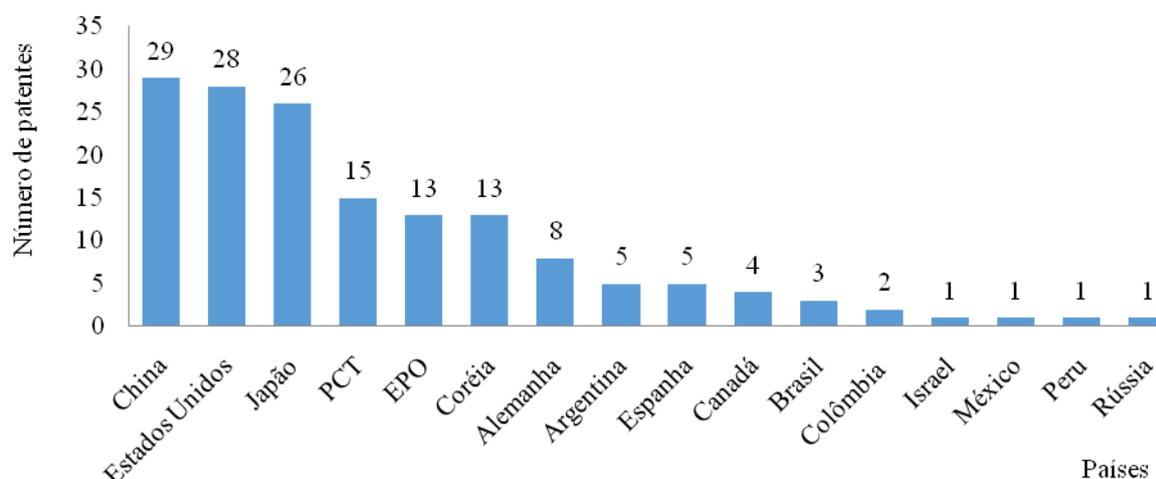
Assim, levando em consideração que não foram encontrados tecnologias sendo desenvolvidas com a complexação do nerolidol, sendo este um segmento tecnológico muito promissor, com exemplos de medicamentos disponíveis comercialmente que utilizam a complexação como alternativa a entraves de solubilidade e lipossolubilidade, optou-se por investigar aquela que abrangesse um maior número de resultados disponíveis com o termo nerolidol, devido esse apresentar diversas propriedades farmacológicas descritas na literatura e se apresentar como um futuro promissor produto farmacêutico. A investigação levou em consideração informações relacionada à distribuição de patentes por países, ano de depósito e classificação internacional de patentes (CIP) buscando discutir os todos os resultados encontrados.

Patentes depositadas por países na WIPO

Segundo a WIPO (2011), o uso de sistemas de patentes está concentrado em cinco escritórios: Estados Unidos, Japão, Coréia do Sul, China e EPO, estes representam cerca de 75% de todas as patentes depositadas no mundo.

Silva e colaboradores (2014b) afirmam que o *Patent Cooperation Treaty* (PCT) permite que empresas, universidades, instituições de pesquisa ou inventores independentes requeiram a proteção de uma invenção simultaneamente em todos os 146 países signatários desse tratado de cooperação que prevê, basicamente, meios de cooperação entre os países industrializados e os países em desenvolvimento com a finalidade de desenvolver o sistema de patentes e de transferência de tecnologia, por meio de um único documento internacional.

Em relação a esta pesquisa, a Figura 3 apresenta a distribuição de patentes por países de acordo com os dados recuperados da base do WIPO utilizando a estratégia de busca com o termo nerolidol no resumo e no título.

Figura 3. Distribuição de patentes por países na WIPO.

Fonte: Elaboração própria.

