

Novas Patentes de Preparações Farmacêuticas à Base de Canabidiol e/ou Tetraidrocanabinol para o Tratamento dos Transtornos de Ansiedade e Depressão

New Patents of Pharmaceutical Preparations Based on Cannabidiol and/or Tetrahydrocannabinol for the Treatment of Anxiety and Depression

Camila Rocha da Cunha¹, Paula Teixeira Pinto Ferreira Neto¹, Vanessa da Gama Oliveira¹

¹Fundação Oswaldo Cruz, Manguinhos, RJ, Brasil

Resumo

A depressão e os transtornos de ansiedade são enfermidades que atingem milhões de pessoas no mundo. Na busca pelo tratamento dessas doenças, são realizadas pesquisas sobre os efeitos medicinais da *Cannabis sativa*, principalmente de seus principais componentes canabidiol (CBD) e tetraidrocanabinol (THC). A prospecção tecnológica tem se destacado na identificação de oportunidades, moldando estratégias futuras em pesquisa. O objetivo desta pesquisa foi encontrar patentes de novas formulações farmacêuticas à base de CBD e/ou THC, destinadas a tratar transtornos de ansiedade e depressão. Usando o sistema Orbit Intelligence®, foram encontradas 21 famílias de patentes com evidências experimentais *in vivo* para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão. Para a maioria dos documentos, há expectativa de proteção em pelo menos um território ou país, sobretudo em países em que o uso medicinal da *Cannabis* já está regulamentado. A maior parte das formulações envolve combinação da *Cannabis* com outras plantas ou com outros fármacos.

Palavras-chave: *Cannabis*; Patentes; Desenvolvimento de Medicamentos.

Áreas Tecnológicas: Prospecção Tecnológica. Ciências da Saúde. Saúde.

Abstract

Depression and anxiety disorders affect millions of people worldwide. Research has been conducted on the medicinal effects of *Cannabis sativa*, especially its main components cannabidiol (CBD) and tetrahydrocannabinol (THC). Technological prospecting has been crucial in identifying opportunities to shape future research strategies. The purpose of this research is to find patents that present new pharmaceutical formulations based on CBD and/or THC, aimed at treating anxiety and depression disorders. Using the Orbit Intelligence® system, 21 patent families were found with *in vivo* experimental evidence for the treatment of anxiety and depression disorders. For most documents, there is an expectation of protection in at least one territory or country, especially in countries where the medicinal use of *Cannabis* is already regulated. Most formulations involve a combination of *Cannabis* with other plants or drugs.

Keywords: *Cannabis*. Patents; Drug Development.

1 Introdução

Conforme delineado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), a depressão emerge como uma das principais causas de incapacidade em escala global. Estima-se que mais de 280 milhões de pessoas de todas as idades sofram de depressão globalmente. Os transtornos de ansiedade estão entre os transtornos mentais mais comuns em todo o mundo, prevendo-se que cerca de uma em cada 13 pessoas no mundo sofra dessa doença (OMS, 2017, 2023).

A depressão é um transtorno mental que afeta a maneira como uma pessoa se sente, pensa e lida com as atividades do dia a dia. Ela pode causar uma sensação persistente de tristeza, desesperança e falta de interesse em atividades que antes eram prazerosas. A depressão pode variar em gravidade, desde formas mais leves, até quadros mais graves que interferem significativamente na vida diária e na capacidade de funcionamento (APP, 2013; Barros *et al.*, 2017).

A ansiedade, por sua vez, é uma resposta natural do organismo diante de situações percebidas como ameaçadoras ou desafiadoras. No entanto, quando torna-se excessiva, persistente e interfere nas atividades diárias, pode ser considerada um transtorno de ansiedade (APP, 2013; Frota *et al.*, 2022).

Os transtornos de ansiedade são condições mentais caracterizadas por preocupações e medos intensos e frequentes que causam desconforto significativo e interferem no funcionamento cotidiano do indivíduo. Alguns dos transtornos de ansiedade mais comuns incluem: o Transtorno de Ansiedade Generalizada, o Transtorno do Pânico, as Fobias, o Transtorno Obsessivo-Compulsivo, o Transtorno de Estresse Pós-Traumático e o Transtorno de Ansiedade Social (Fobia Social) (APP, 2013; Frota *et al.*, 2022).

Hoje diversas classes de medicamentos são utilizadas para o tratamento da depressão. A base farmacológica geral dessas terapias é o bloqueio da recaptação de monoaminas, como norepinefrina, serotonina e dopamina. Entretanto, muitos pacientes, mesmo com o uso de medicamentos, apresentam novos episódios depressivos, com um quadro de depressão resistente, não respondendo a nenhuma opção terapêutica disponível no mercado (Akil *et al.*, 2018; Gaynes *et al.*, 2020). Isso expõe uma necessidade urgente de explorar novos alvos farmacológicos (Pandarakalam, 2018). Recentemente novas vias vêm sendo exploradas, uma vez que a depressão está ligada a alterações em diversas regiões cerebrais (Harris; Gordon, 2015; Heshmati; Russo, 2015; Pandarakalam, 2018). Alguns exemplos são o uso da escetamina, pela via nasal, e a exploração de novos mecanismos como o aumento de glutamato no cérebro, fármacos alucinógenos 5-hidroxitriptamínicos, como

a dietilamida do ácido lisérgico (LSD), e antagonistas de receptores muscarínicos, como a escopolamina (Byun; Chaliki; Poole Jr., 2019; Papp *et al.*, 2021).

Nos últimos anos, na busca por novos tratamentos dessas doenças, tornou-se promissora a utilização de *Cannabis* sativa e afloraram várias pesquisas com a finalidade de mapear os efeitos dessa planta na saúde.

Popularmente conhecidas como maconha, duas espécies de plantas, a *Cannabis sativa* e a *Cannabis indica* estão entre as plantas do gênero *Cannabis*. Sua origem remonta a milhões de anos atrás, com registros de que seu uso tenha começado, a princípio, na Ásia, espalhando-se pelo mundo. A *Cannabis* é utilizada de forma recreativa, religiosa, para confecção de roupas e papel e com fins medicinais. Diversas substâncias, denominadas canabinoides, estão presentes na planta, porém duas se destacam: o tetraidrocannabinol, e o canabidiol (CBD) (Pisanti; Bifulco, 2019). Enquanto o THC é o principal canabinoide psicoativo conhecido, o CBD não apresenta essa atividade.

