



## **Mapeamento científico e tecnológico da planta *Annona reticulata***

Caio Cezar dos Santos Pereira<sup>1</sup>, Renata Correia<sup>2</sup>, Regineide Xavier Santos<sup>3</sup>

### **Resumo**

A busca por produtos naturais para o desenvolvimento de novas tecnologias é crescente. As plantas são uma das fontes mais empregadas na obtenção de metabólitos secundários de interesse que podem ser aplicados em diversas áreas do conhecimento. A *Annona reticulata* (Annonaceae) é uma planta de regiões tropicais, contém acetogeninas, alcaloides, flavonoides e terpenos, aspectos que lhe conferem atividades antimicrobianas, antioxidantes e analgésicas. Nesse sentido, o objetivo deste trabalho foi elaborar um mapeamento científico e tecnológico através da análise de artigos e patentes depositados em bancos de dados. O levantamento de artigos foi realizado no Google Acadêmico, Periódico Capes e Science Direct, usando como descritor "*Annona reticulata*", documentos que tratassem da aplicação biológica dos produtos naturais da planta foram selecionados. Para a busca de patentes utilizou-se a mesma palavra-chave e os bancos de dados foram EPO, WIPO, USPTO, LATIPAT e INPI. O levantamento resultou em 58 artigos e 12 patentes. Os artigos inseridos estão compreendidos entre os anos de 1986 a 2020, abordando pesquisas direcionadas majoritariamente a área farmacológica, o órgão vegetal mais utilizado na produção de extratos foram as folhas e a classe de metabólitos mais encontrada foi a dos fenóis. As patentes encontradas se classificam em sua maioria na categoria de ciência médica ou veterinária e higiene. Estados Unidos, China e Japão foram os países com maiores números de depósitos. O estudo mostra a versatilidade de *A. reticulata* com uma variedade de aplicações biológicas. Pesquisas com a planta estão aumentando gradativamente, contudo, estudos realizados no Brasil ainda são escassos.

**Palavras-Chave:** Annonaceae, aplicação biológica, patentes, metabólitos secundários.

**Scientific and Technological mapping of the *Annona reticulata* plant.** The search for natural products for the new technologies development is growing. Plants are one of the most employed sources in the obtaining of secondary metabolites of interest that can be applied in several areas of knowledge. The *Annona reticulata* (Annonaceae) is a plant from the tropics, it contains acetogenins, alkaloids, flavonoids and terpenes, qualities that give it antimicrobial, antioxidant and analgesic activities. Therefore the purpose of this work was the making of a scientific and technological mapping through the analysis of articles and patents stored in databases. The survey of articles was made on Google Scholar, Periodicos Capes and Science Direct, using as descriptor "*Annona reticulata*", documents that referred to the biological application of natural products of the plant were selected. For patent search the same keyword was used and the databases were EPO, WIPO, USPTO, LATIPAT and INPI. The survey resulted in 58 articles and 12 patents. The inserted articles are comprised between the years 1986 to 2020, involving researches directed mainly to the

<sup>1</sup> Graduando Ciências Biológicas, UESB, Vitória da Conquista, Ba, Brasil, [caiocezar1998@gmail.com](mailto:caiocezar1998@gmail.com)

<sup>2</sup> Profa Adjunta, Departamento Ciências Naturais, UESB, Vitória da Conquista, Ba, Brasil, [renata.correia@uesb.edu.br](mailto:renata.correia@uesb.edu.br)

<sup>3</sup> – Profa Adjunta, Depto Ciências Naturais, UESB, Vitória da Conquista, Ba, Brasil, [regineide.xavier@uesb.edu.br](mailto:regineide.xavier@uesb.edu.br)

pharmacological area, the plant organ most used in the production of extracts were leaves and the most found class of metabolites was that of phenols. The found patents are mostly classified in the medical or veterinarian science and hygiene categories. United States, China and Japan were countries with highest numbers of patents. The prospecting study shows the versatility of the *A.reticulata* with a variety of biological applications. Researches with this plant are gradually increasing, although, studies developed in Brazil are still scarce.

**Keywords:** Annonaceae, biological application, patents, secondary metabolites.

## 1. Introdução

As plantas são fontes de compostos que apresentam diversas atividades biológicas. Através de seu metabolismo secundário sintetizam em seus órgãos vegetais moléculas com estruturas complexas das quais se destacam os alcaloides, fenóis, taninos, flavonoides, terpenoides e as saponinas (RODRIGUES et al., 2016). Tais compostos são capazes de atuar na defesa contra patógenos, herbívoros e na atração de polinizadores, podendo também desencadear efeitos terapêuticos em humanos (NEVES; CUNHA, 2006). Com base em suas funções os compostos sintetizados pelas plantas são amplamente empregados nas indústrias para o desenvolvimento de inúmeros produtos possuindo valor ecológico, medicinal e econômico (GARCÍA; CARRIL, 2009).

A procura por metabólitos secundários que desempenham atividades biológicas de interesse para a indústria e que podem ser aplicados na produção de novos produtos é frequente. A investigação das substâncias bioativas sintetizadas pelos vegetais revela informações relacionadas a sua estrutura, atividade biológica, biodisponibilidade e viabilidade de extração, aspectos importantes que permitem indicar suas possíveis áreas de aplicação. Artigos científicos e documentos de patentes são algumas das fontes que podem ser utilizadas para se obter informações das aplicações tecnológicas de determinados compostos bioativos.

A planta de estudo no presente trabalho é a *Annona reticulata*, uma

espécie nativa de regiões tropicais conhecida popularmente como Coração-de-Boi ou Fruto-da-Condessa. É uma planta semidecídua que alcança até 7,5 m de altura, seus frutos possuem uma superfície lisa coberta por linhas que se estabelecem de forma reticulada com formato ovoide ou semelhante a um coração (SARIPALLI; DIXIT, 2016). É popularmente usada no tratamento de doenças cardíacas, epilepsia, infecções parasitárias e bacterianas (ZAMAN; PATHAK, 2013).

