

## PROSPECÇÃO CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA DA CIANO-CARVONA, DERIVADA DE PRODUTO NATURAL

Thiago Henrique Costa Marques<sup>2</sup>; Maria Leonildes Boavista Gomes Castelo Branco Marques<sup>1</sup>; Rivelilson Mendes de Freitas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal do Piauí, UFPI, Teresina, PI, Brasil.

<sup>2</sup>Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí, IFPI, Teresina, PI, Brasil.

Rec.: 30.01.2014. Ace.: 08.03.2015

### RESUMO

A epilepsia do lobo temporal pode interferir em inúmeros aspectos sociais e psicológicos do paciente. O presente trabalho teve como objetivo realizar uma prospecção científica e tecnológica do uso do monoterpeno ciano-carvona para o tratamento e/ou prevenção de convulsão. O mapeamento de patentes foi realizado nas bases de dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), Organização Mundial de Propriedade Intelectual (WIPO), Banco Europeu de Patentes (EPO) e no Banco Americano de Marcas e Patentes (USPTO), e a prospecção científica foi realizada em bases de dados eletrônicas científicas (ScienceDirect, Pubmed, Web of Science e LILACS). Um depósito de patente foi localizado, e três artigos científicos publicados foram analisados. A prospecção científica reflete as lacunas da tecnológica, e apresenta todo potencial farmacológico atribuído a este monoterpeno. As patentes e artigos encontrados foram realizados nos últimos 3 anos. O Brasil é o único país que possui patente envolvendo a ciano-carvona.

Palavras chave: Ciano-carvona. Prospecção Científica. Prospecção Tecnológica.

### ABSTRACT

The temporal lobe epilepsy can interfere with numerous social and psychological aspects of the patient. The present study aimed to conduct a scientific and technological exploration of the use of monoterpene cyane-carvone for the treatment and/or prevention of convulsion. The patent mapping was performed in the databases of the National Institute Industrial Property (INPI), World Intellectual Property Organization (WIPO), European Bank Patent Office (EPO) and Bank of America Patent and Trademark Office (USPTO) and Prospecting Science was held in scientific databases (ScienceDirect, Pubmed, Web of Science and LILACS). A patent deposit was located, and three scientific articles published were analyzed. The scientific exploration reflects the technological gaps, the time that has all pharmacological potential that has been assigned to this monoterpene. Patents and articles was performed in the last three years. Brazil is the only country that has patent involving the cyane-carvone.

Keywords: Cyane-carvone. Monoterpene. Scientific Prospection. Technological Prospection.

## INTRODUÇÃO

A epilepsia do lobo temporal (ELT) pode interferir em inúmeros aspectos sociais e psicológicos do paciente. É considerada, atualmente, um dos distúrbios neurológicos mais comuns e apresenta uma taxa de prevalência de 5%, e aproximadamente, 30 a 50% dos pacientes epiléticos são sintomáticos. Há estimativas, que 50 milhões de pessoas no mundo são epiléticas e somente 25 a 45% estão completamente livres de crises após o tratamento. A ausência de um tratamento farmacológico apropriado para a epilepsia pode agravar as crises e tornar o paciente epilético mais susceptível a outras neuropatologias (POST, 2004).

Trata-se de uma condição neurológica grave de alta prevalência no mundo e que pode induzir dificuldades na execução das atividades profissionais do paciente epilético (GILLIAM et al., 2004). A incidência varia de acordo com a localização geográfica. Ela ocorre com maior frequência nos países em desenvolvimento, onde há um maior índice de desnutrição, doenças infecciosas, deficiência no atendimento médico e carências no tratamento farmacológico (DE LORENZO et al., 2001).

A redução ou remissão de crises epiléticas pelo tratamento adequado com drogas antiepiléticas ou cirurgia é uma das medidas propostas para a redução da mortalidade da doença (SANDER; BELL, 2004). Nos países em desenvolvimento, 60 a 90% dos pacientes epiléticos não realizam tratamento, devido às deficiências do Sistema Único de Saúde e ao próprio estigma social, prejudicando seriamente a qualidade de vida social e profissional destes pacientes (GILLIAM et al., 2004).

