



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ANAMARIA MENDONÇA SANTOS

POTENCIAL ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DE COMPLEXOS DE INCLUSÃO
ENTRE CICLODEXTRINAS E FARNESOL: UMA INVESTIGAÇÃO
TECNOLÓGICA, CIENTÍFICA E EXPERIMENTAL

ARACAJU-SE
2024

SANTOS/ ANAMARIA MENDONÇA	POTENCIAL ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DE COMPLEXOS DE INCLUSÃO ENTRE CICLODEXTRINAS E FARNESOL: UMA INVESTIGAÇÃO TECNOLÓGICA, CIENTÍFICA E EXPERIMENTAL	2024

ANAMARIA MENDONÇA SANTOS

**POTENCIAL ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DE COMPLEXOS DE INCLUSÃO
ENTRE CICLODEXTRINAS E FARNESOL: UMA INVESTIGAÇÃO
TECNOLÓGICA, CIENTÍFICA E EXPERIMENTAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Mairim Russo Serafini

Coorientadora: Profa. Dra. Izabel Almeida Alves

ARACAJU-SE

2024

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DA SAÚDE – BISAU
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

S237p	Santos, Anamaria Mendonça Potencial atividade antibacteriana de complexos de inclusão entre ciclodextrinas e farnesol: uma investigação tecnológica, científica e experimental / Anamaria Mendonça Santos ; orientadora Mairim Russo Serafini ; coorientadora Izabel Almeida Alves. – Aracaju, 2024. 63 f. : il. Dissertação (mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, 2024. 1. Ciências da saúde. 2. Antibacterianos. 3. Ciclodextrinas. 4. Farnesol. 5. Pesquisa experimental. I. Serafini, Mairim Russo, orient. II. Alves, Izabel Almeida. III. Título. CDU 615.281.9
-------	--

ANAMARIA MENDONÇA SANTOS

**POTENCIAL ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DE COMPLEXOS DE INCLUSÃO
ENTRE CICLODEXTRINAS E FARNESOL: UMA INVESTIGAÇÃO
TECNOLÓGICA, CIENTÍFICA E EXPERIMENTAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovada em 08 de fevereiro de 2024

Orientadora: Dra. Mairim Russo Serafini
Universidade Federal de Sergipe

1º Examinador: Dra. Tatianny de Araújo Andrade
Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará

2º Examinador: Dr. Guilherme Rodolfo Souza de Araújo
Universidade Federal de Sergipe

DEDICATÓRIA

*Ao meu pai, sinônimo de amor e determinação.
À minha mãe, referência de garra, coragem e
profissionalismo.*

AGRADECIMENTOS

*“Nada a temer, senão o correr da luta
Nada a fazer, senão esquecer o medo
Abrir o peito à força, numa procura
Fugir às armadilhas da mata escura.”*
-Milton Nascimento, *Caçador de mim*

Os trechos dessa música retratam os meses que se passaram até aqui, regados de medo, luta, procura, inseguranças e muitas armadilhas. Mas esse ciclo não estaria sendo fechado sem garra, força, determinação, amor e apoio das pessoas que estão ao meu redor e que o destino colocou no meu caminho para trilhar essa trajetória comigo.

Assim, agradeço à Deus, primeiramente, por todas as oportunidades destinadas a mim, por não deixar faltar dedicação, mesmo nas horas em que tudo tendia ao erro, e pela possibilidade de acordar todos os dias para recomeçar e tentar novamente.

Aos meus pais, Ivanilde e Gerson, pelo amor, apoio e palavras de conforto. Muito obrigada por sonhar comigo, vibrar e torcer por mim, mesmo quando eu duvidava de mim mesma. Vocês são meus espelhos de força, coragem, determinação e profissionalismo. Amo vocês incondicionalmente!

À minha irmã, Mariana, por sempre me apoiar, ajudar, amar e por ser minha fã número #1. Você é meu porto seguro, minha maior e melhor confidente. Obrigada por não deixar minhas paranoias tomarem conta de mim e me mostrar que “é preciso força, pra sonhar e perceber que a estrada vai além do que se ver”. Te amo!

Aos meus sobrinhos, Pedro, Bernardo e Laura, por me mostrarem a pureza do amor e da felicidade, por cada sorriso, carinho e brincadeira, que muitas vezes foi minha fonte de fuga e alegria. Agradeço aos meus tios, Elzinha, Liene e Nico, pelo amor, carinho, apoio constante e por estarem presente em cada etapa desse processo.

Aos meus queridos amigos, Adelaine, Ana Maria, Carol, Danilo, Ernandes, Gabrielle, Mariana, Maurício, Isabela e Wanne (em ordem alfabética), por serem a melhor rede de apoio que eu poderia ter. Pelo amor, carinho e por cada palavra de afirmação, que muitas vezes me mostraram quem eu sou e do que sou capaz. Amo vocês e muito obrigada por cada tijolinho que foi colocado nesse lar que chamamos de amizade.

À Odeanny, minha amizade verdadeira da graduação e companheira de estrada. Obrigada por seguir comigo, acreditar em mim e vibrar a cada vitória.

À minha orientadora, Mairim Serafini, pela confiança, orientação, compreensão, ensinamentos e empatia. Obrigada por tanto!

Aos meus “amigos” do LEFT, Adão, Ana Maria e Cláudio, por tantas trocas, palavras de apoio, compreensão e ensinamentos. Seguimos juntos nesse barco, remando e lutando para ele não afundar. A pós-graduação fica mais leve ao lado de vocês. Muito obrigada! E a todas as ICs, pelo convívio e ajuda durante esses anos de mestrado.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde e do Departamento de Farmácia da Universidade Federal Sergipe. Em especial aos professores Dr. Adriano Antunes, Dr. Lucindo Quintans e Dr. Marcelo Duarte. E todas as parcerias e colaborações realizadas nesses anos, que confiaram e ajudaram no desenvolvimento de cada ideia, em especial aos professores Dra. Luiza Frank, Dra. Izabel Alves, Dra. Tatianny Andrade e Dr. Jemmyson Romário de Jesus.

A todos os outros que mesmo não mencionando aqui, contribuíram de alguma forma, direta ou indiretamente para a realização desse trabalho.

Ao CNPq, FAPITEC/SE e CAPES, órgãos de fomento financiadores dos nossos trabalhos em prol da ciência e inovação. Em especial a CAPES pela concessão da bolsa de estudos.

Por fim, agradeço a mim mesma por ter seguido em frente em meio as dificuldades e a realidade da pós-graduação e ciência brasileira. Apesar de tudo, desistir nunca foi uma opção! E que agora, novos caminhos sejam percorridos e novos obstáculos sejam enfrentados.

RESUMO

Potencial atividade antibacteriana de complexos de inclusão entre ciclodextrinas e farnesol: uma investigação tecnológica, científica e experimental. Anamaria Mendonça Santos, Aracaju-SE, 2024.

A resistência bacteriana é uma ameaça significativa para a saúde pública e a economia global. Desta forma, a busca por alternativas naturais e seguras tem levado ao interesse em compostos, como o farnesol, devido à sua atividade antibacteriana. No entanto, a hidrofobicidade e baixa retenção presente nestes compostos restringem sua aplicação médica. Portanto, o encapsulamento do farnesol em CDs emerge como uma estratégia promissora para aprimorar suas propriedades físico-químicas, aplicabilidade terapêutica e segurança. Assim, o objetivo deste estudo foi realizar uma prospecção de patentes e uma revisão sistemática sobre a complexação de CDs com agentes antibacterianos, além de desenvolver complexos de inclusão entre β -CD, HP- β -CD e farnesol. Nesta perspectiva, as revisões foram realizadas sem restrição de data de publicação, as quais obtiveram uma seleção final de 37 patentes e 27 artigos científicos. Ambas, propuseram a complexação de antibióticos que já são utilizados no mercado, produtos naturais e substâncias sintéticas. Além disso, os estudos mapearam aspectos e características em relação ao tipo de CDs utilizadas, técnicas de complexação, métodos de caracterização e principais espécies de microrganismos empregadas nos estudos experimentais. De acordo com o cenário obtido nas investigações tecnológicas e científicas, o estudo experimental foi baseado no preparo dos complexos de inclusão pelo método de liofilização e na sua caracterização físico-química, através de técnicas calorimétricas, FTIR, DRX, MEV, TT% e EC% e Determinação do pH_{pzc} . A toxicidade *in vivo* foi determinada pelo modelo alternativo de larvas de *Tenebrio molitor* obtendo-se a dose letal mediana e a dose tóxica das amostras. Ademais, avaliou-se a potencial interação do complexo com a albumina sérica através de testes de supressão de fluorescência e a atividade antibacteriana. A complexação de farnesol foi evidenciada com β -CD e HP- β -CD pelas técnicas de caracterização, EC% (73,53% e 74,12%, respectivamente) e pH_{pz} (7,4 e 7,7, respectivamente). Os complexos de inclusão demonstraram maior DL50 (125 e 300mg/kg, respectivamente) e dose tóxica (850 e 1000mg/kg, respectivamente) em comparação com o farnesol livre (DL50 de 25mg/kg e dose tóxica de 200mg/kg), além de induzirem alterações conformacionais na albumina. Em termos de atividade antibacteriana, o complexo de farnesol/HP- β -CD (8 μ g/mL) contra a cepa de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 apresentou a diminuição da concentração inibitória mínima comparado com o farnesol livre e o complexo de farnesol/ β -CD (16 μ g/mL). Desta forma, a complexação do farnesol nas CDs foi comprovada no decorrer dos testes de caracterização, demonstrando a compatibilidade dessas substâncias e o uso potencial dos complexos de inclusão na produção de novas alternativas terapêuticas na indústria farmacêutica. Assim, diante do desafio global colocado pelos agentes patogênicos resistentes, existe uma necessidade urgente de desenvolver novos agentes antibacterianos ou modificar os existentes, uma vez que estes esforços são essenciais para combater eficazmente a crescente ameaça da resistência antimicrobiana.

Descritores: Agentes Antibacterianos. Complexos de Inclusão. Farnesol. Investigação Científica. Prospecção Tecnológica. *Tenebrio molitor*.

ABSTRACT

Potential antibacterial activity of inclusion complexes between cyclodextrins and farnesol: a technological, scientific and experimental investigation. Anamaria Mendonça Santos, Aracaju-SE, 2024.

Bacterial resistance is a significant threat to public health and the global economy. Therefore, the search for natural and safe alternatives has led to interest in compounds, such as farnesol, due to its antibacterial activity. However, the hydrophobicity and low retention present in these compounds restrict their medical application. Therefore, the encapsulation of farnesol in CDs emerges as a promising strategy to improve its physicochemical properties, therapeutic applicability and safety. Thus, the objective of this study was to conduct a patent search and a systematic review on the complexation of CDs with antibacterial agents, in addition to developing inclusion complexes between β -CD, HP- β -CD and farnesol. From this perspective, the reviews were carried out without publication date restrictions, which resulted in a final selection of 37 patents and 27 scientific articles. Both proposed the complexation of antibiotics that are already used on the market, natural products and synthetic substances. Furthermore, the studies mapped aspects and characteristics in relation to the type of CDs used, complexation techniques, characterization methods and main species of microorganisms used in experimental studies. According to the scenario obtained in technological and scientific investigations, the experimental study was based on the preparation of inclusion complexes by the freeze-drying method and their physicochemical characterization, through calorimetric techniques, FTIR, XRD, SEM, TT% and EC % and Determination of pH_{pzc}. In vivo toxicity was determined by the alternative model of *Tenebrio molitor* larvae, obtaining the median lethal dose and the toxic dose of the samples. Furthermore, the potential interaction of the complex with serum albumin was evaluated through fluorescence suppression tests and antibacterial activity. The complexation of farnesol was evidenced with β -CD and HP- β -CD by the characterization techniques, EC% (73.53% and 74.12%, respectively) and pH_{pzc} (7.4 and 7.7, respectively). Inclusion complexes demonstrated higher LD₅₀ (125 and 300mg/kg, respectively) and toxic dose (850 and 1000mg/kg, respectively) compared to free farnesol (LD₅₀ of 25mg/kg and toxic dose of 200mg/kg), in addition to induce conformational changes in albumin. In terms of antibacterial activity, the farnesol/HP- β -CD complex (8 μ g/mL) against the *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 strain showed a decrease in the minimum inhibitory concentration compared to free farnesol and the farnesol/ β -CD complex. (16 μ g/mL). In this way, the complexation of farnesol in CDs was proven during the characterization tests, demonstrating the compatibility of these substances and the potential use of inclusion complexes in the production of new therapeutic alternatives in the pharmaceutical industry. Therefore, faced with the global challenge posed by resistant pathogens, there is an urgent need to develop new antibacterial agents or modify existing ones, as these efforts are essential to effectively combat the growing threat of antimicrobial resistance.

Descriptors: Antibacterial Agents. Farnesol. Inclusion Complexes. Scientific investigation. Technological Prospecting. *Tenebrio molitor*.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Principais mecanismos de resistência bacteriana a antibióticos.....	15
Figura 2. Esquema biossintético simplificado da biossíntese de terpenóides.....	19
Figura 3. Acesso enzimático simplificado a DMAPP e IPP e classificação dos terpenóides....	20
Figura 4. Estrutura molecular do Farnesol.....	22
Figura 5. Biossíntese de isoprenóides a partir da via do Farnesil-PP.....	22
Figura 6. Estrutura química das α , γ e β -CDs, respectivamente.....	24
Figura 7. Estrutura de cone truncado das CDs.....	25
Figura 8. Representação do complexo de inclusão de compostos em CD.....	26
Figura 9. Métodos de toxicidade <i>in vitro</i> baseados em células humanas.....	29
Figura 10. Modelos alternativos de avaliação de toxicidade <i>in vivo</i>	31
Figura 11. Etapas da elaboração de estratégias de busca da prospecção de patentes.....	34
Figura 12. Etapas da elaboração de estratégias de busca da revisão sistemática.....	36
Figura 13. Delineamento do estudo de acordo com as etapas desenvolvidas.....	38

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

α -CD	Alfa-Ciclodextrina
β -CD	Beta-Ciclodextrina
γ -CD	Gamma-Ciclodextrina
AMPs	Peptídeos Antimicrobianos
CDs	Ciclodextrinas
CI	Complexos de Inclusão
COVID-19	Coronavírus
DL50	Dose Letal Mediana
DMAPP	Dimetilalil Difosfato
DSC	Calorimetria Diferencial de Varredura
DRX	Difratometria de Raios-X
EAs	Eventos Adversos
EC%	Eficiência de Complexação
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPO	<i>European Patent Office</i>
EUA	Estados Unidos da América
FAERS	Sistema de Notificação de Eventos Adversos da FDA
FAR	Farnesol
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FTIR	Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier
GLASS	Relatório Global de Resistência Antimicrobiana e Sistema de Vigilância de Uso Antimicrobiano
GRAS	<i>Generally Recognized as Safe</i>
HET-CAM	Ensaio da Membrana Córion-Alantoide
HP- β -CD	2-Hidroxipropil-Beta-Ciclodextrina
ICH	<i>International Council for Harmonization</i>
INPI	Instituto Nacional de Propriedade Industrial
IPP	Isopentenil Difosfato
MBC	Concentração Bactericida Mínima
MEP	Via Metabólica do 2-C-Metil-Eritritol-4-Fosfato
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
MIC	Concentração Inibitória Mínima
MVA	Via Metabólica do Ácido Mevalônico

NAMs	Novas Metodologias de Abordagem
OCDE	Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico
OEG	Óleo Essencial de Gengibre
OMS	Organização Mundial da Saúde
pH _{pzc}	Determinação do Ponto de Carga Zero
PI	Propriedade Intelectual
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
TGA	Termogravimetria
USPTO	<i>United States Patent and Trademark Office</i>
WIPO	<i>World Intellectual Property Organization</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 REVISÃO DA LITERATURA	13
2.1 Resistência bacteriana	13
2.2 Novos agentes antibacterianos	16
2.3 Atividade antibacteriana dos produtos naturais	19
2.3.1 Terpenóides	19
2.3.1.1 Farnesol	21
2.4 Ciclodextrinas e complexos de inclusão	24
2.5 Modelos alternativos de avaliação de toxicidade <i>in vivo</i>	27
2.6 Prospecção tecnológica de patentes e revisão sistemática	32
3 OBJETIVOS	37
3.1 Geral.....	37
3.2 Específicos.....	37
4 DELINEAMENTO DO ESTUDO	38
CAPÍTULO I	39
Antibacterial drugs and cyclodextrin inclusion complexes: a review patent	40
CAPÍTULO II.....	41
Cyclodextrins inclusion complexes improving antibacterial drug profiles: an update systematic review	42
CAPÍTULO III	43
Beyond resistance: Farnesol and antibacterial activity in inclusion complexes with cyclodextrins	44
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	45
6 HISTÓRICO DA MESTRANDA.....	48
REFERÊNCIAS	50
ANEXOS	61

1 INTRODUÇÃO

A resistência bacteriana aos antibióticos presentes no mercado pode ser considerada um dos maiores obstáculos para a saúde pública, apresentando consequências clínicas, tanto para os hospitais como para a sociedade (Silva e Aquino, 2018). A ameaça de infecções intratáveis a partir destes microrganismos vem crescendo e se destacando nos dados epidemiológicos. De acordo com o Relatório Global de Resistência Antimicrobiana e Sistema de Vigilância de Uso Antimicrobiano (GLASS), altos níveis de resistência (acima de 50%) foram relatados e descritos em bactérias que são causa frequente de sepse em hospitais, como *Klebsiella pneumoniae* ou *Acinetobacter spp.*, entre os 27 países que o GLASS alcança a participação (OPAS, 2022).

Desta forma, as infecções bacterianas comuns estão se tornando cada vez mais resistentes aos tratamentos, o que limita as opções de terapias, e o desenvolvimento de novas alternativas que apresentam atividade antibacteriana, não consegue acompanhar a evolução da resistência (Silva *et al.*, 2019). Em consequência, é recorrente a necessidade do incentivo ao desenvolvimento de novos antibióticos adaptados a necessidade mundial (OMS, 2020). Nesta perspectiva, os produtos naturais, que são ricos em compostos bioativos, desempenham um papel crucial na busca por novos medicamentos (Martelli e Giacomini, 2018). Cerca de 60% dos medicamentos de pequenas moléculas comercializados entre 1981 e 2019 têm origem em produtos naturais ou em moléculas sintéticas baseadas em estruturas de produtos naturais (Newman e Cragg, 2020).