Os metabólitos produzidos por *A. reticulata* desempenham diversas atividades biológicas conferindo a planta efeitos antimicrobiano, antioxidante e analgésico (JAMKHANDE; WAT-TAMWAR, 2015; QUÍLEZ et al., 2018; YAM-THE et al., 2015). Dentre seus compostos estão os alcaloides, fenóis, flavonoides, taninos e terpenoides (MALLICK; CHANDRA, 2020). Ressalta-se também a presença das acetogeninas anonáceas, metabólitos característicos dos membros da família Annonaceae da qual a *A. reticulata* faz parte. Conhecidas por sua atividade citotóxica, as acetogeninas são bastante estudadas quanto a seus mecanismos citotóxicos envolvidos nos processos de morte de células tumorais (NESKE et al., 2020). Os alcaloides também contribuem para a atividade medicinal das anonáceas e, assim como as acetogeninas, apresentam forte poder tóxico.

Panoramas sobre a atividade, disponibilidade e aplicações tecnológicas de compostos bioativos podem ser construídos através da análise



de artigos científicos e patentes, os estudos prospectivos e mapeamentos científicos são exemplos de ferramentas úteis para tais finalidades. Os estudos prospectivos são capazes de auxiliar nos processos de inovação pois abrangem conhecimentos prévios sobre determinado tema e apontam as múltiplas possibilidades de desenvolvimento tecnológico (ZACKIEWICZ; BONACELLI; FILHO, 2005). Dessa forma, são importantes ferramentas para a cadeia produtiva do conhecimento, já que fornecem perspectivas futuras por meio da análise de artigos e documentos de patentes (AMPARO; RIBEIRO; GUARIEIRO, 2012).

Dessa forma, considerando as potencialidades dos compostos bioativos encontrados em *A. reticulata*, o objetivo deste trabalho foi elaborar um mapeamento científico e tecnológico através da investigação de publicações científicas e depósitos de patentes relativos à planta, a fim de verificar as aplicações biológicas de seus metabólitos secundários.

## 2. Metodologia

Para o levantamento de artigos científicos foram utilizadas as plataformas Google Acadêmico, Periódico Capes e Science Direct. O descritor adotado nas buscas foi "*Annona reticulata*", o campo de busca avançado presente no Periódico Capes permitiu excluir dos resultados os artigos depositados no Science Direct evitando assim, a sobreposição de trabalhos entre as duas plataformas. O modo de pesquisa avançada do Google Acadêmico foi usado para filtrar os resultados encontrados devido ao exorbitante número de trabalhos para o descritor escolhido.

Os critérios de inclusão foram: (1) compostos bioativos obtidos de *A. reticulata*; (2) testes biológicos dos compostos obtidos da planta. Para o

Google Acadêmico foram adicionados mais dois critérios de inclusão: (3) período de publicação de 2015 a 2020; (4) trabalhos que contivessem a palavra-chave no título.

Critérios de exclusão: (1) artigos de revisão ou outros tipos de publicação (livros, monografias, dissertações); (2) abordagem agrônômica/botânica (sistemática, técnicas de plantio, melhoramento vegetal).

No presente trabalho os artigos científicos selecionados foram analisados considerando os ensaios biológicos desenvolvidos, as partes da planta usadas para obtenção de compostos bioativos e as classes de metabólitos encontrados.

A busca por patentes foi realizada nos bancos de dados European Patent Office (EPO), World Intellectual Property Organization (WIPO), United States Patent and Trademark Office (USPTO), Banco de Patentes Latino-americanas (LATIPAT) e Instituto Nacional de Propriedade Industrial do Brasil (INPI). O descritor empregado para a pesquisa foi "*Annona reticulata*". Para as patentes foram observadas número, país de origem e ano de depósito e classificação internacional de patentes (CIP). O período de busca em ambos os levantamentos (científico e tecnológico) ocorreu entre os meses de março e julho de 2020.

## 3. Resultados e Discussão

Os resultados e discussão encontram-se divididos em duas seções, a primeira que trata do levantamento de artigos científicos e a segunda direcionada aos dados resultantes da busca de patentes, chamada de levantamento tecnológico. Os artigos selecionados relacionam-se aos trabalhos que apresentaram o nome da espécie da planta considerando-se ensaios biológicos realizados, partes da planta analisadas no estudo e os metabólitos



secundários encontrados. A busca patentária foi realizada através de pesquisa por depósitos de patentes contendo o nome da espécie da planta observando-se o número de depósitos, país de origem, ano de depósito e classificação.

### 3.1 Levantamento de artigos científicos

Ao pesquisar nas bases de dados foram encontrados 94 artigos contendo o descritor "*Annona reticulata*" no título e/ou corpo do trabalho, não foram pesquisadas sinônimas para o nome botânico. Os trabalhos encontrados estão inseridos em sua maioria na base Google Acadêmico com 47 registros, seguido pelo Periódico Capes com 33 depósitos e o Science Direct com 14, entretanto, houve sobreposição de 13 artigos no Google Acadêmico com as demais plataformas resultando na redução para 81 trabalhos encontrados. Posteriormente, os documentos foram selecionados segundo os critérios de inclusão resultando em 21 artigos para o Periódico Capes, 26 para o Google Acadêmico e 11 para o Science Direct contabilizando no final 58 trabalhos.

Conforme destacado na Figura 1 os primeiros estudos sobre a *A. reticulata* concentram-se entre 1986 e 1998, sendo o documento mais antigo encontrado no Periódico Capes sob o título "Chemistry in the Annonaceae, XXII. 14-hydroxy-25-deoxyrollinicin from the stem bark of *Annona reticulata*", com autoria de ETSE; WATERMAN (1986). Esse estudo relata a descoberta de uma nova acetogenina isolada a partir da casca do caule de *A. reticulata*. Posteriormente, SAAD et al. (1991) demonstraram uma possível ação de acetogeninas sobre linhagens de células de carcinomas de pulmão (A-549) e mama (MCF-7), e adenocarcinoma de cólon humano (HT-29).

