



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA FACULDADE DE CEILÂNDIA**  
**CURSO DE FARMÁCIA**

VINICIUS ROMERO DIAS

**15d-PGJ2 e seu uso tecnológico**

BRASILIA, DF

2019

VINICIUS ROMERO DIAS

**15d-PGJ2 e seu uso tecnológico**

Monografia de Conclusão de Curso apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Farmacêutico, na Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia.

**Orientador: Prof. Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento**

BRASILIA, DF

2019

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

D5411 Dias, Vinicius Romero  
15d-PGJ2 e seu uso tecnológico / Vinicius Romero Dias;  
orientador Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento. --  
Brasília, 2019.  
31 p.

Monografia (Graduação - Farmácia) -- Universidade de  
Brasília, 2019.

1. Prospecção Tecnológica. 2. 15d-PGJ2. 3.  
Prostaglandinas. I. Nascimento, Paulo Gustavo Barboni  
Dantas, orient. II. Título.

VINICIUS ROMERO DIAS

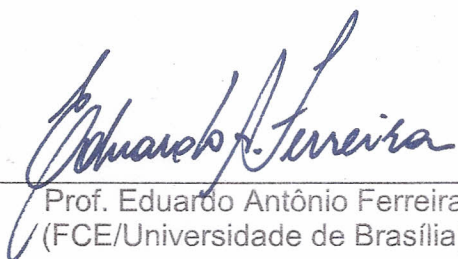
15d-PGJ2 e seu uso tecnológico

**BANCA EXAMINADORA**



---

Orientador(a): Prof. Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento  
(FCE/Universidade de Brasília)



---

Prof. Eduardo Antônio Ferreira  
(FCE/Universidade de Brasília)



---

Prof. Juliano Alexandre Chaker  
(FCE/Universidade de Brasília)

BRASILIA, DF

2019

## SUMÁRIO

<b>1. Introdução.....</b>	<b>09</b>
<b>2. Revisão bibliográfica.....</b>	<b>11</b>
<b>3. Justificativa.....</b>	<b>16</b>
<b>4. Objetivo.....</b>	<b>17</b>
<b>5. Metodologia.....</b>	<b>18</b>
<b>6. Resultados.....</b>	<b>19</b>
<b>7. Discussão.....</b>	<b>22</b>
<b>8. Conclusão.....</b>	<b>24</b>
<b>9. Referências Bibliográficas.....</b>	<b>25</b>

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Número de patentes encontradas utilizando as combinações de palavras-chave.....	20
--	----

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Anel Ciclopentenona.....	10
<b>Figura 2.</b> Formação de Prostaglandinas.....	12
<b>Figura 3.</b> Molécula 15d-PGJ2.....	13
<b>Figura 4.</b> Reação de adição de Michael.....	13
<b>Figura 5.</b> Subdomínios técnicos das patentes encontradas.....	20
<b>Figura 6.</b> Distribuição geográfica das patentes encontradas.....	22
<b>Figura 7.</b> Distribuição de Patentes por ano de pedido.....	22
<b>Figura 8.</b> Distribuição de Patentes por ano de pedido.....	23

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1.</b> Revisão de estudos realizados entre 2015 e 2019 que utilizaram a 15d-PGJ2 como molécula ativa e que demonstraram efeitos sobre alguma proteína ou gene.....	13
<b>Quadro 2.</b> Exemplos de patentes recentes com proteção WO.....	24

## RESUMO

A 15d-PGJ2 é uma prostaglandina com um amplo espectro de atividades fisiológicas e é um dos produtos terminais da via da enzima ciclooxigenases-2. A 15d-PGJ2 difere das demais prostaglandinas por apresentar atividade anti-inflamatória, anti-proliferativa e citoprotetora. Entretanto ele também é um eletrófilo lipídico com alta reatividade capaz de se ligar a proteínas e alterar suas funções, é capaz de agir em diversos receptores diferentes, possui atividade neuroprotetora, anti-inflamatória, antitumoral, e é capaz de auxiliar na sensibilização de insulina no diabetes tipo-II, o que o torna uma molécula interessante para a pesquisa e desenvolvimento de registro de novas propriedades intelectuais e novos fármacos. Este trabalho, portanto, visa apresentar um levantamento geral do estado atual de patentes relacionadas ao 15d-PGJ2 e evidenciar o estado da arte do desenvolvimento tecnológico de prostanoides, utilizando-se do método de prospecção tecnológica em bases de dados de patentes. Foram encontradas relativamente poucos pedidos de proteção concentrados principalmente no domínio de produtos farmacêuticos, aplicados principalmente no tratamento da dor nociceptiva e como agonista PPAR $\gamma$  e centralizados na União Europeia. Entretanto a partir de 2018 foi observado um aumento da solicitação de patentes com proteção em diversos países diferentes devido sua deposição no PCT, tais patentes apresentam aplicações diferentes das citadas em reivindicações anteriores. O presente estudo conclui que A 15d-PGJ apresenta-se como uma molécula muito pouco explorada até o presente momento, mas que vem recebendo mais atenção nos últimos anos devido ao seu amplo espectro de efeitos, mas que também é necessário mais estudos para inseri-la no mercado devido sua gama de efeitos.

Palavras-chave: 15d-PGJ2, Estudo de prospecção, Desenvolvimento Tecnológico.

## ABSTRACT

15d-PGJ2 is a prostaglandin with a broad spectrum of physiological activities and is one of the terminal products of the cyclooxygenases-2 enzyme pathway. 15d-PGJ2 differs from other prostaglandins in that it has anti-inflammatory, anti-proliferative and cytoprotective activity. However, it is also a highly reactive lipid electrophile capable of binding to proteins and altering their functions, it is also capable of acting on several different receptors, has neuroprotective, anti-inflammatory, antitumor activity, and is capable of aiding insulin sensitization in Type-II diabetes. Which makes it an interesting molecule for research and development of new intellectual properties and new drugs. This paper, therefore, aims to present a general survey of the current state of patents related to 15d-PGJ2 and to highlight the state of the art of technological development of prostanoids, using the method of technological prospection in patent databases. Relatively few applications for protection have been found, concentrated mainly in the field of pharmaceuticals and applied mainly in the treatment of nociceptive pain and as PPAR $\gamma$  agonists and centered in the European Union. However, from 2018 and onwards, there was an increase in patent applications for protection in several different countries due to deposition in the PCT, such patents have different applications from those mentioned in previous claims. The present study concludes that 15d-PGJ presents itself as a molecule little explored until the present moment, but it has received more attention in the last years due to its wide spectrum of effects, and that further study is also necessary to insert it on the market due to its wide range of effects.

Keywords: 15d-PGJ2, Prospection Studies, Technological Development.



## 1. Introdução

A 15-Desoxi- $\Delta$  12,14-prostaglandina J2 (15d-PGJ2) é uma prostaglandina com um amplo espectro de atividades fisiológicas e é um dos produtos terminais da via da enzima ciclooxigenase-2 (COX-2). A 15d-PGJ2 difere das demais prostaglandinas por apresentar atividade anti-inflamatória, anti-proliferativa e citoprotetora. Apesar de ser produzida em sítios inflamatórios ela, potencialmente, apresenta o papel de proteger células e tecidos da inflamação aguda ao induzir a resolução da inflamação. (SCHER; PILLINGER, 2005; SURH, 2011; LI, 2019).