Entre os metabólitos secundários, os sesquiterpenos, pertencente ao grupo dos terpenóides, são particularmente abundantes na natureza e exibem diversas atividades biológicas, apresentando perspectivas promissoras para o desenvolvimento de novos fármacos (Li *et al.*, 2022). Neste âmbito, o farnesol, um álcool sesquiterpênico, constituinte de óleos essenciais derivados de plantas como rosa, bálsamo e citronela (Costa, Silva e Amaral, 2021), revela ter notável potencial farmacológico. Estudos realizados com o farnesol evidenciam seus efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios, quimiopreventivos, ansiolíticos, depressores, analgésicos e neuroprotetores (Qamar e Sultana, 2008; Silva *et al.*, 2017; Yazlovitskaya e Melnykovych, 1995). Ademais, o farnesol demonstrou ter um efeito hipotensor, promovendo a vasodilatação e reduzindo a contratilidade do miocárdio (Silva *et al.*, 2021).

Além disso, o farnesol tem sido explorado como um potencial agente antibacteriano, uma vez que este consegue interagir com as membranas celulares bacterianas, resultando em desequilíbrio iônico, vazamento de íons e, consequentemente, morte celular (Sachivkina, Podoprigora e Bokov, 2021; Wu *et al.*, 2021; Yar *et al.*, 2020a). Apesar do seu potencial

terapêutico, o farnesol é altamente hidrofóbico e volátil e apresenta baixa meia vida, principalmente quando administrado oralmente, o que restringe sua aplicação médica (Carneiro *et al.*, 2019).

Para superar essas limitações, o encapsulamento em sistemas de liberação de fármacos tem sido utilizado, principalmente em ciclodextrinas (CDs). As CDs são oligossacarídeos cíclicos formados com 6-8 unidades de glicosepiranose (α , β , e γ -CDs, respectivamente) (Zhang *et al.*, 2019). A cavidade da CD possui um número limitado de grupos hidroxila dispostos internamente, conferindo um caráter hidrofóbico a esta estrutura, enquanto sua parte externa é hidrofílica (Davis e Brewster, 2004; Tian, Hua e Liu, 2020). Essa característica torna as CDs veiculadoras eficientes de moléculas hidrofóbicas em meio aquoso, como compostos inorgânicos, fármacos e terpenóides (Brito *et al.*, 2015; Quintans *et al.*, 2017).

Logo, a formação de complexos de inclusão com CDs tem sido amplamente empregada para melhorar a biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis, sua solubilidade, dissolução e permeabilidade. Essa abordagem tem se mostrado eficaz na otimização das propriedades farmacêuticas de diversos compostos (Campos *et al.*, 2019; Carvalho *et al.*, 2017; Oliveira *et al.*, 2016). Apesar das α -CD, β -CD e γ -CD e seus complexos de inclusão serem hidrofílicos, sua solubilidade em soluções aquosas é relativamente limitada, especialmente no caso da β -CD. Por esse motivo, derivados solúveis de β -CD, como a 2-hidroxipropil- β -CD (HP- β -CD), são preferidos para uso em soluções farmacêuticas aquosas (Saokham *et al.*, 2018).

No processo de desenvolvimento de novos fármacos, a segurança é um desafio fundamental. Para isso, diversos modelos de toxicidade pré-clínica estão sendo desenvolvidos e utilizados para prever o comportamento tóxico de novos compostos em seres humanos, permitindo a exclusão precoce de substâncias inseguras (Basile, Yahi e Tatonetti, 2019). Recentemente, os insetos têm sido reconhecidos como um modelo *in vivo* promissor para avaliar a toxicidade, uma vez que representam uma alternativa valiosa aos roedores, através da redução da dependência de modelos animais tradicionais (Atkins *et al.*, 2020).

Em vista disso, os insetos apresentam várias vantagens, como sua abundância, custo-benefício e facilidade de manipulação. Entre os insetos, o modelo *Tenebrio molitor* tem se mostrado confiável para estudar os efeitos de fármacos e obter informações preliminares sobre os valores de dose letal mediana (DL50) (Brai *et al.*, 2023). Desta forma, o uso das larvas de *T. molitor* tem se tornado um modelo atrativo para estudos toxicológicos iniciais e podem contribuir para a avaliação inicial de compostos em desenvolvimento (Brai *et al.*, 2022).

Diante disso e da constante demanda de desenvolvimento de novas metodologias e alternativas terapêuticas, a prospecção tecnológica desempenha um papel vital nas estratégias

de crescimento, diferenciação e resolução de desafios. No contexto da evolução das doenças e do tempo, a proteção dessas inovações é assegurada por meio de patentes, abordando a criação de novos elementos, desenvolvimento de processos ou aprimoramento de técnicas e produtos existentes (Kimura, Silva e Costa, 2019). Além disso, a ciência vai além do estágio de desenvolvimento para atender à demanda final, abrangendo critérios estabelecidos pela revisão sistemática (Santos *et al.*, 2021). Esta metodologia rigorosa identifica estudos relevantes sobre um tema específico, utilizando métodos explícitos e sistematizados de busca, avaliação de qualidade, validade e aplicabilidade para implementação de mudanças (Galvão e Pereira, 2014).

Neste contexto, nosso grupo de pesquisa vem produzindo diversos trabalhos com o objetivo de melhorar as propriedades físico-químicas de produtos naturais e metabólitos secundários com atividade antibacteriana promissora. Por exemplo, a avaliação da atividade antibacteriana de complexos de inclusão com α -bisabolol (Oliveira *et al.*, 2017) e com óleo essencial da espécie *Hyptis martiusii* Benth (Andrade *et al.*, 2017). Além disso, outros trabalhos que englobam o uso de complexos de inclusão propõem o efeito terapêutico dessas moléculas em estudos pré-clínicos, tais como atividade anti-inflamatória, anti-hiperalgésico (Campos *et al.*, 2019; Carvalho *et al.*, 2017; Lima *et al.*, 2019) e anticancerígena (Trindade *et al.*, 2019).

Assim, diante do potencial terapêutico do farnesol, dos efeitos nocivos causados por infecções bacterianas, aliado a reduzida solubilidade aquosa e características físico-químicas limitantes à administração, como também a determinação da segurança e baixa toxicidade no desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas, a hipótese deste trabalho é que a formação de complexos de inclusão contorna as limitações físico-químicas apresentadas pelo farnesol, e consequentemente refletem nas suas atividades biológicas, como a atividade antibacteriana.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Resistência bacteriana

A descoberta dos antibióticos foi considerada um dos marcos mais significativos na melhoria da saúde humana, por meio da prevenção de infecções bacterianas graves que representam risco de vida (Singer, Kirchhelle e Roberts, 2020). Atualmente, a resistência bacteriana a esses medicamentos é uma realidade global em 22 países, afetando aproximadamente 500 mil pessoas em todo o mundo. Infelizmente, as estimativas apontam que, até 2050, as mortes relacionadas a infecções por bactérias resistentes superarão as causadas pelo câncer, com um número alarmante de 10 milhões de mortes projetadas até essa data (Magiorakos *et al.*, 2012; Vallet-Regí, González e Izquierdo-Barba, 2019).

Para além dos fatores de saúde pública, estima-se globalmente que a resistência bacteriana cause uma perda de capital entre US\$ 300 bilhões e US\$ 1 trilhão até 2050 (Burki, 2018). Os países membros da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE) enfrentarão uma perda acumulada na produção econômica de cerca de US\$ 20 a US\$ 35 trilhões até 2050 (Pulingam *et al.*, 2022). Além disso, de acordo com uma pesquisa do Banco Mundial, a resistência bacteriana aumentará os níveis de pobreza e terá um impacto maior nos países mais pobres (The World Bank, 2023).

Assim, em 2017, a Organização Mundial da Saúde (OMS) divulgou sua primeira lista de "patógenos prioritários" resistentes a antibióticos, que consiste em 12 famílias de bactérias representando a maior ameaça à saúde humana (**Quadro 1**). Essa lista foi elaborada com o objetivo de orientar e promover a pesquisa e o desenvolvimento de novos antibióticos, como parte dos esforços da OMS para combater a crescente resistência global aos medicamentos antimicrobianos. Em particular, a lista destaca a ameaça representada por bactérias Gram-negativas que desenvolveram resistência a múltiplos antibióticos. Essas bactérias possuem a capacidade inata de encontrar novas formas de resistir ao tratamento e podem transmitir material genético que possibilita que outras bactérias também se tornem resistentes aos medicamentos (OPAS, 2017).

Quadro 1. Lista de agentes patogênicos prioritários da OMS para a pesquisa e desenvolvimento de novos antibióticos.

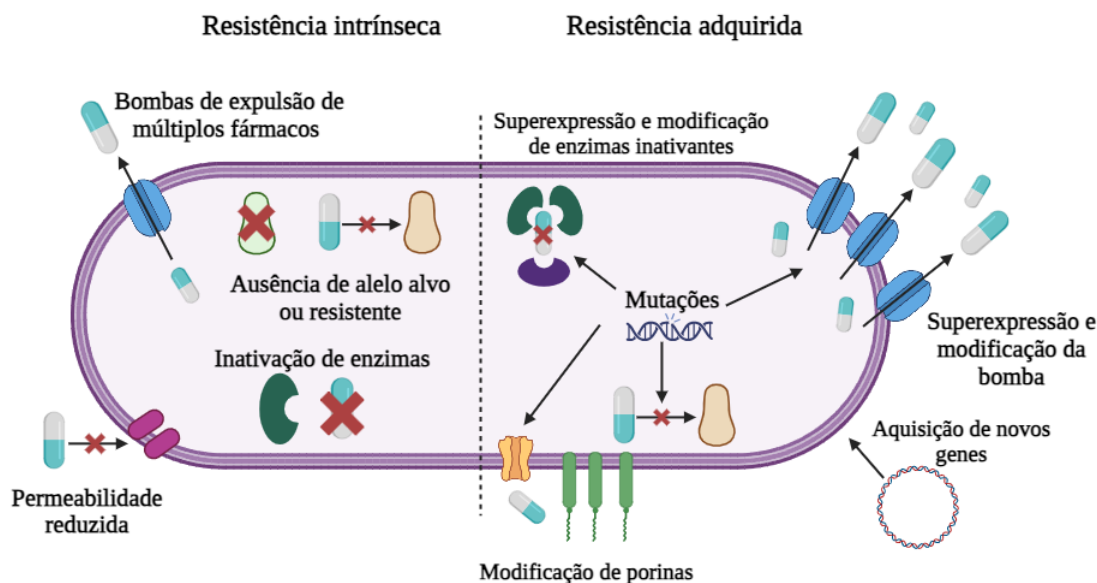
Bactéria	Nível de Risco	Antibiótico de resistência
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Crítico	Resistente a carbapenem
<i>Enterobacteriaceae</i>	Crítico	Resistente a carbapenem, produtoras de ESBL
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Crítico	Resistente a carbapenem
<i>Enterococcus faecium</i>	Alto	Resistente à vancomicina
<i>Campylobacter spp.</i>	Alto	Resistente as fluoroquinolonas
<i>Staphylococcus aureus</i>	Alto	Resistente à meticilina, com sensibilidade intermediária e resistência à vancomicina
<i>Helicobacter pylori</i>	Alto	Resistente à claritromicina
<i>Salmonellae</i>	Alto	Resistente as fluoroquinolonas
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Alto	Resistente a cefalosporina, resistente as fluoroquinolonas
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Médio	Sem sensibilidade à penicilina
<i>Haemophilus influenzae</i>	Médio	Resistente à ampicilina
<i>Shigella spp.</i>	Médio	Resistente as fluoroquinolonas

Fonte: Organização Pan-Americana de Saúde (2017).

A resistência à antibióticos costuma surgir devido ao uso prolongado desses medicamentos, o que favorece o crescimento de bactérias resistentes e inibe o crescimento de bactérias suscetíveis. Frequentemente, a pressão contínua exercida pelos antibióticos leva ao desenvolvimento de resistência não apenas ao fármaco utilizado, mas também a outros da mesma classe (Garneau-Tsodikova e Labby, 2016). Além disso, a resistência também é consequência de fatores, como a taxa de fornecimento de mutação, nível de resistência conferido pelo mecanismo inicial, aptidão das bactérias mutantes resistentes a antibióticos em função da concentração do fármaco, e por fim, as forças de pressões seletivas (condições ambientais que favorecem o desenvolvimento de determinados fatores genéticos) (Hughes e Andersson, 2017).

Desta forma, a resistência aos antibióticos pode acontecer por meio de três vias comuns, as quais incluem alteração do local-alvo do antibiótico, modificação ou destruição da molécula do antibiótico e inibição da ligação do antibiótico ao local-alvo através do método de eliminação (Pulingam *et al.*, 2022). Além disso, os mecanismos de resistência bacteriana podem ser classificados em duas categorias: resistência intrínseca e resistência adquirida (**Figura 1**) (Farhadi *et al.*, 2019).

Figura 1. Principais mecanismos de resistência bacteriana a antibióticos.



Fonte: Farhadi *et al.* (2019). Elaborado pela autora com auxílio do software Biorender®.

A resistência intrínseca está presente naturalmente em certas espécies bacterianas e é determinada por suas características biológicas. Já a resistência adquirida ocorre quando as bactérias adquirem genes de resistência por meio de transferência horizontal de material genético, como plasmídeos, ou por mutações cromossômicas (Oliveira *et al.*, 2021). Sendo assim, a resistência adquirida pode resultar da aquisição de genes de resistência de outras bactérias patogênicas ou de mutações genéticas nas próprias bactérias.

Consequentemente, a combinação desses dois mecanismos que confere maior resistência aos antibióticos (Frieri, Kumar e Boutin, 2017). Além disso, os genes reguladores desempenham um papel importante na resistência bacteriana. A expressão de bombas de efluxo, que são sistemas de transporte que eliminam os antibióticos das células bacterianas, e a formação de biofilmes bacterianos são controladas por esses genes reguladores e podem contribuir significativamente para a resistência aos antibióticos (Frieri, Kumar e Boutin, 2017; Pulingam *et al.*, 2022; Singer, Kirchhelle e Roberts, 2020).

Outro aspecto influenciador no aumento da resistência bacteriana foi a pandemia do coronavírus em 2019 (COVID-19), a qual foi considerada como uma ameaça silenciosa à saúde, pois os antibióticos foram cada vez mais prescritos para tratar infecções secundárias no setor clínico (Pulingam *et al.*, 2022). O impacto da COVID-19 atrelado a problemática do combate a resistência aos antibióticos causou preocupação à OMS, a qual determinou que a pandemia pudesse desfazer seriamente todos os esforços que foram realizados para reduzir a resistência a antibióticos globalmente ao longo dos anos (Getahun *et al.*, 2020).

Devido à falta de tratamentos eficazes e seguros, durante a pandemia um número crescente de pacientes necessitou de terapia antibacteriana empírica inicial (Santos *et al.*, 2022). Além disso, menos atenção foi atribuída às infecções secundárias ou suprabacterianas, as quais poderiam influenciar no maior desenvolvimento de resistência em pacientes com COVID-19 (Cantón, Gijón e Ruiz-Garbajosa, 2020). Ademais, fatores como o aumento das internações hospitalares, profissionais sobrecarregados e os obstáculos na implementação de processos de controle de infecções durante a pandemia de COVID-19 sobrecarregaram o sistema de saúde e impediram o rastreamento de infecções bacterianas resistentes a antibióticos adquiridas no hospital (Afshinneko *et al.*, 2021).

Portanto, esses fatores evidenciam a urgência em lidar com a resistência bacteriana e implementar medidas efetivas para combater o desenvolvimento e disseminação desta problemática. Esforços colaborativos entre governos, profissionais de saúde e a comunidade em geral são necessários para enfrentar esse desafio e preservar a eficácia dos agentes antibacterianos no tratamento de doenças infecciosas (Magiorakos *et al.*, 2012; Martelli e Giacomini, 2018; OPAS, 2022).

2.2 Novos agentes antibacterianos

Desde a descoberta da penicilina, vários antibióticos altamente eficazes foram descobertos e desenvolvidos para uso clínico no tratamento de infecções bacterianas (Singh, Young e Silver, 2017). Além disso, até o final da década de 1980, a pesquisa farmacêutica e, posteriormente, a indústria conseguiram fornecer de forma estável novos agentes antibacterianos ao mercado (Bush, 2012). Essas drogas frequentemente apresentavam um mecanismo de ação inovador, permitindo contornar a resistência aos medicamentos anteriores (Silver, 2011). No entanto, a partir da década de 90, houve uma diminuição significativa na introdução de novas classes de medicamentos, com poucos exemplos, como as oxazolidinonas e os lipopeptídeos, que foram lançados para tratamento sistêmico de infecções causadas por bactérias Gram-positivas ou Gram-negativas multirresistentes (Jampilek, 2018; Wohlleben *et al.*, 2016).

Desta forma, o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas parece ter atingido um impasse. Mesmo diante da urgente necessidade de encontrar novos produtos antibacterianos, muitas empresas farmacêuticas abandonaram os programas de pesquisa de antibióticos, redirecionando seus recursos de pesquisa e desenvolvimento para outras áreas terapêuticas. Além dos esforços realizados pelo setor privado, grupos de pesquisa hospitalares ou acadêmicos desempenham um papel importante na descoberta de novos antibióticos (Roca *et al.*, 2015; Vila, Moreno-Morales e Ballesté-Delpierre, 2020).

Atualmente, existe uma necessidade para o desenvolvimento de novos antibióticos ou a modificação dos existentes, a fim de combater os patógenos resistentes em todo o mundo (Breijyeh, Jubeh e Karaman, 2020). Portanto, outras abordagens devem ser levadas em consideração na prática clínica. Dentre estas, encontra-se o uso de associação de medicamentos, a qual atua através da atividade sinérgica entre dois ou mais antibióticos, já que o efeito combinado dos agentes é maior que o número de suas atividades independentes quando medidas separadamente (Santos *et al.*, 2022).

Os adjuvantes antibióticos, conhecidos como "quebradores de resistência" ou "potencializadores de antibióticos", são compostos que possuem pouca ou nenhuma atividade antibiótica por si só. No entanto, quando administrados em combinação com antibióticos, atuam aumentando a atividade do medicamento ou bloqueando a sua resistência bacteriana. Os adjuvantes antibióticos têm revitalizado o uso de certos medicamentos contra patógenos resistentes, reduzindo assim a necessidade de descobrir novos antibióticos com alvos totalmente novos (Breijyeh, Jubeh e Karaman, 2020; Gill, Franco e Hancock, 2015).