No período de 2000 a 2010 houve uma redução no número de publicações com apenas 2 trabalhos publicados nas

bases analisadas. Na última década os estudos sobre a *A. reticulata* aumentaram consideravelmente observando-se um total de 48 publicações de 2010 a 2019, sendo que 18 ocorreram nos anos de 2018 e 2019. No ano de 2020 observou-se novamente uma redução nos artigos publicados, ressalta-se que, no presente trabalho foram considerados apenas os artigos publicados no primeiro semestre de 2020, período que correspondeu a etapa final do levantamento de dados.

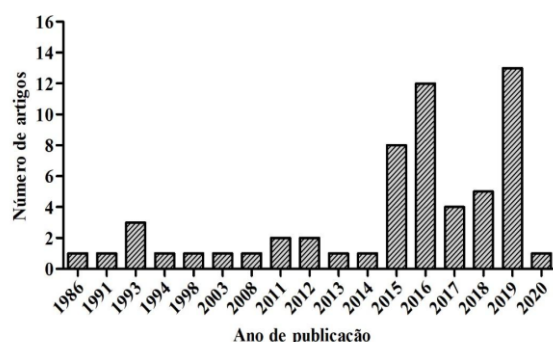


Figura 1 – Número de artigos publicados por ano

Nas análises dos artigos selecionados verificou-se que vários estudos estavam direcionados para ensaios antiproliferativos, antimicrobianos e antioxidantes. SURESH et al. (2011), verificaram que as acetogeninas presentes no extrato etanólico da raiz de *A. reticulata* (10, 20, 30 e 40 µg/mL) desempenharam atividades antiproliferativas promissoras contra linhagens de carcinoma de pulmão humano (A-549), leucemia de medula óssea humana (K-562), colo de útero humano (HeLa) e adenocarcinoma de glândula mamária (MDA-MB). BHARADWAJ; HALOI; MEDHI (2019), produziram um gel de carbopol contendo extrato da raiz de *A. reticulata*, o produto teve efeito positivo no tratamento de camundongos afetados pelo câncer de pele além de apresentar ação antiproliferativa em ensaios *in vitro* contra a linhagem celular B16-F10 do câncer de pele.



MALATHI et al. (2019) e PARTHIBAN et al. (2019) detectaram atividade bactericida para *Pseudomonas aeruginosa* (50 µL e 100 µg/mL) e larvicida contra *Aedes aegypti* (50 ppm e 20 µg/mL) e *Culex quinquefasciatus* (50 ppm) a partir de nanopartículas produzidas com extratos aquosos da folha de *A. reticulata*. No entanto, SAMROT et al. (2019) indicaram em seus estudos que apesar do extrato aquoso das folhas de *A. reticulata* (16 µg/mL) apresentarem inibição bacteriana contra *P. aeruginosa*, as nanopartículas produzidas a partir do mesmo extrato não demonstraram tal atividade.

Outros estudos avaliaram a ação larvicida dos extratos de *A. reticulata* em larvas dos mosquitos urbanos *A. aegypti*, *Anopheles stephensi* e *C. quinquefasciatus*, vetores das doenças da dengue, malária e filariose, respectivamente. Os resultados demonstraram que larvas de *A. aegypti*, *A. stephensi* e *C. quinquefasciatus* foram suscetíveis aos extratos acetônicos das folhas (9 e 6 ppm) (MALLICK; MURKHERJEE; CHANDRA, 2015). Extratos etanólicos da folha foram efetivos contra *A. aegypti* (18 e 24 ppm) e *C. quinquefasciatus* (6, 12 e 18 ppm) (MALLICK; BARNERJEE; CHANDRA, 2015). Extratos de acetato de etila das raízes (1 e 2 ppm) inibiram larvas de *C. quinquefasciatus* (MALLICK; CHANDRA, 2015). AGGARWAL; JOSHI; VARGHESE (2018) demonstraram funções bioativas do extrato metanólico do fruto associadas a atividades antioxidantes, antidiabéticas, cardioprotetoras e antitumorais.

### 3.2 Partes da planta e solventes utilizados para produção de extratos

A partir da análise de dados constatou-se que a maioria dos artigos utilizaram as folhas, enquanto que as raízes foram as menos empregadas nos processos de fabricação de extratos. A casca foi a segunda parte de maior uso

para obtenção de extratos (Figura 2). Segundo CODEVILLA et al. (2015) cascas de plantas são as regiões que apresentam grandes concentrações de substâncias bioativas. Para, LI et al. (2020), no entanto, as principais partes de armazenamento de compostos bioativos com interesse medicinal são a raiz e o caule, mas o autor considera também que as folhas podem ser locais secundários de armazenamento de metabólitos. A parte menos usada nos artigos foi o fruto, empregado em apenas 8% dos trabalhos.

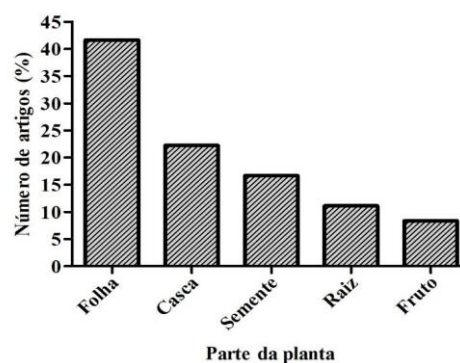


Figura 2 - Partes da planta usadas na preparação de extratos vegetais

Os solventes empregados nos processos extrativos influenciam diretamente nos compostos bioativos obtidos, visto que, a extração é dependente da afinidade estabelecida entre o solvente e o metabólito. Nas análises foram encontrados 13 solventes usados para extração de compostos de *A. reticulata*, sendo que o metanol foi o mais utilizado pelos pesquisadores. Para FILHO; YUNES (1998), o metanol é o solvente mais indicado para produção de extratos brutos, pelo fato deste promover maior arraste na quantidade de compostos bioativos. Outra preferência do uso do metanol pelo autor é que a partir do extrato metanólico podem ser realizadas semi-purificações dos compostos através da diferença de polaridade dos solventes.