As prostaglandinas fazem parte do grupo de substâncias chamadas eicosanoides cujos precursores são ácidos graxos de 20 carbonos e três, quatro ou cinco ligações duplas. Nos seres humanos o precursor mais abundante é o ácido araquidônico (AA) que pode ser derivado do ácido linoleico da dieta ou ingerido diretamente, elas são produzidas em baixas quantidades e são metabolizadas no próprio local da ação (BRUNTON, 2012).

A biossíntese de eicosanoides é iniciada a partir da formação de ácido araquidônico pela enzima Fosfolipase A2 a partir de fosfolípidios de membrana. Após a formação do ácido araquidônico este pode seguir por duas vias principais, a via das ciclooxigenases (COX) e a via das lipooxigenases. As COX catalisam a conversão do AA em prostaglandina H2 (PGH2) a partir do qual são produzidos os prostanoídes, as prostaglandinas E2, D2, F2, L2 e tromboxanos (BRUNTON, 2012; SCHER; PILLINGER, 2005; LI, 2019).

A etapa limitante da formação de 15d-PGJ2 é a síntese de PGH2. A PGH2 é metabolizada em prostaglandina D2 (PGD2) pela enzima prostaglandina D2 sintetase. A PGD2 é convertida espontaneamente em Prostaglandina J2 (PGJ2) a partir de sua desidratação. A PGJ2 sofre um rearranjo molecular de suas ligações duplas seguido de uma nova desidratação e conseqüente formação de 15d-PGJ2 (SURH, 2011).

A função protetora do 15d-PGJ2 pode ser explicada por diversos mecanismos, um exemplo seria sua forte ligação a receptores ativados por proliferadores de peroxissoma gama (PPAR $\gamma$ ) que é capaz de estimular a diferenciação de monócitos a macrófagos, inibir a enzima óxido nítrico sintase e também inibir a produção de

citocinas inflamatórias como o fator de necrose tumoral (TNF) e interleucina 6 (IL6) (SURH, 2011; HOUSEKNECHT, 2002; LI, 2019)

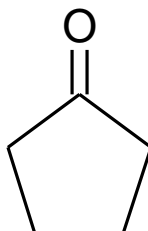
De acordo com Mayerhoff (2008) O propósito dos estudos de prospecção não é desvendar o futuro, mas sim delinear e testar visões possíveis e desejáveis para que sejam feitas, hoje, escolhas que contribuirão, da forma mais positiva possível, na construção do futuro. Tais visões podem ajudar a gerar políticas de longo termo, estratégias e planos que dispõem circunstâncias futuras prováveis e desejadas em um estreito alinhamento, logo, 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.

Diante disto, este trabalho visa apresentar um panorama geral do estado atual de depósitos de patentes relacionadas ao 15d-PGJ2 no ponto de vista de desenvolvimento de produtos farmacêutico, utilizando-se de prospecção tecnológica em bases de dados de patentes. E evidenciar o estado da arte do desenvolvimento tecnológico de prostanóides para a indústria farmacêutica.

## 2. Revisão Bibliográfica

As prostaglandinas (PGs) são uma família de lipídios biologicamente ativos derivados do ácido araquidônico e podem ser divididas em prostaglandinas convencionais e prostaglandinas ciclopentenônicas como a 15d-PGJ2, e possuem uma série de ações diversas dependendo do tipo de prostaglandina e o alvo celular. Dentro desta família, as prostaglandinas dos tipos A e J possuem a estrutura de anel ciclopentenona (Figura 1). Vários membros da família de prostaglandinas ciclopentenônicas possuem atividade anti-neoplásica, anti-inflamatória e anti-viral. Em contraste com outras prostaglandinas que desencadeiam resposta biológica ao ligar-se à receptores acoplados a proteína G, as prostaglandinas ciclopentenônicas interagem com outros alvos celulares específicos como moléculas de sinalização e fatores de transcrição. (STRAUS, 2001).

**Figura 1.** Estrutura do anel ciclopentenona

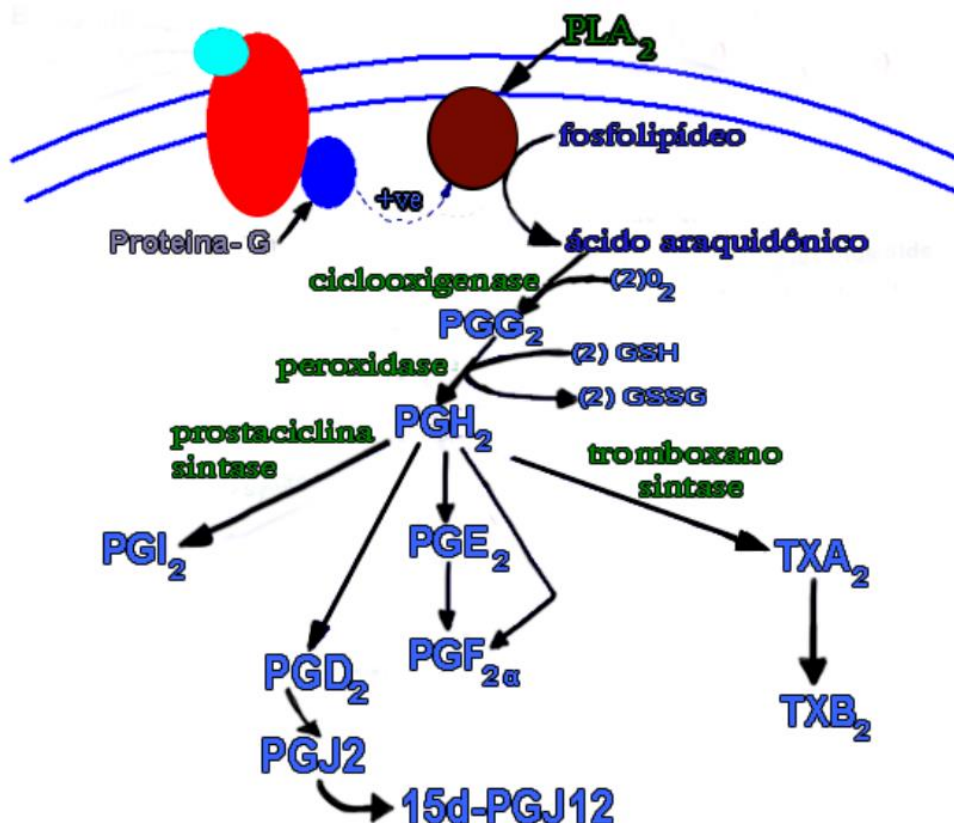


Para que ocorra a biossíntese das prostaglandinas (figura 2) os fosfolipídios liberados a partir da membrana lesionada são substratos para a fosfolipase A2 (PLA2), enzima que os converte a ácido araquidônico, precursor comum tanto dos prostanoides e leucotrienos. O Ácido araquidônico (AA) pode então seguir por duas vias principais, a via das ciclooxigenases (COX) e a via das lipooxigenases. As COX catalisam a conversão do AA em prostaglandina H2 (PGH2) a partir do qual são produzidos os prostanoides, as prostaglandinas E2, D2, F2, L2 e tromboxanos (ONOFRE, 2009; SCHER; PILLINGER, 2005).