Além dos transtornos psicossociais produzidos pela condição crônica da epilepsia existem outras implicações durante a patogênese do processo convulsivo que a torna um dos graves problemas de saúde pública em quase todos os países. Portanto, são necessários estudos sobre os mecanismos de ação dos componentes ativos das plantas medicinais, a fim de facilitar a investigação de novos compostos antidepressivos, ansiolíticos e anticonvulsivantes, bem como de compostos neuroprotetores com potencial farmacológico para o tratamento clínico de pacientes portadores de transtornos psicossociais.

A carvona (p-menta-6,8-dien-2-ona) é um monoterpene cetona, encontrado como sendo o componente majoritário em vários óleos essenciais de plantas medicinais. Possui propriedades antimicrobiana, antifúngica, anti-inflamatória e antisséptica, além de ser utilizada nas indústrias de alimentos, farmacêutica e cosmética (SARTORATTO, 2004; SOUSA et al., 2004).

Nesse contexto, o presente trabalho teve como objetivo principal realizar uma prospecção tecnológica do uso do monoterpene ciano-carvona, derivado sintético da ciano-carvona, para o tratamento e/ou prevenção de crises epiléticas, por meio do mapeamento de patentes nas bases de dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), Organização Mundial de Propriedade Intelectual (WIPO), Banco Europeu de Patentes (EPO) e no Banco Americano de Marcas e Patentes (USPTO), a fim de verificar a frequência de depósitos e as perspectivas sobre a aplicação de plantas no tratamento da convulsão.

## METODOLOGIA

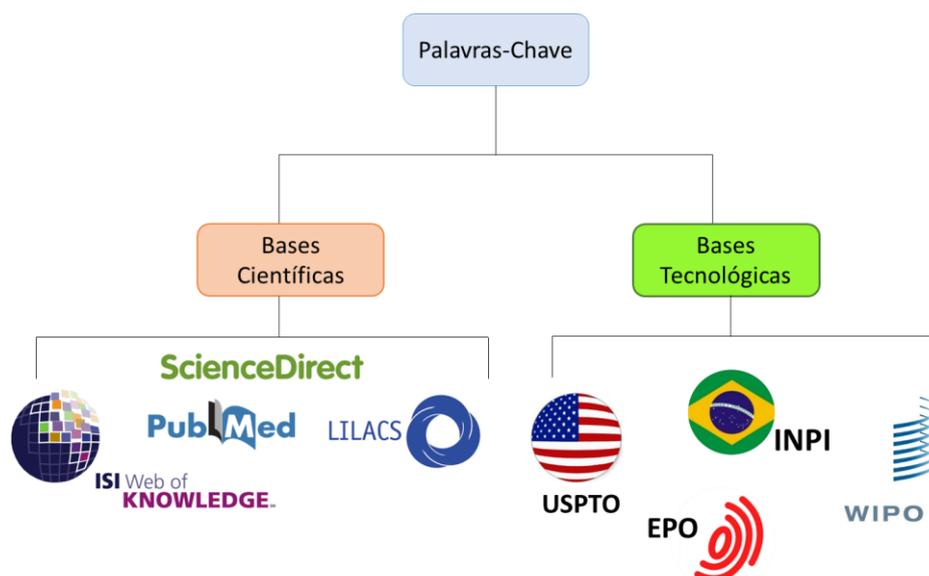
A prospecção científica foi desenvolvida com busca nos bancos de dados eletrônicos a cerca de publicações sobre a ciano-carvona entre os anos de 1969 e 2013. As buscas foram realizadas nas bases de dados: Pubmed; Science Direct, Web of Science e Literatura Latino-americana e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (LILACS), utilizando como descritor o nome do monoterpene ciano-carvona. A busca foi realizada durante o mês de novembro de 2013.