Após o metanol, os solventes empregados para a extração de

compostos em ordem decrescente de uso foram: água, clorofórmio, etanol, acetato de etila, hexano, acetona, butanol, éter de petróleo, ácido clorídrico, benzeno, éter dietílico e gasolina. Ressalta-se que, muitos trabalhos utilizaram mais de um solvente em seus métodos de extração tanto para produção de extratos isolados quanto para semi-purificações. Mesmo considerando este fator observa-se uma predominância do metanol estando presente em 31 dos 58 trabalhos analisados.

Um dos pontos chaves na extração de substâncias bioativas está relacionado ao solvente utilizado, pois deve-se levar em conta sua afinidade pelo composto a ser extraído. O metanol costuma ser empregado para extração de polifenóis e terpenoides, enquanto que para a obtenção de alcaloides deve se utilizar etanol ou éter, a água e o clorofórmio são úteis para extração de terpenos e flavonoides (PANDEY; TRIPATHI, 2014).

Nota-se também que a maior parte dos estudos encontrados acerca da síntese de nanopartículas adotaram a água como solvente, apenas um trabalho recorreu ao uso de etanol e clorofórmio. O objetivo de tal preferência pode estar relacionado ao processo de fabricação e ao tipo de nanopartículas. A maioria das nanopartículas produzidas nos trabalhos analisados foram de prata e para o processo de síntese verde além do uso de reagentes obtidos de fontes naturais é necessário também diluir o sal precursor em um meio aquoso (RAOTA et al., 2019), esse aspecto pode justificar a predominância de extratos aquosos nos trabalhos de fabricação de nanopartículas.

### 3.3. Metabólitos secundários presentes em *A. reticulata*

Quando se verificou quais os metabólitos especializados estavam presentes nos extratos, o grupo dos fenóis

foram os mais citados, seguidos por alcaloides e terpenos que compartilharam o mesmo número de trabalhos e por último as acetogeninas.

Quanto a concentração de fitoquímicos em órgãos da planta (Figura 3) observamos que os alcaloides e compostos fenólicos se concentraram em grande parte nas folhas chegando ao dobro ou mais da quantidade extraída de outros órgãos, enquanto que, as acetogeninas e terpenos estão concentrados majoritariamente na casca do vegetal. No geral, as sementes foram as partes relatadas com menor concentração de metabólitos neste estudo.

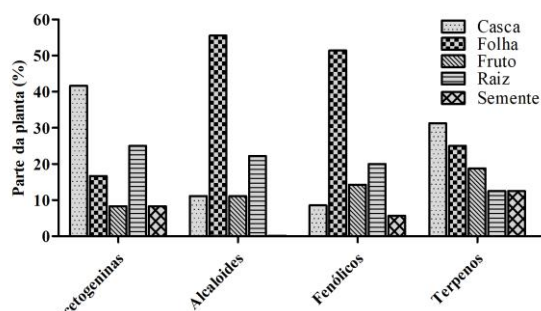


Figura 3 – Grupos de metabólitos especializados obtidos em cada parte da planta *A. reticulata*

Os metabólitos secundários encontrados nos artigos possuem variadas atividades biológicas, podendo ser mais ou menos específicos quanto às suas funções. Os compostos fenólicos são aqueles que se destacam por apresentar atividade antioxidante pela inibição e captura das espécies reativas de oxigênio, demonstram também atividades antimicrobiana e anti-inflamatória (DZIALO et al., 2016). Os alcaloides são apontados como bloqueadores de canais iônicos inibidores de enzimas, podendo interferir em processos de neurotransmissão, e os terpenos são mencionados em funções ecológicas e fisiológicas como atividades inseticida e alelopática (TIWARI; RANA, 2015). Devido a sua atividade citotóxica,



as acetogeninas são estudadas contra diversas linhagens de células cancerígenas (DADDIOUAISSA; AMID, 2018). Seu modo de ação está ligado a cadeia respiratória, atuando na inibição do Complexo I das mitocôndrias, afetando o metabolismo tumoral e, consequentemente, levando a morte celular (JACOBO-HERRERA et al., 2019).

Alguns autores atribuíram funções específicas aos metabólitos encontrados nos estudos. SURESH et al. (2011) relacionaram a atividade antiproliferativa do extrato etanólico das raízes de *A. reticulata* (10, 20, 30 e 40 µg/mL) a alcaloides e acetogeninas. KANDIMALLA et al. (2016) atribuiu as atividades antioxidante (50 e 100 µg/mL), hepatoprotetora (50, 100 e 200 µg/mL) e anti-inflamatória (50 e 100 mg/kg) do

extrato aquoso da casca de *A. reticulata* a diversos compostos, entre eles, a acetogenina reticulacinona e a diterpenoides.

A maioria dos artigos realizaram apenas análises fitoquímicas preliminares, encontrando as classes dos fitoquímicos presentes nos extratos e em alguns casos até indicaram suas atividades biológicas conforme discutido no parágrafo anterior. No entanto, uma pequena parte dos trabalhos realizaram identificações mais detalhadas dos metabólitos secundários encontrados, isolando e identificando determinados compostos de *A. reticulata*, conforme exibido na Tabela 1. Nesse tipo de análise as acetogeninas e os terpenos foram os compostos mais identificados.