Nos últimos anos, muito se avançou no entendimento da ação dos canabinoides no sistema nervoso central. Sabe-se hoje que eles se ligam em receptores específicos, que foram denominados receptores canabinoides CB1 e CB2. Também foram identificadas duas principais substâncias endógenas que atuam nesses receptores, a anandamida e 2-araquidonoilglicerol, que são chamadas canabinoides endógenos ou endocannabinoides (Mechoulam; Parker, 2013).

Os receptores do tipo CB1 são encontrados em altos níveis em regiões sensoriais e motoras do cérebro. Isso indica que eles estão envolvidos na regulação tanto da motivação, quanto da cognição, o que torna esse receptor um alvo interessante em estudos sobre os transtornos de ansiedade, depressão, neurogênese, sistema de recompensa, cognição, aprendizado e memória (Mechoulam; Parker, 2013). Os endocannabinoides parecem estar vinculados ao controle da ansiedade e à resposta às situações de estresse, além da percepção de medo, o que está também intimamente relacionado com a ansiedade. Pode-se observar o aumento dos níveis sanguíneos dessas substâncias após eventos estressantes, indicando que eles estão realmente relacionados a um sistema de combate ao estresse (Chadwick *et al.*, 2020; Mechoulam; Parker, 2013).

Existem diversos estudos sobre depressão e ansiedade em usuários de *Cannabis*, mas os resultados são contraditórios. Alguns autores relatam o aparecimento de sintomas de depressão e de ansiedade nos usuários, principalmente quando o uso é persistente e está associado a abuso e/ou dependência, sendo a ansiedade também um dos sintomas na abstinência. Esse é o caso dos estudos mais antigos (Onaemo; Fawehinmi; D'arcy, 2021; Walsh *et al.*, 2017).

Nas pesquisas mais recentes, quando o estudo foi feito com pacientes deprimidos e/ou ansiosos, a utilização de *Cannabis* sugere alto potencial de alívio de sintomas (Onaemo; Fawehinmi; D'arcy, 2021; Walsh *et al.*, 2017). Também é crescente a investigação com resultados positivos na utilização de CBD, mais estudos são necessários, visto que, por exemplo, não existem ainda ensaios clínicos avaliando a ação do CBD na depressão (Kosiba; Maisto; Ditre, 2019; Kuhathasan *et al.*, 2022).

Em suma, existem muitas informações discordantes na literatura sobre a atividade da *Cannabis* em doenças psiquiátricas. Também há autores que consideram as evidências existentes fracas, sejam estas a favor ou contra o uso nesses distúrbios. Apesar disso, com os avanços recentes no entendimento sobre o sistema canabinoide, destaca-se o uso promissor do CBD e a necessidade de serem realizados mais estudos na área, em especial ensaios clínicos (Black *et al.*, 2019; Groh, 2022).

Para a utilização terapêutica da *Cannabis*, é possível utilizar a planta na sua forma integral ou processada, visando melhor aproveitamento dos princípios ativos. O processamento da planta se torna essencial também para o uso do THC ou do canabidiol isolados. Esse processamento envolve o uso da planta (ou parte dela) ou dos canabinoides (quando isolados) em preparações farmacêuticas que facilitem a administração e a absorção dos princípios ativos pelo organismo, garantindo a eficácia e a segurança dos medicamentos. Alguns exemplos dessas preparações farmacêuticas são os comprimidos, cápsulas, soluções, suspensões, xaropes, elixires entre outros (Andre; Hausman; Guerriero, 2016).

Dentro do campo da ciência, tecnologia e inovação, a prospecção tecnológica tem desempenhado um papel crucial na descoberta de oportunidades para moldar futuras estratégias em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D). Além disso, os documentos de patentes são reconhecidos como uma fonte valiosa de conhecimento científico e tecnológico, pois fornecem atualizações sobre o estado da arte, juntamente com detalhes legais e comerciais essenciais. O uso de patentes como fonte de informação é útil no rastreamento de tecnologias emergentes (Neto; Tellis; Pimenta, 2022).

Em se tratando de patentes de preparações farmacêuticas contendo CBD e/ou THC destinadas ao tratamento dos transtornos de ansiedade e depressão não foram encontrados artigos que versem sobre assunto na literatura disponível no momento da realização deste estudo. Sendo assim, este

artigo pretende sistematizar as informações coletadas e disponibilizá-las para futuras pesquisas.

Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo identificar patentes, contendo novas preparações farmacêuticas, à base de CBD e/ou THC, voltadas para o tratamento dos transtornos de ansiedade e depressão.

2 Metodologia

A pesquisa foi feita em três etapas. Na primeira etapa, foi realizada uma busca de sinônimos dos termos de interesse da pesquisa, nas línguas inglesa e portuguesa.

As sinonímias utilizadas para canabidiol e tetraidrocanabinol foram: *cannabis*, canabidiol, tetraidrocanabinol, tetrahydrocannabinol, canabinoide(s), CBD, THC, marijuana e *hemp*. Os quatro primeiros termos, assim como os termos originais, foram designados pela expressão “+CAN?ABI+”.

Para as palavras “ansiedade” e “depressão”, foram encontrados os seguintes sinônimos em inglês: *anxiety*, *panic*, *obsessive*, *compulsive*, *traumatic*, *depression*, *bipolar*, *depressive* e *dysthymia*.

A segunda etapa consistiu na busca de patentes no sistema Orbit Intelligence®, em junho de 2023. Esse programa disponibiliza documentos de patentes do mundo todo, com informações de mais de 100 países. Além da busca, o Orbit oferece a possibilidade de categorização das patentes e de geração de gráficos (Pires; Ribeiro; Quintella, 2020).

De acordo com Pires, Ribeiro e Quintella (2020, p. 27), o Orbit se apresenta como o sistema de busca de patentes “[...] mais adequado para os setores empresarial, governamental e acadêmico [...]” atualmente, devido à abrangência de seus dados e à capacidade de tratamento destes.

