

Artigo

Potencialidades da Piperina: um Estudo Realizado por Meio das Técnicas de Prospecção Científica e Tecnológica

França, A. A. C.; Pereira, A. D.; Fernandes, K. A.; Costa, A. K. B.; Ramos, M. A.;
Martins, F. A.; Batista, N. C.; Matos, J. M. E.; Sá, J. L. S.*

Rev. Virtual Quim., 2021, 13 (2), 310-322. Data de publicação na Web: 3 de Fevereiro de 2021

<http://rvq.sbq.org.br>

Piperine's Potentials: a Study Carried out by Means of Scientific and Technological Prospection Techniques

Abstract: Piperine is the majority product of the species *Piper nigrum* L, popularly known in Brazil as black pepper. This compound presents numerous pharmacological properties of great interest in different fields of science. In this way, the present article had as objective to carry out a scientific and technological prospection study on this molecule, and for this, prospection techniques were employed using the Scopus, INPI and LENS databases. As for scientific publications, it was observed that China was the country holder of the largest number of scientific articles; Brazil appears in fourth position. About the technological prospection, the mapping performed showed that there are still a very limited number of patent publications. In the INPI database only 03 patents were obtained and in the LENS database 36 were obtained. In addition, the article brings discussions related to prospecting data, which are necessary for the understanding of the main proposal; demonstrate the innovative potential that piperine presents.


Keywords: Piperine; scientific prospection; technological prospection.

Resumo









A piperina é o produto majoritário da espécie *Piper nigrum* L, conhecida popularmente no Brasil como pimenta-do-reino. Este composto apresenta inúmeras propriedades farmacológicas de grande interesse em diferentes campos da ciência. Dessa forma, o presente artigo teve como objetivo realizar um estudo de prospecção científica e tecnológica sobre esta molécula, e para isso, foram empregadas técnicas de prospecção usando as bases de dados Scopus, INPI e LENS. Quanto às publicações científicas, observou-se que a China foi o país detentor dos maiores números de artigos científicos; o Brasil aparece em quarto lugar. Sobre a prospecção tecnológica, o mapeamento realizado mostrou que ainda há um número muito limitado de publicações de patentes. Na base de dados do INPI apenas 03 patentes foram obtidas e na base de dados LENS obteve-se 36. Além disso, o artigo traz discussões relacionadas aos dados da prospecção, que são necessários para o entendimento da proposta principal; demonstrar o potencial inovador que a piperina apresenta.

Palavras-chave: Piperine; scientific prospection; technological prospection.

* Universidade Estadual do Piauí, Campus Poeta Torquato Neto, Bairro Pirajá, CEP 64002-150, Teresina-PI, Brasil.

 allinneaparecida@hotmail.com
DOI: [10.21577/1984-6835.20200148](https://doi.org/10.21577/1984-6835.20200148)

Potencialidades da Piperina: um Estudo Realizado por Meio das Técnicas de Prospecção Científica e Tecnológica

Aline Aparecida Carvalho França,^{a,*} Alexandre Diógenes Pereira,^b Kerlane Alves Fernandes,^b Ana Karina Borges Costa,^b Marcos Aurélio Borges Ramos,^b Francielle Alline Martins,^b Nouga Cardoso Batista,^b José Milton Elias de Matos,^a José Luís Silva Sá^b

^a Universidade Federal do Piauí, Campus Universitário Ministro Petrônio Portella, Bairro Ininga, CEP 64049-550, Teresina-PI, Brasil. ^b Universidade Estadual do Piauí, Campus Poeta Torquato Neto, Bairro Pirajá, CEP 64002-150, Teresina-PI, Brasil.

*allinneaparecida@hotmail.com

Recebido em 7 de Julho de 2020. Aceito para publicação em 13 de Novembro de 2020.

1. Introdução
2. Materiais e Métodos
3. Resultados e Discussão
 - 3.1. Panorama numérico: prospecção científica
 - 3.2. Panorama numérico: prospecção tecnológica
4. Conclusão

1. Introdução

Existe uma grande diversidade de alimentos que são usados na dieta de diferentes populações e que passaram a ser incorporados na composição de medicamentos em razão de suas comprovadas propriedades nutricionais, terapêuticas e medicinais. As pimentas, por exemplo, recebem intenso destaque e, dado o seu papel nutricional e medicinal, atualmente vem sendo consideradas como alimentos funcionais. Dentre os vários tipos de pimentas, a preta se destaca, pois é amplamente estudada com suas propriedades sendo intensamente divulgadas pela comunidade científica.^{1,2}

A pimenta preta, cientificamente denominada *Piper nigrum* L., é conhecida popularmente no

Brasil como pimenta-do-reino, e sua composição química vem sendo alvo de estudos científicos. A literatura relata que o primeiro trabalho descrevendo o isolamento de compostos a partir da pimenta-do-reino foi descrito em 1819 pelo químico e físico dinamarquês Hans Christian Oersted (1777-1851), que obteve como produto do isolamento uma substância cristalina amarela, e sua estrutura foi posteriormente identificada como 1-(5-[1,3-benzodioxol-5-yl]-1-oxo-2,4-pentadienil) piperidina; a piperina.³ Responsável pela pungência (ardor) da pimenta, a piperina, um alcaloide amídico, (Figura 1) representa mais de 90% dos alcaloides presentes nos grãos desta especiaria.

A piperina possui análogos e derivados sintéticos como: fenilamida, tetraidropiperina, morfolinil amida, cinemoil amida, contudo, a

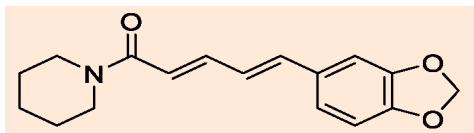


Figura 1. Estrutura química da piperina

própria piperina encontra-se na natureza em um percentual superior quando comparada aos seus análogos.⁴ É um composto lipofílico absorvido no intestino e que rapidamente é biotransformada no fígado, através da desmetilação do seu grupamento metilenodióxido. Essa biotransformação é realizada, majoritariamente, pelo sistema microsomal do citocromo P-450 dos hepatócitos, sendo completamente biotransformada e rapidamente excretada, não deixando resíduos detectáveis nos tecidos após 24 horas da sua ingestão.^{5,6}

Diversas atividades biológicas e farmacológicas da piperina já foram demonstradas em animais de laboratório e até mesmo em humanos, como atividade antimicrobiana,^{7,8} anti-inflamatória,⁹ antitumoral,^{10,11,12} antiparasitária^{4,13,14,15} e propriedades antioxidantes,¹⁶ (tanto em condições *in vivo* quanto *in vitro*) (Figura 2).

Estudos científicos recentes apontam que a piperina pode potencializar a atividade antitumoral de outros compostos por aumentar sua biodisponibilidade através de diferentes mecanismos bioquímicos. Além disto, apresenta potencial antiparasitário frente a dois protozoários da família dos tripanossomatídeos, o

Trypanosoma cruzi, agente etiológico da doença de Chagas; e a *Leishmania spp.*, que envolve um complexo de protozoários que são responsáveis pelas leishmanioses, que apresentam-se em variadas formas de manifestações clínicas severas, e podem levar à morte os pacientes infectados.