Tabela 1 – Fitoquímicos identificados em *Annona reticulata*

| Classe              | Nome do composto                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Referências                                                                                                                                                     |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Acetogeninas        | Rolliniastatin, reticulatacin, reticulacinone, bullatacin, annoreticu-9-one, squamone, solamin, annomonicin, molvizarin, 14-hydroxy-25-desoxyrollinacin, cis-/trans-isomurisolenina, annoreticu, isoannoreticu, squamocin, cis-/trans-bullatacinone, cis-/trans-murisolinone.                                                                                                                                           | Chang et al., 1993; Kandimalla et al., 2016; Etse et al., 1986; Hisham et al., 1994; Saad et al., 1991; Chang et al., 1998.                                     |
| Alcaloides          | N-fatty acyl tryptamines.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Maeda et al., 1993.                                                                                                                                             |
| Compostos fenólicos | Quercetin, 3'-O-β-D-glucopyranosyl [2'', 3: 7,8] furanoflavone, 3-methoxy-6-O-β-D-glucopyranosyl [2'', 3: 7,8] furanoflavone, apigenin-7-β-glucuronic acid 6''-butyl ester, eleutheroside B, Sinapaldehyde glucoside, Ellagic acid.                                                                                                                                                                                     | Mazumdar et al., 2019; Ranjan et al., 2008; Hung 2016; Sangeetha et al., 2018.                                                                                  |
| Terpenos            | Annonaretin A, kaurenoic acid, taraxerol, 17-acetoxy-16β-ent-kauran-19-oic acid 24, Farnesyl acetate, cycloartenol, ar-Tumerone, methyl-17-hydroxy-16-b-(e)-kauran-19-oate, allo-aromadendrene, rotundic acid, pedunculoside, α-pinene, β-pinene, myrcene, γ-terpinene, limonene, terpinen-4-ol, germacrene D, 16α-hydro-ent-kauran-17,19-dioic acid, kaur-16-en-19-oic acid, (e)-kaur-16-em-19-oic acid, pimaric acid. | Thang et al., 2013; Karmakar et al., 2019; Chavan et al., 2012; Kandimalla et al., 2016; Wen et al., 2019; Hung 2016; Pino et al., 2003; Aggarwal et al., 2018. |

### 3.4 Classificação internacional de patentes (CIP)

A busca demonstrou (Figura 4) que a maioria dos resultados de patentes se

concentram na seção “A” que trata, de acordo a CIP, das Necessidades Humanas. A maior categoria observada

foi a A61, relacionada com Ciência Médica ou Veterinária e Higiene. As demais categorias presentes foram A01 (Agricultura; Silvicultura; Pecuária; Caça; Captura em armadilha; Pesca), A23 (Alimentos ou produtos alimentícios), A61 (Ciência Médica ou Veterinária; Higiene), C07 (Química Orgânica) e C11 (Óleos Animais ou Vegetais, Gorduras, Substâncias Graxas ou Ceras; Ácidos Graxos Derivados dos mesmos; Detergentes; Velas). Salientando que algumas invenções apresentaram mais de uma classificação, a Figura 4 apresenta um número maior que o total de patentes encontradas.

As patentes encontradas estão depositadas em sua maioria na base EPO, com 6 registros, seguido pelas bases WIPO e USPTO, com 4 e 2 registros, respectivamente. Nas bases LATIPAT e INPI não foi verificado nenhuma patente para a palavra-chave "*Annona reticulata*". As patentes referem-se à fabricação de produtos com finalidades farmacêuticas, cosméticas, agronômicas e alimentícias. Elas tratavam especificamente do desenvolvimento de produtos antibacterianos, formulações capazes de inibir a deterioração de sabor, formulações pesticidas, medicinais e farmacêuticas.

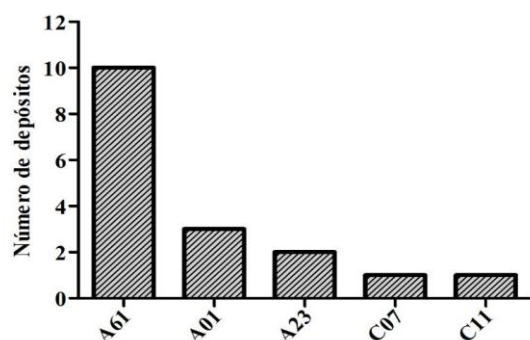


Figura 4 - Classificação Internacional de Patentes (CIP) dos depósitos para *A. reticulata*

### 3.5 Depósitos de patentes por país de origem

Foi elaborado um histograma (Figura 5) com os países depositantes das

patentes. Dentro do cenário apresentado China, Estados Unidos e Japão destacam-se como os maiores detentores das tecnologias com 3 pedidos de depósitos cada, representando em conjunto 75% dos documentos de patentes encontrados. Em seguida, aparecem a República da Coreia com 2 depósitos e a Índia com 1 depósito.

O primeiro depósito ocorreu no ano de 2003 pelos Estados Unidos, em seguida o Japão realizou depósitos em 2004 e 2014, e os mais recentes foram registrados pela China em 2015 e Índia em 2016. Não houve nenhum depósito oriundo do Brasil em nenhum banco, mesmo sendo um país de clima tropical favorável ao desenvolvimento da *A. reticulata*. A pesquisa básica acerca de *A. reticulata* e sua aplicação no desenvolvimento de tecnologias é pouco explorado na América latina visto que, tanto o INPI quanto o LATIPAT, bancos de depósitos de patentes brasileiro e latino americano, respectivamente, não possuem nenhum depósito para a palavra-chave "*Annona reticulata*".

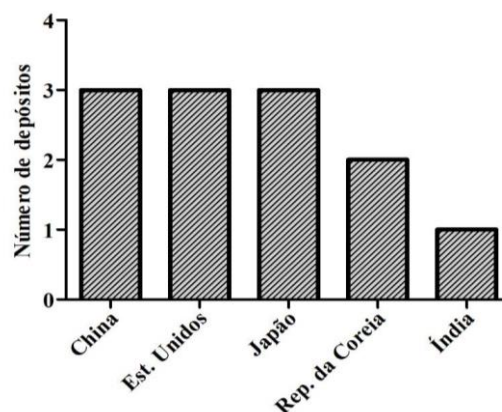


Figura 5 - Patentes de acordo ao país no qual foram depositadas

### 3.6 Análise das Patentes Seleccionadas

Foi feita uma análise quanto a aplicação das formulações patenteadas de *A. reticulata*, através dela se nota que as propostas de inovação tratavam de produtos para fins farmacêuticos, agronômicos, alimentícios e cosméticos.