Além das sinonímias, utilizou-se a Classificação Internacional de Patentes (sigla em inglês, IPC) a fim de restringir os resultados, de modo que se relacionassem à saúde. A IPC é utilizada em mais de 100 países como forma de classificação das patentes com o objetivo de agrupar documentos de patente de acordo com sua área técnica, qualquer que seja o idioma e a terminologia (OECD, 2009). O código empregado foi o A61 (Ciências Médicas e Veterinárias; Higiene).

Outrossim, a pesquisa foi realizada nos campos **título e abstract** dos documentos das patentes.

A *query* de busca utilizada foi: (((+CAN?ABI+)
OR MARIJUANA OR HEMP OR THC OR CBD)/TI/
AB AND (ANXIETY OR PANIC OR OBSESSIVE OR
COMPULSIVE OR TRAUMATIC OR DEPRESSION OR
BIPOLAR OR DEPRESSIVE OR DYSTHYMIA)/TI/AB)
AND (A61#)/IPC).

Na terceira etapa, foram analisadas as famílias de patentes identificadas. Foram excluídas as patentes duplicadas e aquelas que continham os termos em inglês *drug addiction*, *cannabinoid receptor modulator(s)* e *novel compound(s)*, pois indicavam que a patente não se enquadrava no objetivo do estudo.

Em seguida, foram analisados os documentos por completo, a fim de identificar as patentes de interesse: aquelas que descreviam preparações farmacêuticas, contendo CBD e/ou THC, para uso humano, presença de experimento *in vivo*, demonstrando benefícios para o tratamento dos transtornos de ansiedade e/ou da depressão.

3 Resultados e Discussão

A busca no sistema Orbit Intelligence resultou no encontro de 160 famílias de patentes. Após a aplicação dos critérios de exclusão foram identificadas 21 famílias de patentes de preparações farmacêuticas à base de CBD e/ou THC, com evidências experimentais *in vivo* para tratamento dos transtornos de ansiedade e depressão, depositadas até dezembro de 2021. Cada família de patente pode conter um ou mais pedidos de patente individuais relacionados a uma única invenção, correspondendo, por exemplo, a pedidos depositados em diferentes países.

Importa considerar que os documentos de patente somente são publicados 18 meses após o depósito, assim a busca realizada em junho de 2023 somente detectou documentos depositados até dezembro de 2021.

O depósito das 21 famílias de patentes identificadas neste estudo está distribuído ao longo do tempo conforme mostra a Figura 1, considerando o primeiro ano de

prioridade. A data de prioridade corresponde à primeira data de depósito de um pedido de patente, em qualquer lugar do mundo, para proteger uma invenção, ou seja, é a data mais antiga e, portanto, pode ser considerada a mais próxima da data da invenção (OECD, 2009).

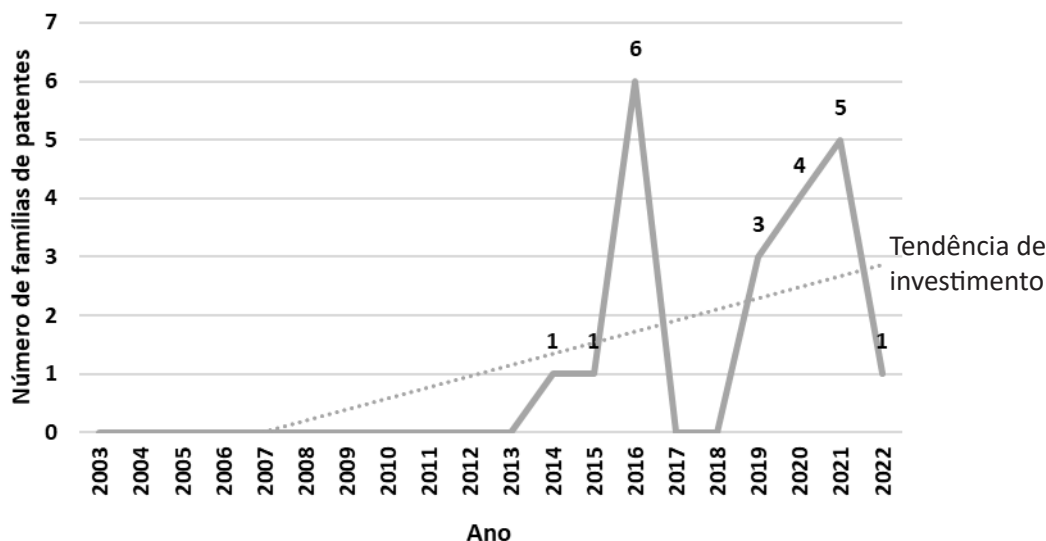
É possível observar um aumento crescente do número de famílias de patente a partir de 2013. Esse aumento pode estar relacionado às políticas recentes de descriminalização da *Cannabis* e às novas evidências científicas que vêm aumentando o interesse no potencial terapêutico da planta e seus derivados (Hussain *et al.*, 2021; Brunetti *et al.*, 2020; Groh, 2022).

O cultivo e o uso de plantas de *Cannabis*, seja para uso recreativo, médico ou industrial, foram estritamente proibidos por décadas e limitaram a pesquisa científica na área. Devido a regulamentações rígidas, a planta permaneceu inexplorada, apesar do potencial terapêutico, por um longo período até ser legalizada para uso medicinal, primeiramente na Califórnia, e depois em muitos outros países ao redor do mundo (Hussain *et al.*, 2021). Atualmente, mais de 500 constituintes já foram relatados na *Cannabis sativa* (Radwan *et al.*, 2017).

Um estudo que avaliou as tendências na proteção de direitos de propriedade intelectual para *Cannabis* medicinal e produtos relacionados (Wyse; Luria, 2021) observou aumento de seis vezes mais na taxa de depósito de famílias de patentes depositadas em 2013, quando comparadas aos depósitos de junho de 2020.