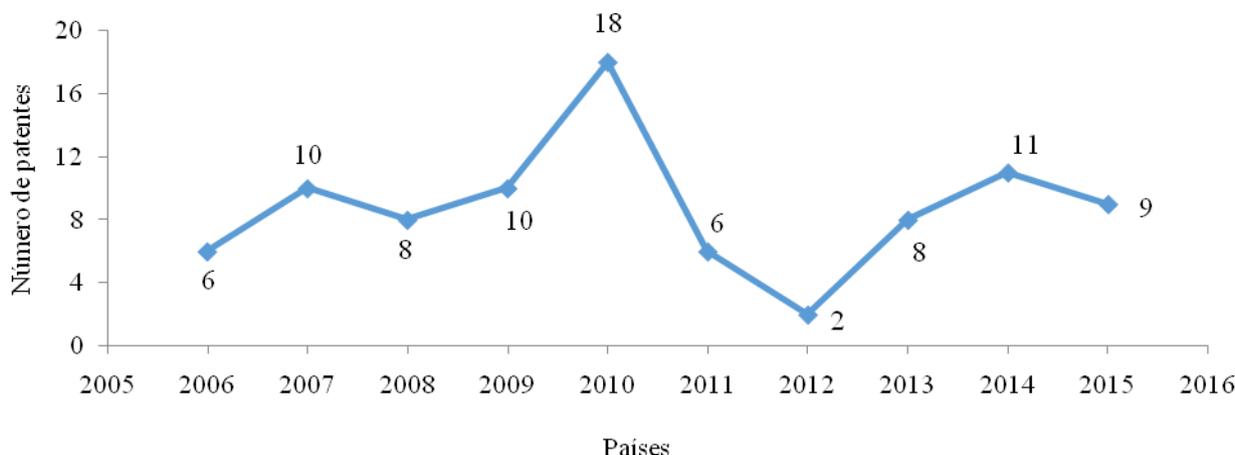
Percebe-se que China e Estados Unidos lideram o ranking de pedidos de patentes sendo seguidos por Japão, PCT, EPO e Coreia do Sul. Outros países também apresentam alguns pedidos de depósitos, mas, de modo geral, a produção tecnológica envolvendo o nerolidol é relativamente escassa e tem se desenvolvido de modo mais intenso apenas na China, Estados Unidos e Japão corroborando com o que foi dito anteriormente.

O Brasil apresenta uma pequena quantidade de patentes depositadas sobre nerolidol tanto no INPI quanto via PCT, como na WIPO, é válido ressaltar que tal composto pode ser encontrado como componente majoritário em diversas plantas do território brasileiro e nosso país que possui uma vasta biodiversidade, considerada uma das maiores do planeta apresentando um dos nichos mais importantes e propícios para realização de pesquisas que envolvem recursos naturais, está abaixo da 6ª posição de países detentores de patentes com esse sesquiterpeno, mesmo após a promulgação da Lei 10.973/2004, também chamada de Lei de Inovação Tecnológica, que foi regulamentada pelo Decreto 5.563/2005, a fim de estimular e potencializar o processo inventivo nacional (ROCHA et al., 2015).

Nessa perspectiva, tal resultado pode possivelmente emitir um sinal de alerta, porque ao passo que o país deixa de investir em pesquisas com recursos naturais, outros países se interessam por esses recursos e suas prováveis potências provenientes deles, sendo assim, muitos países acabam por muitas vezes seguir por caminhos ilegais como a apropriação de processos e produtos baseados em nossos recursos e que não trazem qualquer retorno para o Brasil (SILVA et al., 2014b).

Patentes depositadas por ano no WIPO

Levando em consideração os 169 pedidos de patentes relacionados ao termo nerolidol, observou-se um crescimento a partir do ano de 2006, chegando ao seu auge no ano de 2010, nos anos seguintes sofreu um decaimento razoável, voltando a ter um crescimento no terceiro ano após o declínio. Na Figura 4 tem-se a evolução anual do número de documento de patentes recuperados da base de dados do WIPO, utilizando a estratégia de busca com o termo nerolidol no resumo e no título.

Figura 4. Evolução anual de pedidos no WIPO.

Fonte: Elaboração própria.