Foram incluídos para análise neste estudo todos os artigos científicos publicados no período delimitado e indexados em algum destes bancos de dados que versavam em seu conteúdo sobre a ciano-carvona.

A prospecção tecnológica foi realizada com base nos pedidos de patentes depositadas no *European Patente Office* (EPO), na *World Intellectual Property Organization* (WIPO), no *United States Patent and Trademark Office* (USPTO) e no Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI), também empregando como palavras-chave para a busca o nome ciano-carvona, e incluindo neste estudo as patentes que mencionassem o monoterpeno no resumo ou no título, independente do tempo transcorrido desde o depósito, considerando todos os pedidos de patente depositados para a ciano-carvona até o momento. Os termos em inglês foram utilizados para as bases internacionais, enquanto que os termos em português foram utilizados para busca de documentos em base nacional, sendo considerados válidos os documentos que apresentassem esses termos no resumo. A busca nos bancos de patente também foi realizada em novembro de 2013.

A Figura 1 apresenta um fluxograma das prospecções científica e tecnológica realizadas para a ciano-carvona.

**Figura 1** - Fluxograma das prospecções científica e tecnológica realizadas para a ciano-carvona no mês de novembro de 2013



Fonte: Autoria própria, 2014.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em termos gerais, os Estudos de Prospecção podem ser definidos como “qualquer exploração do que deve acontecer e do que nós devemos querer que venha a acontecer” ou como “o estudo do futuro para o desenvolvimento de uma atitude estratégica para a criação de um futuro desejável”. Especificamente, a Prospecção Tecnológica pode ser definida como “um meio sistemático de mapear desenvolvimentos científicos e tecnológicos futuros capazes de influenciar de forma significativa uma indústria, a economia ou a sociedade como um todo” (MAYERHOFF, 2008).

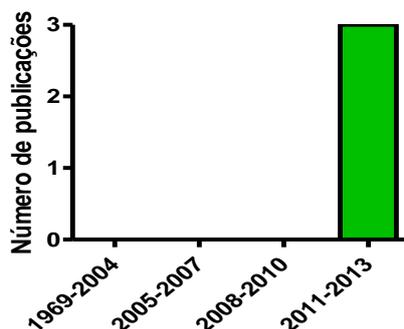
Observou-se a baixa exploração da ciano-carvona, apesar do seu potencial uso em medicamentos para o tratamento de convulsão. O artigo científico referente à ciano-carvona está relacionado à bioatividade anticonvulsivante e antioxidante.

A pesquisa inicial com o descritor apresentou 0 resultado no ScienceDirect, 1 no Pubmed, 0 no Web of Science e 2 na LILACS. Todos os resumos das obras foram lidos para classificar aquelas que de fato traziam em seu conteúdo informações sobre a ciano-carvona, em cada base foi obtido o total de publicações: ScienceDirect (0); Pubmed (1); Web of Science (0) e LILACS (2). Foram excluídos os artigos que se repetiam nas bases de dados (0 artigos).

Na prospecção tecnológica, somente um depósito de uma patente foi verificado quando realizado busca pelo descritor ciano-carvona no título e/ou no resumo das patentes nas bases da EPO, WIPO, USPTO e no INPI. O resultado implica em uma lacuna referente à proteção das invenções ou modelos de utilidade que façam aplicação biotecnológica ou farmacológica referente ao desenvolvimento de produtos e ou processos de aproveitamento e aplicabilidade dos resultados científicos de bioatividade atribuída à ciano-carvona.

O interesse científico pela ciano-carvona tem crescido nos últimos 3 anos, o que se pode observar na Figura 2, que apresenta o número de publicações por período.

**Figura 2** - Número de publicações nas bases de dados ScienceDirect, Pubmed, Web of Science e LILACS referentes à ciano-carvona, no período de 1969 até a atualidade



Fonte: Autoria própria, 2014.

De acordo com a pesquisa, foi possível constatar a existência de somente três artigos que tratam da atividade antioxidante (*in vitro* e *in vivo*), anticonvulsivante e ansiolítica da ciano-carvona, deixando claro que resultados aprofundando a pesquisa já realizada ou sobre outros efeitos do monoterpene serão inéditos e passíveis de publicação.