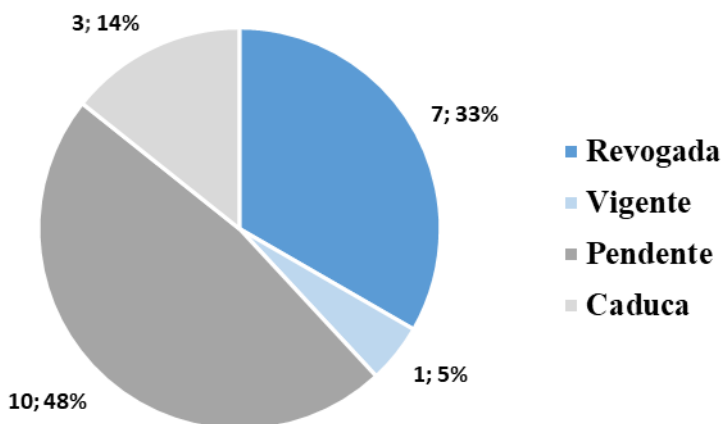
As patentes e pedidos de patente identificados neste estudo encontram-se em diferentes fases do processo de patenteamento. Para a maioria dos documentos, há uma expectativa de proteção em pelo menos um território ou país, conforme mostra a Figura 2. Há cerca de dez (47,6%) famílias de patentes aguardando análise, enquanto sete (33,3%) encontram-se revogadas, três (14,3%) encontram-se caducas e uma (4,8%) já teve a proteção patentária concedida, indicando que as preparações farmacêuticas à base de CBD e/ou THC desenvolvidas atenderam aos critérios de patenteabilidade: novidade, atividade inventiva e aplicabilidade industrial.

Figura 1 – Distribuição temporal do depósito das famílias de patentes por ano (2003-2022), considerando o primeiro ano de prioridade



Fonte: Orbit Intelligence (2023)

Figura 2 – Distribuição das famílias de patentes conforme *status* legal



Fonte: Orbit Intelligence (2023)

Patentes concedidas são consideradas de maior valor tecnológico e econômico do que os pedidos revogados e/ou caducos. A lógica por trás dessa abordagem é baseada em critérios econômicos. Na maioria dos sistemas de patentes, os detentores devem pagar uma taxa periódica para manter seus pedidos de patentes vigentes. Normalmente, a taxa de renovação aumenta com o tempo e, ao final de cada período, os detentores de patentes devem decidir se renovam ou não. Para as dez (47,6%) patentes revogadas e caducas, a proteção pode ter sido encerrada por um ou mais motivos, por exemplo, falta de novidade ou falta de interesse do responsável pela proteção da formulação. Contudo, embora consideradas menos valiosas, o conhecimento divulgado nas patentes revogadas e/ou caducas pode ser explorado

livremente, em qualquer lugar do mundo, sem qualquer necessidade de contrapartida (OECD, 2009)

As patentes de preparações farmacêuticas à base de CBD e/ou THC que estão vivas, ou seja, aquelas que possuem algum tipo de proteção ou expectativa em pelo menos um território ou país, foram depositadas em poucos países e/ou escritórios: Escritório de Patente Europeu (sigla em inglês, EPO) (seis) – que abrange todos os estados-membros da União Europeia, além de Albânia, Suíça, Reino Unido, Islândia, Mônaco, Macedônia do Norte, Noruega, Sérvia, Liechtenstein e São Marinho, Organização Mundial da Propriedade Intelectual (sigla em inglês WIPO) (sete), na China (três), nos Estados Unidos da América (EUA) (duas), seguidos por Canadá (uma) e Austrália (uma). A distribuição

geográfica do número de patentes vivas protegidas nos vários escritórios nacionais é ilustrada na Figura 3.

A Figura 3 representa também a estratégia de proteção dos responsáveis pelo desenvolvimento das preparações farmacêuticas à base de CBD e/ou THC. Usualmente, os detentores de novas tecnologias tendem a depositar patentes em países considerados estratégicos para suas invenções (Santos-Gandelman; Machado-Silva, 2019).

Pode-se observar, na Figura 3, que a maior concentração de depósitos ocorreu nos Estados Unidos, Canadá, China e Austrália.

Historicamente, o uso de *Cannabis* está enraizado no subcontinente asiático. A China possui uma longa história de cultivo e uso de *Cannabis*, sendo a ela atribuídos os primeiros registros de seu uso medicinal (Crocq, 2020).

Mesmo sendo a *Cannabis* controlada no país, atualmente a China é seu maior produtor e exportador. Entretanto, a maior parte da *Cannabis* chinesa é usada para fibras têxtil, com pouco ou nenhum CBD (Sun, 2023).

Nos EUA, já são mais de 35 estados com programas abrangentes de uso de *Cannabis* medicinal legalizados desde 1996 (Burnett; Gorelick; Hill, 2022).

Figura 3 – Principais países de depósito das patentes de preparações farmacêuticas à base de CBD e/ou THC desenvolvidas para o tratamento dos transtornos de ansiedade e depressão

Ao redor do mundo, embora exista uma heterogeneidade substancial entre as jurisdições internacionais, outros países que legalizaram o uso medicinal da *Cannabis* incluem Canadá, alguns países da Europa, como Alemanha, Itália e Reino Unido, países da África e da Ásia-Pacífico, incluindo Austrália, Nova Zelândia, Tailândia, Cingapura e Coreia do Sul (Johnson; Colby, 2023).

Assim, observa-se que os detentores das preparações farmacêuticas identificadas buscaram depositar suas patentes em países com mercados promissores, em que o uso medicinal da *Cannabis* já está regulamentado.

A Figura 3 permite ainda observar que nenhuma das patentes de preparações farmacêuticas à base de CBD e/ou THC identificadas está protegida no Brasil e, portanto, o conhecimento divulgado nesses documentos de patentes pode ser explorado livremente. Nesse caso, esse conhecimento pode ser utilizado como fonte de informação, reduzindo, assim, o tempo em pesquisa e otimizando o desenvolvimento de novos medicamentos à base de *Cannabis* no país.

Todos os depositantes de patentes vivas identificados e os respectivos países e/ou regiões de depósito estão apresentados na Tabela 1.



Legenda: Os países de depósito estão identificados em azul, sendo o azul mais claro representando as regiões de menor depósito e conforme a tonalidade do azul se intensifica, observa-se as regiões de maior número de patentes depositadas.