Ribeiro *et al.* (2004)¹⁴ avaliaram a atividade tripanocida da piperina e mais doze derivados sintéticos frente às formas morfológicas epimastigotas e amastigotas do protozoário *Trypanosoma cruzi*. O estudo mostrou que a piperina apresentou potencial tripanocida superior contra os amastigotas, e assim, segundo os autores deste trabalho, esta amida natural mostra-se adequada para o desenvolvimento de novos medicamentos com potencial tripanocida.

Por sua vez, Lima *et al.* (2008)¹⁵ reportaram que a piperina apresenta uma atividade tripanocida limitada, de maneira dependente da dose aplicada, e reforçam que há uma seletividade no mecanismo de ação da piperina contra *Trypanosoma cruzi*. No referido estudo, os autores relatam que amostras pré-tratadas deste protozoário não sobreviviam, quando inoculadas em culturas contendo quantidades crescentes de piperina. O estudo ainda apresenta a cinética das



Figura 2. Principais propriedades da piperina

alterações morfológicas induzidas pela piperina nas formas epimastigotas de *Trypanosoma cruzi*, quando as amostras foram tratadas com concentrações subletais da substância, mostrando assim, a capacidade desta amida natural de interromper a citocinese da célula. A inibição da divisão celular pela piperina, segundo o estudo, parece ser reversível, pois quando o medicamento foi removido do meio, a divisão prosseguiu novamente.

Sobre a atividade leishmanicida da piperina, Ferreira et al. (2011)⁴ afirmam que tanto a piperina como alguns de seus análogos apresentam potencial promissor no desenvolvimento de medicamentos para o tratamento da leishmaniose cutânea, forma mais comum de leishmaniose. Neste trabalho analisou-se o comportamento da piperina, de derivados sintéticos e análogos da substância, frente ao protozoário (*L.*) *amazonenses*, um dos causadores da leishmaniose tegumentar americana. O estudo apontou que a piperina compromete o ciclo celular da forma promastigotas, afetando as mitocôndrias do parasita.

Diversos fármacos como propranolol, fenitoína, nevirapina, esparteína, nimesulida, pirazinamida, carbamazepina e teofilina, quando coadministrados com a piperina experimentam um aumento da biodisponibilidade.^{17,12} Este efeito confere uma maior concentração plasmática dos fármacos, aumentando sua eficiência em razão da inibição do metabolismo hepático.

Dada as diversas aplicações biológicas e farmacológicas desta substância, a abundância da pimenta preta no Brasil e as condições ideais para o seu desenvolvimento no país, o objetivo deste trabalho consistiu em realizar uma prospecção tecnológica e científica, avaliando o panorama nacional e internacional com relação às pesquisas envolvendo a piperina e suas aplicações, de forma a identificar a relevância desse assunto em diversas áreas tecnológicas.

2. Materiais e Métodos

Para realizar a prospecção científica, utilizou-se como fonte o banco de dados da base Scopus, que é a maior base de dados de resumos e citações da literatura com revisão por pares, como revistas científicas, livros, processos de

congressos e publicações do setor. De acordo com a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), a Scopus, contém mais de 22.000 títulos de mais de 5.000 editores em todo o mundo, abrangendo as áreas de Ciência, Tecnologia, Medicina, Ciências Sociais e Artes e Humanidades.

Para a recuperação das informações científicas, fez-se uma busca restritiva no período compreendido de 2010 a 2020, onde utilizou-se a palavra-chave “*Piperine*” e considerou-se apenas os trabalhos que apresentaram esse termo no título. Tal método teve como objetivo diagnosticar a quantidade de publicações que trabalharam com aplicação específica deste fitogênico na última década. Os artigos encontrados foram quantificados e analisados sob diferentes aspectos, a saber: distribuição de artigos científicos por países, por ano e por área de conhecimento.

Para o levantamento tecnológico, não houve restrição quanto ao período de publicação, e na busca de patentes no acervo nacional foi utilizada a base de dados do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI),¹⁸ na qual foi utilizado a palavras-chave “piperina”; utilizou-se a opção “busca avançada” e, na sequência, a palavra-chave foi inserida nos campos referentes a “título” e “resumo”.

Para as buscas internacionais foi escolhida a plataforma LENS,¹⁹ uma ferramenta de pesquisa de patentes on-line fornecido pela Cambia, que é uma organização internacional independente, sem fins lucrativos, voltada para a democratização da inovação. A plataforma em questão realiza buscas em conjunto nas bases: *World Intellectual Property Organization* (WIPO), *European Patent Office* (EPO), *United States Patent and Trademark Office* (USPTO), *Derwent Innovations Index* (Derwent) e *Australian Intellectual Property* (IP Austrália). Os parâmetros de análise foram o ano de depósito, titularidade dos depositantes, países depositantes e Classificação Internacional de Patentes (CIP).

Todos os acessos foram realizados por meio do Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES),²⁰ no canal de acesso Comunidade Acadêmica Federada (CAFe).

Os dados foram organizados em gráficos e tabelas para melhor exposição dos dados, e para isso foram utilizadas planilhas do Microsoft Word e Excel.

3. Resultados e Discussão

3.1. Panorama numérico: prospecção científica

A Figura 3 retrata a trajetória anual da publicação de artigos sobre a piperina nos últimos 10 anos, recuperados pela busca na base de dados Scopus;²¹ totalizado em 677 artigos científicos. Percebe-se que houve um aumento gradual no número de publicações ao longo deste período, e o ano com mais publicações foi 2019. Interessante observar que o ano vigente já superou o número de publicações dos anos de 2010, 2011 e 2012. Essa tendência permite concluir que o interesse científico pela piperina vem crescendo cada vez mais.

Analisando os artigos encontrados, observa-se que muitos tem como objetivo central, propor um método de extração e quantificação da piperina a partir da *P. nigrum*, pois conforme já foi dito anteriormente, esta substância é o produto majoritário da espécie. Alguns exemplos são, Wang et al. (2020)²² que propuseram um método de quantificação eletroquímica usando sensores voltamétricos; Quijia e Chorilli (2019)²³ que apresentaram várias técnicas e métodos analíticos para otimizar o sinal analítico, aumentar a sensibilidade, a seletividade e reduzir os efeitos de interferência para esta substância e Rajopadhye, Namjoshi e Upadhye (2012)²⁴ que propuseram o método HPTLC com extratos de metanol para extrair a substância.

Outros por sua vez, como Gaafar et al. (2020)²⁵ e Beltrán et al. (2013)²⁶ fazem o estudo da piperina associada com a capsaicina, componente ativo das pimentas conhecidas como pimentas chili, que são plantas que pertencem ao gênero *Capsicum*.