O PGH2 é metabolizado em uma série de prostanoides e tromboxanos fisiologicamente importantes por enzimas específicas. A enzima prostaglandina D2 (PGD2) sintase catalisa a conversão de PGH2 em PGD2. A prostaglandina J2 (PGJ2)

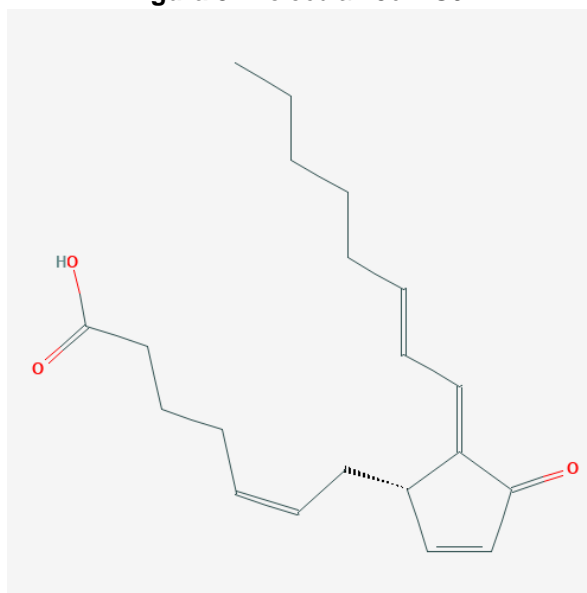
e seus metabólitos são derivados naturalmente da PGD<sub>2</sub>. A via de formação desses compostos envolve a conversão sequencial de PGD<sub>2</sub> em PGJ<sub>2</sub>,  $\Delta$ 12-PGJ<sub>2</sub> e 15-desoxi- $\Delta$ 12,14-PGJ<sub>2</sub> (15d-PGJ<sub>2</sub>). O último desses metabólitos, 15d-PGJ<sub>2</sub> (figura 3) é um ligante de alta afinidade aos receptores PPAR $\gamma$  (RICCIOTI; FITZGERALD, 2011).

Figura 2. Formação de prostaglandinas



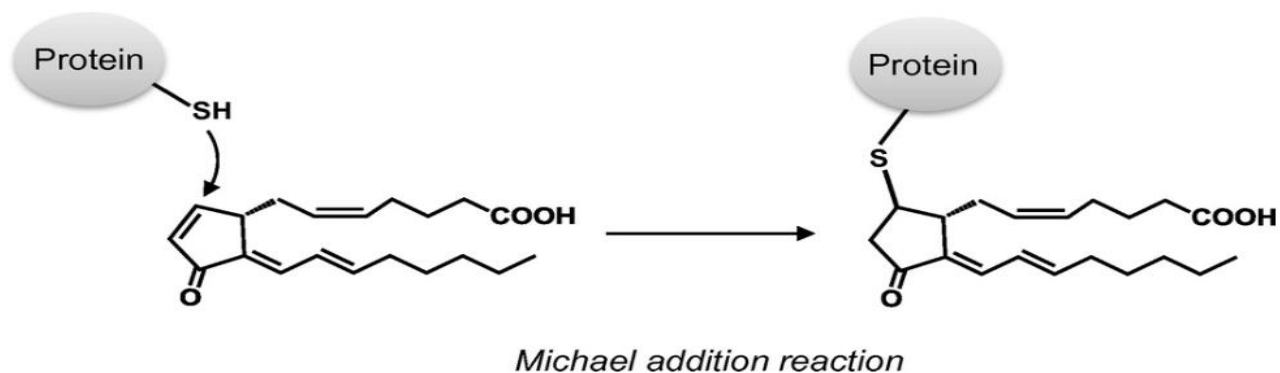
Fonte: Imagem adaptada de <http://www.sivabio.50webs.com/eicosanoids.htm> acesso em 20 de Junho de 2019

Esses metabólitos do ácido araquidônico, como o 15d-PGJ<sub>2</sub> são capazes de se ligar ao receptor e produzir a inibição de citocinas inflamatórias. E as PGs ciclopentenona também podem inibir NFκB (Fator Nuclear Kappa B) ao bloquear a ação da IκB cinase (IKK), suprimindo o arranjo de genes pró-inflamatórios controlados por NFκB. (FIRESTEIN, 2009).

**Figura 3.** Molécula 15d-PGJ2

Fonte: Imagem adaptada de [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/15-Deoxy-delta-12\\_14-prostaglandin-J2](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/15-Deoxy-delta-12_14-prostaglandin-J2) acesso em 20 de Junho de 2019

15d-PGJ2 é gerado como consequência da desidratação de PGD2, que é um dos produtos principais de inflamação induzida por COX-2 em várias células e tecidos. A PGD2 então é espontaneamente convertido em PGJ2. Que passa por um rearranjo intramolecular das ligações duplas 13, 14 seguido de sua desidratação para formar a 15d-PGJ2. Parte dos seus efeitos biológicos pode ser explicado devido ao seu grupo carbonila altamente eletrofílico presentes no anel ciclopenteno a 15d-PGJ2 pode agir como acceptor para a reação de Michael e interage prontamente com nucleófilos celulares como grupos tiol de cisteínas em proteínas de acordo com o mostrado na Figura 4. (SURH, 2011).

**Figura 4:** Reação de adição de Michael

Fonte: Adaptado de <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09168451.2015.1012149> acesso em 01/12/2019

De acordo com Egger (2015) o processo de síntese total dessa prostaglandina é dificultado devido a sua natureza lipídica e os precursores necessários, e também é pouco eficiente devido a um complexo processo de síntese de vários processos. E grande parte dos análogos da prostaglandina produzidos apresentou potência menor do que a 15d-PGJ2.

A 15d-PGJ2 é uma das prostaglandinas mais estudadas e apresenta uma grande variedade de efeitos, inclusive de maneira independente do receptor PPAR $\gamma$ . No quadro 1 pode-se observar uma revisão de estudos dos últimos 5 anos que onde foram estudados os efeitos desta prostaglandina e em quais proteínas ou genes ela atuou, e também a possível aplicação sugerida pelo autor. Na tentativa de elucidar as funções protetoras dessa molécula.

**Quadro 1.** Revisão de estudos realizados entre 2015 e 2019 que utilizaram a 15d-PGJ2 como molécula ativa e que demonstraram efeitos sobre alguma proteína ou gene.

<b>Alvo de Ação</b>	<b>Modelo testado</b>	<b>Efeito observado da 15d-PGJ2</b>	<b>Conclusões</b>	<b>Referência</b>
Ativação de Caspases	Células de câncer de mama humano, linhagens MCF-7 e MDA-MB-231	Foi observado um aumento significativo da indução de apoptose em ambas linhagens celulares	A apoptose foi observada foi gerada tanto via caspases quanto pelo aumento de concentração de íons Ca <sup>2+</sup>	(MUHAMMAD; MOKHTAR; YAACOB, 2016)
Ativação de PPAR $\gamma$ em regiões de lesão isquêmica	Oclusão de artérias cerebrais em camundongos diabéticos	Sua ligação ao PPAR $\gamma$ pôde mitigar os danos de reperfusão isquêmica e inibir a autofagia neuronal ao regular a Bcl-2	O 15d-PJ2 pode inibir resposta imune e aliviar danos de reperfusão sendo um alvo interessante para tratamento de doenças vasculares cerebrais	(HUANG; LI; FENG; HUANG, 2015)
Estímulo de ligantes opioides endógenos	Junção tempuromandibular de Camundongos Wistar machos	Efeito antinociceptivo induzido por ativação de PPAR $\gamma$ , e receptores opioides k- e $\delta$ -	Uma vez ativado o receptor PPAR $\gamma$ induz a liberação de $\beta$ -endorfina e dinorfina que ativam receptores opioides	(MACEDO, 2016)