Fonte: Orbit Intelligence (2023)

Tabela 1 – Instituições detentoras das patentes vivas de preparações farmacêuticas à base de CBD e/ou THC desenvolvidas para o tratamento dos transtornos de ansiedade e depressão, por país e/ou região de proteção

INSTITUIÇÃO DETENTORA	PAÍS DE PROTEÇÃO					
	WO	EP	CN	US	AU	CA
1242753 Ontario	1	1	0	1	0	0
Cannabis Pharmaceutical	0	0	1	0	0	0
Cookies Creative Consulting Promotions	1	1	0	0	1	1
Hanyi BioTechnology	0	0	1	0	0	0
Health Via Modern Nutrition	1	1	0	0	0	0
Mdm Enterprise Solutions	1	1	0	0	0	0
Merit Therapeutics	1	1	0	0	0	0
Wesana Health	1	1	0	0	0	0
Yissum Research Development	1	0	0	0	0	0
Yunnan Weitayuan Biotechnology	0	0	1	0	0	0

Nota: WO = Organização Mundial da Propriedade Intelectual; EP = Organização Europeia de Patentes; CN = China; US = Estados Unidos da América; AU = Austrália; CA = Canadá.

Fonte: Elaborada pelas autoras deste artigo a partir de Orbit Intelligence (2023)

O número de escritórios nos quais a proteção de patente foi solicitada pode indicar a relevância das invenções. Em geral, os desenvolvedores das invenções tendem a depositar mais patentes em seu país (ou região) de origem do que não residentes. Portanto, quando há uma expansão da localização geográfica de proteção, com vários documentos de patentes incluídos em uma mesma família, indicando a proteção em diferentes escritórios nacionais, é um indicativo da relevância da invenção, pois os titulares de patentes só assumem os custos adicionais e os atrasos de estender a proteção a outros países se considerarem que a invenção é valiosa. Ou seja, o tamanho da família reflete o valor daquela invenção (OECD, 2009).

No caso específico das preparações farmacêuticas identificadas neste estudo, o pequeno número de escritórios nos quais a proteção de patente foi solicitada pode estar relacionado a questões de legalização da *Cannabis*, e quando se trata de produtos naturais, também pode haver relação com as leis de acesso ao patrimônio genético das regiões (Pimentel *et al.*, 2015) e/ou a variabilidade dos componentes intrínseca a produtos oriundos da biodiversidade (Deng; West; Jensen, 2010). Fatores ambientais (solo, clima e temperatura) e aspectos relacionados ao processo de obtenção da *Cannabis* (colheita, armazenamento e transporte) provocam variabilidade na composição química e nas proporções dos diferentes constituintes (Chandra; Lata; Elsohly, 2020), podendo ser um limitador para produção de cópias das invenções por outros países.

A ausência de instituições brasileiras entre as empresas detentoras das patentes apresentada na Tabela 1 evidencia os poucos esforços quem têm sido empreendidos na busca por preparações farmacêuticas à base de *Cannabis*, provavelmente decorrente da recente regulamentação do uso medicinal no país.

No Brasil, após décadas de proibição, o uso medicinal da *Cannabis* começou a ser regulamentado em 2015 (Brasil, 2015a, 2015b, 2016a, 2016b). Em 2019, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) regulamentou a fabricação, importação e comercialização de produtos à base de *Cannabis* para fins medicinais no país pela indústria farmacêutica (Brasil, 2019). Contudo, dado que o cultivo não é permitido no país, os custos e a burocracia envolvidos na importação de produtos à base da planta tornaram-se barreiras para a realização de pesquisas e desenvolvimento de novos produtos no Brasil (Gregorio; Mascarenhas, 2022).

A identificação das instituições detentoras das patentes mostrada na Tabela 1 pode ser útil também no direcionamento de parcerias estratégicas para construção de redes de cooperação em P&D voltadas para o uso medicinal da *Cannabis*. Redes colaborativas em pesquisa são vistas como um facilitador dos processos de inovação em organizações de ciência e tecnologia (Fonseca; Fernandes; Fonseca, 2016).

Outro indicativo da relevância da invenção está relacionado ao Tratado de Cooperação em Matéria de Patentes (sigla em inglês, PCT) na Organização Mundial

da Propriedade Intelectual (sigla em inglês, WIPO). Um depósito PCT pode ser visto como um “pedido de patente mundial” e vem sendo cada vez mais utilizado por requerentes de todos os países-membros. Mesmo que os custos de depositar uma invenção no PCT sejam menores do que a aplicação paralela em vários países, o custo de uma aplicação PCT ainda é relevante e superior ao de uma aplicação doméstica (OECD, 2009). Assim, depósitos no

PCT indicam relevância dada pelo inventor àquela sua nova tecnologia. Entre as famílias de patentes vivas identificadas neste estudo, sete (33,3%) estão depositadas no PCT.

Um breve resumo das preparações farmacêuticas à base de CBD e/ou THC desenvolvidas para o tratamento dos transtornos de ansiedade e depressão identificadas neste estudo é apresentado no Quadro 1.

Quadro 1 – Patentes contendo preparações farmacêuticas à base de CBD e/ou THC desenvolvidas para o tratamento dos transtornos de ansiedade e depressão identificadas neste estudo

