

PROSPECÇÃO CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA DE SUBSTÂNCIA SINTÉTICA DERIVADO DE MONOTERPENO

Rivelilson Mendes de Freitas¹; Thiago Henrique Costa Marques¹; Maria Leonildes Boavista Gomes Castelo Branco Marques¹; Marcos Antônio de Araújo Filho¹

¹Universidade Federal do Piauí, UFPI, Teresina, PI, Brasil. (rivelilson@pq.cnpq.br)

Rec.: 03.07.2014. Ace.: 31.12.2014

RESUMO

A epilepsia é um distúrbio neurológico comum e complicado por comorbidades psiquiátricas, cognitivas e sociais. Este trabalho teve como objetivo realizar uma prospecção científica e tecnológica do uso da ciano-carvona, derivada sintética da carvona, para o tratamento e/ou prevenção de crises epiléticas. 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). 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 mostra todo potencial farmacológico atribuído a esta substância. As patentes e artigos foram feitos nos últimos três anos. O Brasil é o único país que possui patente envolvendo a ciano-carvona.

Palavras chave: Ciano-carvona. Epilepsia. Prospecção.

ABSTRACT

Epilepsy is a common neurological disorder, which may be complicated by psychiatric, cognitive and social comorbidities. This work aimed to conduct scientific and technological prospecting of the use of cyane-carvone, synthetic derived from carvone, for the treatment and/or prevention of epileptic seizures. 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). Prospecting science was held in scientific databases (ScienceDirect, Pubmed, Web of Science and LILACS). One patent deposit was located, and three scientific articles published were analyzed. The scientific prospecting reflects the technological gaps, and shows all pharmacological potential that has been assigned to this substance. Patents and articles were done in the last three years. Brazil is the only country that has patent involving the cyane-carvone.

Keywords: Cyane-carvone. Epilepsy. Prospection.

Área tecnológica: Química.

INTRODUÇÃO

É sabido que distúrbios psicológicos causam grande impacto sobre os indivíduos com epilepsia. Populações não selecionadas de pessoas com epilepsia apresentam taxas consistentemente mais elevadas de comorbidade psiquiátrica em comparação com a população em geral, sendo depressão e ansiedade as mais frequentes (STEFANELLO et al., 2011).

A epilepsia é um distúrbio neurológico comum, que pode ser complicado por comorbidades psiquiátricas, cognitivas e sociais. A doença se tornou um dos principais alvos de investigação de pesquisas, tendo em vista o seu efeito negativo sobre o curso e qualidade de vida dos pacientes (LIN et al., 2012).

O número de pacientes com epilepsia em países de baixa renda é mais do que o dobro da verificada em países de alta renda, provavelmente porque a incidência de fatores de risco é maior. As crises epiléticas podem ser controladas por drogas antiepiléticas de baixo custo, mas o fornecimento e qualidade destes medicamentos podem ser irregulares nas zonas pobres (NEWTON; GARCIA, 2012).

Além dos transtornos psicossociais produzidos pela condição crônica da epilepsia, existem outras implicações durante a patogênese do processo epilético 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 antiepiléticos, bem como de compostos neuroprotetores com potencial farmacológico para o tratamento clínico de pacientes portadores de transtornos psicossociais.

Entre os produtos naturais com atividades biológicas estão os monoterpenos, constituintes principais de óleos essenciais, associados a efeitos analgésico, antiepilético, anti-inflamatório, ansiolítico e gastroprotetor (GOMES et al., 2010).

Os monoterpenos são uma subclasse de isoprenóides construídos a partir de duas unidades de isopreno. São os principais constituintes de óleos essenciais, com aplicações como aromas e fragrâncias (mentol e pineno), anti-sépticos (timol) e anti-câncer (limoneno e álcool perílico) (BRENNAN et al., 2012). Entre os monoterpenos, a carvona é o principal componente ativo do óleo essencial das folhas de *Mentha* sp., tendo descritas propriedades antinociceptiva e antiepilético (GONÇALVES et al., 2013).