Estímulo da heme oxigenase 1 (HO-1)	Camundongos Balb injetados com Concaivalina A de modo a simular hepatite imunogênica	Houve efeito protetor devido ao aumento da expressão de HO-1 e diminuição de espécies reativas de oxigênio	-	(CHEN et al, 2016)
Ativação de MAPK/Akt/Nrf2-Egr1/HO-1-GCLc	Linhagens de células de osteossarcoma MG-63	A 15d-PGJ2 foi capaz de induzir a produção de espécies reativas de oxigênio e caspase 3, fosforilar a enzima p38 MAPK e também induzir apoptose de maneira independente de p53	A rota de sobrevivência se origina da ativação de rotas enzimáticas como OH-1, Nrf2 e Egr1, ao silenciar essas rotas, as células se tornaram susceptíveis à apoptose induzida por 15d-PGJ2	(KOYANI et al, 2016)
Hepcidina e homeostase do ferro	Células HepG2 incubadas com ou sem prostaglandinas	A 15d-PGJ2 participou da regulação da homeostase via mecanismos de Nrf2 e outros mecanismos independentes	-	(STEIN; MARTIN; ULRICH-RUECKERT, 2018)
Avaliar a produção de IL-8	Cultura de células sensibilizada por alérgenos <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> utilizando células de linhagem de queratinócitos humanos	O pré-tratamento com 15d-PGJ2 reduziu significativamente os níveis de IL-6 e IL-8	-	(BORGES, 2017)
Indução de apoptose por Espécies Reativas de Oxigênio em leishmaniose visceral	Camundongos Balb infectados com promastigotas e amastigotas de <i>Leishmania donovani</i>	Ao ser Coadministrado com miltefosine e amp-B a eficácia terapêutica do tratamento foi aumentada sinergisticamente	A combinação de 15d-PGJ2 junto ao tratamento convencional pode reduzir as doses, toxicidade, e resistência ao tratamento	(VISHKAWARMA et al, 2016)

Diante da necessidade de tomar decisões baseadas na tecnologia, a prospecção tecnológica surge como uma importante ferramenta estratégica para o auxílio da tomada de decisões. 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. (TEIXEIRA, 2013)

De acordo com Mayerhoff (2008) a prospecção é separada em quatro fases, uma fase preparatória para a definição de objetivos, o escopo, a abordagem e a metodologia utilizada durante a prospecção. A fase pré-prospectiva, na qual é realizado o detalhamento da metodologia, bem como o levantamento da fonte de dados. A fase prospectiva, que está relacionada à coleta, ao tratamento e à análise dos dados, obtidos durante a fase pré-prospectiva e, por fim, fase pós-prospectiva, que é a etapa final do processo e inclui a comunicação dos resultados, bem como a implementação das ações e decisões a serem tomadas.

Patente é um título de propriedade temporária sobre uma invenção ou modelo de utilidade, outorgado pelo Estado aos inventores ou autores ou outras pessoas físicas ou jurídicas detentoras de direitos sobre a criação. Com este direito, o inventor ou o detentor da patente tem o direito de impedir terceiros, sem o seu consentimento, de produzir, usar, colocar à venda, vender ou importar produto objeto de sua patente e/ ou processo ou produto obtido diretamente por processo por ele patenteado. Em contrapartida, o inventor se obriga a revelar detalhadamente todo o conteúdo técnico da matéria protegida pela patente (INPI, 2019).



### 3. Justificativa

15d-PGJ2 é um eletrófilo lipídico com alta reatividade capaz de se ligar a proteínas e alterar suas funções, é capaz de agir em diversos receptores diferentes, possui atividade neuroprotetora, anti-inflamatória, antitumoral, e é capaz de auxiliar na sensibilização de insulina no diabetes tipo-II. O que o torna uma molécula interessante para pesquisa e desenvolvimento para o registro de novas propriedades intelectuais de novos fármacos (SCHER; PILLINGER, 2005; SURH, 2011; HOUSEKNECHT, 2002).

A documentação de patentes em banco de dados é uma das mais completas fontes de pesquisa para o desenvolvimento de novas tecnologias, neles concentram-se informações tecnológicas que indisponíveis em outros tipos de fonte de informação. 70% dessas informações só se encontram em busca de base de dados. Essa busca é muito importante nas fases iniciais do desenvolvimento de um produto, evitando assim gastos desnecessários de tempo e recursos (INPI, 2016).

As indústrias brasileiras têm mostrado preferência pelo desenvolvimento de produtos inovadores oriundos de Pesquisa, desenvolvimento e inovação (PD&I) das quais existe a liderança em número de patentes voltadas para doenças inflamatórias (ACIOLI, 2015).

Diante de todos esses pontos, é imperiosa a análise das inovações farmacêuticas voltadas para tecnologias utilizando 15d-PGJ2, o que demonstrará um panorama futuro da produção farmacêutica nesse mercado.

#### **4. Objetivos**

Este trabalho visa apresentar um panorama geral do estado atual de depósitos de patentes relacionadas ao 15d-PGJ2 no ponto de vista de desenvolvimento de produtos farmacêutico, utilizando-se de prospecção tecnológica em bases de dados de patentes. E evidenciar o estado da arte do desenvolvimento tecnológico de prostanoides para a indústria farmacêutica.

## 5. Metodologia

Este estudo utilizou-se do método de prospecção tecnológica na base de dados de patentes da Questel Orbit, utilizando o sistema de busca da base de dados. Foram utilizadas as palavras-chave: **15d-PGJ2**, **15dPGJ2**, **15-Deoxy-Delta-12,14-Prostaglandin J2**. Juntamente ao operador booleano (OR) e sinônimos ou termos correlatos de forma a maximizar o número de patentes encontrados.

A busca se manteve limitada ao período de 1999 a 2019, e foram excluídos dos resultados as patentes repetidas ou que não descreviam nenhuma inovação utilizando 15d-PGJ2.

## 6. Resultados

A estratégia de busca utilizada, com o uso do operador booleano OR para buscar sinônimos e ampliar a recuperação de patentes. A tabela 1 mostra os resultados relativos à busca realizada. A partir desse grupo inicial de 67 patentes não foi possível realizar uma análise clara dos resultados devido à recuperação de patentes que não estavam relacionadas ao escopo do trabalho e que tiveram que ser retiradas, obtendo o resultado refinado de 23 patentes distribuídas ao longo de 20 anos (1999 a 2019). Sendo a maior parte destas pertencente ao domínio do conhecimento de produtos farmacêuticos.