Outra alternativa de agentes antibacteriano são os peptídeos antimicrobianos (AMPs) que desempenham um papel essencial na resposta imune inata tanto em seres humanos quanto em outros organismos superiores. Os AMPs possuem propriedades antimicrobianas, antiaderentes e anti-biofilme, o que os torna agentes eficazes no tratamento de infecções crônicas. Esses peptídeos são considerados candidatos promissores para uma nova classe de antibióticos devido a características favoráveis, como amplo espectro de atividade, baixa incidência de resistência bacteriana, baixa toxicidade para células eucarióticas, mecanismo de ação específico e rápida cinética de eliminação (Bareño *et al.*, 2022; Huan *et al.*, 2020; Jubeh, Breijyeh e Karaman, 2020).

As vacinas profiláticas também têm sido ferramentas valiosas e eficazes no combate à resistência antibacteriana, pois agem no sistema imunológico, reconhecem e respondem aos patógenos e proporcionam uma defesa imunológica rápida e eficaz. As vacinas podem prevenir a infecção ou reduzir a gravidade da doença, e a profilaxia por meio da vacinação resulta em menor uso de antibióticos (Jansen e Anderson, 2018). Por exemplo, as vacinas contra *Haemophilus influenzae* tipo B e pneumococos demonstraram ser eficazes na redução do uso de antibióticos, contribuindo para a diminuição da resistência (Peltola *et al.*, 1990). Ao contrário dos antibióticos, a resistência às vacinas é um evento raro, pois elas limitam a capacidade do patógeno de se estabelecer no hospedeiro e geralmente induzem uma resposta imunológica a múltiplos alvos. Além disso, essas vacinas continuam a fornecer proteção por longos períodos (Buchy *et al.*, 2020; Santos *et al.*, 2022).

Ademais, os produtos naturais têm sido poderosos agentes terapêuticos contra bactérias patogênicas e ainda são os pilares para a descoberta de novos antibióticos (Dai *et al.*, 2020). Os produtos naturais permanecem como a principal fonte de novos medicamentos, uma vez que são estruturalmente diversos e possuem atividades farmacológicas ou biológicas únicas devido à seleção natural e processos evolutivos. Isso os torna interessantes como uma fonte para a identificação de novas alternativas terapêuticas (Mohan *et al.*, 2023). Portanto, nos últimos dez anos, houve uma intensa pesquisa em várias classes de produtos naturais, especialmente contra bactérias Gram-negativas e Gram-positivas multirresistentes (Farhadi *et al.*, 2019).

Neste contexto, Nascimento e colaboradores (2008) propuseram o uso do óleo essencial de *Hyptis pectinata* contra cepas de *Streptococcus mutans*. O óleo essencial de *H. pectinata* apresentou efeito inibitório considerável contra todos os isolados clínicos obtidos da saliva dos pacientes ou as cepas ATCC testadas, com concentrações inibitórias e bactericidas mínimas (MIC e MBC, respectivamente) de 200 µg/mL. Portanto, os resultados obtidos tendem a reforçar o uso dessa planta como agente anti-infeccioso na medicina popular (Nascimento *et al.*, 2008).

Coutinho e colaboradores (2008) também utilizou o extrato etanólico de uma espécie do gênero *Hyptis*, neste caso a *Hyptis martiusii* Benth, o qual foi testado contra cepas de *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*. O crescimento de todas as cepas bacterianas testadas foi inibido pelo extrato, uma vez que o diâmetro dos halos de inibição variou de 13 a 20 mm. Os valores de MIC e MBC variaram de 128 a ≥ 1024 mg/mL e 256 a ≥ 1024 mg/mL, respectivamente. Comparado com metilicina e gentamicina, o extrato foi mais eficaz, sendo um agente antibacteriano promissor (Coutinho *et al.*, 2008).

Desta forma, uma proporção significativa dos medicamentos utilizados no tratamento de doenças humanas é derivada de plantas. Estima-se que 60% dos compostos anticancerígenos e 75% dos fármacos utilizados contra doenças infecciosas tenham origem natural (Nourbakhsh *et al.*, 2022). Além disso, relatórios indicam que cerca de 80% das pessoas que vivem em países em desenvolvimento preferem a medicina tradicional como cuidado primário de saúde. Anualmente, muitos pesquisadores exploram extensivamente recursos fitoterápicos e seus metabólitos secundários para o tratamento de uma variedade de distúrbios humanos (Chaachouay, Douira e Zidane, 2022).

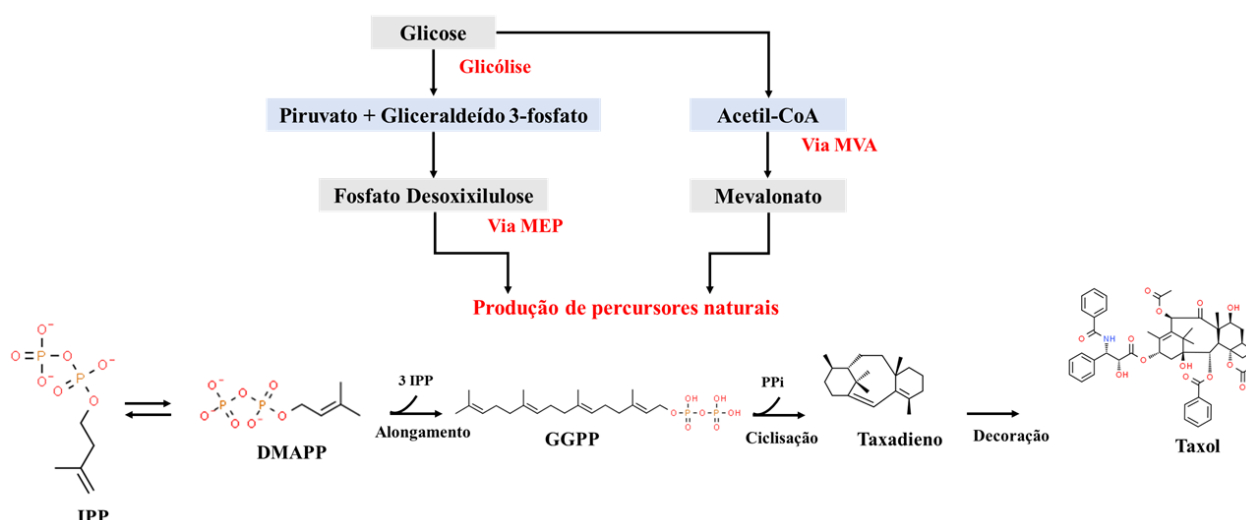
2.3 Atividade antibacteriana dos produtos naturais

2.3.1 Terpenóides

Os terpenóides (terpenos) representam a maior e mais diversa classe de produtos químicos entre os metabólitos secundários produzidos pelas plantas. As plantas empregam os terpenóides para uma variedade de funções básicas no crescimento e desenvolvimento. Assim como, em interações químicas mais especializadas e proteção no ambiente abiótico e biótico. Tradicionalmente, esses metabólitos secundários têm sido usados por seres humanos nas indústrias alimentícia, farmacêutica e química e, mais recentemente, têm sido explorados no desenvolvimento de produtos de biocombustíveis (Bergman, Davis e Phillips, 2019; Tholl, 2015).

Portanto, os terpenóides são formados pela combinação de unidades isoprenóides (C_5) derivadas das vias metabólicas do ácido mevalônico (MVA) ou da via do 2-C-metil-eritritol-4-fosfato (MEP), originando os precursores universais dos terpenóides: dimetilalil difosfato (DMAPP) e isopentenil difosfato (IPP). Ambas as vias envolvem uma cascata de 18 enzimas, que uma vez sintetizados, DMAPP e IPP são condensados juntos para gerar, em um processo de extensão, difosfatos lineares de diferentes comprimentos caracterizados por um número de carbono múltiplo de cinco (**Figura 2**). Esses difosfatos lineares são primeiro ciclizados por numerosas terpenos sintases ou ciclases, gerando hidrocarbonetos cíclicos, mas também álcoois ou éteres (Couillaud *et al.*, 2021; Huang *et al.*, 2012; Tholl, 2015; Yao e Liu, 2022).

Figura 2. Esquema biossintético simplificado da biossíntese de terpenóides.

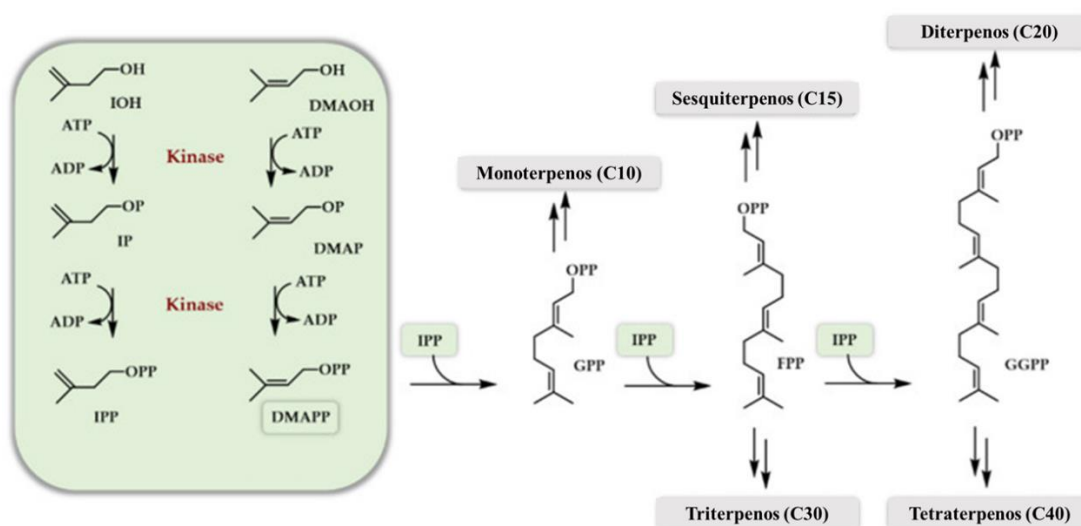


Fonte: Adaptado de Couillaud *et al.* (2021) com permissão.

Logo, os terpenóides são classificados de acordo com o número de unidades isoprenicas presentes, incluindo hemiterpenos (C_5), monoterpenos (C_{10}), sesquiterpenos (C_{15}), diterpenos (C_{20}), triterpenos (C_{30}), carotenoides (C_{40}) e politerpenos ($C > 40$) (**Figura 3**) (Boncan *et al.*,

2020). Os sesquiterpenos pertencem a esse grande grupo de metabólitos secundários e exibem uma extraordinária quimiodiversidade. Estes podem ser classificados de forma esquemática em sistemas acíclicos, monocíclicos, bicíclicos e tricíclicos à luz dos anéis de carbono, ou atribuídos a álcoois sesquiterpênicos, aldeídos e lactonas de acordo com seu grau de oxidação (Feng *et al.*, 2022). Hoje, milhares de sesquiterpenos foram descobertos com mais de 100 tipos de esqueletos. Em relação aos seus esqueletos de carbono, os sesquiterpenos com atividade antibacteriana incluem principalmente bisabolane, guaiane, cuparane e outros tipos (Li *et al.*, 2022).

Figura 3. Acesso enzimático simplificado a DMAPP e IPP e classificação dos terpenóides.



Fonte: Adaptado de Couillaud *et al.* (2021) com permissão.

O mecanismo pelo qual os sesquiterpenos podem inibir as bactérias envolve diferentes mecanismos de ação. Dentre estes, os sesquiterpenos podem desestabilizar as membranas das células microbianas, uma vez que a parede celular bacteriana é altamente lipofílica. Portanto, a lipofilicidade dos sesquiterpenos perturba a membrana citoplasmática ou compostos nela, como algumas classes de proteínas, aumentando a permeabilidade iônica e causando extravasamento citoplasmático e, conseqüentemente, lise celular, além de interferir na atividade da corrente respiratória e na produção de energia. Terpenos isolados de óleos essenciais, como timo e carvacrol, podem atuar como permeabilizadores da membrana celular, aumentando a entrada de antibióticos (Bhat *et al.*, 2016).

Desta forma, o α -bisabolol, um álcool sesquiterpeno monocíclico, é possivelmente o responsável pela ação antibacteriana e sinérgica quando associado a antibióticos. Terpenos como o β -cariofileno danificam a membrana celular e produzem poros não seletivos, causando

o vazamento de substâncias nas células e, finalmente, causando a morte celular (Moo *et al.*, 2020).

Nesta perspectiva, Wang e colaboradores (2020) propôs a atividade antibacteriana do óleo essencial de gengibre (OEG) contra cepas de *S. aureus* e *E. coli*. O OEG apresentou em sua composição terpenos, como α -pineno, borneol e zingiberona. Os resultados do diâmetro da zona de inibição do OEG contra *S. aureus* foi de 17,1 mm, com MIC de 1,0 mg/mL e MBC de 2,0 mg/mL. Para *E. coli*, o diâmetro da zona de inibição foi de 12,3 mm com valores de MIC e MBC de 2,0 mg/mL e 4,0 mg/mL, respectivamente. Portanto, o OEG poderia inibir a expressão de alguns genes ligados ao metabolismo energético bacteriano, ciclo do ácido tricarboxílico, proteínas relacionadas à membrana celular e metabolismo do DNA. As descobertas do estudo especulam sobre os efeitos bactericidas do OEG principalmente por meio da ruptura da membrana celular bacteriana, indicando sua adequação na preservação de alimentos (Wang *et al.*, 2020).

Moura e colaboradores (2021) avaliaram o efeito antibacteriano do nerolidol, um álcool sesquiterpênico. O composto inibiu o crescimento de *S. aureus* (MIC = 1 mg/mL), *S. mutans* (MIC = 4 mg/mL), *P. aeruginosa* (MIC = 0,5 mg/mL) e *K. pneumoniae* (MIC = 0,5 mg/mL). Para isolados clínicos, o nerolidol mostrou potencial inibitório contra *P. aeruginosa* multirresistente, *K. pneumoniae* carbapenemase (MIC = 0,5 mg/mL), *S. aureus* sensível à meticilina (MIC = 2 mg/mL) e *S. aureus* resistente à meticilina (MIC = 2 mg/mL). Portanto, o nerolidol mostrou atividade antibacteriana semelhante contra cepas ATCC e isolados clínicos hospitalares com perfil de resistência, sugerindo que, embora essas cepas sejam resistentes a antibióticos, elas ainda são sensíveis ao nerolidol (Moura *et al.*, 2021).

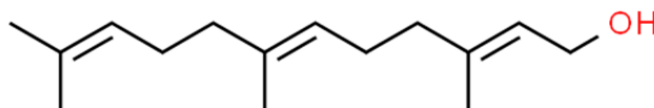
No futuro desenvolvimento de agentes antibacterianos, há grandes oportunidades para a aplicação de produtos naturais com atividade inibitória promissora contra esses microrganismos (Li *et al.*, 2022). Assim, o farnesol consiste em uma alternativa à atividade antibacteriana, uma vez que ele rompe a membrana celular e destrói biofilmes de bactérias Gram-positivas reduzindo a biomassa (Biva *et al.*, 2019).

2.3.1.1 Farnesol

Dentre os sesquiterpenos, o farnesol (FAR, 2,6,10-trimetil-2,6,10-dodecatrien-12-ol, $C_{15}H_{26}O$) (**Figura 4**) é um álcool sesquiterpênico de peso molecular de 222,37 g/mol (Jung *et al.*, 2018). O FAR possui quatro isômeros encontrados na natureza e disponíveis comercialmente puros ou combinados: trans, trans-farnesol, cis, cis-farnesol, trans, 6-cis-farnesol e 2-cis, 6-trans-farnesol (Costa, Silva e Amaral, 2021). Além disso, a produção dessa

molécula em diferentes espécies pode ser afetada por diversos fatores, como regulação genética, fatores ambientais, variações endógenas e presença de moléculas sintéticas (Gupta *et al.*, 2018).

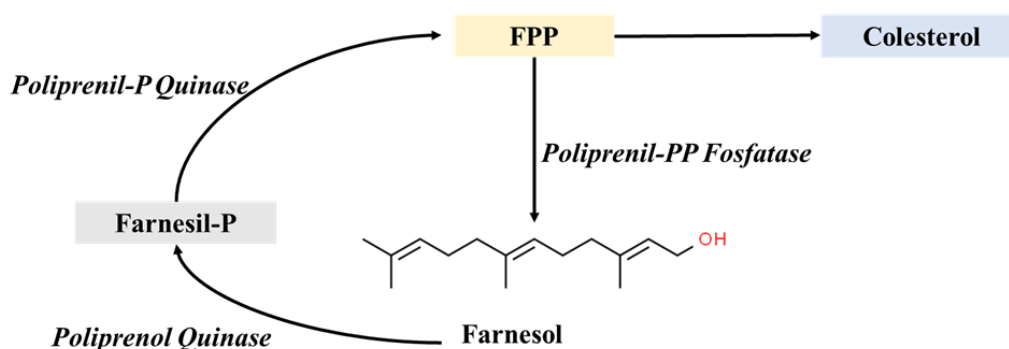
Figura 4. Estrutura molecular do Farnesol



Fonte: Autoria própria. Elaborado com uso do *software ChemDraw Ultra 12.0*.

Além da via metabólica dos terpenóides, o FAR pode ser produzido de forma endógena pelas plantas, através da biossíntese de isoprenóides via farnesil pirofosfato (farnesil-PP). Desta forma, a via isoprenóide leva à síntese de farnesil-PP que está envolvido na prenilação de diversas proteínas e, posteriormente, na biossíntese de colesterol, esteróis e outros derivados do colesterol. O FAR é produzido pela desfosforilação do farnesil-PP, um metabólito da via biossintética do colesterol (**Figura 5**) (Costa, Silva e Amaral, 2021; Joo e Jetten, 2010; Nagegowda, 2010; Verdaguer *et al.*, 2022).

Figura 5. Biossíntese de isoprenóides a partir da via do Farnesil-PP.



Fonte: Adaptado de Verdaguer *et al.* (2022) com permissão.

Devido as vias metabólicas que originam o FAR, este apresenta diversas atividades farmacológicas, tais como regulação das respostas inflamatórias, apresentando efeito benéfico no edema, na asma alérgica, na gliose, na tumorigênese da pele, na oncogênese do cólon e no sistema de resposta imune (Delmondes *et al.*, 2020; Silva *et al.*, 2021; Wu *et al.*, 2021). Esse álcool sesquiterpênico também apresenta efeitos antineoplásicos em cânceres de próstata, mama, pulmão, pâncreas e múltiplo mieloma, uma vez que atua na regulação da proliferação celular, diferenciação, apoptose e biossíntese lipídica (Joo e Jetten, 2010; Shahnouri, Abouhosseini Tabari e Araghi, 2016).