A Figura 4 relaciona os países com maior volume de publicações sobre a piperina. A Índia é o país que apresenta a maior quantidade de artigos científicos, superando a China e Estados Unidos. Tal resultado pode ser explicado pelo fato da pimenta-do-reino, produto do qual a piperina é extraída, ter seu centro de origem na Índia, onde ocorre maior dispersão e variação dessa espécie; e comumente é usada como condimento e também em vários preparos tradicionais da medicina popular indiana.¹⁷ Na medicina indiana antiga, esta substância era usada como agente medicinal natural para o tratamento e alívio de dores, calafrios, reumatismo, gripe, dores musculares, calafrios e febres. Na forma de chá, acreditava-se que a pimenta do reino também podia aliviar enxaquecas, garganta inflamada, má digestão; era também usada para melhorar a circulação sanguínea, aumentar o fluxo de saliva e estimular o apetite.³ Por esses inúmeros benefícios, entende-se o interesse do país em investigar e subsidiar pesquisas sobre a substância.

O Brasil aparece na quarta colocação, com número de publicações similares a Coréia do Sul. No Brasil, a substância foi introduzida no século XVII pelos japoneses e seu principal uso é como condimento; a região Norte se destaca como a

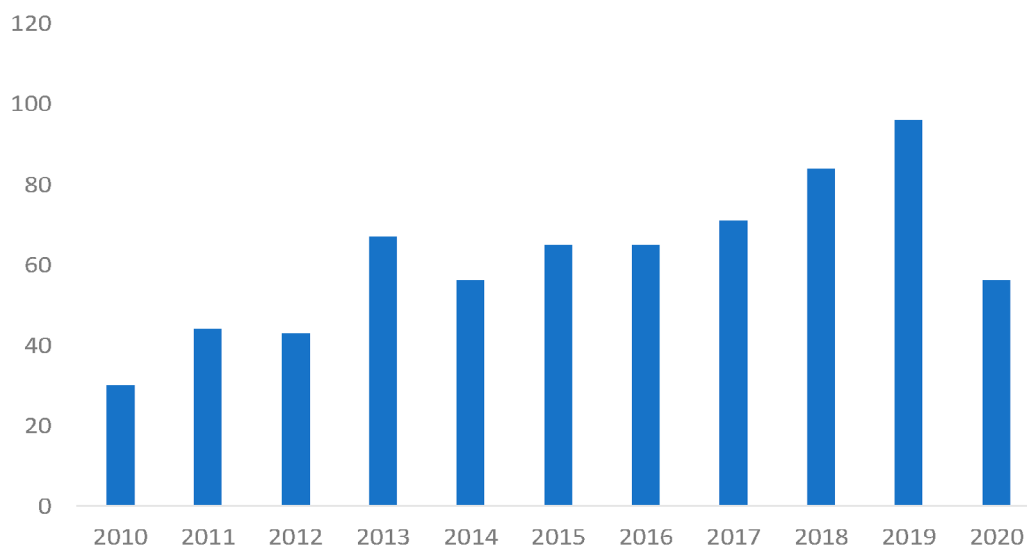


Figura 3. Produção mundial de artigos científicos sobre a piperina por ano, na base de dados Scopus

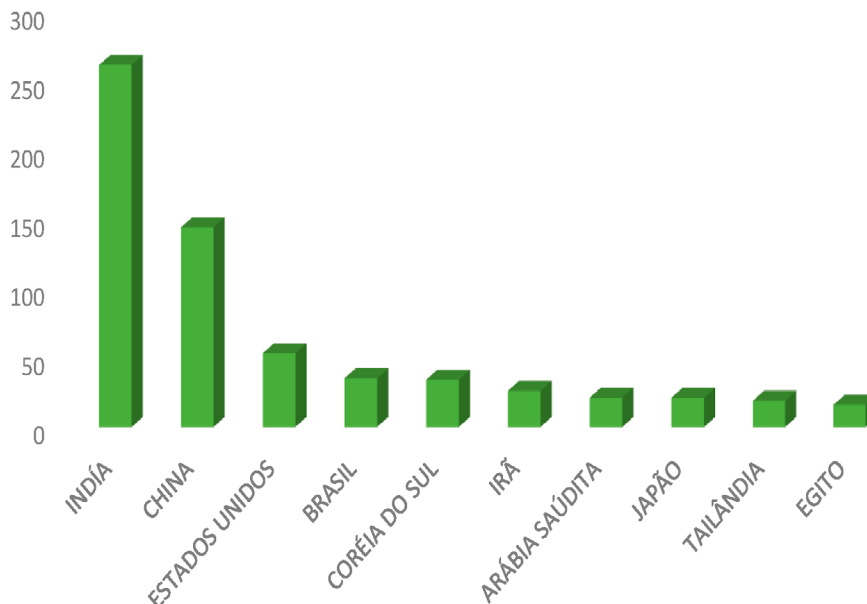


Figura 4. Produção de artigos científicos sobre a piperina por países, no período de 2010-2020, na base de dados Scopus

maior produtora de pimenta-do-reino no país, e foi responsável no ano de 2012 por 79,38% da produção nacional, destacando-se o Pará como maior produtor e exportador. Neste estado, as microrregiões produtoras mais importantes são Guamá, Tomé-Açu, Bragantina e Cametá, representando 70,96% da quantidade total produzida.²⁷

O uso e aplicação da piperina nas áreas da Farmacologia, Bioquímica, Medicina, Química, etc. demonstram sua versatilidade e notoriedade

no meio científico. Conforme pode ser visto na Figura 5, a área da Farmacologia, Toxicologia e Farmacêutica aparece como a mais produtiva em termos de artigos científicos envolvendo este fitogênico.

O interesse expressivo dessas áreas pela piperina, se dá em virtude de algumas de suas propriedades já mencionadas. A farmacologia e toxicologia emprega esforços no estudo das atividades terapêuticas - pois a piperina é um

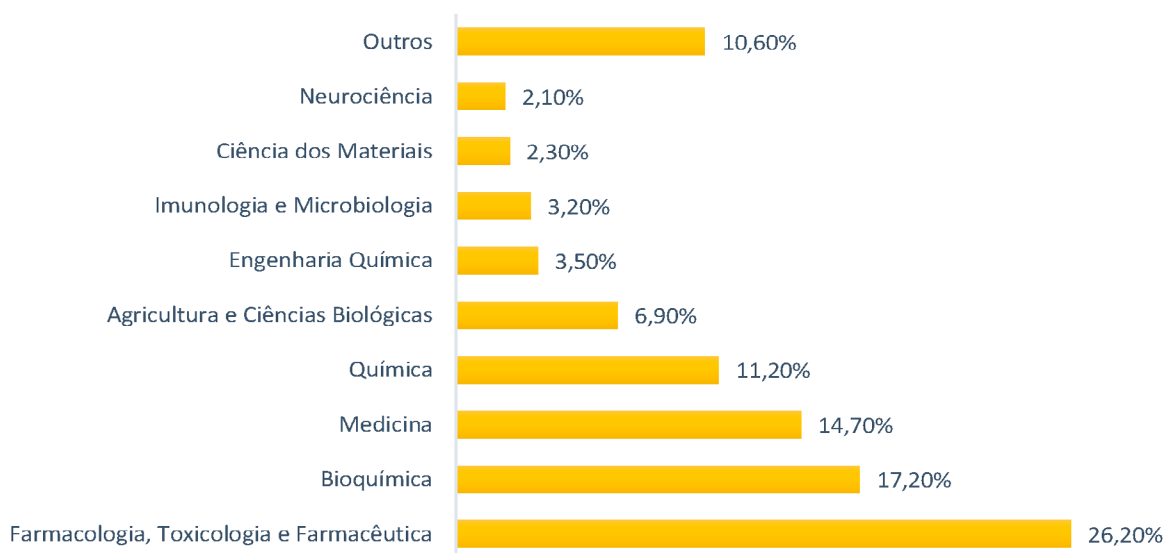


Figura 5. Distribuição mundial de artigos sobre a piperina por área de conhecimento, no período de 2010-2020, na base de dados Scopus

alcaloide com potencial anestésico, analgésico e calmante - bem como na produção de preparações medicinais dessa substância que possam ser usados no tratamento de doenças.