Dentre os contextos, pode-se citar a China e os Estados Unidos com depósitos voltados ao desenvolvimento de pesticidas (QIMING et al., 2014; RAMARETHINAM, 2003), polímeros biocida (SEABROOK et al., 2011), composição antimicrobiana (MASUDA; TOGAWA, 2004a), formulações com finalidade preventiva de diabetes, doenças cardíacas e fúngicas (KANDIMALLA et al., 2016; MOHAMMAD; SAYEEDA, 2010; CHEN, 2014).

O depósito (CHAE et al., 2013) consiste em uma composição cosmética com extratos obtidos da semente de *A. reticulata* com a finalidade de reduzir os efeitos do envelhecimento da pele. As patentes japonesas foram direcionadas a aplicações industriais e medicinais como invenções que inibem a deterioração do sabor de alimentos e produtos de higiene por ação da luz, calor e oxidação (MASUDA; TOGAWA, 2004b) e uma composição medicinal formulada com compostos extraídos da semente de plantas do gênero *Annona*, capaz de prevenir ou melhorar dores musculares, articulares ou de contusões (SOMEI, 2013). A República da Coreia contribuiu com patentes de formulações com efeitos antidepressivo e antiestresse, dentre os princípios ativos da composição está a anisocrite que pode ser obtida a partir das sementes de *A. reticulata* (ARAKAWA, et al., 2003; ARAKAWA et al., 2006).

#### 4. Conclusão

Através desse estudo, foi possível constatar que *A. reticulata* é uma planta com ampla variedade de aplicações biológicas devido aos vários metabólitos especializados produzidos em seu metabolismo. O levantamento de artigos científicos permitiu observar que os estudos acerca dessa planta aumentaram gradativamente durante a última década, entretanto, ainda são poucos, uma vez que outros representantes da família são mais

estudados. Dessa forma, as publicações devem continuar a crescer nos próximos anos considerando os resultados promissores descritos nos ensaios biológicos já publicados. A busca por patentes resultou em um número pequeno de depósitos, apesar de escassos os registros de patentes que empregam compostos bioativos de *A. reticulata* tendem a aumentar levando em conta que a busca por formulações a partir de produtos naturais tem crescido a cada ano. O fato de serem poucas inovações obtidas com *A. reticulata*, indica que existe um campo aberto para ser explorado neste tema. O Brasil não apareceu como país contribuinte de artigos científicos e patentes, isto talvez possa estar ocorrendo devido a burocracia para se criar uma patente no Brasil ou para estabelecer parcerias entre empresas e universidades.

#### Divulgação

Este artigo é inédito e não está sendo considerado para qualquer outra publicação. Os autores e revisores não relataram qualquer conflito de interesse durante a sua avaliação. Logo, a revista *Scientia Amazonia* detém os direitos autorais, tem a aprovação e a permissão dos autores para divulgação, deste artigo, por meio eletrônico.

#### Referências

- AGGARWAL, V.; JOSHI, N.; VARGHESE, J. 2018. "Study of bioactive compounds from methanolic whole fruit extracts of *Annona reticulata* and *Annona squamosa* by GC-MS and evaluation of antioxidant activity". Comunicação apresentada em National Conference on Innovations in Food, Environment and Healthcare, Mumbai, Índia, setembro de 2018. <http://doi.org/10.26479/2018.0406.40>
- AMPARO, K. K. S.; RIBEIRO, M. C. O.; GUARIEIRO, L. L. N. 2012. "Estudo de caso utilizando mapeamento de prospecção tecnológica como principal ferramenta de busca científica". *Perspectivas em Ciência da Informação* 17, 4(outubro/dezembro); 195-209.



<https://doi.org/10.1590/S1413-99362012000400012>.

ARAKAWA, T.; OOIZUMI, Y.; OOSAWA, K.; SIMURA, S. 2003. Antidepressant and antistress agent and composition containing the same. Patente KR 1020030038383, depositada em 20 de outubro de 2002 e emitida em 16 de maio de 2003. <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=KR503595&cid=P11-KMOBQ5-74845-1>

ARAKAWA, T.; OOIZUMI, Y.; OOSAWA, K.; SIMURA, S. 2006. Antidepressants? antistress drug, and composition containing it. Patente KR 100545383B1, depositada em 01 de novembro de 2001 e emitida em 24 de janeiro de 2006. <https://worldwide.espacenet.com/patent/search?q=pn%3DKR100545383B1>

BHARADWAJ, R.; HALOI, J.; MEDHI, S. 2019. "Topical delivery of methanolic root extract of *Annona reticulata* against skin cancer". *South African Journal of Botany* 124, (agosto): 484-493. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2019.06.006>

CHAE, B. G.; HAN, S. H.; LEE, W. K.; SHIN, B. H. 2013. Skin external composition containing sugar apple seed extract. Patente CN 103222938A, depositada em 23 de abril de 2012 e emitida em 31 de julho de 2013. <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/048833738/publication/CN103222938A?q=CN103222938A>

CHANG, F. R.; CHEN, J. L.; CHIU, H. F.; WU, M. J.; WU, Y. C. 1998. "Acetogenins from seeds of *Annona reticulata*". *Phytochemistry* 47, 6(março): 1057-1061. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(98\)80072-1](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(98)80072-1)

CHANG, F. R.; WU, Y. C.; DUH, C. Y. 1993. "Studies on the acetogenins of formosan annonaceous plants, II. Cytotoxic acetogenins from *Annona reticulata*". *Journal of Natural Products* 56, 10(outubro): 1688-1694. <https://doi.org/10.1021/np50100a005>

CHAVAN, M. J.; KOLHE, D. R.; WAKTE, P. S.; SHINDE, D. B. 2012. "Analgesic and antiinflammatory activity of kaur-16-em-19-oic acid from *Annona reticulata* L. bark". *Phytotherapy Research* 26, 2(feveireiro):273-276. <https://doi.org/10.1002/ptr.3544>