Nesse contexto, o presente trabalho teve como objetivo principal realizar prospecções científica e tecnológica do uso da ciano-carvona, derivado sintético da carvona, para o tratamento e/ou prevenção de crises epiléticas.

METODOLOGIA

A prospecção científica foi desenvolvida com busca nos bancos de dados eletrônicos a cerca de publicações sobre a ciano-carvona até o mês de maio de 2014. As buscas foram realizadas nas bases de dados: Pubmed; ScienceDirect, Web of Science e Literatura Latino-americana e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (LILACS), utilizando como descritor o nome da substância sintética ciano-carvona.

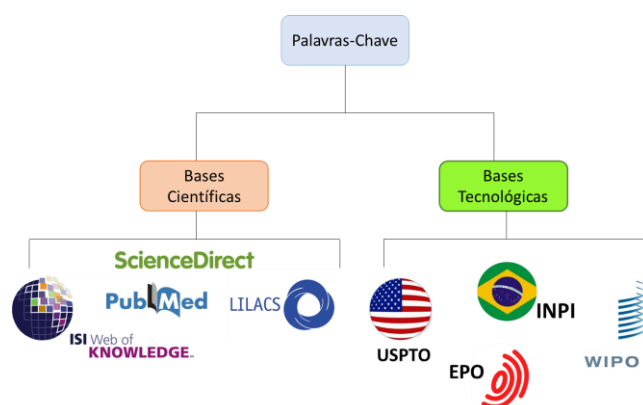
Foram incluídos para análise neste estudo todos os artigos científicos publicados no período e indexados em algum destes bancos de dados que versavam em seu conteúdo sobre a ciano-carvona.

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 a mencionassem 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 maio de 2014.

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 maio de 2014



Fonte: Autoria própria, 2014.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Observou-se a baixa exploração da ciano-carvona, apesar do seu potencial uso em medicamentos para o tratamento de crises epiléticas.

Na prospecção tecnológica, somente um depósito de 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.

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* ou *cyano-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* ou *cyano-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
----------------	------	-----	-------	------

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

PALAVRAS CHAVE	INPI	EPO	USPTO	WIPO
Ciano-carvona ou cyane-carvone ou cyano-carvone	01	00	00	00
Anticonvulsivante ou anticonvulsant	04	02	4933	1363
Ciano-carvona e anticonvulsivante ou cyane-carvone and anticonvulsant ou cyano-carvone and anticonvulsant	01	00	00	00

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. Nos últimos 3 anos, foram depositadas uma patente, o que corresponde a 100,00 % do número total de documentos encontrados.

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.

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;
- A61P 25/00 - drogas para o tratamento de doenças do sistema nervoso.

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).

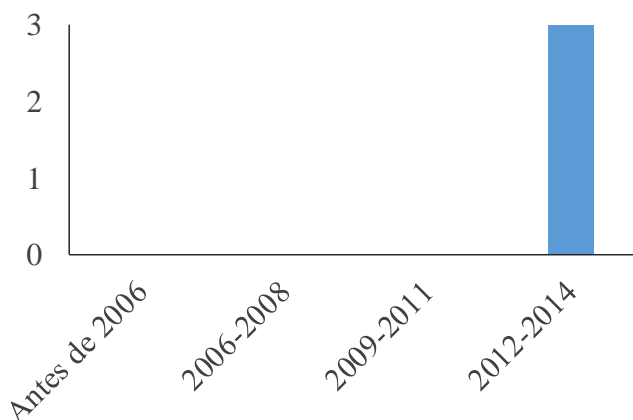
O Brasil é o único detentor de patente que envolve o uso da ciano-carvona, com uma patente.

Existem poucas patentes para a substância em estudo em comparação a monoterpenos já conhecidos e presentes em outras patentes. Para o monoterpeno mirtenol, foram encontradas em uma prospecção anterior uma patente na base do INPI e cento e cinquenta e duas patentes no USPTO (MOREIRA et al., 2013a). Em outra prospecção sobre o monoterpeno beta-pineno, foram encontrados seis patentes na base do INPI, quarenta e uma patentes na USPTO, e cento e oito patentes na WIPO (MOREIRA et al., 2013b).