3.2. Panorama numérico: prospecção tecnológica

Em relação à prospecção tecnológica na base de dados do INPI, foram obtidos quatro resultados para a busca com o termo “piperina”, porém apenas três (Quadro 1) foram considerados para este trabalho; uma das invenções tratava de um composto que apresentava o nome piperina em sua estrutura, não tendo a pesquisa relação direta com a substância.

A patente número 1 trata de uma nova composição química para alimentação de animais como aves domésticas; tal formulação consiste na combinação de ácido benzoico com uma mistura de timol, eugenol e piperina. A patente número 2 refere-se a um extrato líquido da pimenta preta para ser usado na forma de spray pressurizado, e sua aplicação será nas forças armadas, policiais e de segurança, com a finalidade de imobilizar agressores sem a necessidade de uso de armas letais. A patente número 3 trata de uma invenção

de compostos sintéticos inéditos, obtidos a partir da piperina, que apresentaram baixa toxicidade e ação antitumoral em camundongos e poderá subsidiar no tratamento de doenças oncológicas em humanos e animais.

Na base de dados LENS, foram retornados 44 resultados com datas de depósito entre os anos de 1946 (ano do primeiro depósito) e 2017, para a busca pelo termo “piperine” e restrita a documentos do tipo “granted patent”, que se referem às patentes já concedidas aos autores. Porém, 8 desses materiais foram desconsiderados pois alguns se repetiam e outros não se referiam a piperina como alvo do estudo.

Na Figura 6 estão citadas as publicações por ano. Em 1946 foi feito o primeiro registro encontrado para a base de dados em questão, e é possível observar que não houve publicações em 42 anos que sucedem essa data. Nos anos seguintes, o crescimento no número de registros é discreto, atingindo os maiores números em 1998 e 2009, e após esse período tem-se uma fase estacionária entre os anos 1999 e 2005.

De forma geral, observa-se que o número de patentes encontradas ainda é pequeno diante de todas as propriedades já comprovadas para a

Quadro 1. Patentes encontradas no INPI para o termo piperina

Título	Ano	Classificação IPC	Depositante
1 - Uso de ácido benzoico em combinação com uma mistura de compostos ativos consistindo em timol, eugenol e piperina	2008	A23K 1/16 (produtos alimentícios para animais)	DSM IP ASSETS B.V.
2 - Spray de pimenta a base de piperina	2010	C06D 7/00 (Composições para gás de combate)	Eli Coimbra (BR/SP)
3 - Compostos farmacêuticos análogos da piperina para tratamento do câncer	2016	A61P 35/00 (Agentes antineoplásticos)	Universidade Federal da Paraíba (BR/PB)

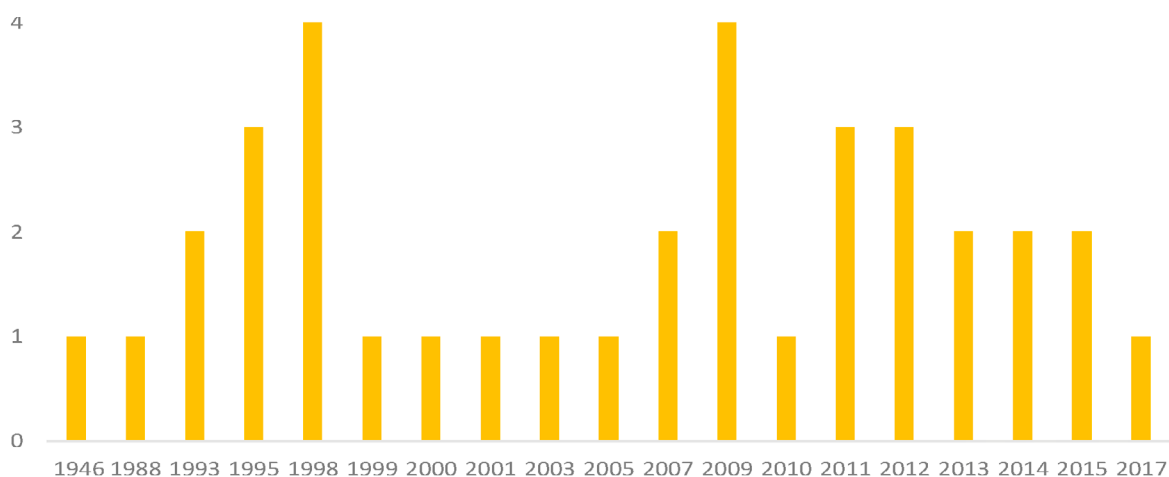


Figura 6. Número de patentes mundial da substância piperina por ano de depósito, na base de dados LENS

piperina, o que sugere uma necessidade para o incentivo e desenvolvimento de novas tecnologias, de forma a explorar todas as características farmacológicas e medicinais dessa substância.

A Figura 7 apresenta os principais países depositantes. A China ocupa o 1º lugar no ranking, como o país com maior número de patentes depositadas sobre a piperina, o que corrobora com todo o seu potencial para o protagonismo tecnológico. O segundo lugar é do European Patent Office (EPO) juntamente com Coréia do Sul e Estados Unidos, ambos com o mesmo número de depósitos. Importante destacar que a EPO não é um país, mas um órgão da Organização Europeia de Patentes, que tem uma personalidade jurídica com sede em Munique (Alemanha), com mais de 30 Estados contratantes.

Os Estados Unidos, segundo a edição 2019 do Índice Global de Inovação (GII, na sigla em inglês) é apontado como uma das nações mais inovadoras do mundo. Segundo este documento, o país mantém a posição de líder mundial em qualidade dos mercados de crédito e investimento e se beneficia da presença de empresas globais que investem intensivamente em P&D, bem como de publicações científicas e universidades de alta qualidade, sendo referência no mundo em termos de qualidade de inovação. O GIÍ é um padrão global que ajuda os formuladores de políticas públicas a entender como incentivar e mensurar as atividades inovadoras, que constituem um dos principais propulsores do desenvolvimento econômico e social; em 2019 foram classificadas 129 economias com base em alguns indicadores,

que vão desde medidas tradicionais, como investimento em pesquisa e desenvolvimento e pedidos de patentes e marcas internacionais, até indicadores mais recentes, como a criação de aplicativos para smartphones e a exportação de alta tecnologia.²⁸

Outra observação relevante com relação aos países depositantes é que a Índia, apesar de apresentar um grande volume de artigos publicados (Figura 4), não se encontra entre os países que mais depositaram patentes referentes a piperina, mesmo sendo um dos principais países produtores de pimenta preta do mundo.