PATENTE	BREVE RESUMO
(CN104208583) Medicamento para tratar a depressão pós-acidente vascular cerebral (AVC) e sua aplicação	A invenção refere-se a um medicamento para tratamento da depressão pós-AVC, contendo <i>Cannabis</i> e outras matérias-primas, incluindo um antidepressivo de origem sintética.
(CN106031486) <i>Caulis perillae acutae</i>	A invenção refere-se a um caldo a base de <i>caulis perillae acutae</i> para depressão e dor, sendo preparado a partir de várias matérias-primas, incluindo a <i>Cannabis sativa</i> .
(CN105963359) Aplicação de canabinóides na preparação de medicamentos para o tratamento da depressão	A invenção refere-se a uma preparação farmacêutica a base de semente de <i>Cannabis</i> industrial e de canabinóides industriais para o tratamento da depressão.
(CN105943618) Medicamento para tratamento da depressão	A invenção refere-se a uma preparação farmacêutica a base de semente de <i>Cannabis</i> industrial e de canabinóides industriais para o tratamento da depressão.
(CN107952075) Composição contendo canabidiol e suas aplicações	A invenção divulga preparação farmacêutica para prevenir e/ou tratar a depressão contendo canabinóides, um inibidor seletivo da recaptação de serotonina, além de carreadores e/ou excipientes.
(CN107951869) Preparação farmacêutica contendo canabidiol e sua aplicação	A invenção divulga uma preparação farmacêutica contendo canabidiol em uma dosagem baixa, ou sal farmaceuticamente aceitável, para prevenir e/ou tratar a depressão.
(CN108079305) Composições medicinais de canabidiol e antidepressivos tricíclicos e suas aplicações	A invenção divulga preparações farmacêuticas para prevenir e/ou tratar a depressão contendo canabidiol, antidepressivos tricíclicos, veículos e/ou excipientes.
(CN108078984) Composição de um inibidor de recaptação de 5-hidroxitriptamina, noradrenalina e canabidiol, e suas aplicações	A invenção divulga preparação farmacêutica para prevenir e/ou tratar de doenças mentais, incluindo a depressão, contendo em sua composição um inibidor de recaptação de 5-hidroxitriptamina, noradrenalina e canabidiol.
(CN109999122) Vinho terapêutico com canabidiol para aliviar a depressão e seu método de preparação	A invenção refere-se ao campo técnico dos vinhos terapêuticos, em particular um vinho com canabidiol e outras matérias-primas, para o alívio da depressão, e seu método de preparação.
(CN110101744) Fórmula de medicamento antidepressivo e seu método de preparação	A invenção divulga fórmula de um medicamento contendo extrato de cannabis, artemisinina e seus derivados, e excipientes, como alternativa para o tratamento clínico da depressão, bem como seu método de preparação.

PATENTE	BREVE RESUMO
(CN110150415) Chá desenvolvido para acalmar, combater a constipação, a hipertensão arterial, a hipercolesterolemia e a hiperglicemia	A invenção refere-se a um chá composto do fruto da cannabis e outras matérias-primas, com a finalidade de tratamento de diversas doenças, dentre elas os transtornos de ansiedade.
(WO202213874) Composição compreendendo canabinoides, terpenos e flavonoides para tratamento de depressão	A presente invenção divulga composição farmacêutica contendo canabinoides, terpenos e flavonoides, para tratar ou atenuar distúrbios de humor.
(WO202267078) Formulações terapêuticas de precisão com canabinoides e métodos de uso	São descritas formulações terapêuticas de canabinoide para tratamento de condições de sono, dor e dos transtornos de ansiedade.
(WO2022115796) Composições e métodos para tratamento de condições neurológicas	A presente invenção divulga composições contendo canabidiol (CBD) e/ou psilocibina, combinados ou não com uma mistura de cogumelos, para tratamento de condições neurológicas ou seus sintomas tais como ansiedade ou depressão.
(WO2022147270) Composições compreendendo extratos de <i>Cannabis</i> e cogumelos e seus usos	A presente invenção divulga composições que combinam canabinoides e extratos de cogumelo para tratamento de sintomas de ansiedade, estresse, dor e promover o sono.
(WO2022159507) Combinação de canabinoides e agentes terapêuticos adicionais para tratamento de doenças	Esta invenção apresenta compostos canabinoides, combinados com pelo menos um agente terapêutico adicional, para o tratamento ou prevenção de diversas doenças, incluindo dos transtornos de ansiedade.
(CN112618522) Composição farmacêutica antidepressiva, sua preparação e aplicação	A invenção divulga uma composição farmacêutica preparada a partir de astaxantina e canabidiol com efeito antidepressivo.
(US20220280447) Composições e métodos para melhorar a função cerebral	A invenção divulga uma composição farmacêutica contendo 1,3-butanodiol em combinação com canabidiol para tratamento dos transtornos de ansiedade e outras condições médicas.
(US20230089848) Composições derivadas de psilocibina e métodos de uso	A invenção divulga uma composição farmacêutica contendo psilocibina, psilocina, baeocistina e/ou norpsilocina, canabinoides, psicobióticos, prebióticos e outras matérias-primas, e seus métodos de uso.
(US20230138974) Composição do sistema de entrega automicroemulsificante polihierbal para tratamento de múltiplas doenças	A presente invenção refere-se a uma preparação composta por uma mistura botânica que inclui fitocanabinoides para tratar e prevenir depressão, transtornos de ansiedade e outras doenças.
(CN114848590) Composição vegetal calmante e seu método de preparação	A invenção refere-se a uma composição vegetal contendo canabidiol e outras matérias-primas, com propriedades calmantes.

Fonte: Elaborado pelas autoras deste artigo a partir de Orbit Intelligence (2023)

Pelo Quadro 1, é possível observar que apenas 19% (4) das patentes encontradas estão realcionadas às formulações farmacêuticas nas quais apenas um ou mais canabinoides estão presentes como princípios ativos. Uma outra revisão de patentes sobre preparações farmacêuticas à base de CBD e/ou THC também identificou que a grande maioria dos tratamentos utilizava os produtos associados a outras plantas (Britto *et al.*, 2021).

É importante reconhecer que as preparações farmacêuticas identificadas, embora baseadas em CBD e/ou THC, são qualitativa e quantitativamente diferentes umas das outras, diferindo tanto em constituintes individuais, quanto nas quantidades presentes para cada um deles. Embora já seja conhecido o grande potencial terapêutico dos canabinoides, a caracterização de cada formulação, bem como os estudos comparativos com outras terapias aprovadas serão necessários para a confirmação da eficácia e da segurança.

Além disso, a combinação da *Cannabis* com outras plantas ou com outros fármacos torna-se um fator adicional de confusão para avaliação da eficácia dos canabinoides no tratamento dos transtornos de ansiedade e depressão.

Assim, como limitações deste estudo, são apontados o uso de patentes disponíveis em apenas uma base de dados, a não inclusão de dados de estudos pré-clínicos e/ou clínicos, bem como a impossibilidade de avaliar a eficácia das formulações identificadas devido à associação dessas formulações com outros fármacos.