A princípio, foi avaliado o número de pedidos de patentes depositados por base de dados de acordo com os termos utilizados (Tabela 1). Foi encontrado somente na base INPI um documento envolvendo os termos ciano-carvona ou *cyane-carvone*. Os termos anticonvulsivante ou *anticonvulsant* apresentaram 04 documentos no INPI, 02 documentos no EPO, 4933 documentos no USPTO e 1363 documentos no WIPO. Entretanto, quando confrontados os termos ciano-carvona e anticonvulsivante ou *cyane-carvone* and *anticonvulsant*, foi observada uma patente depositada.

**Tabela 1** - Número de patentes depositadas por base de dados envolvendo os diferentes termos utilizados.

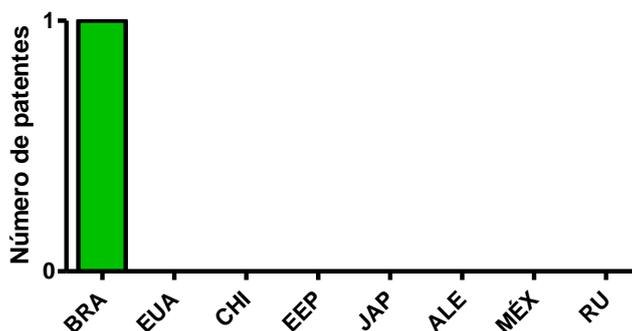
Palavras chave	INPI	EPO	USPTO	WIPO
Ciano-carvona ou <i>cyane-carvone</i>	01	00	00	00
Anticonvulsivante ou <i>anticonvulsant</i>	04	02	4933	1363
Ciano-carvona e anticonvulsivante ou <i>Cyane-carvone and anticonvulsant</i>	01	00	00	00

Fonte: Autoria própria, 2014.

A pesquisa foi conduzida no sentido de explorar melhor as informações que essas bases pudessem fornecer a respeito da distribuição de patentes por país, ano de depósito e por Classificação Internacional de Patente (CIP).

De acordo com a Figura 3, o Brasil é o maior detentor de patente que envolve o uso do monoterpene ciano-carvona com uma patente.

**Figura 3** - Distribuição de depósito de patente por país, sendo BRA (Brasil), EUA (Estados Unidos da América), CHI (China), EEP (Escritório Europeu de Patentes), JAP (Japão), ALE (Alemanha), MÉX (México) e RU (Reino Unido)



Fonte: Autoria própria, 2014.

Utilizando o depósito de pedido de patente encontrado com a palavra chave *cyane-carvone* e *anticonvulsant*, foi verificado um aumento no número de patentes a partir do ano de 2013 (Figura 2). Nos últimos 3 anos, foram depositadas uma patente, o que corresponde a 100,00 % do número total de documentos encontrados. Esses resultados comprovam o aumento nos estudos e nos investimentos em pesquisa na área de produtos naturais aplicados ao tratamento de crises epiléticas.

A Classificação Internacional de Patentes (CIP), na qual as patentes são classificadas de acordo com a aplicação, são divididas em oito (8) seções, 21 subseções, 120 classes, 628 subclasses e 69.000 grupos (SERAFINI et al., 2012). Assim, foi analisada a patente, constatando-se as classificações A61K 31/122 (preparações medicinais contendo ingredientes ativos orgânicos cetonas tendo o átomo de oxigênio diretamente ligado a um anel), A61P 25/22 (drogas para o tratamento de doenças do sistema nervoso - Ansiolíticos), A61P 25/18 (drogas para o tratamento de doenças do sistema nervoso - Antipsicóticos/Neurolépticos, drogas para o tratamento de esquizofrenia/mania) e A61P 25/00 (drogas para o tratamento de doenças do sistema nervoso).