Além disso, o FAR possui ampla aplicação nas indústrias de cosméticos e perfumaria, sendo frequentemente utilizado para aprimorar o aroma de perfumes com notas florais

adocicadas e atua também como composto antibacteriano em produtos cosméticos (Delmondes *et al.*, 2020). A atividade antibacteriana ocorre devido à sua capacidade de inibição do crescimento de patógenos clinicamente relevantes, através da interferência nas membranas celulares de espécies bacterianas causando desequilíbrio iônico e vazamento de íons e, posteriormente, morte celular. Este composto também interfere na taxa de síntese de glicana na matriz do biofilme, prejudicando o estabelecimento do biofilme (Koo *et al.*, 2003).

O FAR é uma substância segura e reconhecida pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos da América (EUA), o que influencia a sua aplicação em outros patógenos, como os fungos (Yar *et al.*, 2020b). Neste contexto, em fungos como a *Candida albicans*, o FAR é utilizado como uma molécula *quorum sensing* que atua inibindo a filamentação e a formação de biofilme deste fungo. Desta forma, o *quorum sensing* é um fenômeno de comunicação ou sinalização célula-célula em microrganismos, tornando-se um marco na descoberta do mecanismo de ação do FAR em células eucariotas (Tsui, Kong e Jabra-Rizk, 2016).

Nesta perspectiva, Yapıcı e colaboradores (2021) avaliaram a eficácia antibiofilme *in vitro* do FAR contra espécies de *Candida*, por meio de métodos colorimétricos, microbiológicos e de microscopia eletrônica. Os resultados obtidos demonstraram o efeito inibitório do FAR sobre as formas planctônica e biofilme de *Candida*, o qual demonstrou um efeito de aumento de biofilme em concentrações mais baixas. Os achados da microscopia eletrônica mostraram danos na membrana e na parede, vacuolização ou granulação nas células, além da redução do biofilme em aplicações pré e pós-biofilme como resultado do tratamento com farnesol. Desta forma, o FAR pode ser usado como agente alternativo para reduzir os biofilmes de *Candida*, com estudos futuros (Yapıcı, Gürsu e Dağ, 2021).

Nesse mesmo ano, Wu e colaboradores (2021) investigaram os efeitos antibacterianos do FAR em uma formulação tópica na acne vulgar induzida por *Cutibacterium acnes in vitro*. A MIC do gel de FAR contra *C. acnes* foi de 0,14 mM, mesmo resultado apresentado pelo gel de clindamicina. Portanto, a aplicação tópica de um gel contendo FAR é uma alternativa promissora para o tratamento da acne vulgar (Wu *et al.*, 2021).

Apesar da promissora eficácia terapêutica do FAR contra células bacterianas, fungos e seus biofilmes, sua hidrofobicidade, volatilidade e baixa retenção restringem sua aplicação médica. Entretanto, avanços no campo da tecnologia farmacêutica, tais como os complexos de inclusão, permitem superar essas desvantagens e interações indesejáveis, o que leva a melhoria do índice terapêutico dessas substâncias (Liu *et al.*, 2016).

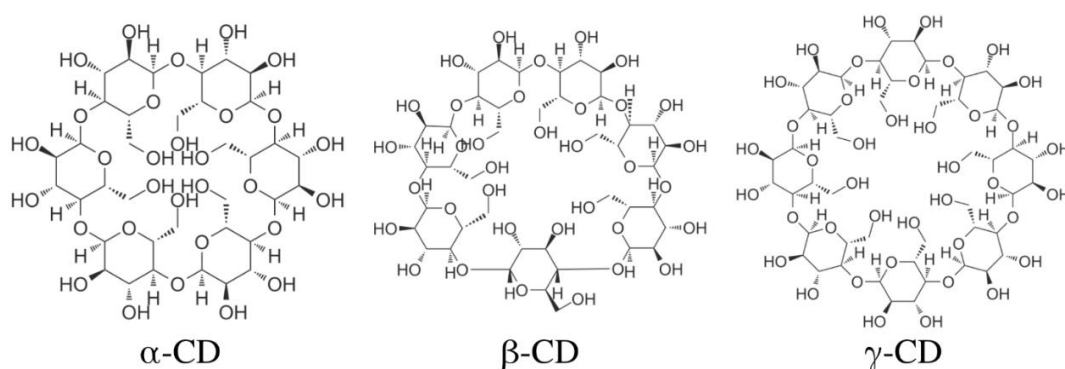
2.4 Ciclodextrinas e complexos de inclusão

As CDs têm sido estudadas ao longo de 100 anos e são encontradas em mais de 35 produtos farmacêuticos, tornando-se excipientes farmacêuticos (Santos *et al.*, 2023a). Sua descoberta ocorreu no final do século XIX, precisamente no ano de 1891, quando o cientista francês Villiers observou cristais nos resíduos de álcool deixados após a produção de dextrinas a partir de amido, utilizando uma cultura bacteriana impura de *Bacillus amylobacter*. Villiers determinou a composição química e algumas propriedades dos cristais desconhecidos (Aiassa *et al.*, 2021).

Outra figura proeminente no campo da ciência das CDs é Franz Schardinger, que, no início do século XX (1903-1911), isolou e nomeou a cepa de bactérias *Bacillus macerans*, responsável pela síntese das α e β -CDs. Além disso, ele conduziu uma série de experimentos com CDs e se tornou famoso como o pioneiro da química destas moléculas (Kurkov e Loftsson, 2013). Já em 1935, a γ -CD foi isolado por K. Freudenberg (Zafar, Fessi e Elaissari, 2014).

A primeira patente relacionada as CDs foi descrita em 1953 na Alemanha, a qual apresentou as propriedades básicas e fundamentais das CDs naturais (α , γ e β -CDs) (Loftsson e Brewster, 2010). Desta forma, CDs são oligossacarídeos cíclicos compostos por unidades de glicopirranose ligadas por ligações α -1,4-glicosídicas para formar macrociclos (Menezes *et al.*, 2019). Além disso, as CDs são caracterizadas como substâncias cristalinas, homogêneas e não higroscópicas e quando naturais (α , γ e β -CDs) são compostas por seis, sete e oito unidades de glicopirranose, respectivamente (**Figura 6**) (Popielec e Loftsson, 2017).

Figura 6. Estrutura química das α , γ e β -CDs, respectivamente.

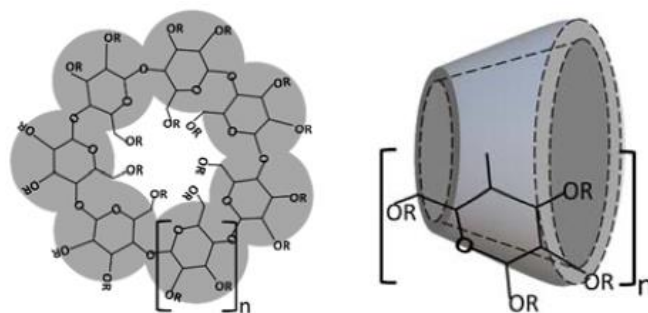


Fonte: Autoria própria. Elaborado com uso do software *ChemDraw Ultra 12.0*.

As CDs podem ser representadas como uma estrutura de cone truncado com uma cavidade hidrofóbica em seu centro e com uma superfície externa hidrofílica, através das ligações C-H no anel que se direcionam para o interior (**Figura 7**). Os pares de elétrons não ligantes dos grupos glicosídicos de oxigênio são orientados para dentro da cavidade, resultando em uma alta densidade eletrônica e conferindo à cavidade algumas propriedades de uma base

de Lewis. Os grupos hidroxila primários e secundários estão localizados, respectivamente, nas bordas estreita e larga do cone truncado (Saenger *et al.*, 1998). Devido a essa organização espacial dos grupos funcionais nas moléculas de CD, a cavidade apresenta um caráter relativamente hidrofóbico, enquanto as superfícies externas são hidrofílicas (Valente e Söderman, 2014).

Figura 7. Estrutura de cone truncado das CDs.



Fonte: Adaptado de Saokham *et al.* (2018) com permissão.

Desta forma, as CDs estão incluídas em mais de 40 produtos farmacêuticos comercializados em todo o mundo, além de vários produtos alimentícios, cosméticos e de higiene (Arima, Motoyama e Higashi, 2017). Mais de 30% dos novos produtos farmacêuticos lançados no mercado global contêm CDs, e cerca de 55% desse total são compostos de β -CD. Segundo Kurkov e Loftsson (2013), a ampla utilização da β -CD se deve à sua produção fácil e baixo custo (Kurkov e Loftsson, 2013).

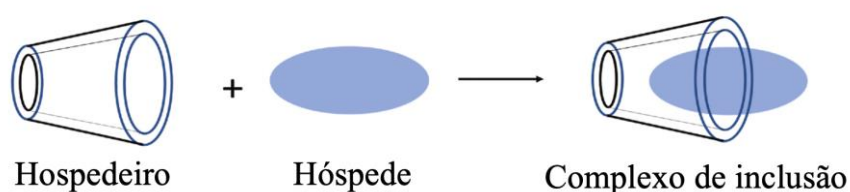
Embora as α , γ e β -CD naturais sejam hidrofílicas, sua solubilidade em soluções aquosas é um tanto limitada, especialmente a β -CD. Consequentemente, os derivados de β -CD mais solúveis, como a HP- β -CD, são preferidos para uso em soluções farmacêuticas aquosas, como formulações de medicamentos parenterais, embora tanto α -CD quanto γ -CD possam ser encontrados em baixas concentrações em formulações parenterais (Saokham *et al.*, 2018). Desta forma, a adição de grupos hidroxipropil ao anel da β -CD aumenta significativamente sua solubilidade (Wang *et al.*, 2016).

Sendo assim, Amaro e colaboradores (2020) descreveram e analisaram a complexação de β -CD e HP- β -CD com ofloxacina, antibiótico sintético de segunda geração que pode ser classificado como multifuncional, mas pouco solúvel. Os melhores resultados microbiológicos e citotóxicos observados para HP- β -CD e ofloxacina foram correlacionados com sua menor constante de ligação, o que poderia facilitar sua dissociação na superfície das células, melhorando o direcionamento do composto e sua biodisponibilidade (Amaro *et al.*, 2020).

Devido as características físico-químicas das CDs, elas tornam-se uma escolha promissora no desenvolvimento de complexos de inclusão (CIs), principalmente com moléculas

hidrofóbicas (Serafini *et al.*, 2012). Nos CIs a molécula hidrofóbica é considerada hóspede e a CD é o hospedeiro (**Figura 8**). A atração entre ambas ocorre através de interações não-covalentes incluindo forças de *Van der Waals*, interações eletrostáticas, transferências de cargas, interações dipolo-dipolo, ligações de hidrogênio, fatores estéricos e forças de dispersão. No entanto, a principal força envolvida é a substituição de moléculas de água da cavidade da CD. Esse processo é impulsionado por forças repulsivas entre as moléculas envolvidas, como a água e a molécula hidrofóbica (polar-apolar), até que ocorram forças favoráveis (apolar-apolar) na cavidade da CD (Cid-Samamed *et al.*, 2022; Suvarna e Chippa, 2023).

Figura 8. Representação do complexo de inclusão de compostos em CD.



Fonte: Crini (2014). Elaborado pela autora com uso do *software Biorender*®.

Além disso, a afinidade do fármaco pela CD ocorre por meio da constante de estabilidade (constante de equilíbrio) do CI e acontece nas razões molares de 1:1, 2:1, 1:2 ou 2:2, frequentemente. Apesar da modificação das características físico-químicas, as CDs não interferem no efeito do fármaco, uma vez que ela não consegue penetrar membranas biológicas, atuando, portanto, como um carreador do princípio ativo e o protegendo da degradação enzimática. Desta forma, as CDs são geralmente degradadas por enzimas ou bactérias e eliminadas na urina por filtração glomerular (Cid-Samamed *et al.*, 2022; Conceição *et al.*, 2018a; Kurkov e Loftsson, 2013).

Portanto, os CIs podem exibir propriedades químicas ou biológicas melhoradas em comparação com a molécula hospedeira sozinha. Tal inclusão pode: (i) melhorar a solubilidade aquosa, dissolução e biodisponibilidade; (ii) aumentar a estabilidade físico-química dos medicamentos e melhorar o prazo de validade dos medicamentos (Salústio *et al.*, 2011); (iii) modificar o local de entrega do fármaco e/ou o perfil temporal (Conceição *et al.*, 2018a); (iv) reduzir ou eliminar sabores e odores desagradáveis; (v) prevenir interações fármaco-fármaco ou fármaco-excipiente (Conceição *et al.*, 2018b); e (vi) converter substâncias líquidas em pó microcristalino ou amorfo (Carneiro *et al.*, 2019).

Apesar das suas vantagens, a complexação de CDs requer propriedades moleculares específicas, como o método de preparação, para obtenção dos CIs, uma vez que pode afetar o desempenho e as características morfométricas do produto (Cid-Samamed *et al.*, 2022). Os

métodos comumente utilizados para obtenção dos CIs são liofilização, *spray-drying*, fluido supercrítico, co-precipitação, ultrassom, co-evaporação e malaxagem. Métodos, como co-precipitação, malaxagem, co-evaporação e ultrassom são largamente utilizados em laboratórios devido a sua fácil aplicação, apesar de não proporcionar elevada eficiência de complexação. Os métodos que apresentam maiores tecnologias, como liofilização, *spray-drying* e fluido supercrítico, aumentam o custo de produção, apresentam baixo rendimento e processamento mais lento. Entretanto, esses métodos culminam em maior teor e eficiência de complexação em relação ao fármaco (Alopaeus *et al.*, 2021; Crini, 2014; Silva Júnior, da *et al.*, 2017).

Nesta perspectiva, alguns agentes antibacterianos apresentam baixa solubilidade em água, o que pode limitar sua biodisponibilidade e eficácia terapêutica; assim, as CDs atenuam essa estreiteza e potencialmente revelam resultados promissores no tratamento de infecções bacterianas e outras situações que são particularmente difíceis de gerenciar clinicamente (Boczar e Michalska, 2022). Guo e colaboradores (2019) buscaram melhorar a solubilidade aquosa da questina, frente ao *Vibrio harveyi*, por meio da complexação da substância com a HP- β -CD, através da técnica de co-evaporação. Pelo método de difusão em disco, o CI aumentou a ação da questina contra *V. harveyi* em relação à sua forma livre, apresentando valores de MIC de 0,10 μ M e 0,05 μ M, respectivamente (Guo *et al.*, 2019).

Além disso, Oliveira e colaboradores (2017) avaliaram o potencial antibacteriano de α -bisabolol complexado com β -CD, através da co-evaporação e malaxagem. A MIC foi obtida por microdiluição em caldo contra *S. aureus*, *E. coli* e *P. aeruginosa*. Dentre os resultados encontrados, o α -bisabolol complexado apresentou efeito sinérgico associado à norfloxacin contra *S. aureus* e gentamicina contra *E. coli* (Oliveira *et al.*, 2017).

Embora sejam classificadas como substâncias *Generally Recognized as Safe* (GRAS), a segurança e a toxicidade das CDs geralmente dependem da via de administração e do tipo específico da CD utilizada. Quando administradas por via oral, as CDs são absorvidas de forma insignificante pelo trato gastrointestinal, o que as torna praticamente atóxicas devido à sua natureza volumosa e hidrofílica. No entanto, altas doses de CDs podem ser prejudiciais e causar danos irreversíveis e disfunções hepáticas (Carneiro *et al.*, 2019; Stella e He, 2008).

2.5 Modelos alternativos de avaliação de toxicidade *in vivo*

A avaliação da segurança de medicamentos é um processo essencial, porém complexo, demorado e custoso, que envolve uma série de triagens e ensaios *in vitro*, bem como estudos pré-clínicos *in vivo*. As diretrizes de várias autoridades de saúde, como a FDA, a *European Medicines Agency* (EMA) e o *International Council for Harmonization* (ICH), fornecem orientações às empresas farmacêuticas sobre as abordagens e recomendações aceitas para

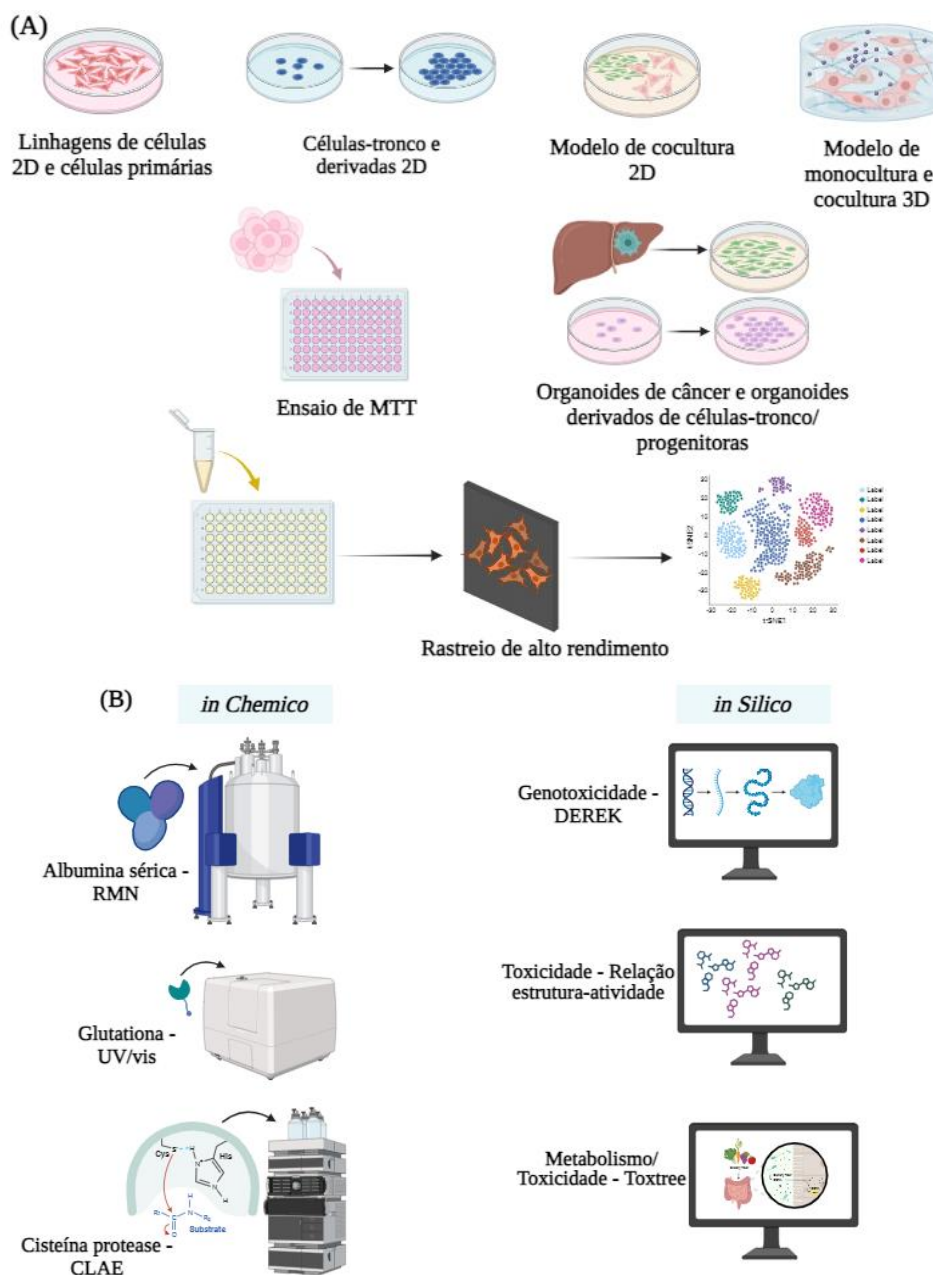
avaliar a segurança dos produtos farmacêuticos. Essas diretrizes ajudam a garantir a qualidade e a segurança dos medicamentos antes de serem disponibilizados para uso clínico (Prasad e Mailankody, 2017; Vo *et al.*, 2020).