**Tabela 1.** Número de patentes encontradas utilizando as combinações de palavras-chave

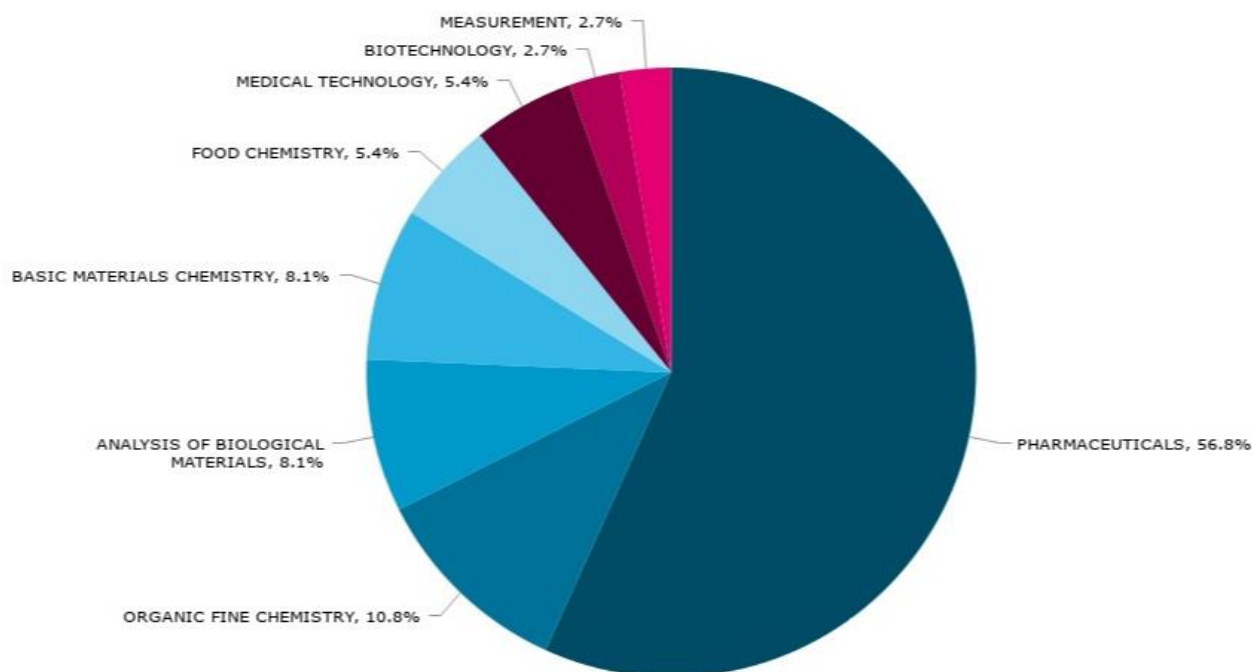
<b>Combinação de palavras-chave</b>	<b>Número de Patentes</b>
15d-PGJ2	29
15d-PGJ2 OR 15dPGJ2	33
15d-PGJ2 OR 15dPGJ2 OR 15-Deoxy-Delta-12,14-Prostaglandin J2	67

Fonte: Orbit Intelligence, 2019

Dos resultados encontrados 56% das patentes encontradas pertencem ao domínio tecnológico de produtos farmacêuticos, 10% pertencem ao domínio de química orgânica, 8% pertencem à análise de materiais biológicos, 8% para química de materiais básicos, 5% à química alimentar e tecnologia médica, e 2,7% para biotecnologia (Figura 5).

**Figura 5:** Subdomínios tecnológicos das patentes encontradas

Patent families by Technology domain



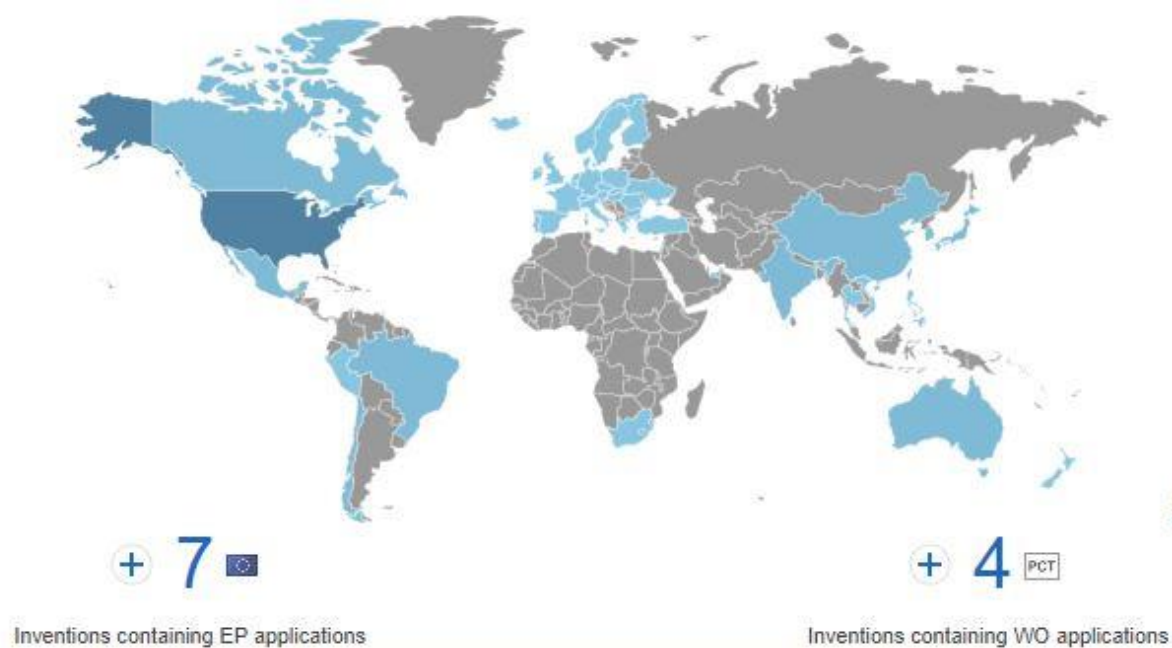
Fonte: Orbit Intelligence, 2019

As principais aplicações da tecnologia encontradas foram dor nociceptiva, PPAR $\gamma$ , doença inflamatória, carreador farmacêutico e ariltiazol (relacionado ao receptor TRPA1 e dor neuropática e Inflamatória), sendo que a área com o maior número de aplicações foi a de dor nociceptiva.

As Figuras 6 e 7 expõem a distribuição de patentes depositadas em diversos países de proteção pelo mundo e apresentam a União Europeia como o principal detentor de patentes seguido pelos Estados Unidos e as Patentes da WIPO (Organização Mundial de Propriedade Intelectual), que é um modelo que tem recebido atenção nos últimos anos, pois com apenas um requerimento a patente pode ser protegida nos 153 países membros do PCT, de um total de 193 países reconhecidos pela ONU.