Vale a pena enfatizar que o Brasil não apareceu entre os países depositantes, segundo busca na base de dados LENS, apesar de existirem esforços no sentido de incentivar o depósito de patentes, como a promulgação da Lei de Inovação (10973/2004),²⁹ que mantém e amplia o apoio às parcerias entre empresas e universidades.

Os principais temas das patentes consultadas foram avaliados de acordo com os códigos de classificação internacional utilizados (Quadro 2). A Figura 8 mostra a frequência em que cada código aparece nos documentos de patente da base analisada, que são relacionadas de acordo com a aplicação, o que auxilia na pesquisa das patentes. Cada invento pode optar por mais de uma classificação em que esteja enquadrada.

Segundo a Classificação Internacional de Patentes (CIP), a classe A refere-se a patentes em que as tecnologias são direcionadas às necessidades humanas; a subclasse 61 refere-se às patentes voltadas para higiene

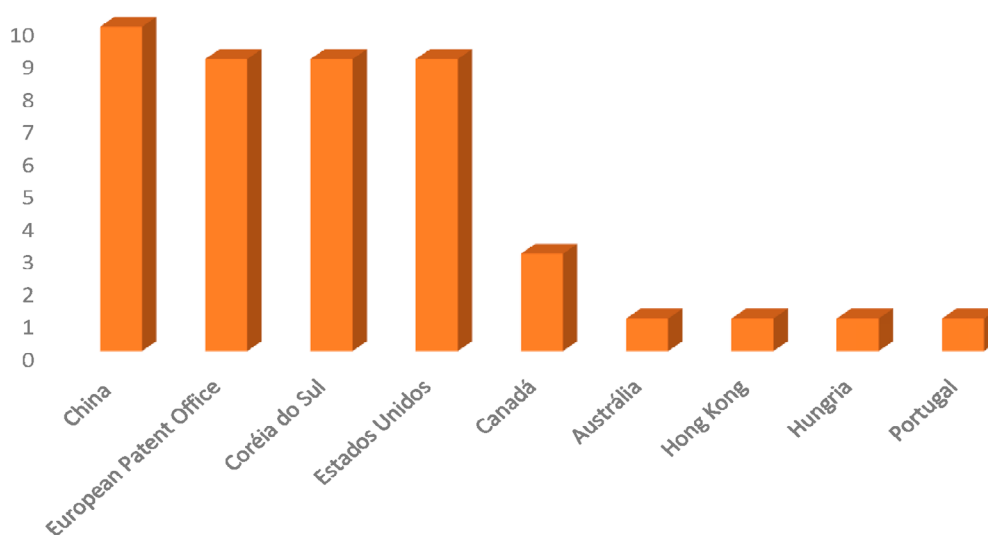


Figura 7. Patentes depositadas por país, no período de 2010-2020, na base de dados LENS

Quadro 2. Informações sobre a classificação internacional das patentes encontradas para a piperina

CIP	Patentes
A61K	Preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas
C07D	Compostos heterocíclicos
A23L	Alimentos, produtos alimentares ou bebidas não alcóolicas, não abrangidas pelas subclasses A21D ou A23B-A23J.
A23K	Material de alimentação adaptado especialmente para animais; métodos adaptados especialmente para a sua produção.
G01N	Investigação ou análises de materiais determinando suas propriedades químicas ou físicas.
G03F	Produção fotomecânica de superfícies texturadas ou padrão, p. para impressão, para processamento de dispositivos semicondutores.

Nota: CIP – Classificação Internacional de Patentes; Fonte: INPI (2020)³¹

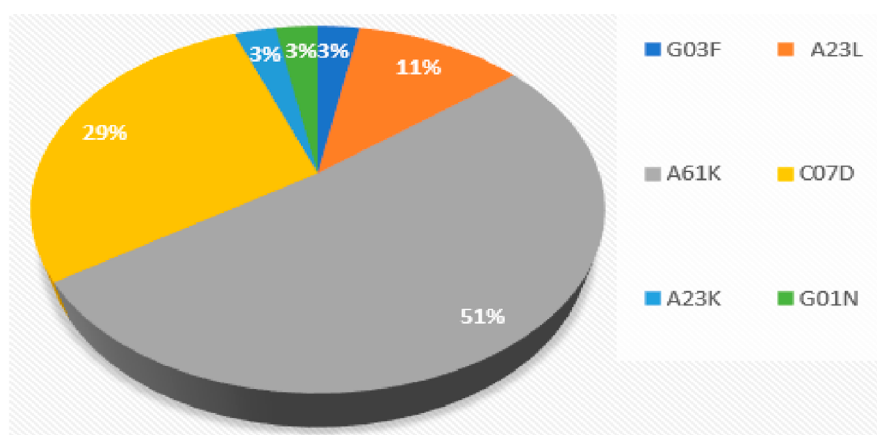


Figura 8. Distribuição por subclasse da CIP dos depósitos de patentes para Piperina encontrados na base de dados LENS. Ver a descrição dos códigos no Quadro 2

em geral, e a subclasse K compreende as patentes cujas tecnologias são de preparações para finalidades médicas, odontológicas ou de toailete. A subclasse (A61K) envolve a composição, ou também um processo de preparo desta composição ou um processo de tratamento usando essa composição e também medicamentos ou outros preparos biológicas com finalidade de remediar, tratar ou curar condições irregulares ou patológicas de corpos vivos e composições para tratamento do corpo, em geral destinadas a desodorização, proteção e cuidados em geral (cosméticos, materiais para obturação de dentes e etc.).³⁰

Observa-se que o maior número de pedidos de patentes depositadas foi realizado sob a subclasse A61K, com 51%, seguida da C07D com 29%. O maior percentual de pedidos na subclasse A61K (Preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas), corrobora com o fato de a piperina ser um importante recurso medicinal, dada as suas inúmeras propriedades biológicas e farmacológicas.

Em relação ao conteúdo das patentes depositadas, observa-se uma variedade no que se refere ao tipo de estudo aplicado para a piperina. O Quadro 3 apresenta o título das invenções depositadas bem como os depositantes dos trabalhos referentes a pesquisa.

A patente número 1, do ano de 1946 foi o primeiro registro para essa substância. Neste trabalho a piperina é usada como reagente, juntamente com ácido benzoico entre outros, para a formação do reagente “piperite”, que é o alvo do estudo. O estudo basicamente propõe diversas formas simples de obtenção da piperina e do reagente citado, variando as concentrações e testando outros reagentes na reação, na presença de calor. A patente de número 2, do ano de 1988, tem como objetivo usar a piperina para melhorar a qualidade do sabor de determinados alimentos e para isso, é incorporado aos alimentos determinadas quantidades da substância em concentrações previamente testadas.