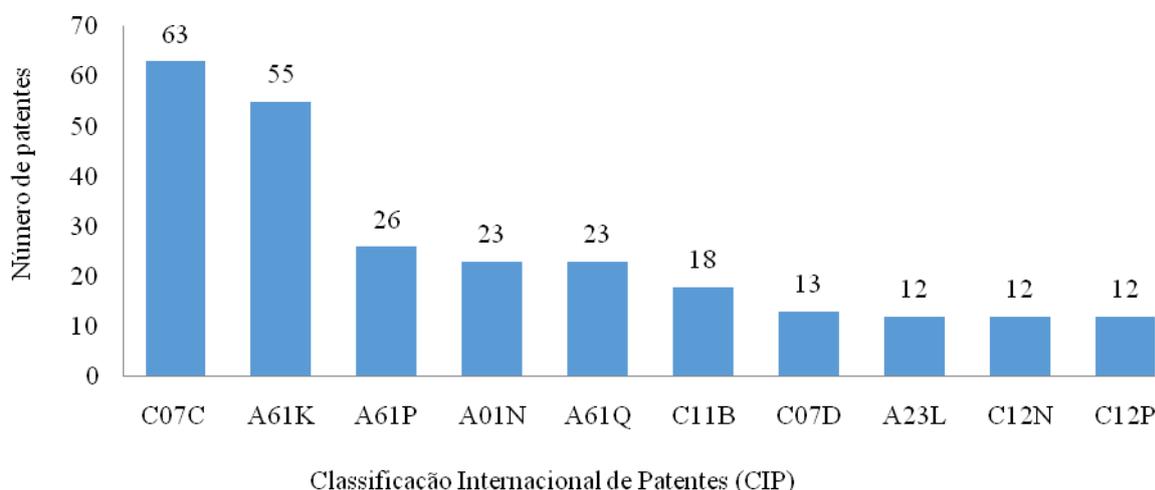
Este crescimento pode estar relacionado com o investimento em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) que ocorreu no ano de 2008, onde foram aplicados US\$ 400 bilhões pelos EUA, em seguida a China, cujo investimento foi de um terço do total americano, acompanhados de perto pelo Japão. Todos os países da Europa somaram o equivalente a US\$300 bilhões (MOSAICO, 2016).

Nesse contexto, Souza e colaboradores (2015) observaram que em quatro anos ocorridos da década de 2010 houve uma superação em relação aos registros de patentes ocorridos na década de 2000, o que implica na importância que foi atribuída à criação e proteção da propriedade intelectual, assim como a interação entre instituições de ensino e pesquisa e, empresas investidoras em insumos de inovação e tecnologia. Esses dados também demonstram um grande interesse em relação a esse setor, principalmente por suas atribuições tanto no ramo de cosméticos quanto de medicamentos.

Patentes depositadas no WIPO por classificação internacional de patentes (CIP)

Um formato importante que serve de base para elaboração de estatísticas sobre propriedade industrial e que permite a avaliação do desenvolvimento tecnológico em diversas áreas é a Classificação Internacional de Patentes (CIP), na qual as patentes são classificadas de acordo com sua aplicação (SERAFINI et al., 2012).

A Classificação Internacional de Patentes dispõe de uma estrutura hierárquica na qual se divide em oito seções principais, são elas: (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 (OMPI, 2006). Nesse contexto, quando analisados os documentos segundo a CIP (Figura 3), observou-se que a seção C e A são as classificações apresentadas no maior número de patentes.

Figura 5. Patentes classificadas de acordo com CIP no WIPO.

Fonte: Elaboração própria.

A subclasse C07C (compostos acíclicos ou carbocíclicos) seguida pela A61K (preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas) foram as subclassificações das patentes que estiveram em mais evidência nessa pesquisa, totalizando pouco mais de 50% (50,43%) dos pedidos. Esses dados corroboram com os resultados presente na literatura, onde o nerolidol apresenta diversas atividades farmacológicas já publicadas, tais como: antineoplásica (WATTENBERG, 1991), antioxidante (NOGUEIRA NETO et al., 2013), antinociceptivo (KOUDOU et al., 2005), antiparasitário (SILVA et al., 2014c), antiúlcera (KLOPELL et al., 2007), antitumoral (RYABCHENKO et al., 2008), potencializador para permeação de drogas terapêuticas (YAMANE et al., 2013), entre outras, e ressalta tal composto como um futuro promissor produto farmacêutico.