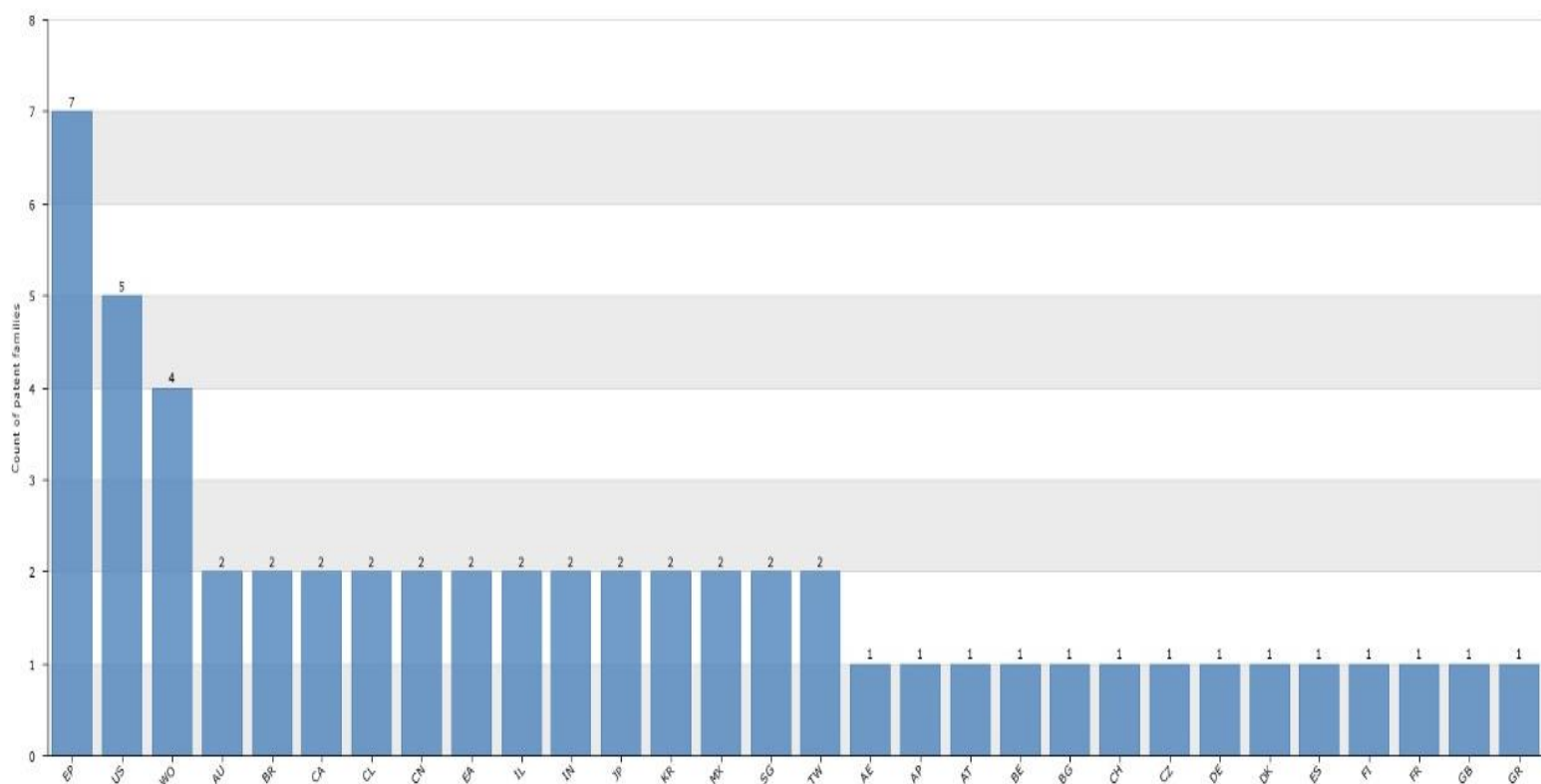
Os principais depositantes de patentes encontrados foram a Glenmark Pharmaceuticals com 5 reivindicações, a National University of Singapore com 2 reivindicações e a University of Pennsylvania com 2 reivindicações. Seguidos de outros depositantes com apenas 1 reivindicação.

Figura 6: Distribuição geográfica das patentes encontradas



Fonte: Orbit Intelligence, 2019

Figura 7: Distribuição de patentes em 15d-PGJ2 depositadas por país de proteção



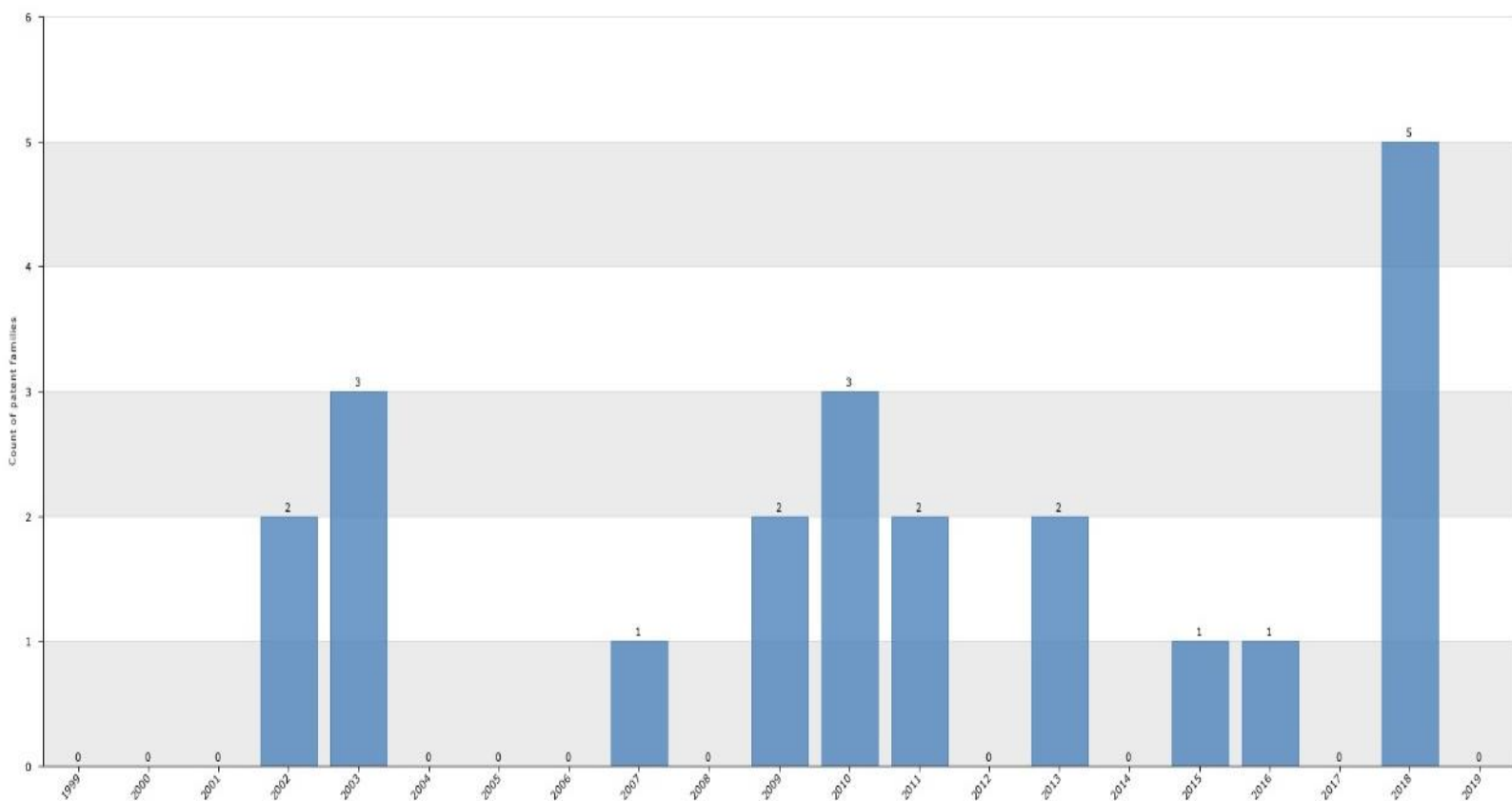
Nota: EP: Organização Europeia de Patentes; US: Estados Unidos; WO: WIPO; AU: Austrália; BR: Brasil; CA: Canadá; CL: Chile; CN: China; AE: Emirados Árabes; IL: Israel; IN: Índia; JP: Japão; KR: Coreia do Sul; MX: México; SG: Singapura; AT: Áustria; BE: Bélgica; BG: Bulgária; CH: Suíça; CZ: República tcheca; DE: Alemanha; DK: Dinamarca; ES: Espanha; FI: Finlândia; FR: França; GB: Reino Unido; GR: Grécia.

Fonte: Orbit Intelligence, 2019

A distribuição apresentada na figura 8 mostra a evolução de pedidos de proteção de patente a partir do período de 1999, e o que pode ser observado é uma ampliação de novos pedidos em 2018 e valores constantes nos anos anteriores com picos em 2003 e 2010.

Entre esses novos pedidos de proteção em 2018 estão as patentes WO que são protegidas em diversos países e reivindicam, como disposto no quadro 2, aplicações diferentes das relacionada à dor nociceptiva o que expõe a alta aplicabilidade e o interesse da indústria farmacêutica de desenvolver inovações utilizando as propriedades únicas do 15d-PGJ2.