4 Considerações Finais

Foram identificadas 21 famílias de patentes de preparações farmacêuticas à base de CBD e/ou THC com evidências experimentais *in vivo* para tratamento de transtornos de ansiedade e depressão. Para a maioria dos documentos, há uma expectativa de proteção em pelo menos um território ou país, e, para uma delas, a proteção patentária já foi concedida. O número de famílias de patentes encontrado é crescente desde 2013, o que é coerente com as políticas recentes de descriminalização da *Cannabis*. Pode-se observar maior interesse no depósito de patentes em países em que o uso já está regulamentado, e nenhuma patente encontrada está protegida no Brasil, o que permite que o conhecimento divulgado nesses documentos seja explorado no país. Também não há instituições brasileiras entre as empresas detentoras das patentes identificadas, presumivelmente consequência da ainda recente regulamentação do uso medicinal dessas substâncias no país. As preparações identificadas envolvem majoritariamente combinações de canabinoides com outros princípios ativos, o que é um fator de confusão em relação à ação do CBD e/ou THC. Ensaios clínicos adicionais seriam

necessários para confirmação da eficácia e segurança dessas formulações, estabelecendo a proporção ideal de CBD e THC e caracterizando outros canabinoides que possam estar presentes e possíveis sinergias.

Além disso, propõe-se uma exploração mais abrangente dos documentos patentários como fonte de informação sobre a tendência mundial de investimentos no campo da pesquisa da *Cannabis* e para a vigilância tecnológica.

5 Perspectivas Futuras

Embora exista uma diversidade legal considerável entre os países que regulamentaram o uso medicinal da *Cannabis*, a expansão da legalidade do uso em todo o mundo tende a impulsionar os investimentos em P&D voltados para os canabinoides, potencializando as chances de se encontrar fármacos inovadores para diversas doenças, incluindo para tratamento de transtornos de ansiedade e depressão.

A disposto de serem requeridos estudos adicionais para confirmação de eficácia e segurança das preparações identificadas neste estudo, uma ou mais dessas formulações podem vir a tornar-se um medicamento disponível num futuro próximo.

Adicionalmente, espera-se que a utilização das patentes como fonte de informação científica e tecnológica possa ser útil e otimize o processo de descoberta de novos medicamentos à base de CBD e/ou THC para o tratamento dos transtornos de ansiedade e depressão, promovendo inovação e gerando novas alternativas terapêuticas para pessoas afligidas.

Referências

- AKIL, H. *et al.* Treatment resistant depression: a multi-scale, systems biology approach. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 84, p. 272-288, 2018.
- ANDRE, C. M.; HAUSMAN, J. F.; GUERRIERO, G. Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules. **Frontiers in Plant Science**, v. 7, p. 19, 2016.
- APP – AMERICAN PSYCHIATRIC PUBLISHING. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**. 5. ed. Arlington, VA: APP, 2013.
- BARROS, M. B. A. *et al.* Depressão e comportamentos de saúde em adultos brasileiros – PNS 2013. **Rev. Saúde Pública**, v. 51, Supl 1, p. 8s, 2017.
- BLACK, N. *et al.* Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Psychiatry**, v. 6, 2019.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada-RDC n. 17, de 6 de maio de 2015. Define os critérios e os procedimentos para a importação, em caráter de excepcionalidade, de produto à base de Canabidiol em associação com outros canabinóides, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2015a.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada-RDC n. 3, de 26 de janeiro de 2015. Dispõe sobre a atualização do Anexo I, Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial, da Portaria SVS/MS no 344, de 12 de maio de 1998 e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2015b.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada-RDC n. 66, de 18 de março de 2016. Dispõe sobre a atualização do Anexo I (Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial) da Portaria SVS/MS no 344, de 12 de maio de 1998, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2016a.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada-RDC n. 130, de 5 de dezembro de 2016. Dispõe sobre a atualização do Anexo I (Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial) da Portaria SVS/MS n. 344, de 12 de maio de 1998. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2016b.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada-RDC n. 327, de 9 de dezembro de 2019. Dispõe sobre os procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e a importação, bem como estabelece requisitos para a comercialização, prescrição, a dispensação, o monitoramento e a fiscalização de produtos de Cannabis para fins medicinais, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2019.

BRITTO, D. B. L. A. *et al.* The Use of Cannabis and Cannabinoid-based Products by Pregnant Women: A Patent Review. **Recent Pat Biotechnol.**, v. 15, n. 3, p. 184-194, 2021.

BRUNETTI, P. *et al.* Herbal Preparations of Medical Cannabis: A Vademecum for Prescribing Doctors. **Medicina**, v. 56, n. 5, p. 237, 2020.

BURNETT, G. M.; GORELICK, D. A.; HILL, K. P. Policy Ahead of the Science. **Psychiatric Clinics of North America**, v. 45, n. 3, p. 347-373, 2022.

BYUN, T. H.; CHALIKI, S. S.; POOLE JR., K. G. New treatment options for depression: a primer for internists. **The American Journal of Medicine**, v. 132, n. 6, p. 678-684, 2019.

CHADWICK, V. L. *et al.* Cannabinoids and the endocannabinoid system in anxiety, depression, and dysregulation of emotion in humans. **Current Opinion in Psychiatry**, v. 33, n. 1, p. 20-42, jan. 2020.

CHANDRA, S.; LATA, H.; ELSOHL, M. A. Propagation of Cannabis for Clinical Research: An Approach Towards a Modern Herbal Medicinal Products Development. **Front Plant Sci.**, v. 11, p. 958, 2020.

CROCQ, M. A. History of cannabis and the endocannabinoid system. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 22, n. 3, 2020.

DENG, S.; WEST, B. J.; JENSEN, C. J. A quantitative comparison of phytochemical components in global noni fruits and their commercial products. **Food Chemistry**, v. 122, n. 1, p. 267-270, 2010.

FONSECA, B. P. F.; FERNANDES, E.; FONSECA, M. V. A. Collaboration in science and technology organizations of the public sector: A network perspective. **Science and Public Policy**, p. scw013, 2016.

FROTA, I. J. *et al.* Transtornos de ansiedade: histórico, aspectos clínicos e classificações atuais. **J. Health Biol Sci.** v. 10, n. 1, p. 1-8, 2022

GAYNES, B. N. *et al.* Defining treatment-resistant depression. **Anxiety and depression association of America**, v. 37, n. 2, p. 134-145, 2020.