Portanto, toxicidades inesperadas representam uma fonte de preocupação na segurança pós-comercialização dos medicamentos, que podem levar a morbidade e mortalidade desnecessárias (Basile, Yahí e Tatonetti, 2019). Entre os anos de 2008 e 2017, a FDA aprovou 321 novos medicamentos. Durante o mesmo período, o Sistema de Notificação de Eventos Adversos da FDA (FAERS) registrou mais de 10 milhões de notificações de eventos adversos (EAs), dos quais 5,8 milhões foram considerados graves e 1,1 milhão estavam relacionados a óbitos. Esses EAs sobrecarregam o sistema de saúde, resultando em aproximadamente 2 milhões de hospitalizações por ano e prolongando as internações em 1,7 a 4,6 dias (Cder, 2017).

Nesta perspectiva, o objetivo dos estudos pré-clínicos no desenvolvimento de medicamentos é prever o comportamento de agentes terapêuticos em humanos (Atkins *et al.*, 2020). Consequentemente, a singularidade química e biológica de cada candidato a medicamento limita o valor preditivo do conhecimento sobre medicamentos anteriores, e a relevância translacional limitada de muitos modelos de toxicidade pré-clínica convencionais para humanos contribuem para a imprevisibilidade nos estágios avançados (Pognan *et al.*, 2023).

As combinações de estudos *in vitro* e *in vivo* são conduzidas de acordo com a experiência, precedência histórica e requisitos governamentais (Atkins *et al.*, 2020). Entretanto, o campo da toxicologia está passando por uma mudança de paradigma, com um forte impulso para substituir os experimentos com animais por métodos e estratégias alternativas de teste, que são chamados de novas metodologias de abordagem (*New Approach Methodologies*-NAMs). As NAMs incluem métodos *in vitro*, *in chemico* e *in silico* (**Figura 9**) (Cronin *et al.*, 2009; Rim, 2020). Os métodos *in vitro* baseados em células humanas são amplamente aplicados atualmente e há grande entusiasmo sobre o potencial das respectivas novas tecnologias (Zink, Chuah e Ying, 2020).

Figura 9. Métodos de toxicidade (A) *in vitro* baseados em células humanas, (B) *in chemico* e *in silico*.



Fonte: Zink *et al.* (2020); Cronin *et al.* (2009); Rim (2020). Elaborado pela autora com uso do *software* Biorender®.

Desta forma, a substituição de experimentos com animais, principalmente os roedores (camundongos, ratos e coelhos), é motivada por preocupações éticas e científicas e os principais impulsionadores são o baixo rendimento e os altos custos dos testes em animais. Isso, juntamente com uma alta taxa de falhas clínicas de novos candidatos a medicamentos devido a questões de segurança, motivou a indústria farmacêutica a usar métodos alternativos no início da descoberta de medicamentos (Mohs e Greig, 2017). No entanto, em relação a essas novas abordagens não há consenso sobre a sua previsibilidade real, ou seja, alguns fármacos que

mostram eficácia, principalmente em sistemas de modelos celulares, nem sempre são clinicamente benéficas. Além disso, é muito difícil determinar a toxicidade desses modelos *in vitro*, uma vez que esses estudos não conseguem prever o comportamento exato de substâncias em humanos (Atkins *et al.*, 2020; Levit *et al.*, 2018).

Apesar dos animais serem diferentes dos humanos em muitos aspectos, incluindo temperatura corporal, composição da isoforma CYP e expressão e atividades catalíticas de enzimas metabolizadoras de fármacos, eles ainda são os modelos pré-clínicos mais utilizados, devido à sua semelhança com os humanos em termos de órgãos e processos de desenvolvimento (Martignoni, Groothuis e Kanter, de, 2006). Contudo, a exigência de substituir os experimentos com animais é reforçada por novas legislações, como registro, avaliação, autorização e restrição da legislação de produtos químicos e proibições de testes em animais para cosméticos, que estão sendo implementadas em diversos países, como União Europeia, Noruega, Israel, Índia, Brasil, Austrália e Nova Zelândia (Zink, Chuah e Ying, 2020).

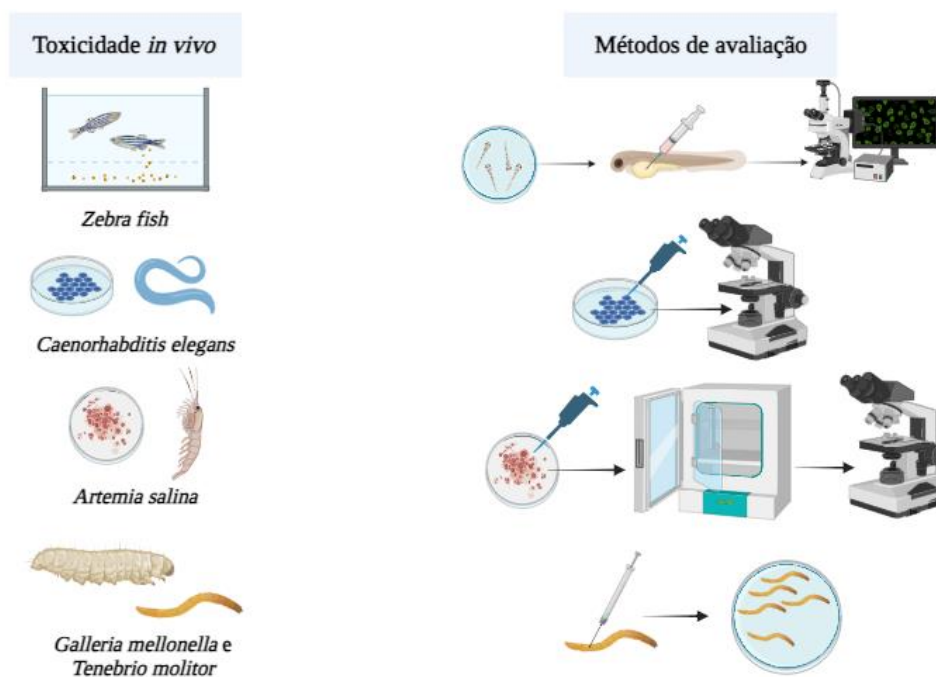
Nesse contexto, a constante demanda por novos medicamentos e melhores tratamentos em tempo limitado e com custos relativamente reduzidos requerem a criação de novos modelos de toxicidade *in vivo*. Modelos alternativos de animais não mamíferos têm sido explorados como alternativas baratas e fáceis para adquirir dados preliminares *in vivo*. Por exemplo, o uso do *zebrafish* (*Danio rerio*), um peixe indiano, que foi introduzido por George Streisinger para estudar o Sistema Nervoso. Devido às suas semelhanças funcionais com 70% dos genes causadores de doenças em humanos, o *zebrafish* é amplamente aceito em muitas áreas, incluindo genética do desenvolvimento, toxicidade, câncer e regeneração (Katoch e Patial, 2021).

Além disso, o nematóide *Caenorhabditis elegans* também é um exemplo de novos modelos *in vivo* na triagem de toxicidade, uma vez que a DL50 em *C. elegans* é comparável àquela relatada para ratos e camundongos (Hunt, 2017). Outra alternativa para determinação da toxicidade é a *Artemia salina* também conhecido como camarão de salmoura é um pequeno crustáceo de água salgada que produz um grande número de cistos metabolicamente inativos. A *Artemia* é um organismo filtrador não seletivo que pode facilmente ingerir partículas finas menores que 50µm, por isso a *A. salina* passou a ser utilizada como modelo biológico em nanotoxicologia (Pecoraro *et al.*, 2021).

Recentemente, os insetos surgiram como modelos *in vivo* promissores para determinar a toxicidade. Os insetos são abundantes, de baixo custo e não exigem treinamento em relação a sua manipulação. Além disso, seu uso não levanta tantas preocupações éticas e não é regulamentado pela legislação nacional. Esses aspectos são importantes para reduzir o tempo e

os custos associados às fases iniciais do desenvolvimento de medicamentos (Brai *et al.*, 2023). Espécies como *Galleria mellonella* têm sido utilizadas desde o ano de 1980 como modelo alternativo de infecção (**Figura 10**) (Dinh *et al.*, 2021).

Figura 10. Modelos alternativos de avaliação de toxicidade *in vivo*.



Fonte: Atkins *et al.* (2020). Elaborado pela autora com uso do software Biorender®.

Diante disso, as larvas do inseto *T. molitor*, também conhecidas como larvas de farinha amarela, têm garantido a atenção de pesquisadores, devido à sua recente aprovação para consumo. Consequentemente, outros estudos estão sendo destinados à essa espécie, como a avaliação da sua eficácia para o estudo da virulência de espécies de *Sporothrix* (Lozoya-Pérez *et al.*, 2021). De acordo com Jang e colaboradores (2022), entre todos os insetos usados para estudar respostas imunes e interações patógeno-hospedeiro, as larvas de *T. molitor* tornaram-se um modelo atraente devido a (i) sua conveniência e reprodução econômica; (ii) tamanho corporal relativamente grande, beneficiando os pesquisadores para coletar amostras suficientes de hemolinfa; e (iii) identificação da natureza molecular de sua resposta imune (Jang *et al.*, 2022).

Portanto, a *T. molitor*, pertencente à família *Tenebrionidae* da ordem *Coleoptera* é um dos insetos comestíveis mais comuns. Esses insetos exibem uma forte adaptabilidade a ambientes hostis, como seca e temperatura (alta e baixa), e são considerados entre os insetos comestíveis que podem ser facilmente industrializados devido à facilidade de reprodução em massa. As larvas de *T. molitor* não precisam ser criados em larga escala e são amplamente

utilizados como modelo de pesquisa biológica devido ao fácil manuseio e reprodução (Choi *et al.*, 2022).

Diante da sua aplicabilidade, Brai e colaboradores (2023) desenvolveram um modelo de toxicidade usando larvas de *T. molitor*, o qual foi empregado na avaliação de 15 fármacos - incluindo antivirais e antibacterianos - com diferentes aplicações terapêuticas para determinação da DL50. Os valores encontrados foram comparados aos já determinados em camundongos e ratos. Além disso, um modelo foi usado para determinar a presença dos principais metabólitos e a farmacocinética *in vivo*, e os resultados foram comparados com aqueles disponíveis em ensaios *in vitro* e na literatura. Os resultados do estudo demonstram que o modelo experimental pode ser usado como um novo e conveniente modelo de toxicidade para avaliar preliminarmente a segurança de compostos experimentais e a formação de metabólitos principais, além de reduzir os custos com animais (Brai *et al.*, 2023).

Desta forma, a expansão da orientação e do número e os tipos de estudos recomendados para estabelecer a segurança aumentaram junto com o custo do desenvolvimento de medicamentos levaram ao desenvolvimento de estratégias atuais de investigação toxicológica. Essas, adotam uma abordagem em camadas, empregando uma progressão gradual de testes *in silico*, bioquímicos, ensaios celulares *in vitro* e experimentos de segurança *in vivo* à medida que os candidatos a medicamentos avançam no processo de desenvolvimento. Essa abordagem visa construir uma plataforma sólida para identificação, mitigação e avaliação de risco para o candidato a medicamento (Levit *et al.*, 2018; Zink, Chuah e Ying, 2020).

Em vista disso, a análise do cenário tecnológico e científico torna-se fundamental no desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas. Isto acontece por meio do fornecimento de fundamentos para a tomada de decisões na formulação de estratégias de inovação e análise de avanços científicos e tecnológicos, permitindo visualizar as tendências de mercado (Paranhos e Ribeiro, 2018). Além disso, a avaliação do estado da arte também visa a identificação de lacunas que podem surgir entre o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e o alcance dessas abordagens na prática clínica (Santos *et al.*, 2023b).

2.6 Prospeção tecnológica de patentes e revisão sistemática

A inovação tecnológica desempenha um papel crucial na formulação de estratégias de crescimento, diferenciação e resolução de problemas, uma vez que a ciência deve progredir junto à evolução das doenças e do tempo. Sendo assim, quando algo novo é criado, um processo de fabricação é desenvolvido ou técnicas e produtos existentes são aprimorados, a proteção é garantida por meio de patentes (Kimura, Silva e Costa, 2019). Portanto, uma patente é um conjunto de direitos exclusivos concedidos por um Estado soberano ou um escritório do

governo mediante solicitação de um inventor ou cessionário por um período limitado em troca da divulgação pública detalhada de uma invenção (Mafu, 2023).

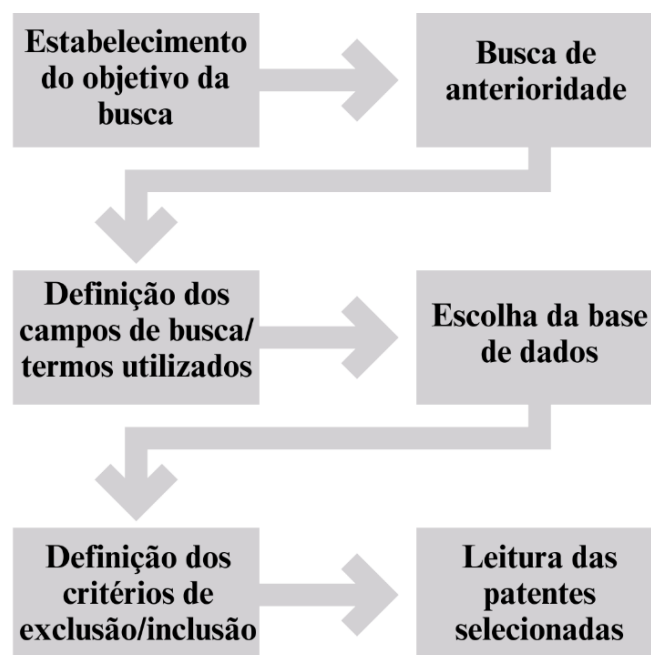
As patentes estão diretamente relacionadas à propriedade intelectual (PI), a qual refere-se às criações da engenhosidade, criatividade e inventividade humanas. A PI é dividida em duas categorias, ou seja, propriedade industrial (patentes, desenhos industriais e indicações geográficas) e direitos autorais (obras literárias, filmes, música, obras artísticas e projetos arquitetônicos) (Evenson, 2019). Segundo Adams (2019), o sistema de patentes fornece um ambiente propício onde a criatividade e a inovação tecnológica podem florescer para o benefício público e, simultaneamente, oferecer maneiras de controlá-la (Adams, 2019).

Além disso, em diversos cenários, os detalhes mencionados na solicitação de uma patente são divulgados exclusivamente na própria patente, tornando-a uma fonte exclusiva de conhecimento (Braga *et al.*, 2018). Portanto, as patentes desempenham um papel fundamental ao antecipar tendências e indicar sinais de mudanças globais. Dessa forma, a prospecção de patentes constitui uma etapa crucial no processo de inteligência competitiva, uma vez que permite a construção de um mapa inicial de fontes de informações e conhecimentos (Paranhos e Ribeiro, 2018).

As vantagens do uso das patentes como parâmetro para o desenvolvimento de novas tecnologias destacam-se também na facilidade em obter acesso as bases de dados de forma gratuita pela internet (Dai e Watal, 2021). Bases internacionais, como o *European Patent Office* (EPO - ESPACENET), *World Intellectual Property Organization* (WIPO) e *United States Patent and Trademark Office* (USPTO), desempenha o papel de proteger e disponibilizar esses dados. Já no Brasil, o Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) permite a disseminação desse conhecimento para que outros possam recriar e desenvolver a inovação patenteada, estimulando assim mais inovação tecnológica. Ademais, essas bases de dados oferecem recursos de busca simples, rápida e avançada, além da utilização de operadores booleanos e truncamento (Moura *et al.*, 2019).

Além disso, as técnicas e métodos de prospecção tecnológica variam em termos de abordagens e habilidades necessárias nas pesquisas. As pesquisas realizadas nas bases de dados também permitem identificar os inventores, os principais especialistas em determinada área, os países onde a tecnologia está protegida e, por fim, o depositante que fez o primeiro depósito de patente (**Figura 11**) (Charreau, Cavallo e Foresti, 2020).

Figura 11. Etapas da elaboração de estratégias de busca da prospecção de patentes.



Fonte: Paranhos e Ribeiro (2018). Elaborado pela autora.

Nessa perspectiva, a prospecção tecnológica desempenha um papel crucial, fornecendo fundamentos para a tomada de decisões na formulação de estratégias de inovação e mapeamento de avanços científicos e tecnológicos, permitindo visualizar as tendências de mercado (Paranhos e Ribeiro, 2018). O mapeamento tecnológico é especialmente importante no redirecionamento de medicamentos em comparação com novas entidades químicas, uma vez que as reivindicações que um desenvolvedor pode patentear para proteger a invenção estão limitadas ao novo uso terapêutico e às formulações adaptadas a esse novo uso e à nova população-alvo (Mucke, 2021).