A patente de número 7 de 1995, trata do estudo da piperina no aumento da biodisponibilidade

Quadro 3. Informações sobre as patentes encontradas para a piperina na base de dados LENS

Título	Depositante
1. Light-sensitive Piperine Compositions	Eastman Kodak Co
2. Taste Improved Foodstuff Containing Piperine	Ajinomoto Kk
3. Compositions Containing Piperine	Cadila Lab Ltd
4. Use of Cuminum Cyminum Extract and Piperine for Potentiation of Bioeffectacy of Anti-Infectives	Council Scient Ind Res
5. Process for Extraction of Piperine from Piper Species	Council Scient Ind Res
6. Pharmaceutical Compositions Containing Piperine and an Antituberculosis or Antileprosydrug	Council Scient Ind Res
7. Use of Piperine to Increase the Bioavailability of Nutritional Compounds	Sabinsa Corp
8. Use of Piperine as a Bioavailability Enhancer	Sabinsa Corp
9. Use of Piperine as a Gastrointestinal Absorption Enhancer	Sabinsa Corp
10. Process for Making High Purity Piperine for nutritional use	Sabinsa Corp
11. Use of Piperine and Derivatives Thereof for Treating Skin Pigmentation Disorders and Skin Cancer	Btg Int Ltd
12. Pharmaceutical use for Piperine and method for Cosmetically Promoting the Natural Coloration of The Skin	Btg Int Ltd
13. Novel Piperine Derivatives and uses Thereof	Univ Yonsei Iacf
14. Piperine Derivatives and uses Thereof	Univ Yonsei Iacf
15. Production of Curcumin and Piperine Loaded Double-layered Biopolymer Based Nano Delivery Systems by using Electrospray / Coating Method	Sezgin Veliddin Canfeza
16. Development of Curcumin and Piperine Loaded Double-layered Biopolymer Based Nano Delivery Systems by using Electrospray / Coating Method	Sezgin Veliddin Canfeza
17. Process for Preparing Piperine	Lutianyuan Hi Tech Dev Co Ltd
18. Compound Traditional Medicine with Piperine for Increasing Biological utilization of Paeoniflorin and its Preparing Method	Tang Xiaohai
19. Use of Piperine and Analogues Thereof in the Prevention of Skin Cancer	Univ Oregon Health & Science
20. Dietary Supplement with Piperin	Pm Int Ag
21. Compositions for Improving Skin Wrinkle Comprising Piperine as an Active Ingredient	Bio Spectrum Inc
22. Use of Benzoic Acid and Thymol, Eugenol and Piperine in Animal Feeding	Dsm Ip Assets Bv
23. Composition for Preventing and Treating Obesity Comprising Piperine or Pharmaceutically Acceptable Salt Thereof as an Active Ingredient	Não informado
24. Compound Containing Piperine for Promoting Absorption of Panax Ginseng Saponin	Não informado
25. Composition for Preventing and Treating Inflammatory Disease Comprising Piperine or Pharmaceutically Acceptable Salt Thereof as an Active Ingredient	Não informado
26. Novel Piperine Derivatives as Gaba-a Receptors Modulators	Universität Wien
27. Compositions Containing a Phospholipid-curcumin Complex and Piperine as Chemosensitizing Agent	Velleja Res Srl
28. Method for Producing Piperine	Univ Jinan
29. Method for Simultaneous Determination of Piperine Content and Piperlonguminine Content in Long Piper Extract Through HPLC (High Performance Liquid Chromatography)	Univ Capital Medical
30. Production Method of High-purity Piperine	Chenguang Biotech Group Co Ltd
31. Novel Piperine Derivative and use Therefor	Industry-academic Coop Found Yonsei Univ
32. Piperine Self-emulsifying Soft Capsule and Preparation Method Thereof	Univ Harbin Medical
33. Chemical Synthesis Method of Piperine	Tianjin Lifalong Chemical Science & Technology Co Ltd
34. Composition for Inhibiting Growth of Body Hair Comprising Piperin as an Effective Ingredient	주식회사 엘지생활건강
35. Composition for Preventing or Treating Hyperosmia Containing Piperine or Salt Thereof	Korea Food Res Inst
36. Composition Comprising Piperine or Salt Thereof for Preventing or Treating Gastric Cancer	Nat Univ Kongju Ind Univ Coop Found

de compostos nutricionais, visando a melhoria da absorção gastrointestinal; para os testes, a composição da substância a ser testada compreende um extrato contendo um mínimo de 98% de piperina pura que serão aplicados em testagem de forma oral ou parentérica. O documento ainda apresenta novo processo para a extração e purificação de piperina. A influência da piperina na biodisponibilidade de certas substâncias continua sendo alvo de estudos atuais, como o de Oliveira, Filho e Vasconcellos (2014).¹⁷

Quanto a processos para extração e síntese da piperina, tem-se a patente número 5 de 1999, patente 17 do ano de 2000 bem como a de número 28 de 2010, ambas com depositantes diferentes. A patente 33 do ano de 2013 apresenta um novo método para a síntese química da substância. Sobre a temática, o trabalho de Ferreira *et al.* (2012)¹³ apresenta outros métodos para extração e síntese da substância.

A patente 11 de 1998, trata de uma invenção que utiliza a piperina e seus análogos sintéticos para o tratamento de doenças da pele como vitiligo e também para o tratamento de câncer de pele. Segundo o material, a piperina e seus análogos também podem ser utilizados para melhorar cosmeticamente a coloração natural da pele. Shafiee *et al.* (2018)³² estudaram sobre o uso da piperina no tratamento de vitiligo e apontam resultados promissores.

4. Conclusão

Pode-se observar que a quantidade de artigos publicados sobre a piperina é muito superior à quantidade de patentes depositadas, embora nem todo artigo científico apresente um potencial de produto tecnológico.

As atividades biológicas que foram descritas neste trabalho para esta molécula, podem ajudar a orientar futuras pesquisas que busquem relacionar o potencial desse alcaloide piperidínico e seus respectivos análogos sintéticos com outras atividades biológicas. Produtos naturais de grande abundância e facilmente acessíveis podem servir como matéria-prima para a síntese de novas moléculas com potencial aplicação na área farmacológica, por exemplo.

Neste cenário, o alcaloide natural piperina apresenta-se como uma alternativa promissora,

devido ao grande número de propriedades já comprovadas para esta molécula. A abundância e a facilidade de isolamento, associada às diferentes possibilidades de manipulações sintéticas em sua estrutura, vêm impulsionando diferentes grupos de pesquisa a se interessarem por esta substância, de forma a explorar novas possibilidades de aplicações em diferentes áreas da ciência.