CONCLUSÃO

A pesquisa de potenciais terapêuticos em produtos naturais tem se destacado bastante nos últimos anos, atraída pelo baixo custo e pela grande biodiversidade presente em alguns países como o Brasil. Entretanto, o fato de possuir uma enorme flora e apesar dos crescentes avanços tecnológicos, esse país, ainda, se apresenta tímido em relação à pesquisa, desenvolvimento e inovação, ficando muito aquém de países como China e Estados Unidos que encabeçam a lista de países que mais realizaram pedidos de depósitos de patentes. O ano de 2010 foi encontrado o maior número de documentos de depósitos de patentes sobre o nerolidol na base do WIPO, mesmo apesar da crise financeira que começou um ano antes. Isso revela, o quanto países, com a China e Estados Unidos estão dando importância para essa substância e os benefícios que elas podem oferecer, bem como o retorno financeiro, incentivando ainda mais esse campo de pesquisa.

AGRADECIMENTOS

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro, à Universidade Federal do Piauí (UFPI), ao Laboratório de Inovação Tecnológica e Empreendedorismo – Medicamentos e Correlatos (LITE).

DINIZ, E.F.C. MOURA; L.R.; CARVALHO, R.B.F.; NUNES, L. C. C. Prospecção tecnológica: estudos sobre complexo de inclusão do nerolidol com a β -ciclodextrina.

REFERÊNCIAS

ARRUDA, D. C.; D'ALEXANDRI, F. L.; KATZIN, A. M. D.; ULIANA, S. R. Antileishmanial activity of the terpene nerolidol. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 49, n. 5, p. 1679-1687, 2005.

CUNHA-FILHO, M. S. S.; SÁ BARRETO, L.C.L. Utilização de ciclodextrinas na formação de complexos de inclusão de interesse farmacêutico. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 28, n.1, p.1-9, 2007

KOUDOU, J.; ABENA, A. A.; NGAISSONA, P.; BESSIÈRE, J. M. Chemical composition and pharmacological activity of essential oil of *Canarium schweinfurthii*. **Fitoterapia**, v. 76, n. 7-8, p. 700–703, 2005.

KLOPELL, F. C.; LEMOS, M.; SOUSA, J.P.; COMUNELLO, E.; MAISTRO, E. L.; BASTOS, J. K.; DE ANDRADE, S. F. Nerolidol, an antiulcer constituent from the essential oil of *Baccharis dracunculifolia* DC (Asteraceae). **Zeitschrift für Naturforschung C**, v. 62, n. 7-8, p. 537-42, 2007.

MARQUES, A. M.; BARRETO, A. L.; BATISTA, E. M.; CURVELO, J. A.; VELOZO, L. S.; MOREIRA, D. L.; GUIMARÃES, E. F.; SOARES, R. M.; KAPLAN, M. A. Chemistry and biological activity of essential oils from *Piper clausenianum* (Piperaceae). **Natural Product Communications**, v. 5, n.11, p. 1837-1840, 2010.

MELO, N. F. S.; GRILLO, R.; MORAES, C. M.; BRITO, C. L.; TROSSINI, G. H. G.; MENEZES, C. M. S.; FERREIRA, E. I.; ROSA, A. H.; FRACETO, L. F. Preparação e caracterização inicial de complexo de inclusão entre nitrofurazona e 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 28, n. 1, p. 35-44, 2007.

MOSAICO. Qualidade das patentes cai média de 20% em 20 anos, diz OCDE Disponível em: <http://www.mosaico.com.br/?canal=1&pg=show_noticias_informativa&in=437&path=Noticias&i dp>. Acesso em: 08 Ago. 2016.