GREGORIO, L. E.; MASCARENHAS, N. G. O uso medicinal da Cannabis sativa L.: regulamentação, desafios e perspectivas no Brasil. **Concilium**, v. 22, n. 3, p. 191-212, 2022.

GROH, C. J. Medical Cannabis and Psychiatric Disorders: Implications for Psychiatric Nurses. **Journal of the American Psychiatric Nurses Association**, v. 28, n. 1, p. 91-103, 2022.

HARRIS, A. Z.; GORDON, J. A. Long-range neural synchrony in behavior. **Annual Review of Neuroscience**, v. 38, p. 171-194, 2015.

HESHMATI, M.; RUSSO, S. J.; Anhedonia and the brain reward circuitry in depression. **Current Behavioral Neuroscience Reports**, v. 2, p. 146-153, 2015.

HUSSAIN, T. *et al.* Cannabis sativa research trends, challenges, and new-age perspectives, **iScience**, v. 24, n. 12, 2021.

JOHNSON, J. K.; COLBY, A. History of Cannabis Regulation and Medicinal Therapeutics: It's Complicated. **Clinical Therapeutics**, v. 45, n. 6, p. 521-526, 2023.

KOSIBA, J. D.; MAISTO, S. A.; DITRE, J. W. Patient-reported use of medical cannabis for pain, anxiety, and depression symptoms: Systematic review and meta-analysis. **Social Science & Medicine**, v. 233, p. 181-192, 2019.

KUHATHASAN, N. *et al.* An investigation of cannabis use for insomnia in depression and anxiety in a naturalistic sample. **BMC Psychiatry**, v. 22, p. 303, 2022.

MECHOULAM, R.; PARKER, L. A. The Endocannabinoid System and the Brain. **Annual Review of Psychology**, v. 64, n. 1, p. 21-47, 2013.

NETO, P. T. P. F.; TELLIS, C. J. M.; PIMENTA, F. P. Novos Derivados de Plantas Medicinais para Tratamento da Tuberculose em Documentos de Patente. **Cadernos de Prospecção**, Salvador, v. 15, n. 1, p. 275-290, 2022.

OECD – ORGANIZATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT. **OECD Patent Statistics Manual**. Paris: OECD, 2009.

OMS – ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Depression and other common mental disorders: global health estimates**. [S.l.]: OMS, 2017.

OMS – ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Depressive disorder (depression)**. 31 March, 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>. Acesso em: 17 out. 2024.

ONAEMO, V. N.; FAWEHINMI, T. O.; D'ARCY, C. Comorbid Cannabis Use Disorder with Major Depression and Generalized Anxiety Disorder: A Systematic Review with Meta-analysis of Nationally Representative Epidemiological Surveys. **Journal of Affective Disorders**, v. 281, p. 467-475, 2021.

ORBI INTELLIGENCE. **Página de busca**. 2023. Disponível em: <https://www.orbit.com/>. Acesso em: 28 ago. 2024.

PANDARAKALAM, J. P. Challenges of treatment-resistant depression. **Psychiatry Danubina**, v. 30, n. 3, p. 273-284, 2018.

PAPP, M. *et al.* Perspectives for therapy of treatment-resistant depression. **British Journal of Pharmacology**, v. 179, p. 4.181-4.200, 2021.

PIMENTEL, V. P. *et al.* Biodiversidade brasileira como fonte da inovação farmacêutica: uma nova esperança? **Revista do BNDES**, Rio de Janeiro, n. 43, p. 41-89, 2015.

PIRES, E. A.; RIBEIRO, N. M.; QUINTELLA, C. M. Sistemas de Busca de Patentes: análise comparativa entre Espacenet, Patentscope, Google Patents, Lens, Derwent Innovation Index e Orbit Intelligence. **Cadernos de Prospecção**, Salvador, v. 13, n. 1, p. 13-13, 2020.

PISANTI, S.; BIFULCO, M. Medical Cannabis: A plurimillennial history of an evergreen. **Journal of Cellular Physiology**, v. 234, n. 6, p. 8.342-8.351, 2019.

RADWAN, M. M. *et al.* Natural Cannabinoids of Cannabis and Methods of Analysis. In: CHANDRA, S., LATA, H., ELSOHLY, M. **Cannabis sativa L. – Botany and Biotechnology**. Springer, Chapter, 2017. p. 161-182.

SANTOS-GANDELMAN, J.; MACHADO-SILVA, A. Drug development for cryptococcosis treatment: what can patents tell us? **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 114, p. e180391, 2019.

SUN, X. Research Progress on Cannabinoids in Cannabis (*Cannabis sativa* L.) in China. **Molecules**, v. 28, n. 9, p. 3.806, 2023.

WALSH, Z. *et al.* Medical cannabis and mental health: A guided systematic review. **Clinical Psychology Review**, v. 51, p. 15-29, 2017.

WYSE, J.; LURIA, G. Trends in intellectual property rights protection for medical cannabis and related products. **Journal of Cannabis Research**, v. 3, n. 1, p. 1, 2021.

Sobre as Autoras

Camila Rocha da Cunha

E-mail: camilardc93@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7831-3689>

Doutora em Saúde Pública pela Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca (ENSP/Fiocruz) em 2023.

Endereço profissional: Instituto Nacional de Infectologia, Fundação Oswaldo Cruz, Av. Brasil, n. 4.365, Manguinhos, Rio de Janeiro CEP: 21040-360.

Paula Teixeira Pinto Ferreira Neto

E-mail: paula.neto@ini.fiocruz.br

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0215-222X>

Doutora em Saúde Pública pela Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca (ENSP/Fiocruz) em 2022.

Endereço profissional: Instituto Nacional de Infectologia, Fundação Oswaldo Cruz, Av. Brasil, n. 4.365, Manguinhos, Rio de Janeiro CEP: 21040-360.

Vanessa da Gama Oliveira

E-mail: vanessa.gama@ini.fiocruz.br

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5333-9038>

Doutora em Ciências Aplicadas a Produtos Para a Saúde pela Universidade Federal Fluminense (UFF) em 2019.

Endereço profissional: Instituto Nacional de Infectologia, Fundação Oswaldo Cruz, Av. Brasil, n. 4.365, Manguinhos, Rio de Janeiro CEP: 21040-360.