Desta forma, devido as vantagens estabelecidas pela prospecção tecnológica de patentes, há o aumento crescente de publicações de artigos científicos que se baseiam nessas buscas. Nascimento Júnior e colaboradores (2020) e Andrade e colaboradores (2021) propuseram revisões de patentes sobre o desenvolvimento de tratamentos e métodos protetivos (máscaras) em relação a pandemia de COVID-19, em momentos em que as informações sobre esse novo vírus eram escassas (Andrade *et al.*, 2021; Nascimento Júnior *et al.*, 2020).

Outras áreas da saúde também se apresentam como tópicos importantes na prospecção tecnológica, como novas alternativas de tratamentos fúngicos através de peptídeos (Bareño *et al.*, 2022), uso da *Cannabis* para o tratamento de cânceres (Pereira *et al.*, 2023), progressos recentes em sistemas de administração de medicamentos autoemulsificantes (Ruíz *et al.*, 2022), entre outros. Esses dados corroboram com a afirmativa de Cerqueira e colaboradores (2019), que destacam os documentos de patentes como a mais completa fonte de pesquisa entre as

demais, uma vez que 70% das informações contidas neste tipo de fonte não estão acessíveis em outros meios de informação, como artigos científicos (Cerqueira, Silva e Ribeiro, 2019).

Entretanto, o número de publicações de artigos científicos ainda sobressai o número de depósitos de patentes. Isso ocorre provavelmente porque nem todos os artigos científicos atendem aos critérios necessários para o desenvolvimento de uma patente, uma vez que a maioria dos documentos científicos se baseia em práticas empíricas. Por essa razão, eles podem não se adequar ao mercado industrial, que é voltado para o desenvolvimento de patentes (Serafini *et al.*, 2021). Além disso, a ciência abrange mais do que apenas o estágio de desenvolvimento para atender à demanda final. Envolve outros critérios, como a formação de recursos humanos e a pesquisa básica, que muitas vezes não despertam o interesse da indústria em transformar essa pesquisa em um produto concreto (Santos *et al.*, 2021).

Desta forma, ainda é evidente a necessidade de melhorar a qualidade das ações de saúde e do ensino, a qual reflete na forma como é realizada a seleção e apreensão dos estudos. Anteriormente, a proposta de melhora embasava-se em estudos primários. Na atualidade, o copioso número de produções científicas sobre uma mesma temática requer a realização de revisões sistemáticas, no intuito de captar, reconhecer e sintetizar as evidências científicas para fundamentar as propostas de práticas qualificadas em saúde e implementar a prática baseada em evidências (De-la-Torre-Ugarte-Guanilo, Takahashi e Bertolozzi, 2011).

A prática baseada em evidências, por meio da revisão sistemática, inicialmente limitada ao âmbito clínico, expandiu-se para diferentes áreas da saúde, abraçando temáticas relativas à prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação, formulação de políticas de saúde, gestão de serviços de saúde, dentre outras. Nesse contexto, o planejamento da revisão sistemática deve ser cuidadoso para assegurar a validade de seus resultados, uma vez que fornece subsídios para fundamentar as mudanças propostas (Sampaio e Mancini, 2007).

Portanto, a revisão sistemática é uma metodologia rigorosa que propõe a identificação de estudos relevantes sobre um tema específico. Ela utiliza métodos explícitos e sistematizados de busca para localizar esses estudos, avaliar sua qualidade, validade e aplicabilidade no contexto em que as mudanças serão implementadas (**Figura 12**) (Galvão e Pereira, 2014). O objetivo é selecionar os estudos que fornecem evidências científicas, além de disponibilizar uma síntese dessas evidências, visando facilitar sua implementação na prática baseada em evidências (De-la-Torre-Ugarte-Guanilo, Takahashi e Bertolozzi, 2011).

Figura 12. Etapas da elaboração de estratégias de busca da revisão sistemática.



Fonte: Galvão e Pereira (2014). Elaborado pela autora.

Ao realizar uma revisão sistemática, é importante atentar-se com as fontes de busca utilizadas, a fim de minimizar possíveis vieses na revisão. O viés é um erro sistemático que pode ser introduzido a qualquer etapa no decorrer de um estudo, o qual pode gerar distorções no resultado e, assim, ameaçar a validade desse processo (Sanderson, Tatt e Higgins, 2007). Dentre os tipos de vieses que podem comprometer a qualidade da revisão sistemática estão o viés de seleção e viés de informação (Almeida e Goulart, 2017). O viés de seleção é influenciado principalmente pelas etapas de busca e seleção dos estudos, além dos critérios de exclusão e inclusão. Neste contexto, uma estratégia de busca inadequada ou não abrangente são erros que podem reduzir a representatividade dos estudos identificados ou incluídos (Pereira e Galvão, 2014).

Ademais, o viés de informação baseia-se em qualquer diferença sistemática em relação aos resultados verdadeiros dos registros ou as formas de lidar com as informações em um estudo (Vetter e Mascha, 2017). Sendo assim, torna-se fundamental estar atento a esses vieses e adotar medidas para mitigá-los durante o processo de busca e seleção dos estudos a serem incluídos na revisão (Brizola e Fantin, 2017).

Logo, a prospecção tecnológica de patentes e a revisão sistemática propõem o desenvolvimento de novas tecnologias e alternativas de tratamentos, baseados tanto em evidências no âmbito da pesquisa científica, como também no mapeamento mercadológico e industrial (Ferreira *et al.*, 2022). A aplicabilidade de ambas as metodologias leva ao estabelecimento de medidas que tangem as vertentes de desenvolvimento científico e prática clínica até a destinação do produto ao paciente e sua utilidade como alternativa terapêutica (Brizola e Fantin, 2017; Mafu, 2023).

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Realizar uma prospecção de patentes e revisão sistemática em relação a complexação de CDs e agente antibacterianos, assim como desenvolver complexos de inclusão entre CDs e farnesol e avaliar sua toxicidade e a potencial atividade antibacteriana.

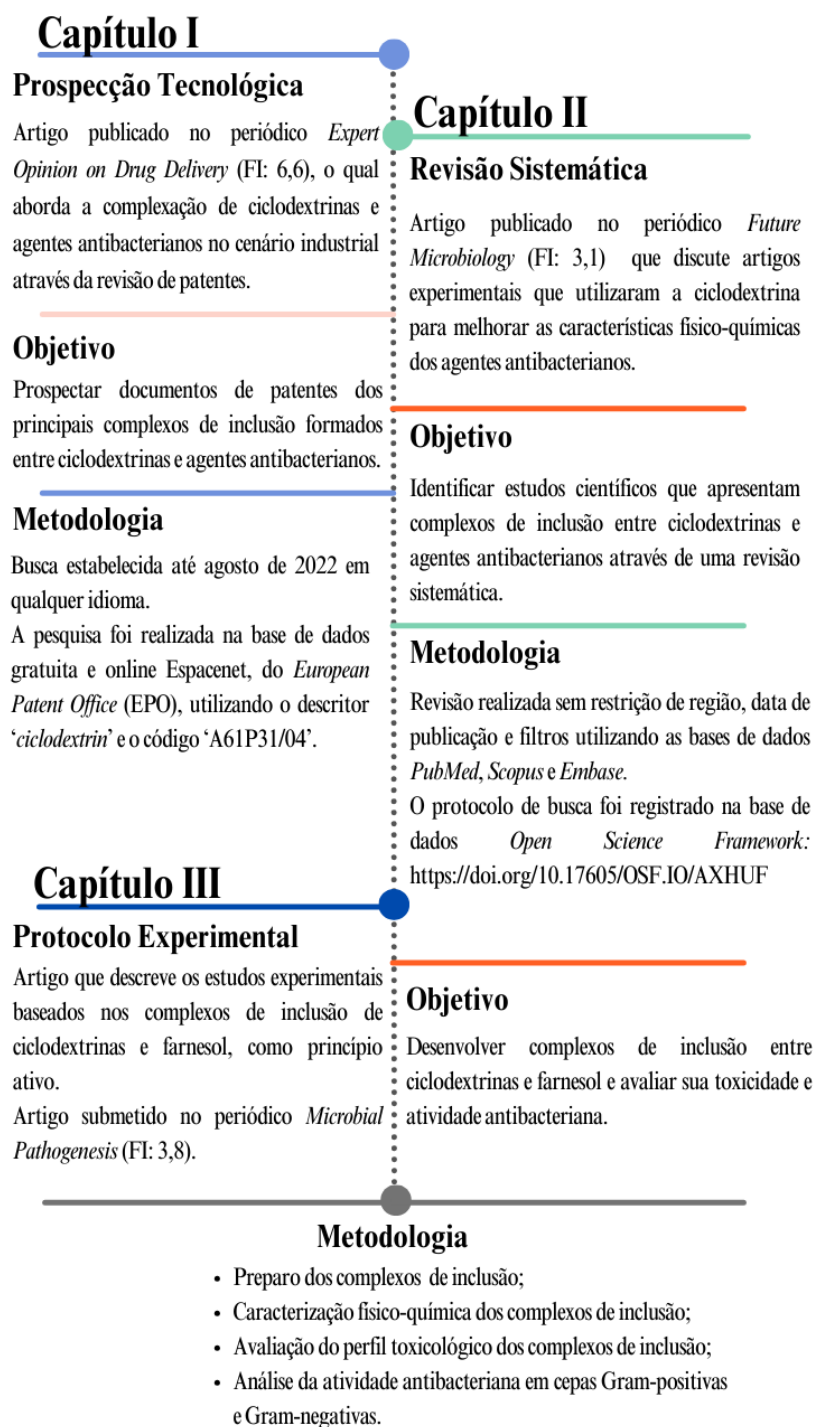
3.2 Específicos

- Prospectar documentos de patentes que apresentam complexos de inclusão formados entre ciclodextrinas e agentes antibacterianos;
- Identificar estudos científicos que apresentam complexos de inclusão entre CDs e agentes antibacterianos através de uma revisão sistemática;
- Preparar complexos de inclusão formados por FAR/ β -CD e FAR/HP- β -CD através do método de liofilização e suas respectivas misturas físicas;
- Realizar caracterização físico-química de complexos de inclusão formados por FAR/ β -CD e FAR/HP- β -CD e suas respectivas misturas físicas;
- Avaliar perfil toxicológico dos complexos de inclusão e do FAR livre através do modelo *in vivo* usando larvas de *Tenebrio molitor*;
- Determinar a potencial atividade antibacteriana dos complexos de inclusão e do FAR livre por meio da concentração inibitória mínima de cepas Gram-positivas e Gram-negativas.

4 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Para a realização dos objetivos propostos, este estudo ocorreu em três etapas, as quais correspondem a cada capítulo desta dissertação. Assim, para cada etapa e objetivo correspondente, utilizou-se um conjunto de metodologias específicas. Portanto, a estrutura deste trabalho está apresentada na **Figura 13**.

Figura 13. Delineamento do estudo de acordo com as etapas desenvolvidas.



CAPÍTULO I

Antibacterial drugs and cyclodextrin inclusion complexes: a patent review

Artigo publicado no periódico *Expert Opinion on Drug Delivery*

Fator de impacto de 6,6 (2021)

Qualis Medicina I A1

O artigo não se encontra na íntegra em razão dos direitos autorais da revista.

Antibacterial drugs and cyclodextrin inclusion complexes: a review patent

Anamaria Mendonça Santos^{1#}, Cláudio Carvalho Santana Júnior², José Adão Carvalho Nascimento Júnior³, Tatianny de Araújo Andrade², Saravanan Shanmugam², Parimelazhagan Thangaraj⁴, Luiza Abrahão Frank⁵, Mairim Russo Serafini^{1,2,3}

¹Postgraduate Program in Health Sciences, Federal University of Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brazil.

²Department of Pharmacy, Federal University of Sergipe, São Cristóvão, Sergipe, Brazil.

³Postgraduate Program in Pharmaceutical Sciences, Federal University of Sergipe, São Cristóvão, Sergipe, Brazil.

⁴Parimelazhagan Thangaraj, Bioprospecting laboratory, Department of Botany, Bharathiar University, Coimbatore, Tamil Nadu, India.

⁵Department of Pharmacy, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

Corresponding author:

E-mail address: anamaria_ms@outlook.com.br

Postal address: Marechal Rondon Jardim- Rosa Elze, São Cristóvão - SE, Postal Code 49100-000

Declaration of interest: The authors have no relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript. This includes employment, consultancies, honoraria, stock ownership or options, expert testimony, grants or patents received or pending, or royalties.

DOI: <https://doi.org/10.1080/17425247.2023.2175815>

CAPÍTULO II

Cyclodextrins inclusion complexes improving antibacterial drug profiles: an update systematic review

Artigo publicado no periódico *Future Microbiology*

Fator de impacto de 3,1 (2022)

Qualis Medicina I A3

O artigo não se encontra na íntegra em razão dos direitos autorais da revista.

Cyclodextrins inclusion complexes improving antibacterial drug profiles: an update systematic review

Anamaria Mendonça Santos^{1#}, José Adão Carvalho do Nascimento Júnior², Silvia Vitória Silva Cézar³, Adriano Antunes de Souza Araújo^{1,2,3}, Lucindo José Quintans Júnior^{1,3}, Diana Marcela Aragón⁴, Mairim Russo Serafini^{1,2,3}

¹Postgraduate Program in Health Sciences, Federal University of Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brazil.

²Department of Pharmacy, Federal University of Sergipe, São Cristóvão, Sergipe, Brazil.

³Postgraduate Program in Pharmaceutical Sciences, Federal University of Sergipe, São Cristóvão, Sergipe, Brazil.

⁴Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C., Colombia

Corresponding author:

E-mail address: anamaria_ms@outlook.com.br

Postal address: Marechal Rondon Jardim- Rosa Elze, São Cristóvão - SE, Postal Code 49100-000

Competing interests disclosure: The authors have no competing interests or relevant affiliations with any organization or entity with the subject matter or materials discussed in the manuscript. This includes employment, consultancies, honoraria, stock ownership or options, expert testimony, grants or patents received or pending or royalties.

DOI: [10.2217/fmb-2023-0124](https://doi.org/10.2217/fmb-2023-0124)

CAPÍTULO III

Beyond resistance: Farnesol and antibacterial activity in inclusion complexes with cyclodextrins

Artigo submetido no periódico *Microbial Pathogenesis*

Fator de impacto de 3,8 (2022)

Qualis Medicina I A3

Beyond resistance: Farnesol and antibacterial activity in inclusion complexes with cyclodextrins

Anamaria Mendonça Santos^{1#}, Edileuza Marcelo Vieira², Jemmyson Romário de Jesus², Cláudio Carvalho Santana Júnior¹, José Adão Carvalho Nascimento Júnior³, Ana Maria Santos Oliveira³, Adriano Antunes de Souza Araújo¹, Izabel Almeida Alves⁴, Mairim Russo Serafini^{1,3}

¹Postgraduate Program in Health Sciences, Federal University of Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brazil.

²Research Laboratory in Bionamaterials, LPBio, Department of Chemistry, Federal University of Viçosa, Viçosa, Minas Gerais, Brazil.

³Postgraduate Program in Pharmaceutical Sciences, Federal University of Sergipe, São Cristóvão, Sergipe, Brazil.

⁴Postgraduate Program in Pharmaceutical Sciences, University of the State of Bahia and Faculty of Pharmacy, Federal University of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil.

Corresponding author:

E-mail address: anamariams@academico.ufs.br

Postal address: Marechal Rondon Jardim- Rosa Elze, São Cristóvão - SE, Postal Code 49100-000

Declaration of interest: The authors have no relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript. This includes employment, consultancies, honoraria, stock ownership or options, expert testimony, grants or patents received or pending, or royalties.

Status: Sob revisão.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento com antibióticos é considerado uma das conquistas mais significativas da medicina moderna. No entanto, a resistência bacteriana a esses medicamentos tornou-se um dos principais desafios para a saúde pública em todo o mundo, sendo classificada como uma das ameaças mais importantes à saúde humana no século XXI. Atualmente, observa-se a resistência a novos antibióticos logo após sua introdução clínica, independentemente do mecanismo de ação utilizado. Isso representa uma preocupação séria e destaca a necessidade urgente de abordagens inovadoras para o desenvolvimento de novos antibióticos e a implementação de medidas de controle e prevenção da resistência bacteriana. Diante disso, aprimorar as propriedades físico-químicas de compostos naturais é um tema crucial na indústria farmacêutica visando o desenvolvimento de novas formulações.

A complexação em CDs, por exemplo, tem sido explorado para melhorar a eficiência biológica e farmacológica, proporcionar maior estabilidade e melhorar sabor e odor de substâncias. Dessa forma, o encapsulamento em CDs emerge como uma estratégia promissora para aprimorar as propriedades e a aplicabilidade terapêutica de compostos naturais na indústria farmacêutica. Consequentemente, o aumento da biodisponibilidade de metabólitos secundários sujeitos à biotransformação pode levar a efeitos tóxicos, tornando-os mais perigosos do que o previsto, ou pode resultar em interações indesejáveis entre plantas e medicamentos, comprometendo o tratamento médico.

Portanto, essa dissertação teve como objetivo realizar uma prospecção de patentes e uma revisão sistemática com intuito de analisar as principais pesquisas científicas e invenções no âmbito complexação entre CDs e agentes antibacterianos, além de desenvolver, caracterizar e avaliar o perfil toxicológico e a atividade antibacteriana dos complexos de inclusão entre o FAR, um metabólito secundário de plantas medicinais aromáticas, e β -CD e HP- β -CD.

Diante dos resultados observados na prospecção de patentes, as invenções analisadas utilizaram tratamentos à base de antibióticos já existentes no mercado, produtos naturais e moléculas sintetizadas, compostas da formulação com CD ou seus derivados. A combinação entre CD e nanoestruturas também foi apresentada no processo de revisão de patentes. Além disso, os complexos de inclusão têm sido uma alternativa no desenvolvimento de abordagens terapêuticas para diversas doenças, principalmente na China e pelas indústrias. A revisão demarca a primeira patente envolvendo CDs e agentes antibacterianos, a qual pode ser considerada como ampla e completa.

Nessa perspectiva, a revisão sistemática também abordou a complexação entre CDs e antibióticos já existentes no mercado, produtos naturais e moléculas sintetizadas. A partir dessa revisão, foi possível concluir que a formação de complexos de inclusão contorna as limitações físico-químicas dos fármacos e consequentemente podem gerar modificações e melhorias na atividade antibacteriana em relação aos fármacos livres. A β -CD foi a CD mais utilizada seguida pela HP- β -CD. Além disso, os antibióticos foram o grupo que mais apareceu formando complexos de inclusão, seguidos dos produtos naturais. No grupo dos antibióticos, as cefalosporinas foram as classes que mais se destacaram no uso de tecnologias para melhoria das características físico-químicas dos compostos.