NOGUEIRA NETO, J.D.; ALMEIDA, A. A. C.; OLIVEIRA, J. S.; SANTOS, P.S.; SOUSA, D.P.; FREITAS, R.M. Antioxidant effects of nerolidol in mice hippocampus after open field test. **Neurochemical Research**, v. 38, p. 1861-1870, 2013.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA PROPRIEDADE INTELECTUAL (OMPI). Guia Classificação Internacional de Patentes. 8ª ed., v.5, 2006. Disponível em: <http://www.ipc.inpi.gov.br/ipcpub/static/pdf/guia_ipc/br/guide/guide_ipc.pdf>. Acesso em: 08 set. 2016.

RYABCHENKO, B.; TULUPOVA, E.; SCHMIDT, E.; WLCEK, K.; BUCHBAUER, G.; JIROVETZ, L. Investigation of anticancer and antiviral properties of selected aroma samples. **Natural Product Communications**, v. 3, n. 7, p. 1085–1088, 2008.

ROCHA, A. M.; SILVA, M. S.; FERNANDES, F. M.; TORRES, E. A.; BORGES, A. J. Prospecção tecnológica de artigos e patentes sobre biodiesel no âmbito do programa nacional de produção e uso de biodiesel (PNPB). **Revista de Inovação Tecnológica**, v. 5, n. 2, p. 04-20, 2015.

DINIZ, E.F.C. MOURA; L.R.; CARVALHO, R.B.F.; NUNES, L. C. C. Prospecção tecnológica: estudos sobre complexo de inclusão do nerolidol com a β -ciclodextrina.

SERAFINI, M. R.; QUINTANS, J. S. S.; ANTONIOLLI, A. R.; SANTOS, M. R. V.; QUINTANSJUNIOR, L. J. Mapeamento de tecnologias patenteáveis com o uso da hecogenina. **Revista Geintec**, v. 2, n. 5, p. 427-435, 2012.

SILVA, A. P. S. C. L.; SILVA, J. C. C. L.; FREITAS, R. M. Utilização de plantas medicinais no tratamento e/ou prevenção da epilepsia: uma prospecção tecnológica. **Revista Geintec**, v. 4, n. 2, p. 876-883, 2014b.

SILVA, M. P.; OLIVEIRA, G. L.; DE CARVALHO, R. B.; DE SOUSA, D. P.; FREITAS, R. M.; PINTO, P. L.; DE MORAES, J. Antischistosomal activity of the terpene nerolidol. **Molecules**, v. 19, n. 3, p. 3793-3803, 2014c.

SILVA, S.; ANSELMO, M. G.V.; DANTAS, W. M.; ROSA, J. H.; NUNES, E. N.; SOARES, J. P. C.; ALVES, C. A. B. Conhecimento e uso de plantas medicinais em uma comunidade rural no município de Cuitegi, Paraíba, Nordeste do Brasil. **Gaia Scientia**, v. 8, n. 1, p. 248-265, 2014a.

SOUZA, A. A.; RODRIGUES, S. A.; MENEZES FILHO, J. E. R.; VASCONCELOS, C. M. L.; SERAFINI, M. R.; QUINTANS JUNIOR, L. J.; ESTEVAM, C. S. Terpenos com aplicação cardiovascular. **Revista Geintec**, v. 5, n. 2, p. 1948-1954, 2015.

VENTURINI, C. G.; NICOLINI, J.; MACHADO, C.; MACHADO, V. G. Propriedades e aplicações recentes das ciclodextrinas. **Química Nova**, n. 31, p. 360-368, 2008.

YAMANE, M. A.; WILLIAMS, A. C.; BARRY, B. W. Terpene penetration enhancers in propylene glycol/water co-solvent systems: effectiveness and mechanism of action. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 47, n. 12A, p. 978-989, 2013.

WATTENBERG, L. W. Inhibition of azoxymethane-induced neoplasia of the large bowel by 3-hydroxy-3,7,11-trimethyl-1,6,10-dodecatriene (nerolidol). **Carcinogenesis**, v.12, n. 1, p. 151-2. 1991.

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION. **WIPO** patent report: statistics on worldwide patent activities. Geneva: WIPO, 2011.