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).

O interesse científico pela ciano-carvona tem crescido nos últimos três anos, após três publicações no ano de 2012, 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, 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*), antiepiléptica e ansiolítica da ciano-carvona. Possivelmente outros estudos com novos efeitos farmacológicos da ciano-carvona serão inéditos e passíveis de publicação.

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 antiepiléptica.

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 antiepiléptico no teste de indução de crises epilépticas 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.

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., 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 (COSTA et al., 2012) indica claramente a capacidade antiepiléptica 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 envolva 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 DL₅₀ 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.

O resultado desta prospecção implica em uma lacuna referente à proteção das invenções 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.

CONCLUSÃO

Levando em consideração as bases que foram consultadas, foi possível observar que a pesquisa e aplicação tecnológica da substância sintética 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 e bem como os artigos publicados em bases de dados eletrônicas científicas ScienceDirect, Pubmed, Web of Science e LILACS representam 100% do total existente, porém são poucos quando comparados a monoterpenos já estudados e presentes em patentes, de acordo com outras prospecções já realizadas.

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

BRENNAN, T. C. R.; TURNER, C. D.; KRÖMER, J. O.; NIELSEN, L. K. Alleviating monoterpene toxicity using a two-phase extractive fermentation for the bioproduction of jet fuel mixtures in *Saccharomyces cerevisiae*. **Biotechnology Bioengineering**, v. 109, n. 10, p. 2513-2522, 2012.

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. **Cellular and Molecular Neurobiology**, 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. **Revista Brasileira de Ciências da 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. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica Aplicada**, v. 33, n. 4, p. 567-575, 2012c.

GOMES, P. B.; FEITOSA, M. L.; SILVA, M. I. G.; NORONHA, E. C.; MOURA, B. A.; VENÂNCIO, E. T.; RIOS, E. R. V.; DE SOUSA, D. P.; VASCONCELOS, S. M. M.; FONTELES, M. M. F.; SOUSA, F. C. F. Anxiolytic-like effect of the monoterpene 1,4-cineole in mice. **Pharmacology Biochemistry Behavior**, v. 96, n. 3, p. 287-293, 2010.

GONÇALVES, J. C. R.; ALVES, A. M. H.; ARAÚJO, A. E. V.; CRUZ, J. S.; ARAÚJO, D. A. M. Distinct effects of carvone analogues on the isolated nerve of rats. **European Journal of Pharmacology**, v. 645, p. 108-112, 2010.

LIN, J. J.; MULA, M.; HERMANN, B. P. Uncovering the neurobehavioural comorbidities of epilepsy over the lifespan. **Lancet**, v. 380, n. 9848, p. 1180-1192, 2012.

Rivelilson Mendes de FREITAS et al. Prospecção científica e tecnológica de substância sintética derivado de monoterpeno

MOREIRA, M. R. C.; FREITAS, R. M.; SOUSA, D. P.; ALMEIDA, R. N. Prospecção tecnológica do mirtenol: um monoterpeno com atividade farmacológica sobre o sistema nervoso central. **Revista GEINTEC**, v. 1, n. 1, p. 636-644, 2013a.

MOREIRA, I. J. A.; SERAFINI, M. R.; LUCCA JUNIOR, W.; RIBEIRO, E. A. N.; SANTANA FILHO, V. J.; PASSOS, D. B. S; ARAÚJO, A. A. S.; QUINTANS JÚNIOR, L. J.; SANTOS, M. R. V. Prospecção tecnológica da utilização do beta-pineno. **Revista GEINTEC**, v. 3, n. 2, p. 186-194, 2013b.

NEWTON, C. R.; GARCIA, H. H. Epilepsy in poor regions of the world. **Lancet**, v. 380, n. 9848, p. 1193-1201, 2012.

STEFANELLO, S.; MARÍN-LÉON, L.; FERNANDES, P. T.; LI, L. M.; BOTEGA, N. J. Depression and anxiety in a community sample with epilepsy in Brazil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 69, n. 2b, 2011.