Em relação aos resultados experimentais observados nesta dissertação, os complexos de inclusão de farnesol com β -CD e HP- β -CD, na proporção molar de 1:1, foram obtidos por meio do método de liofilização. A caracterização dos complexos e das suas respectivas misturas físicas ocorreu através de técnicas, como Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC), Termogravimetria (TGA), Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR), Difractometria de raios-X (DRX), Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), Eficiência de Complexação (EC%) e Determinação do Ponto de Carga Zero (pH_{pzc}).

Logo, observou-se que a eficiência de complexação em ambos os complexos de inclusão não apresentou diferença significativa. Ademais, os complexos de inclusão demonstraram uma redução na toxicidade em comparação com o FAR livre, apresentando doses tóxicas e DL50 menores. Além disso, os complexos de inclusão promoveram uma mudança conformacional na albumina sérica bovina, sugerindo que os complexos alcançaram os subdomínios contendo triptofano. Desta forma, essa relação impacta na escolha da via de administração do fármaco, uma vez que a albumina sérica se encontra em abundância no sangue e sua principal função é atuar como transportador de vários compostos endógenos e exógenos no sistema circulatório.

No que diz respeito à atividade antibacteriana, o complexo FAR/HP- β -CD apresentou diminuição do MIC contra a cepa de *S. aureus* ATCC 25923, comparado ao complexo FAR/ β -CD e farnesol livre. Em relação as outras cepas, os complexos não mostraram resultados significativos do MIC. Assim, torna-se essencial a ampliação do intervalo de doses para a determinação do MIC, além de uma possível avaliação da atividade sinérgica no futuro, entre os complexos de inclusão e agentes antibacterianos, que apresentem essa atividade já comprovada na literatura. Apesar disso, o farnesol demonstrou compatibilidade com as CDs escolhidas, uma vez que a complexação foi determinada através dos testes de caracterização.

Nesta perspectiva, o progresso no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas antibacterianas parece ter atingido um obstáculo. Apesar da procura premente de novos produtos antibacterianos, várias empresas farmacêuticas interromperam os seus programas de investigação de antibióticos, realocando os seus recursos para outros campos terapêuticos. Contudo, na busca de novos antibióticos, o setor privado não está sozinho; grupos de pesquisa hospitalares e acadêmicos também desempenham um papel crucial neste processo de descoberta. Os seus esforços são fundamentais para explorar e avançar soluções potenciais para combater infecções bacterianas, o que pode explicar o maior foco em novas perspectivas e tecnologias, como as CDs.

Considerando o desafio global colocado pelos agentes patogénicos resistentes, existe uma necessidade urgente de desenvolver novos antibióticos ou modificar os existentes. Estes esforços são essenciais para combater eficazmente a crescente ameaça da resistência antimicrobiana. Consequentemente, a prática clínica deve considerar e adotar abordagens alternativas para resolver esta questão urgente. A adoção de estratégias inovadoras torna-se fundamental para garantir o tratamento e controle eficazes de infecções causadas por microrganismos resistentes a medicamentos.

6 HISTÓRICO DA MESTRANDA

Durante o mestrado, além das metodologias e experimentos aplicados para o desenvolvimento dos artigos presentes nesta dissertação foram realizados os seguintes tópicos:

- Publicação do artigo “Devices for osteoarthritis symptoms treatment: a patent review” no periódico “Expert Review of Medical Devices”; co-autora;
- Publicação do artigo “The management of osteoarthritis symptomatology through nanotechnology: a patent review” no periódico “Journal of Microencapsulation”; co-autora;
- Publicação do artigo “Use of nanotechnology applied to sunscreens: Technological prospection based on patents” no periódico “Journal of Drug Delivery Science and Technology”; co-autora;
- Publicação do artigo “Chemical characterization, antimicrobial activity and cardiac effects in rat heart of the ethyl acetate fraction of *Syzygium cumini* (L.) Skeels.” no periódico “Research, society and development”; co-autora;
- Publicação do artigo “A descriptive review of *Cannabis sativa* patents for cancer treatment” no periódico “Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery”; co-autora;
- Publicação do artigo “Mapping of new pharmacological alternatives in the face of the emergence of antibiotic resistance in COVID-19 patents treated for opportunistic respiratory bacterial pathogens” no periódico “Recent Advances in Anti-Infective Drug Discovery”; autora;
- Publicação do artigo “What do we have that is new in antifungal peptides? A patent review” no periódico “Future Microbiology”; co-autora;
- Publicação do capítulo de livro “Technological Innovations for the Transdermal Administration of State-of-the-Art Microneedle Arrays: A Patent Study” no livro “Nanophytomedicine”; co-autora;
- Publicação do capítulo de livro “Patents and Nanobiotechnological Trends in the Treatment of Diabetes” no livro “Nanophytomedicine”; co-autora;
- Participação no “IX Simpósio de Plantas Medicinais do Vale do São Francisco” e apresentação do trabalho “Avaliação da toxicidade de *in vivo* do farnesol em modelo de larvas de *Tenebrio molitor*” em setembro de 2023;
- Participação no “II Simpósio Brasileiro de Inovação (Bio)farmacêutica / IV Simpósio Baiano de Inovação (Bio)farmacêutica” e apresentação do trabalho “Mapeamento de

novas alternativas farmacológicas e não farmacológicas no manejo da sintomatologia da osteoartrite: uma revisão de patentes” em outubro de 2022;

- Desenvolvimento de modelo alternativo de avaliação de estresse oxidativo utilizando larvas de *Tenebrio molitor* e Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR);
- Desenvolvimento de modelo alternativo de avaliação de toxicidade tópica utilizando larvas de *Tenebrio molitor*;
- Desenvolvimento de revisão sistemática abordando modelos alternativos experimentais utilizando larvas de *Tenebrio molitor*; autora;
- Participação como banca de trabalho de conclusão de curso intitulado “Tendências tecnológicas contendo silibinina: uma revisão de patentes”;
- Coorientação de trabalho de conclusão de curso intitulado “Revisão de patentes para o diagnóstico de *Streptococcus agalactiae* em gestantes”;
- Coorientação de trabalho de conclusão de curso intitulado “Fármacos antibacterianos e complexos de inclusão de ciclodextrina: uma revisão de patentes”.

REFERÊNCIAS

- ADAMS, J. N. History of the patent system. **Research Handbook on Patent Law and Theory: Second Edition**, p. 2–26, 1 jan. 2019.
- AFSHINNEKOO, E. *et al.* **COVID-19 drug practices risk antimicrobial resistance evolution***The Lancet Microbe*Elsevier Ltd, , 1 abr. 2021.
- AIASSA, V.; GARNERO, C.; LONGHI, M. R.; ZOPPI, A. Cyclodextrin Multicomponent Complexes: Pharmaceutical Applications. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 7, 1 jul. 2021.
- ALMEIDA, C. P. B. DE; GOULART, B. N. G. DE. How to avoid bias in systematic reviews of observational studies. **Revista CEFAC**, v. 19, n. 4, p. 551–555, ago. 2017.
- ALOPAEUS, J. F.; GÖBEL, A.; BREITKREUTZ, J.; SANDE, S. A.; THO, I. Investigation of hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complexation of two poorly soluble model drugs and their taste-sensation - Effect of electrolytes, freeze-drying and incorporation into oral film formulations. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 61, 1 fev. 2021.
- AMARO, B. R.; ALVES, C. C. S.; FERREIRA, G. F.; CARVALHO, P. E.; SILVA, J. G. DA; SOUZA, C. A.; CARDOSO, O.; CARLI, A. P.; MACHADO, F. S.; DENADAI, A. M. L.; CASTRO, S. B. R. Multifunctionality of β CD/ofloxacin and HP β CD/ofloxacin complexes: Improvement of the antimicrobial activity and apoptosis induction on lung adenocarcinoma A549 cells. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 31, n. 12, p. 2628–2637, 2020.
- ANDRADE, T. A. *et al.* Physico-chemical characterization and antibacterial activity of inclusion complexes of Hyptis martiusii Benth essential oil in β -cyclodextrin. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 89, p. 201–207, 2017.
- ANDRADE, T. DE A.; NASCIMENTO JUNIOR, J. A. C.; SANTOS, A. M.; BORGES, L. P.; QUINTANS-JÚNIOR, L. J.; WALKER, C. I. B.; FRANK, L. A.; SERAFINI, M. R. **Technological Scenario for Masks in Patent Database During Covid-19 Pandemic***AAPS PharmSciTech*Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, , 11 fev. 2021. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1208/s12249-021-01918-x>>. Acesso em: 19 maio. 2021
- ARIMA, H.; MOTOYAMA, K.; HIGASHI, T. Potential Use of Cyclodextrins as Drug Carriers and Active Pharmaceutical Ingredients. **CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN**, v. 65, n. 4, p. 341–348, 2017.
- ATKINS, J. T.; GEORGE, G. C.; HESS, K.; MARCELO-LEWIS, K. L.; YUAN, Y.; BORTHAKUR, G.; KHOZIN, S.; LORUSSO, P.; HONG, D. S. Pre-clinical animal models are poor predictors of human toxicities in phase 1 oncology clinical trials. **British Journal of Cancer**, v. 123, n. 10, p. 1496–1501, 10 nov. 2020.
- BAREÑO, P. V.; XAVIER, L. C.; SANTOS, A. M.; ROSSATO, L.; COSTA, J. C. DA; SERAFINI, M. R.; NOVOA, D. M.; SOUTO, R. B.; ALVES, I. A. What do we have that is new in antifungal peptides? A patent review. <https://doi.org/10.2217/fmb-2022-0105>, v. 17, p. 1421–1432, 28 set. 2022.
- BASILE, A. O.; YAH, A.; TATONETTI, N. P. Artificial Intelligence for Drug Toxicity and Safety. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 40, n. 9, p. 624–635, set. 2019.
- BERGMAN, M. E.; DAVIS, B.; PHILLIPS, M. A. Medically Useful Plant Terpenoids: Biosynthesis, Occurrence, and Mechanism of Action. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 24, n. 21, 2019.

- BHAT, G.; MASOOD, A.; GANAI, B. A.; HAMZA, B.; GANIE, S.; SHAFI, T.; IDRIS, A.; SHAWL, A. S.; TANTRY, M. A. Gracilone, a new sesquiterpene lactone from *Tanacetum gracile* (Tansies). **Natural product research**, v. 30, n. 20, p. 2291–2298, 2016.
- BIVA, I. J.; NDI, C. P.; SEMPLE, S. J.; GRIESSER, H. J. Antibacterial Performance of Terpenoids from the Australian Plant *Eremophila lucida*. **Antibiotics**, v. 8, n. 2, 1 jun. 2019.
- BOCZAR, D.; MICHALSKA, K. Cyclodextrin Inclusion Complexes with Antibiotics and Antibacterial Agents as Drug-Delivery Systems—A Pharmaceutical Perspective. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 7, 1 jul. 2022.
- BONCAN, D. A. T.; TSANG, S. S. K.; LI, C.; LEE, I. H. T.; LAM, H. M.; CHAN, T. F.; HUI, J. H. L. **Terpenes and terpenoids in plants: Interactions with environment and insects** *International Journal of Molecular Sciences* MDPI AG, , 1 out. 2020.
- BRAGA, E. J.; SOUZA, A. R. DE; SOARES, P. L. DE L.; RODRIGUES, R. C. The role of specification in patent applications: A comparative study on sufficiency of disclosure. **World Patent Information**, v. 53, p. 58–65, 1 jun. 2018.
- BRAI, A.; POGGIALINI, F.; VAGAGGINI, C.; PASQUALINI, C.; SIMONI, S.; FRANCARDI, V.; DREASSI, E. *Tenebrio molitor* as a Simple and Cheap Preclinical Pharmacokinetic and Toxicity Model. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 3, 1 fev. 2023.
- BRAI, A.; VAGAGGINI, C.; PASQUALINI, C.; POGGIALINI, F.; TARCHI, F.; FRANCARDI, V.; DREASSI, E. Use of distillery by-products as *Tenebrio molitor* mealworm feed supplement . **Journal of Insects as Food and Feed**, p. 1–14, 28 abr. 2022.
- BREIJYEH, Z.; JUBEH, B.; KARAMAN, R. Resistance of Gram-Negative Bacteria to Current Antibacterial Agents and Approaches to Resolve It. **Molecules**, v. 25, n. 6, p. 1340, 16 mar. 2020.
- BRITO, R. G.; ARAÚJO, A. A. S.; QUINTANS, J. S. S.; SLUKA, K. A.; QUINTANS, L. J. Enhanced analgesic activity by cyclodextrins - a systematic review and meta-analysis. **Expert opinion on drug delivery**, v. 12, n. 10, p. 1677–1688, 3 out. 2015.
- BRIZOLA, J.; FANTIN, N. Revisão da literatura e Revisão sistemática da literatura. **Revista de Educação do Vale do Arinos - RELVA**, v. 3, n. 2, 31 jan. 2017.
- BUCHY, P.; ASCIOGLU, S.; BUISSON, Y.; DATTA, S.; NISSEN, M.; TAMBYAH, P. A.; VONG, S. Impact of vaccines on antimicrobial resistance. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 90, p. 188–196, 1 jan. 2020.
- BURKI, T. K. **Superbugs: An Arms Race Against Bacteria** *The Lancet Respiratory Medicine* Lancet Publishing Group, , 1 set. 2018.
- BUSH, K. Improving known classes of antibiotics: an optimistic approach for the future. **Current opinion in pharmacology**, v. 12, n. 5, p. 527–534, out. 2012.
- CAMPOS, C. A. *et al.* Anti-hyperalgesic and anti-inflammatory effects of citral with β -cyclodextrin and hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complexes in animal models. **Life Sciences**, v. 229, p. 139–148, 15 jul. 2019.
- CANTÓN, R.; GIJÓN, D.; RUIZ-GARBAJOSA, P. Antimicrobial resistance in ICUs: an update in the light of the COVID-19 pandemic. **Current opinion in critical care**, v. 26, n. 5, p. 433–441, 2020.
- CARNEIRO, S. B.; DUARTE, F. Í. C.; HEIMFARTH, L.; QUINTANS, J. D. S. S.; QUINTANS-JÚNIOR, L. J.; JÚNIOR, V. F. D. V.; LIMA, Á. A. N. DE. Cyclodextrin Drug

Inclusion Complexes: In Vivo and In Vitro Approaches. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 3, 1 fev. 2019.

CARVALHO, Y. M. B. G. *et al.* Inclusion complex between β -cyclodextrin and hecogenin acetate produces superior analgesic effect in animal models for orofacial pain. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 93, p. 754–762, set. 2017.

CDER. New Drug Therapy Approvals. 2017.

CERQUEIRA, T. M.; SILVA, M. M. DA; RIBEIRO, N. M. Prospecção Tecnológica em Documentos de Patentes que Apontam a Fosfoetanolamina como Substância Associada ao Diagnóstico, à Prevenção ou ao Tratamento de Alguém Tipo de Câncer. **Cadernos de Prospecção**, v. 12, n. 4, p. 835–835, 28 dez. 2019.

CHAACHOUAY, N.; DOUIRA, A.; ZIDANE, L. Herbal Medicine Used in the Treatment of Human Diseases in the Rif, Northern Morocco. **Arabian journal for science and engineering**, v. 47, n. 1, p. 131–153, 1 jan. 2022.

CHARREAU, H.; CAVALLO, E.; FORESTI, M. L. Patents involving nanocellulose: Analysis of their evolution since 2010. **Carbohydrate Polymers**, v. 237, 1 jun. 2020.

CHOI, E. Y. *et al.* Subacute Oral Toxicity Evaluation of Expanded-Polystyrene-Fed *Tenebrio molitor* Larvae (Yellow Mealworm) Powder in Sprague-Dawley Rats. **Food science of animal resources**, v. 42, n. 4, p. 609–624, 2022.

CID-SAMAMED, A.; RAKMAI, J.; MEJUTO, J. C.; SIMAL-GANDARA, J.; ASTRAY, G. Cyclodextrins inclusion complex: Preparation methods, analytical techniques and food industry applications. **Food chemistry**, v. 384, 1 ago. 2022.

CONCEIÇÃO, J.; ADEOYE, O.; CABRAL-MARQUES, H. M.; LOBO, J. M. S. Cyclodextrins as excipients in tablet formulations. **Drug discovery today**, v. 23, n. 6, p. 1274–1284, 1 jun. 2018b.

CONCEIÇÃO, J.; ADEOYE, O.; CABRAL-MARQUES, H. M.; LOBO, J. M. S. Cyclodextrins as Drug Carriers in Pharmaceutical Technology: The State of the Art. **Current Pharmaceutical Design**, v. 24, n. 13, p. 1405–1433, 11 jul. 2018a.

COSTA, A. F.; SILVA, L. D. C.; AMARAL, A. C. **Farnesol: An approach on biofilms and nanotechnology** Medical Mycology Oxford University Press, , 1 out. 2021.

COUILLAUD, J.; LEYDET, L.; DUQUESNE, K.; IACAZIO, G. The Terpene Mini-Path, a New Promising Alternative for Terpenoids Bio-Production. **Genes**, v. 12, n. 12, 1 dez. 2021.

COUTINHO, H. D. M.; COSTA, J. G. M.; SIQUEIRA-JÚNIOR, J. P.; LIMA, E. O. In vitro anti-staphylococcal activity of *Hyptis martiusii* Benth against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA strains. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. SUPPL., p. 670–675, 2008.

CRINI, G. **Review: A history of cyclodextrins** Chemical Reviews American Chemical Society, 12 nov. 2014.

CRONIN, M. T. D.; BAJOT, F.; ENOCH, S. J.; MADDEN, J. C.; ROBERTS, D. W.; SCHWÖBEL, J. The in chemico-in silico interface: challenges for integrating experimental and computational chemistry to identify toxicity. **Alternatives to laboratory animals : ATLA**, v. 37, n. 5, p. 513–521, 2009.

DAI, J.; HAN, R.; XU, Y.; LI, N.; WANG, J.; DAN, W. Recent progress of antibacterial natural products: Future antibiotics candidates. **Bioorganic chemistry**, v. 101, 1 ago. 2020.