As atividades de citação literária são referentes à utilização dos constituintes a ciano-carvona sobre o Sistema Nervoso Central (SNC), com destaque aos testes de atividade antioxidante e anticonvulsivante.

A Tabela 2 traz a publicação da última década que envolve efeitos da ciano-carvona sobre o SNC.

**Tabela 2** - Publicação nas bases de dados ScienceDirect, PUBMED, Web of Science e LILACS, de 1969 à 2013, referente a utilização da ciano-carvona em testes de atividade sobre o Sistema Nervoso Central (SNC)

ANO /AUTORES	TÍTULOS	PERIÓDICOS	PESQUISAS/ RESULTADOS
COSTA et al., 2012a	Anticonvulsant and antioxidant effects of cyano-carvone and its action on acetylcholinesterase activity in mice hippocampus.	<i>Cell. Mol. Neurobiol.</i>	Efeito anticonvulsivante no teste de indução de crises epiléticas por pilocarpina, após adm. por via oral a camundongos de 25, 50 e 75 mg/kg. Apresenta efeito antioxidante sobre a peroxidação lipídica e conteúdo de nitrito em hipocampo de camundongos, e aumento de atividade da enzima acetilcolinesterase.
COSTA et al., 2012b	Evaluation of acute toxicity and anxiolytic effect of a synthetic derivative of carvone.	<i>Rev. Bras. Ciênc. Saúde</i>	Avaliou a segurança da ciano-carvona por meio de estudos de toxicidade aguda e o seu potencial ansiolítico.
COSTA et al., 2012c	Avaliação do potencial antioxidante <i>in vitro</i> do composto ciano-carvona.	<i>Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.</i>	O estudo avaliou o potencial antioxidante <i>in vitro</i> da ciano-carvona contra a formação de substâncias reativas com o ácido tiobarbitúrico (TBARS), radical hidroxila e produção de óxido nítrico.

Fonte: Autoria própria, 2014.

O primeiro trabalho indica claramente a capacidade anticonvulsivante de ciano-carvona, que pode ser, em parte, explicada pelo aumento da atividade da enzima acetilcolinesterase. Sugere-se ainda que o mecanismo de ação também pode ser por ativação direta de enzimas antioxidantes, associada a uma redução do stress oxidativo observado em hipocampo de camundongos, provavelmente envolvendo a inibição da produção de radicais livres (COSTA et al., 2012a).

No segundo estudo (COSTA et al., 2012b), avaliou-se a segurança da ciano-carvona por meio de estudos de toxicidade aguda e o seu potencial ansiolítico. No teste hipocrático, devido à ausência de mortalidade, a DL<sub>50</sub> não foi determinada. Em relação às análises hematológicas e bioquímicas, não foram verificadas alterações significativas. Nos estudos comportamentais, verificou-se uma redução da atividade locomotora (teste de campo aberto), um maior número de entradas nos braços abertos e um maior tempo de permanência nos braços abertos (teste de labirinto em cruz elevado), sugerindo um possível efeito ansiolítico. No teste de rota rod, que avalia a coordenação motora, não foi verificada alteração no tempo de permanência na barra giratória, bem como não foi detectado mudanças no número de quedas. Este estudo demonstrou que a ciano-carvona não apresenta toxicidade aguda, sugerindo um efeito ansiolítico que precisa ser melhor investigado para a elucidação do seu mecanismo de ação.

O terceiro artigo (COSTA, 2012c) avaliou o potencial antioxidante *in vitro* da ciano-carvona contra a formação de substâncias reativas com o ácido tiobarbitúrico (TBARS), radical hidroxila e produção de óxido nítrico. Observou-se que a ciano-carvona (0,9, 1,8, 3,6, 5,4 e 7,2 µg/mL) foi capaz de prevenir a peroxidação lipídica induzida por 2,2'-azobis-2-amidinopropano (AAPH), inibindo a quantidade de TBARS formada, resultado semelhante ao obtido com o antioxidante padrão Trolox (140 µg/mL). A ciano-carvona também produziu uma remoção do radical hidroxila, sugerindo uma possível capacidade de proteção contra danos celulares *in vitro* produzidos por este radical. Em relação à produção de óxido nítrico, foi detectada uma diminuição significativa na produção deste composto pela ciano-carvona, demonstrando uma propriedade antioxidante *in vitro*, que sugere possibilidade de proteção *in vivo* de biomoléculas, como lipídios da membrana celular.