CHEN, S. 2014. Traditional chinese medicine composition for treating tinea pedis. Patente CN 104027728, depositada em 15 de maio de 2014 e

emitida em 10 de setembro de 2014. <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=CN107452307&cid=P11-KMOBLX-74023-1>

CODEVILLA, C. F.; BANZANA, M. T.; SILVA, C. B.; BARIN, J. S.; MENEZES, C. R. 2015. "Nanostructures containing bioactive compounds extracted from plants". *Ciência e Natura* 37, (dezembro): 142-151. <http://dx.doi.org/10.5902/2179460X19743>

DADDIOUAISSA, D.; AMID, A. 2018. "Anticancer activity of acetogenins from *Annona muricata* fruit". *International Medical Journal Malaysia* 17, 3: 103-112. <https://doi.org/10.31436/imjm.v17i3.236>

DZIALO, M.; MIERZIAK, J.; KORZUN, U.; PREISNER, M.; SZOPA, J.; KULMA, A. 2016. "The potential of plant phenolics in prevention and therapy of skin disorders". *International Journal of Molecular Sciences* 17, 160(feveireiro): 1-41. <https://doi.org/10.3390/ijms17020160>

ETSE, J. T.; WATERMAN, P. G. 1986. "Chemistry in the annonaceae, XXII. 14-hydroxy-25-desoxyrollinacin from the stem bark of *Annona reticulata*". *Journal of Natural Products* 49, 4(julho): 684-686. <https://doi.org/10.1021/np50046a023>

FILHO, V. C.; YUNES, R. A. 1998. "Estratégias para a obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de plantas medicinais. Conceitos sobre modificação estrutural para otimização da atividade". *Química Nova* 21, 1(feveireiro): 99-105. <https://doi.org/10.1590/S0100-40421998000100015>

GARCÍA, A. A.; CARRIL, E. P. U. 2009. "Metabolismo secundário de plantas". *Reducao Biología* 2, 3: 119-145. <http://www.revistareduca.es/index.php/biologia/article/view/798>

HISHAM, A.; SUNITHA, C.; SREEKALA, U.; PIETERS, L.; DE BRUYNE, T.; VAN DEN HEUVEL, H.; CLAEYS, M. 1994. "Reticulacinone, an acetogenin from *Annona reticulata*". *Phytochemistry* 35, 5(março): 1325-1329. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)94847-7](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)94847-7)

HUNG, N. H. 2016. "Chemical constituents from the seeds of *Annona reticulata* L. in Vietnam". *Journal of Science and Technology* 54, 4(março): 221-226. <https://doi.org/10.15625/2525-2518/54/4A/11997>

JACOBO-HERRERA, N.; PÉREZ-PLASENCIA, C.; CASTRO-TORRES, V. A.; MARTÍNEZ-VÁZQUES, M.; GONZÁLEZ-ESQUINCA, A. R.; ZENTELLA-DEHESA, A. 2019. "Selective acetogenins and their potential as anticancer agents". *Frontiers in Pharmacology*



10, (julho): 1-12.

<https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00783>

JAMKHANDE, P. G.; WATTAMWAR, A. S. 2015. "Annona reticulata Linn. (Bullock's heart): Plant profile, phytochemistry and pharmacological properties". Journal of Traditional and Complementary Medicine 5, 3(julho): 144-152. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2015.04.001>

KANDIMALLA, R.; DASH, S.; KALITA, S.; CHOUDHURY, B.; MALAMPATI, S.; KALITA, K.; KOTOKY, J. 2016. "Bioactive guided fractions of Annona reticulata L. bark: Protection against liver toxicity and inflammation through inhibiting oxidative stress and proinflammatory cytokines". Frontiers in Pharmacology 7, 168(junho): 1-12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00168>

KANDIMALLA, R.; KALITA, S.; CHOUDHURY, B.; DEVI, R.; TALUKDAR, N. C.; RAMANATHAN, M.; DASH, S.; KOTOKY, J. 2016. Poly herbal formulation for treatment of painful diabetic neuropathy. Patente IN 201631008543, depositada em 11 de março de 2016 e emitida em 08 de abril de 2016. <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=IN211712472>

KARMAKAR, B.; GHOSH, I.; TALUKDAR, P.; TALAPATRA, S. N. 2019. "Leaf phytoligands of Annona reticulata Linn.: molecular docking approach against proinflammatory receptors to detect anti-inflammatory small molecules". The Pharma Innovation Journal 8, 8: 32-39. <https://www.thepharmajournal.com/archives/2019/vol8issue8/PartA/8-6-122-976.pdf>

LI, Y.; KONG, D.; FU, Y.; SUSSUMAN, M. R.; WU, H. 2020. "The effect of developmental and environmental factors on secondary metabolites in medicinal plants". Plant Physiology and Biochemistry 148, (março): 80-89. <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2020.01.006>

MAEDA, U.; HARA, N.; FUJIMOTO, Y.; SRIVASTAVA, A.; GUPTA, Y. K.; SAHAI, M. 1993. "N-Fatty acyl tryptamines from Annona reticulata". Phytochemistry 34, 6(dezembro): 1633-1635. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)90860-4](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)90860-4)

MALATHI, S.; RAMESHKUMAR, G.; RENGARAJAN, R. L.; RAJAGOPAL, T.; MUNIASAMY, S.; PONMANICJAM, P. 2019. "Phytofabrication of silver nanoparticles using Annona reticulata and assessment of insecticidal and bactericidal activities". Journal of Environmental Biology 40, (julho): 626-633. <http://doi.org/10.22438/jeb/40/4/MRN-934>

MALLICK, S.; BARNEJEE, R.; CHANDRA, G. 2015. "Mosquito larvicidal potential of ethanol leaf extract of the plant, Annona reticulata L. against Aedes aegypti L. and Culex quinquefasciatus Say (Diptera: Culicidae)". Journal of Mosquito Research 5, 19(novembro): 1-7. <http://www.aquapublisher.com/index.php/jmr/article/html/2004/>