**Figura 8:** Distribuição de patentes por ano de pedido



Fonte: Orbit Intelligence, 2019

**Quadro 2.** Exemplos de pedidos de patentes recentes com proteção WO

<b>Ano de Pedido</b>	<b>Patente</b>	<b>Título</b>	<b>Resumo</b>
2018	WO2018156945	Prevenção de nascimento prematuro pela inibição de fkbp51	Esta invenção está direcionada a um método de melhorar a atividade do receptor de progesterona em um mamífero e se baseia na administração de uma composição contendo um inibidor de fkbp5. O método resulta na extensão do período gestacional e diminuição da probabilidade de um nascimento prematuro ou restrição do crescimento fetal.
2018	WO201967224	Métodos de tratamento de apoptose e alterar a morte celular programada	Em um aspecto um método de alterar a morte celular programada inclui a administração de uma quantidade efetiva de isomiosmina ou um sal farmacêutico aceitável. Em outros aspectos a isomiosmina pode ser administrada para tratar uma ferida, hemocromatose, lesão cerebral ou desordens associadas a estresse oxidativo crônico.
2018	WO201970407	Biomarcador para células senescentes	Vários marcadores biológicos que funcionam como indicadores do nível de células senescentes são providenciados. Em certas formas os marcadores descritos (por exemplo eicosanoides) podem ser marcadores efetivos da presença e quantidade de células senescentes em um indivíduo e métodos de identificar níveis elevados de células senescentes em um mamífero, e métodos para determinar a eficácia de agentes senolíticos são providenciados.
2018	WO201946556	Compostos, composições, kits e métodos para a ativação de células imunes e/ou de uma resposta do sistema imunológico	Está providenciado um métodos de ativar células e/ou resposta do sistema imunológico de um indivíduo. O método pode compreender a administração de uma quantidade efetiva de um composto da Fórmula a um indivíduo

Fonte: Orbit Intelligence (2019)



## 7. Discussão

O 15d-PGJ2 apresenta-se como uma molécula com alto potencial de exploração econômica por seus efeitos únicos no tratamento de enfermidades que até então possuem poucas opções de tratamento efetivo, mas que devido a sua natureza lipídica apresenta problemas de baixa estabilidade e biodisponibilidade e possui um processo de síntese complexo e ineficiente. Além de que seu amplo espectro de efeitos pode mostrar uma tendência a apresentar efeitos adversos. (NAPIMOGA, 2019; EGGER, 2015; LI, 2019).

Faz-se necessário explorar novas aplicações, pois além da dor nociceptiva e seu agonismo PPAR $\gamma$  a molécula de 15d-PGJ2 também apresenta efeitos antitumorais e anti-fibroblastos (LI, 2019). As novas patentes WO têm apresentado indícios nessa direção, explorando diferentes efeitos como um biomarcador para células senescentes, métodos de ativar ou alterar resposta imunológica ou a prevenção de nascimentos prematuros através de antagonismo FKBP51. Além disso é necessário o desenvolvimento de uma forma farmacêutica adequada de forma a minimizar a possibilidade de efeitos adversos e os problema de baixa estabilidade e biodisponibilidade.

No cenário mundial atual os Estados Unidos e União Europeia se destacam como os maiores detentores de patentes farmacêuticas o que demonstra sua grande capacidade de gerar inovações no setor com destaque à Hoffmann-La Roche detentora do maior número de patentes farmacêuticas. Enquanto a situação no Brasil há baixo poder de inovação o que pode ser devido ao fato das empresas se concentrarem na produção de medicamentos com as patentes expiradas e *marketing*, sem que haja a introdução de tecnologias com o intuito de permanecer competitivo no setor industrial farmacêutico (AKKARI, 2016). E também de acordo com os dados do relatório de atividades do INPI de 2018 (INPI, 2019), 31% das patentes depositadas no Brasil são de origem dos EUA, enquanto que as patentes brasileiras somam 20% do total de patentes depositadas em território nacional o que mostra que o setor industrial brasileiro ainda é muito fraco no quesito de inovação para competir a nível internacional. Também de acordo com os dados do INPI o perfil dos depositantes de propriedade intelectual no Brasil é composto majoritariamente de pessoas físicas e

instituições de ensino superior com um foco menor nas empresas de pequeno ou grande porte.

Apesar disso o Brasil já possui diversas pesquisas sobre a utilização da 15d-PGJ2 com foco em formas farmacêuticas capazes de melhorar a biodisponibilidade e estabilidade da molécula e diminuir a ocorrência de efeitos indesejados o que pode, no futuro, vir a se tornar uma fonte de inovações e propriedade intelectual (MELO, 2016; NAPIMOGA, 2019).

## 8. Conclusão

A 15d-PGJ apresenta-se como uma molécula muito pouco explorada em relação à proteção de patentes até o presente momento, até mesmo pelas grandes indústrias farmacêuticas que são detentoras dos maiores números de patentes e são conhecidas por seu enorme investimento em P&D, mas que vem recebendo mais atenção nos últimos anos, tanto em pesquisas como no desenvolvimento de patentes devido às suas propriedades únicas e interessantes à indústria de medicamentos, em especial seu efeito como agonista PPAR $\gamma$  que exerce efeitos anti-inflamatórios, antioxidativos, anti-fibrose, sensibilizador de insulina e tratamento de obesidade e dislipidemias. Assim como seus efeitos independentes de PPAR $\gamma$  que pode auxiliar no tratamento de câncer ao promover apoptose de células tumorais por produção de EROs (espécies reativas de oxigênio) e ativação de proteínas reguladoras do ciclo celular.

Necessita de mais estudos em relação ao seu uso tecnológico pois há um grande espaço para a inovação, visto que a literatura mostra uma vasta gama de aplicabilidades, mas que, a nível deste estudo, não foi encontrada proteção patentária para grande parte de suas possíveis aplicabilidades de acordo com o a literatura consultada. Foi inferido que ainda não há um método eficiente e barato de sintetizar 15d-PGJ2 e seus análogos o que pode dificultar o desenvolvimento de novas patentes utilizando a molécula, contudo também apresenta-se como uma possível área de desenvolvimento de inovações. Também faz-se necessário elucidar completamente as condições de seus efeitos biológicos devido sua grande variedade de efeitos, alguns dos quais são antagônicos entre si, como a indução da produção de EROs e inibição da produção de EROs.

## 9. Referências bibliográficas

ACIOLI, R. G.; ABUD, A. K.; OLIVEIRA JÚNIOR, A.M. PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA NO BRASIL. **Proceeding of ISTI**, Aracaju-SE, Vol. 3, n.1, p.185-191. 2015.

AKKARI, Alessandra Cristina Santos et al. Inovação tecnológica na indústria farmacêutica: diferenças entre a Europa, os EUA e os países farmaemergentes. **Gest. Prod.**, São Carlos, v. 23, n. 2, p. 365-380, Junho de 2016.

BORGES, Hellen Dayane Silva. 15-Deoxi- $\Delta$ 12,14-prostaglandina J2 (15d-PGJ2) reduz a produção de IL-8 induzida por alérgenos do ácaro *Dermatophagoides pteronyssinus* em linhagem de queratinócitos humanos. 2017. 67 f. **Dissertação (Mestrado em Imunologia e Parasitologia Aplicadas)** - Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2017.

BRUNTON, L.L; CHABNER B.A.; KNOLLMANN B.C. Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 12ª edição. Rio de Janeiro, McGraw-Hill, 2012.