## CONCLUSÃO

Levando em consideração as bases que foram consultadas, foi possível observar que a pesquisa e aplicação tecnológica do monoterpene ciano-carvona para o tratamento e/ou prevenção de doenças do sistema nervoso central está em expansão, sendo possível verificar que nos últimos 3 anos o número de pedidos de patentes depositados nas bases EPO, WIPO e USPTO representa 100% do total existente. Pode ser verificado que é necessário incentivar cada vez mais o desenvolvimento de pesquisas voltadas para as áreas de tecnologia e inovação, aumentando a comunicação entre a comunidade acadêmica e as empresas do setor farmacêutico.

## REFERÊNCIAS

- COSTA, D. A.; DE OLIVEIRA, G. A.; LIMA, T. C.; DOS SANTOS, P. S.; DE SOUSA, D. P.; DE FREITAS, R. M. Anticonvulsant and antioxidant effects of cyano-carvone and its action on acetylcholinesterase activity in mice hippocampus. **Cell. Mol. Neurobiol.**, v. 32, n. 4, p. 633-640, 2012a.
- COSTA, D. A.; OLIVEIRA, G. A. L.; COSTA, J. P.; SOUZA, G. F.; SOUSA, D. P.; FREITAS, R. M. Evaluation of acute toxicity and anxiolytic effect of a synthetic derivative of carvone. **Rev. Bras. Ciênc. Saúde**, v. 16, p. 303-310, 2012b.
- COSTA, D. A.; OLIVEIRA, G. A. L.; SOUSA, D. P.; FREITAS, R. M. Avaliação do potencial antioxidante *in vitro* do composto ciano-carvona. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, v. 33, n. 4, p. 567-575, 2012c.
- DE LORENZO, R. J.; RAZA, M.; PAL, S.; RAFIQ, A. Long-term alteration of calcium homeostatic mechanisms in the pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. **Brain Res.**, v. 903, p. 1-12, 2001.
- GILLIAM, F. G.; SANTOS, J.; VAHLE, V.; CARTER, J.; BROWN, K.; HECIMOVIC, H. Depression in epilepsy: ignoring clinical expression of neuronal network dysfunction. **Epilepsia**, v. 45, p. 26-30, 2004.
- MAYERHOFFV, Z. D. V. L. Uma análise sobre os estudos de prospecção tecnológica. **Cadernos de Prospecção**, v. 1, n. 1, p. 7-9, 2008.
- POST, R. M. Neurobiology of seizures and behavioral abnormalities. **Epilepsia**, v. 45, p. 5-14, 2004.

Thiago Henrique Costa MARQUES et al. Prospecção científica e tecnológica da ciano-carvona, derivada de produto natural

SANDER, J. W.; BELL, J. S. Reducing mortality: important aim of epilepsy management. **J. Neurosurg. Psychiatry.**, v. 35, p. 349-51, 2004.

SARTORATTO, A.; MACHADO, A. L. M.; DELARMELINA, C.; FIGUEIRA, G. M.; DUARTE, M. C. T.; REHDER, V. L. G. Composition and antimicrobial activity of essential oils from aromatic plants used in Brazil. **Braz. J. Microbiol.**, v. 35, p. 275-280, 2004.

SOUSA, O. V.; SOARES-JÚNIOR, D. T.; DEL-VECHIO, G.; MATTOSINHOS, R. G.; GATTAS, C. R.; KAPLAN, M. A. C. Atividades antinociceptiva e antiinflamatória do óleo essencial de cascas de *Duguetia lanceolata* St. Hil., Annonaceae. **Rev. Bras. Farmacogn.**, v. 14, p. 11-14, 2004.