Referências Bibliográficas

- ¹ Burt, S. Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods - a review. *International Journal of Food Microbiology* **2004**, *94*, 223. [CrossRef]
- ² Parthasarathy, V.; Chempakam, B.; Zachariah, T. *J. Chemistry of Spices*, CABI Head Office: UK, 2008. [Link]
- ³ Gorgani, L.; Mohammadi, M.; Najafpour, G. D.; Nikzad, M. Piperine—The Bioactive Compound of Black Pepper: From Isolation to Medicinal Formulations. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* **2017**, *16*, 124. [CrossRef]
- ⁴ Ferreira, C.; Soares, D. C.; Barreto-Junior, C. B.; Nascimento, M.T.; de Lima, L.; Delorenzi, J.C.; Lima, M.E.F.; Atella, G.C.; Folly, E.; Carvalho, T.M.U.; Saraiva, E.M.; da-Silva, L.H. P. Leishmanicidal effects of piperine, its derivatives, and analogues on *Leishmania amazonenses*. *Phytochemistry* **2011**, *72*, 2155. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵ Cardoso, V. S.; Lima, C. A. R.; Lima, M. E. F.; Dorneles, L. E.G.; Teixeira Filho, W. L.; Lisboa, R. S.; Guedes Junior, D. S.; Direito, G. M.; Danelli, M. G. M. Administração oral de piperina em frangos de corte, *Ciência Rural* **2009**, *39*, 1521. [CrossRef]
- ⁶ Araújo, F. M. V.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Estadual do Ceará, 2016. [Link]
- ⁷ Umadevi, P.; Deepti, K.; Venugopal, D. V. R. Synthesis, anticancer and antibacterial activities of piperine analogs. *Medicinal Chemistry Research* **2013**, *22*, 5466. [CrossRef]
- ⁸ Trindade, E. O.; Souza, H. D. S.; Brandão, M. C. R.; Neto, H. D.; Lima, E. O.; Lira, B. F.; Athayde-Filho, P. F.; Barbosa-Filho, J. M. New Diesters Derived from Piperine: in silico Study and Evaluation of Their Antimicrobial Potential. *Journal of The. Brazilian Chemical Society* **2020**, *31*, 1668. [CrossRef]
- ⁹ Stojanovic-Radic, Z.; Pejčić, M.; Dimitrijević, M.; Aleksić, A.; Kumar, N. V. A.; Salehi, B.; Cho, W. C.; Sharifi-Rad, J. Piperine-A Major Principle of Black Pepper: A Review of Its Bioactivity and Studies. *Applied Science* **2019**, *9*, 4270. [CrossRef]

- ¹⁰ Naseema, U.; Rao, G. V. S.; Pazhanivel, N.; Pandiyan, V.; Sriram, P. Chemotherapeutic effect of piperine solid lipid nanoparticles against benzo(a)pyrene: Induced lung cancer in mice. *The Pharma Innovation Journal* **2018**, *7*, 198. [Link]
- ¹¹ Sriwiriyan, S.; Tedasen, A.; Lailerd, N.; Boonyaphiphat, P.; Nitruangjarat, A.; Yan, D.; Graidist, P. Anti-cancer and cancer preventive effects of a piperine free Piper nigrum extract on N-nitrosomethylurea induced mammary tumorigenesis in rats. *Cancer Prevention Research* **2016**, *9*, 74. [PubMed]
- ¹² Li, C.; Wang, Z.; Wang, Q.; Ho, R. L. K. Y. H.; Huang, Y.; Chow, M. S.S.; Lam, C. W.K.; Zuo, Z. Enhanced anti-tumor efficacy and mechanisms associated with docetaxel-piperine combination- in vitro and in vivo investigation using a taxane-resistant prostate cancer model. *Oncotarget* **2018**, *9*, 3338. [CrossRef] [PubMed]
- ¹³ Ferreira, W. S.; Franklim, T. N.; Lopes, N. D.; de Lima, M. E. F. Piperina, seus Análogos e Derivados: Potencial como Antiparasitários. *Revista Virtual de Química* **2012**, *4*, 208. [Link]
- ¹⁴ Ribeiro, T. S.; de Lima, L. F.; Previato, J. O.; Previato, L. M.; Heise, N.; de Lima, M. E. F. Toxic effects of natural piperine and its derivatives on epimastigotes and amastigotes of *Trypanosoma cruzi*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2004**, *14*, 3555. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁵ Lima, L. F. de.; Ribeiro, T. S.; Rocha, G. M.; Brandão, B. A.; Romeiro, A.; Previato, L.M.; Previato, J. O.; de Lima, M. E. F.; Carvalho, T. M. U.; Heise, N. The toxic effects of piperine against *Trypanosoma cruzi*: ultrastructural alterations and reversible blockage of cytokinesis in epimastigote forms. *Parasitology Research* **2008**, *102*, 1059. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁶ Solís, L. M. R.; Sánchez, R. A.; Restrepo, Jaime. Encapsulation of the Piperine Present in Piper tuberculatum Species Using Multilamellar Vesicles and Determination of its Antioxidant Power. *Facultad de Ciencias Naturales y Exactas* **2017**, *21*, 11. [Link]
- ¹⁷ Oliveira, R. G.; Alencar Filho, E. B.; Vasconcellos, M. L. A. A. A influência da piperina na biodisponibilidade de fármacos: uma abordagem molecular. *Química Nova* **2014**, *37*, 69. [CrossRef]
- ¹⁸ Sítio do INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em: <<http://www.inpi.gov.br/>>. Acesso em: 25 maio 2020.
- ¹⁹ Sítio da Base de dados on-line The Lens. Disponível em: <<https://www.lens.org/>>. Acesso em: 26 maio 2020.
- ²⁰ Sítio do Portal de Periódicos da Capes - Disponível em: <<http://www-periodicos-capes-gov-br.ez17.periodicos.capes.gov.br/>>. Acesso em: 24 maio 2020.
- ²¹ Sítio da base de dados Scopus. Disponível em: <<https://www.scopus.com/>>. Acesso em: 24 maio 2020.
- ²² Wang, Y.; Chen, L.; Chaisiwamongkhol, K.; Compton, R.G. Electrochemical quantification of piperine in black pepper. *Food Chemistry* **2020**, *309*, 125606. [CrossRef]
- ²³ Quijia, C. R.; Chorilli, M. Characteristics, Biological Properties and Analytical Methods of Piperine: A Review. *Critical Reviews in Analytical Chemistry* **2019**, *50*, 62. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁴ Rajopadhye, A. A.; Namjoshi, T. P.; Upadhye, A. S. Rapid validated HPTLC method for estimation of piperine and piperlongumine in root of *Piper longum* extract and its commercial formulation. *Revista Brasileira de Farmacognosia* **2012**, *22*, 1355. [CrossRef]
- ²⁵ Gaafar, A. Y.; Yamashita, H.; Istiqomah, I.; Kawato, Y.; Ninomiya, K.; Younes, A.; Nakai, T. Comparative immunohistological study on using capsaicin, piperine, and okadaic acid for the transepithelial passage of the inactivated viral and bacterial vaccines in fish. *Microscopy Research and Technique* **2020**, *83*, 1. [CrossRef]
- ²⁶ Beltrán, L. R.; Dawid, C.; Beltrán, M.; Gisselmann, G.; Degenhardt, K.; Mathie, K.; Hofmann, T.; Hatt, H. The pungent substances piperine, capsaicin, 6-gingerol and polygodial inhibit the human two-pore domain potassium channels TASK-1, TASK-3 and TRESK. *Frontier in Pharmacology* **2013**, *4*, 1. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁷ Andrade, C. G. C.; da Silva, M. L. Salles, T. T. Fatores Impactantes no Valor Bruto da Produção de Pimenta-do-reino (*Piper nigrum* L.) no Pará. *Floresta e Ambiente* **2017**, *24*, 1. [CrossRef]
- ²⁸ Índice Global de Inovação 2019. Disponível em: <https://www.wipo.int/export/sites/www/pressroom/pt/documents/pr_2019_834.pdf> Acesso em: 21 maio 2020.
- ²⁹ Lei de Inovação (10973/2004). Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2004/lei/l10.973.htm> Acesso em: 21 maio 2020.
- ³⁰ Carvalho, R. A.; Lima, A. M. C.; Pereira, A. I. S.; Sobrinho, O. P. L.; Ribeiro, F. A. A.; Costa, S. T. S.; Lopes, T. Y. A. Potencialidades Farmacológicas da Babosa: um estudo realizado por meio das técnicas de prospecção científica e tecnológica. *Cadernos de Prospecção – Salvador* **2020**, *13*, 184. [Link]