CHEN, K., LI, J., LI, S., FENG, J., WU, L., LIU, T., GUO, C. 15d-PGJ2 alleviates ConA-induced acute liver injury in mice by up-regulating HO-1 and reducing hepatic cell autophagy. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, 2016

EGGER, J. FISCHER, S. BRETSCHER, P. FREIGANG, S. KOPF, M. CARREIRA, E. M. Total Synthesis of Prostaglandin 15d-PGJ2 and Investigation of its Effect on the Secretion of IL-6 and IL-12. **Organic Letters**, 17(17), 4340–4343, 2015. doi:10.1021/acs.orglett.5b02181

SIVABIOCHEM. Eicosanoids. Disponível em: <<http://www.sivabio.50webs.com/eicosanoids.htm>> acesso em 20 de junho de 2019.

FIRESTEIN, G. S.; GABRIEL, S. E.; MCINNES, I. B.; O'DELL, J. R. **Kelley and Firestein's textbook of rheumatology**. Décima edição, 2017.

HOUSEKNECHT, K. L.; COLE, B. M.; STEELE, P. J. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ ) and its ligands: A review. **Domestic Animal Endocrinology**, 22(1), 1–23. 2002. Doi: 10.1016/s0739-7240(01)00117-5

HUANG, L., LI, G., FENG, X., WANG, L. (2015). 15d-PGJ2 Reduced Microglia Activation and Alleviated Neurological Deficit of Ischemic Reperfusion in Diabetic Rat Model. **BioMed Research International**, 2015, 1–7.

INSTITUTO NACIONAL DE PROPRIEDADE INTELECTUAL. **INPI**, 2016. Disponível em: <<http://www.inpi.gov.br/menu-servicos/informacao/busca-de-patentes>>. Acesso em: 10 de maio de 2019.

INSTITUTO NACIONAL DE PROPRIEDADE INDUSTRIAL. Relatório de Atividades de 2018. **INPI**, 2019. Disponível em: <<http://www.inpi.gov.br/sobre/arquivos/relatorio-de-atividades-inpi-2018.pdf>>. Acesso em: 19 de novembro de 2019.

KOYANI, C. N. KITZ, K. ROSSMANN, C. BERNHART, E. HUBER, E. TRUMMER, C. MALLE, E. Activation of the MAPK/Akt/Nrf2-Egr1/HO-1-GCLc axis protects MG-63 osteosarcoma cells against 15d-PGJ2-mediated cell death. **Biochemical Pharmacology**, 104, 29–41, 2016

LI, J. GUO, C. WU, J. "15-Deoxy- $\Delta$ -12,14-Prostaglandin J2 (15d-PGJ2), an Endogenous Ligand of PPAR-: Function and Mechanism," **PPAR Research**, vol. 2019, Article ID 7242030, 10 pages, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/7242030>.

MACEDO, C. G. Avaliação dos mecanismos neuroquímicos envolvidos no efeito antinociceptivo da 15d-PGJ2 e de uma formulação tópica associada a microagulhas para controle da dor e inflamação na articulação tempuromandibular de ratos / Cristina Gomes de Macedo Maganin. – Piracicaba, SP : [s.n.], 2016.

MAYERHOFF, Z. D. V. L. Uma análise sobre os estudos de prospecção tecnológica. Rio de Janeiro: **INPI**. 2008.

MELO N. F. S. MACEDO C. G. BONFANTE R. ABDALLA H. B. SILVA C. M. G., PASQUOTO T. et al. 15d-PGJ2-Loaded Solid Lipid Nanoparticles: Physicochemical Characterization and Evaluation of Pharmacological Effects on Inflammation. **PLoS ONE** **11(8)**: e0161796, 2016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161796>

MUHAMMAD, S. N. H.; MOKHTAR, N. F.; YAACOB, N. S. 15d-PGJ2 Induces Apoptosis of MCF-7 and MDA-MB-231 Cells via Increased Intracellular Calcium and Activation of Caspases, Independent of ER $\alpha$  and Er $\beta$ . **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, Vol 17, 2016.

NAPIMOGA, M. H. CLEMENTE-NAPIMOGA, J. T. MACHABANSKI, N. M. JULIANI, M. E. ACRAS, P. H., MACEDO, C. G. ABDALLA, H. B. DE PINHO, A. J. SOARES, A. B. SPERANDIO, M. DE ARAÚJO, D. R. "The 15d-PGJ2 hydrogel ameliorates atopic dermatitis through suppression of the immune response". **Molecular Medicine Reports** 19.6 (2019): 4536-4544.

National Center for Biotechnology Information (NCBI). **PubChem Database**. CID=5311211. Disponível em: <[https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/15-Deoxy-delta-12\\_14-prostaglandin-J2](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/15-Deoxy-delta-12_14-prostaglandin-J2)>. Acesso em Junho 20, 2019.

ONOFRE, A. N.; CASTRO COSTA, C, M; SIQUEIRA, J. T. T.; TEIXEIRA, M. J. **Dor - Princípios e Práticas** 1ª Edição, 2009.

PARANHOS, Rita de Cássia Santos; RIBEIRO, Núbia Moura. IMPORTÂNCIA DA PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA EM BASE EM PATENTES E SEUS OBJETIVOS DA BUSCA. **Cadernos de Prospecção**, 2018, 11.5.

RICCIOTI, E.; FITZGERALD, G. A. Prostaglandins and Inflammation. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, 31(5), 986–1000, 2011.

SCHER, J. U.; PILLINGER, M. H. 15d-PGJ 2: The anti-inflammatory prostaglandin? **Clinical Immunology**, v. 114, n. 2, p. 100–109, 2005.

STEIN, J., MARTIN, J., & ULRICH-RUECKERT, S. Tu1269 - 15-D-PGJ2 in the Regulation of Iron Homeostasis. **Gastroenterology**, 154(6), S–920, 2018

STRAUS, D. S.; GLASS, C. K. Cyclopentenone prostaglandins: New insights on biological activities and cellular targets. **Medicinal Research Reviews**, 21(3), 185–210, 2001

STRAUS, D. S.; PASCUAL, G.; LI, M.; WELCH, J. S.; RICOTE, M.; HSIANG, C.-H.; GLASS, C. K. 15-Deoxy-Delta 12,14-prostaglandin J2 inhibits multiple steps in the NF-kappa B signaling pathway. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 97(9), 4844–4849, 2000.

SURH, Y. J. et al. 15-Deoxy- $\Delta$  12, 14-prostaglandin J 2, an electrophilic lipid mediator of anti-inflammatory and pro-resolving signaling. **Biochemical Pharmacology**, v. 82, n. 10, p. 1335–1351, 2011.

Simmons, D. L. Cyclooxygenase Isozymes: The Biology of Prostaglandin Synthesis and Inhibition. **Pharmacological Reviews**, 56(3), 387–437, 2004

SHIBATA, T. 15-Deoxy- $\Delta$  12,14 -prostaglandin J2 as an electrophilic mediator, **Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry**, 79:7, 1044-1049, (2015) DOI: 10.1080/09168451.2015.1012149.

TEIXEIRA, Luciene Pires. Prospecção tecnológica: importância, métodos e experiências da Embrapa Cerrados. **Embrapa Cerrados-Documentos** (INFOTECA-E), 2013.

Vishwakarma, P., Parmar, N., Yadav, P. K., Chandrakar, P., & Kar, S. (2016). 15d-Prostaglandin J2 induced reactive oxygen species-mediated apoptosis during experimental visceral leishmaniasis. **Journal of Molecular Medicine**, 94(6), 695–710. doi:10.1007/s00109-016-1384-5