MALLICK, S.; CHANDRA, G. 2015. "Larvicidal potentiality of root extracts of Annona reticulata Linn. against the filarial vector Culex quinquefasciatus Say (Diptera: Culicidae)". Journal of Mosquito Research 5, 10(agosto): 1-7. <http://anmalscipublisher.com/index.php/jmr/article/view/1884>

MALLICK, S.; CHANDRA, G. 2020. "Biochemical profiling of primary and secondary metabolites of Annona reticulata leaf with their seasonal fluctuations". Recent Trends in Biochemistry, 1-10. <https://meddocsonline.org/ebooks/recent-trends-in-biochemistry/biochemical-profiling-of-primary-and-secondary-metabolites-of-annona-reticulata-leaf-with-their-seasonal-fluctuations.pdf>

MALLICK, S.; MUKHERJEE, D.; CHANDRA, G. 2015. "Evaluation of larvicidal efficacy of acetone Leaf extracts of Annona reticulata Linn. against Aedes aegypti, Anopheles stephensi and Culex quinquefasciatus (Diptera: Culicidae)". Journal of Mosquito Research 5, 9(junho): 1-7. <http://www.aquapublisher.com/index.php/jmr/article/html/1749/>

MASUDA, H.; TOGAWA, M. 2004a. Antibacterial composition. Patente JP 2004059525A, depositada em 30 de julho de 2002 e emitida em 26 de fevereiro de 2004. <https://worldwide.espacenet.com/patent/search?q=pn%3DJJP2004059525A>

MASUDA, H.; TOGAWA, M. 2004b. Flavor deterioration inhibitor. Patente JP 2004292778A, depositada em 28 de março de 2003 e emitida em 21 de outubro de 2004. <https://worldwide.espacenet.com/patent/search?q=pn%3DJJP2004292778A>

MAZUMDAR, S.; GHOSH, A. K.; DINDA, M.; DAS, A. K.; DAS, S.; JANA, K.; KARMAKAR, P. 2019. "Evaluation of wound healing activity of ethanol extract of Annona reticulata L. leaf both in vitro and in diabetic mice model". Journal of Traditional and Complementary Medicine. Engineering. In Press, Accepted Manuscript. 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2019.12.001>

MOHAMMAD, A. M.; SAYEEDA, M. 2010. Nutritional supplement for the prevention of cardiovascular



B74





special emphasis on graviola: a review". International Journal of Science and Research 5, 2(fe-vereiro): 821-827. [https://www.ijsr.net/search\\_index\\_results\\_paperid.php?id=3021602](https://www.ijsr.net/search_index_results_paperid.php?id=3021602)

SEABROOK, J. R.; SAMUEL, G.; STOCKUM; GLENN. 2011. Polymer coating containing phytochemical agents and methods for making and using same. Patente US 20110135720, depositada em 08 julho de 2005 e emitida em 09 de junho de 2011. <http://appft.uspto.gov/netacgi/nph-Parser?Sect1=PTO1&Sect2=HITOFF&d=PG01&p=1&u=%2Fnetacgi/nph-Parser?Sect1=PTO1&Sect2=HITOFF&d=PG01&p=1&f=G&l=50&s1=%2220110135720%22.PG.NR.&OS=DN/20110135720&RS=DN/20110135720>

SOMEI, M. 2013. Composition containing N-Acyl tryptamine. Patente JP 2013256538A, depositada em 30 de setembro de 2013 e emitida em 26 de dezembro de 2013. <https://world-wide.espacenet.com/patent/search?q=pn%3DJJP2013256538A>

SURESH, H. M.; SHIVAKUMAR, B.; HEMALATHA, K.; HEROOR, S. S.; HUGAR, D. S.; RAO, K. R. S. S. 2011. "In vitro antiproliferative activity of Annona reticulata roots on human cell lines". Pharmacognosy Research 3, 1(janeiro): 9-12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3119276/>

THANG, T. D.; KUO, P. C.; HUANG, G. J.; HUNG, N. H.; HUANG, B. S.; YANG, M. L.; LUONG, N. X.; WU, T. S. 2013. "Chemical constituents from the leaves of Annona reticulata and their inhibitory effects on NO production". Molecules 18, 4(abril): 4477-4486.

<https://dx.doi.org/10.3390%2Fmolecules18044477>

TIWARI, R.; RANA, C. S. 2015. Plant secondary metabolites: a review. International Journal of Engineering Research and General Science 3, 5(setembro/outubro): 1-10. <http://pnrsolution.org/Datacenter/Vol3/Issue5/82.pdf>

WEN, W.; LIN, Y.; TI, Z. 2019. "Antidiabetic, anti-hyperlipidemic, antioxidant, anti-inflammatory activities of ethanolic seed extract of Annona reticulata L. in streptozotocin induced diabetic rats". Frontiers in Endocrinology 10, 716(outubro): 1-15. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00716>

YAMTHE, L. R. T.; FOKOU, P. V. T.; MBOUNA, C. D. J.; KEUMOE, R.; NDJAKOU, B. L.; DJOUONZO, P. T.; MFOPA, A. N.; LEGAC, J.; TSABANG, N.; GUT, J.; ROSENTHAL, P. J.; BOYOM, F. F. 2015. "Extracts from Annona muricata L. and Annona reticulata L. (Annonaceae) potently and selectively inhibit Plasmodium falciparum". Medicines 2, 2(abril): 55-66. <https://doi.org/10.3390/medicines2020055>

ZACKIEWICZ, M.; BONACELLI, M. B.; FILHO, S. S. 2005. "Estudos prospectivos e a organização de sistemas de inovação no Brasil". São Paulo em Perspectiva 19, 1: 115-121. <https://doi.org/10.1590/S0102-88392005000100010>

ZAMAN, K.; PATHAK, K. 2013. "Pharmacognostical and phytochemical studies on the leaf and stem bark of Annona reticulata Linn". Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry 1, 5: 1-7. <http://www.phytojournal.com/vol1Issue5/1.html>