- ³¹ Sítio da base de dados INPI. Tutorial Classificação IPC. Disponível em: <<https://www.gov.br/inpi/pt-br/assuntos/informacao/arquivos/informacao-tecnologica/TUTORIALDECLASSIFICAO IPCatualizacao311122017.pdf/view>>. Acesso em: 20 maio 2020.
- ³² Shafiee, A.; Hoormand, M.; Dadras, M. S.; Abadi, A. The effect of topical piperine combined with narrowband UVB on vitiligo treatment: A clinical trial study. *Phytotherapy Research* **2018**, *32*, 1. [CrossRef] [PubMed]
- ³³ Barbosa Filho, J. M.; Lira, B. F.; Sobral, M. V.; Costa, N. A. S.; Santos, J. A. F.; Sorrentino, S. S.; Sousa, T. K. G.; Souza, H. D. S.; *Instituto Nacional de Propriedade Intelectual* **2016**. (BR 10 2016 019918 2 A2)
- ³⁴ Coimbra, E.; *Instituto Nacional de Propriedade Intelectual* **2010**. (PI 1000770-9 A2)
- ³⁵ Frehner, M.; Gadiant, M.; Paulus, C.; Philipps, P.; *Instituto Nacional de Propriedade Intelectual* **2008**. (PI 0804911-4 B1)
- ³⁶ Canfeza, S. V.; Oguz, B.; *European Patent Office* **2015**. (EP 3142702 B1)
- ³⁷ Canfeza, S. V.; Oguz, B.; *United States Patent* **2015**. (US 2018/0028447 A1)
- ³⁸ Di, P. F.; *European Patent Office* **2009**. (EP 2228062 B1)
- ³⁹ Frehner, M.; Gadiant, M.; Paulus, C.; Philipps, P.; *European Patent Office* **2007**. (EP 20422041 B1)
- ⁴⁰ Fengfei, L.; Wenjiang, Y.; Guofeng, S.; *Chinese Patent Office* **2011**. (CN 102503928 A)
- ⁴¹ Gajanan, G.V.; Giriya, R.; *United States Patent* **1999**. (US 6365601 B1)
- ⁴² Hering, S.; Erker, T.; Schwarz, T.; Baburin, I.; Schellmann, D.; *European Patent Office* **2009**. (EP 2519511 B1)
- ⁴³ Hidehiko, W.; Takako, T.; Youichi, U.; Ryuichi, M.; *Canadian Intellectual Property Office* **1988**. (CA 1322289 C)
- ⁴⁴ Huang, X.; *Chinese Patent Office* **2010**. (CN 101985440 B)
- ⁴⁵ Muhammed, M.; Vladimir, B.; Rajendran, R.; *United States Patent* **1995**. (US 5536506 A)
- ⁴⁶ Muhammed, M.; Vladimir, B.; Rajendran, R.; *United States Patent* **1995**. (US 5744161 A)
- ⁴⁷ Muhammed, M.; Vladimir, B.; Rajendran, R.; *European Patent Office* **1995**. (EP 0810868 B1)
- ⁴⁸ Muhammed, M.; Vladimir, B. *United States Patent* **1998**. (US 6054585 A)
- ⁴⁹ Murray, A.; Rochester, N.Y.; *United States Patent* **1946**. (US 2475980 A)
- ⁵⁰ Nabi, Q. G.; Parkash, S. O.; Lal, B. K.; Ali, K. I.; Vijeshwar, V.; Kamal, J.R.; Avtar, S. K.; Bishan, D.; Kumar, S. N.; Kumar, T.M.; Chander, S. S.; Kumar, T.A.; *World Intellectual Property Organization* **2003**. (WO 2004/087154 A1)
- ⁵¹ Patel, R. B.; Modi, I.A.; *IP Australia* **1993**. (AU 686656 B2)
- ⁵² Park, D. H.; Jung, E. S.; Lee, J. S.; *Korean Intellectual Property Office* **2007**. (KR 100846125 B1)
- ⁵³ Park, T. S.; Jeong, N. S.; *European Patent Office* **2012**. (EP 2810941 B1)
- ⁵⁴ Raman, A.; Lin, Z.; *European Patent Office* **1998**. (EP 1094813 B1)
- ⁵⁵ Raman, A.; Lin, Z.; *Chinese Patent Office* **1998**. (CN 1210029 C)
- ⁵⁶ Raman, A.; Lin, Z.; *Canadian Intellectual Property Office* **1998**. (CA 2735844 C)
- ⁵⁷ Schmitt, G. D.; *Dietary Supplement with Piperin* **2005**. (EP 1698344 B1)
- ⁵⁸ Singh, K. R.; Usha, Z.; Lal, B.K.; Gurbax, S.; Kumar, J. R.; Kumar, D. S.; Lal, K. J.; Chander, S. S.; Singh, P. G.; Naveen, K.; Kumar, T. A.; Kumar, T. M.; Uma, K.; Surjeet, S.; Kishan, Z. R.; Rajinder, S.; *European Patent Office* **1993**. (EP 0650728 B1)
- ⁵⁹ Sun, P. T.; Shin, J. N.; *United States Patent* **2012**. (US 2014/0371271 A1)
- ⁶⁰ Sun, P. T.; Shin, J.N.; *United States Patent* **2012**. (US 9321751 B2)
- ⁶¹ Xiaoming, L.; Zaifeng, S.; Zhenfan, S.; *Process for Preparing Piperine* **2000**. (CN 1294127 A)
- ⁶² Xiaohai, T.; *Chinese Patent Office* **2001**. (CN 1339298 A)
- ⁶³ *Korean Intellectual Property Office* **2009**. (KR 101078376 B1)
- ⁶⁴ *Korean Intellectual Property Office* **2011**. (KR 101281827 B1)
- ⁶⁵ Wu, X.; Yang, H.; Luo, R.; Bi, Y.; Liu, J.; *Chinese Patent Office* **2011**. (CN 102288712 B)
- ⁶⁶ Wu, L.; Shao, B.; Cui, C.; Tang, J.; *Chinese Patent Office* **2013**. (CN 103181913 A)