- DAI, R.; WATAL, J. Product patents and access to innovative medicines. **Social Science & Medicine**, v. 291, p. 114479, 1 dez. 2021.
- DAVIS, M. E.; BREWSTER, M. E. Cyclodextrin-based pharmaceuticals: past, present and future. **Nature reviews. Drug discovery**, v. 3, n. 12, p. 1023–1035, dez. 2004.
- DE-LA-TORRE-UGARTE-GUANILO, M. C.; TAKAHASHI, R. F.; BERTOLOZZI, M. R. Revisão sistemática: noções gerais. **Rev Esc Enferm USP**, v. 45, n. 5, p. 1260–1266, 2011.
- DELMONDES, G. D. A. *et al.* **Pharmacological applications of farnesol (C₁₅H₂₆O): a patent review***Expert Opinion on Therapeutic Patents*Taylor and Francis Ltd, , 3 mar. 2020.
- DINH, H.; SEMENEC, L.; KUMAR, S. S.; SHORT, F. L.; CAIN, A. K. Microbiology's next top model: *Galleria* in the molecular age. **Pathogens and disease**, v. 79, n. 2, 1 mar. 2021.
- EVENSON, R. E. Intellectual property rights, R&D, inventions, technology purchase, and piracy in economic development: An international comparative study. **Science and Technology: Lessons for Development Policy**, p. 325–355, 1 jan. 2019.
- FARHADI, F.; KHAMENEH, B.; IRANSHAHI, M.; IRANSHAHI, M. **Antibacterial activity of flavonoids and their structure–activity relationship: An update review***Phytotherapy Research*John Wiley and Sons Ltd, 1 jan. 2019.
- FENG, H.; JIANG, Y.; CAO, H.; SHU, Y.; YANG, X.; ZHU, D.; SHAO, M. **Chemical characteristics of the sesquiterpenes and diterpenes from Lauraceae family and their multifaceted health benefits: A review***Heliyon*Elsevier Ltd, , 1 dez. 2022.
- FERREIRA, V. V. R.; RICETTO, G. C.; GAYDECZKA, B.; GRANATO, A. C.; MALPASS, G. R. P. Patents, what are they good for? Academic chemistry researcher's perceptions of patents and their importance. **World Patent Information**, v. 70, p. 102124, 1 set. 2022.
- FRIERI, M.; KUMAR, K.; BOUTIN, A. **Antibiotic resistance***Journal of Infection and Public Health*Elsevier Ltd, , 1 jul. 2017.
- GALVÃO, T. F.; PEREIRA, M. G. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, n. 1, p. 183–184, mar. 2014.
- GARNEAU-TSODIKOVA, S.; LABBY, K. J. Mechanisms of Resistance to Aminoglycoside Antibiotics: Overview and Perspectives. **MedChemComm**, v. 7, n. 1, p. 11–27, 2016.
- GETAHUN, H.; SMITH, I.; TRIVEDI, K.; PAULIN, S.; BALKHY, H. H. Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 98, n. 7, 1 jul. 2020.
- GILL, E. E.; FRANCO, O. L.; HANCOCK, R. E. W. Antibiotic adjuvants: diverse strategies for controlling drug-resistant pathogens. **Chemical biology & drug design**, v. 85, n. 1, p. 56–78, 2015.
- GUO, L.; CAO, X.; YANG, S.; WANG, X.; WEN, Y.; ZHANG, F.; CHEN, H.; WANG, L. Characterization, solubility and antibacterial activity of inclusion complex of quistin with hydroxypropyl- β -cyclodextrin. **3 Biotech**, v. 9, n. 4, 1 abr. 2019.
- GUPTA, P.; SHARMA, M.; ARORA, N.; PRUTHI, V.; POLURI, K. M. Chemistry and Biology of Farnesol and its Derivatives: Quorum Sensing Molecules with Immense Therapeutic Potential. **Current topics in medicinal chemistry**, v. 18, n. 22, p. 1937–1954, 11 dez. 2018.
- HUAN, Y.; KONG, Q.; MOU, H.; YI, H. Antimicrobial Peptides: Classification, Design, Application and Research Progress in Multiple Fields. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, p. 582779, 16 out. 2020.

- HUANG, M.; LU, J. J.; HUANG, M. Q.; BAO, J. L.; CHEN, X. P.; WANG, Y. T. **Terpenoids: Natural products for cancer therapy** *Expert Opinion on Investigational Drugs*, dez. 2012.
- HUGHES, D.; ANDERSSON, D. I. Evolutionary Trajectories to Antibiotic Resistance. **Annual Review of Microbiology**, v. 71, p. 579–596, 2017.
- HUNT, P. R. The *C. elegans* model in toxicity testing. **Journal of Applied Toxicology**, v. 37, n. 1, p. 50, 1 jan. 2017.
- JAMPILEK, J. Design and Discovery of New Antibacterial Agents: Advances, Perspectives, Challenges. **Current medicinal chemistry**, v. 25, n. 38, p. 4972–5006, 20 nov. 2018.
- JANG, H. A.; KOJOUR, M. A. M.; PATNAIK, B. B.; HAN, Y. S.; JO, Y. H. Current Status of Immune Deficiency Pathway in *Tenebrio molitor* Innate Immunity. **Frontiers in immunology**, v. 13, 4 jul. 2022.
- JANSEN, K. U.; ANDERSON, A. S. The role of vaccines in fighting antimicrobial resistance (AMR). <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1476814>, v. 14, n. 9, p. 2142–2149, 2 set. 2018.
- JOO, J. H.; JETTEN, A. M. Molecular mechanisms involved in farnesol-induced apoptosis. **Cancer Letters**, v. 287, n. 2, p. 123–135, jan. 2010.
- JUBEH, B.; BREIJYEH, Z.; KARAMAN, R. Resistance of Gram-Positive Bacteria to Current Antibacterial Agents and Overcoming Approaches. **Molecules**, v. 25, n. 12, p. 2888, 23 jun. 2020.
- JUNG, Y.; HWANG, S.; SETHI, G.; FAN, L.; ARFUSO, F.; AHN, K. Potential Anti-Inflammatory and Anti-Cancer Properties of Farnesol. **Molecules**, v. 23, n. 11, p. 2827, 31 out. 2018.
- KATOCH, S.; PATIAL, V. Zebrafish: An emerging model system to study liver diseases and related drug discovery. **Journal of applied toxicology : JAT**, v. 41, n. 1, p. 33–51, 1 jan. 2021.
- KIMURA, P. DE C.; SILVA, S. B. DA; COSTA, S. C. DA. Prospecção Tecnológica para Verificação do Potencial de Patenteabilidade de Alimento Formulado com Produtos de Estévia. **Cadernos de Prospecção**, v. 12, n. 4, p. 890, 28 dez. 2019.
- KOO, H.; HAYACIBARA, M. F.; SCHOBEL, B. D.; CURY, J. A.; ROSALEN, P. L.; PARK, Y. K.; VACCA-SMITH, A. M.; BOWEN, W. H. Inhibition of *Streptococcus mutans* biofilm accumulation and polysaccharide production by apigenin and tt-farnesol. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 52, n. 5, p. 782–789, nov. 2003.
- KURKOV, S. V.; LOFTSSON, T. Cyclodextrins. **International journal of pharmaceutics**, v. 453, n. 1, p. 167–180, 2013.
- LEVIT, L. A.; PEREZ, R. P.; SMITH, D. C.; SCHILSKY, R. L.; HAYES, D. F.; VOSE, J. M. Streamlining Adverse Events Reporting in Oncology: An American Society of Clinical Oncology Research Statement. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 36, n. 6, p. 617–623, 20 fev. 2018.
- LI, H. Y.; YANG, W. Q.; ZHOU, X. Z.; SHAO, F.; SHEN, T.; GUAN, H. Y.; ZHENG, J.; ZHANG, L. M. **Antibacterial and Antifungal Sesquiterpenoids: Chemistry, Resource, and Activity** *Biomolecules* MDPI, , 1 set. 2022.
- LIMA, B. DOS S. *et al.* Development of morin/hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex: Enhancement of bioavailability, antihyperalgesic and anti-inflammatory effects. **Food and Chemical Toxicology**, v. 126, p. 15–24, 1 abr. 2019.

LIU, Y.; BUSSCHER, H. J.; ZHAO, B.; LI, Y.; ZHANG, Z.; MEI, H. C. VAN DER; REN, Y.; SHI, L. Surface-Adaptive, Antimicrobially Loaded, Micellar Nanocarriers with Enhanced Penetration and Killing Efficiency in Staphylococcal Biofilms. **ACS nano**, v. 10, n. 4, p. 4779–4789, 26 abr. 2016.

LOFTSSON, T.; BREWSTER, M. E. Pharmaceutical applications of cyclodextrins: basic science and product development. **The Journal of pharmacy and pharmacology**, v. 62, n. 11, p. 1607–1621, nov. 2010.

LOZOYA-PÉREZ, N. E.; GARCÍA-CARNERO, L. C.; MARTÍNEZ-ÁLVAREZ, J. A.; MARTÍNEZ-DUNCKER, I.; MORA-MONTES, H. M. Tenebrio molitor as an Alternative Model to Analyze the Sporothrix Species Virulence. **Infection and Drug Resistance**, v. 14, p. 2059, 2021.

MAFU, M. Expired patents: An opportunity for higher education institutions. **Frontiers in research metrics and analytics**, v. 8, 17 mar. 2023.

MAGIORAKOS, A. P. *et al.* Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 18, n. 3, p. 268–281, 2012.

MARTELLI, G.; GIACOMINI, D. Antibacterial and antioxidant activities for natural and synthetic dual-active compounds. **European journal of medicinal chemistry**, v. 158, p. 91–105, 5 out. 2018.

MARTIGNONI, M.; GROOTHUIS, G. M. M.; KANTER, R. DE. Species differences between mouse, rat, dog, monkey and human CYP-mediated drug metabolism, inhibition and induction. <https://doi.org/10.1517/17425255.2.6.875>, v. 2, n. 6, p. 875–894, dez. 2006.

MENEZES, P. DOS P.; ANDRADE, T. DE A.; FRANK, L. A.; SOUZA, E. P. B. S. S. DE; TRINDADE, G. DAS G. G.; TRINDADE, I. A. S.; SERAFINI, M. R.; GUTERRES, S. S.; ARAÚJO, A. A. DE S. Advances of nanosystems containing cyclodextrins and their applications in pharmaceuticals. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 559, p. 312–328, 25 mar. 2019.

MOHAN, S.; AJAY KRISHNA, M. S.; CHANDRAMOULI, M.; KERI, R. S.; PATIL, S. A.; NINGAIAH, S.; SOMAPPA, S. B. **Antibacterial natural products from microbial and fungal sources: a decade of advances** *Molecular Diversity* Institute for Ionics, , 1 fev. 2023.

MOHS, R. C.; GREIG, N. H. Drug discovery and development: Role of basic biological research. **Alzheimer's & dementia (New York, N. Y.)**, v. 3, n. 4, p. 651–657, 1 nov. 2017.

MOO, C. L.; YANG, S. K.; OSMAN, M. A.; YUSWAN, M. H.; LOH, J. Y.; LIM, W. M.; LIM, S. H. E.; LAI, K. S. Antibacterial Activity and Mode of Action of β -caryophyllene on *Bacillus cereus*. **Polish journal of microbiology**, v. 69, n. 1, p. 49–54, 2020.

MOURA, A. M. M. DE; JUNIOR, R. F. G.; MAGNUS, A. P. M.; SANTOS, F. B.; SCARTASSINI, V. B. Panorama das patentes depositadas no Brasil: uma análise a partir dos maiores depositantes de patentes na base Derwent Innovations Index. **Brazilian Journal of Information Science: research trends**, v. 13, n. 2, p. 59–68, 28 jun. 2019.

MOURA, D. F. DE; ROCHA, T. A.; MELO BARROS, D. DE; SILVA, M. M. DA; SANTOS SANTANA, M. DOS; NETA, B. M.; CAVALCANTI, I. M. F.; MARTINS, R. D.; SILVA, M. V. DA. Evaluation of the antioxidant, antibacterial, and antibiofilm activity of the sesquiterpene nerolidol. **Archives of microbiology**, v. 203, n. 7, p. 4303–4311, 1 set. 2021.

MUCKE, H. A. M. What patents tell us about drug repurposing for cancer: A landscape analysis. **Seminars in Cancer Biology**, v. 68, p. 3–7, 1 jan. 2021.

NAGEGOWDA, D. A. Plant volatile terpenoid metabolism: Biosynthetic genes, transcriptional regulation and subcellular compartmentation. **FEBS Letters**, v. 584, n. 14, p. 2965–2973, jul. 2010.

NASCIMENTO JUNIOR, J. A. C.; SANTOS, A. M.; QUINTANS-JÚNIOR, L. J.; WALKER, C. I. B.; BORGES, L. P.; SERAFINI, M. R. SARS, MERS and SARS-CoV-2 (COVID-19) treatment: a patent review. **Expert Opinion on Therapeutic Patents**, p. 1–13, 7 jun. 2020.

NASCIMENTO, P. F. C.; ALVIANO, W. S.; NASCIMENTO, A. L. C.; SANTOS, P. O.; ARRIGONI-BLANK, M. F.; JESUS, R. A. DE; AZEVEDO, V. G.; ALVIANO, D. S.; BOLOGNESE, A. M.; TRINDADE, R. C. Hyptis pectinata essential oil: Chemical composition and anti-Streptococcus mutans activity. **Oral Diseases**, v. 14, n. 6, p. 485–489, 2008.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. **Journal of natural products**, v. 83, n. 3, p. 770–803, 27 mar. 2020.

NOURBAKHS, F.; LOTFALIZADEH, M.; BADPEYMA, M.; SHAKERI, A.; SOHEILI, V. From plants to antimicrobials: Natural products against bacterial membranes. **Phytotherapy research : PTR**, v. 36, n. 1, p. 33–52, 1 jan. 2022.

OLIVEIRA, F. DE S. *et al.* Evaluation of the antibacterial and modulatory potential of α -bisabolol, β -cyclodextrin and α -bisabolol/ β -cyclodextrin complex. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 92, p. 1111–1118, 1 ago. 2017.

OLIVEIRA, M. G. B. *et al.* **α -Terpineol, a monoterpene alcohol, complexed with β -cyclodextrin exerts antihyperalgesic effect in animal model for fibromyalgia aided with docking study.** [s.l.] Elsevier Ltd, 2016. v. 254

OLIVEIRA, R. X. DE; SILVA, C. H. DA; GOMES, A. P.; MOREIRA, T. R.; BRAGA, L. M. Resistência antimicrobiana na pneumonia adquirida na comunidade: revisão de literatura. **Vitalle – Revista de Ciências da Saúde**, v. 33, n. 3, p. 76–88, 2021.

OMS. **Antimicrobial resistance.** Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>>. Acesso em: 29 ago. 2021.

OPAS. **OMS publica lista de bactérias para as quais se necessitam novos antibióticos urgentemente - OPAS/OMS.** Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/noticias/27-2-2017-oms-publica-lista-bacterias-para-quais-se-necessitam-novos-antibioticos>>. Acesso em: 10 jul. 2023.

OPAS, ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Relatório sinaliza aumento da resistência a antibióticos em infecções bacterianas em humanos.** Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/noticias/9-12-2022-relatorio-sinaliza-aumento-da-resistencia-antibioticos-em-infeccoes-bacterianas>>. Acesso em: 26 jun. 2023.

PARANHOS, R. DE C. S.; RIBEIRO, N. M. Importância da Prospecção Tecnológica em Base de Patentes e seus Objetivos da Busca. **Cadernos de Prospecção**, v. 11, n. 5, p. 1274, 10 dez. 2018.

PECORARO, R.; SCALISI, E. M.; MESSINA, G.; FRAGALÀ, G.; IGNOTO, S.; SALVAGGIO, A.; ZIMBONE, M.; IMPELLIZZERI, G.; BRUNDO, M. V. Artemia salina: A microcrustacean to assess engineered nanoparticles toxicity. **Microscopy research and technique**, v. 84, n. 3, p. 531–536, 1 mar. 2021.

PELTOLA, H.; RØD, T. O.; JÓNSDÓTTIR, K.; BÖTTTGER, M.; COOLIDGE, J. A. S. Life-Threatening Haemophilus influenzae Infections in Scandinavia: A Five-Country Analysis of the

Incidence and the Main Clinical and Bacteriologic Characteristics. **Reviews of Infectious Diseases**, v. 12, n. 4, p. 708–715, 1 jul. 1990.

PEREIRA, I. F.; OLIVEIRA, A. M. S.; SANTOS, A. M.; SOARES, D. DE M.; SERAFINI, M. R.; ALMEIDA ALVES, I. A Descriptive Review of Cannabis sativa Patents for Cancer Treatment. **Recent patents on anti-cancer drug discovery**, v. 18, 15 fev. 2023.

PEREIRA, M. G.; GALVÃO, T. F. Heterogeneidade e viés de publicação em revisões sistemáticas. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, n. 4, p. 775–778, dez. 2014.

POGNAN, F. *et al.* The evolving role of investigative toxicology in the pharmaceutical industry. **Nature Reviews Drug Discovery** **2023 22:4**, v. 22, n. 4, p. 317–335, 13 fev. 2023.

POPILEC, A.; LOFTSSON, T. Effects of cyclodextrins on the chemical stability of drugs. **International journal of pharmaceutics**, v. 531, n. 2, p. 532–542, 15 out. 2017.

PRASAD, V.; MAILANKODY, S. Research and Development Spending to Bring a Single Cancer Drug to Market and Revenues After Approval. **JAMA internal medicine**, v. 177, n. 11, p. 1569–1575, 1 nov. 2017.

PULINGAM, T.; PARUMASIVAM, T.; GAZZALI, A. M.; SULAIMAN, A. M.; CHEE, J. Y.; LAKSHMANAN, M.; CHIN, C. F.; SUDESH, K. **Antimicrobial resistance: Prevalence, economic burden, mechanisms of resistance and strategies to overcome** *European Journal of Pharmaceutical Sciences* Elsevier B.V., 1 mar. 2022.

QAMAR, W.; SULTANA, S. Farnesol ameliorates massive inflammation, oxidative stress and lung injury induced by intratracheal instillation of cigarette smoke extract in rats: an initial step in lung chemoprevention. **Chemico-biological interactions**, v. 176, n. 2–3, p. 79–87, 25 nov. 2008.

QUINTANS, J. S. S. *et al.* Host–guest inclusion complexation of β -cyclodextrin and hecogenin acetate to enhance anti-hyperalgesic effect in an animal model of musculoskeletal pain. **Process Biochemistry**, v. 59, p. 123–131, 1 ago. 2017.

RIM, K.-T. In silico prediction of toxicity and its applications for chemicals at work. **Toxicology and Environmental Health Sciences**, v. 12, n. 3, p. 191–202, 14 set. 2020.

ROCA, I. *et al.* The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. **New microbes and new infections**, v. 6, p. 22–29, 1 jul. 2015.

RUÍZ, P. S. L.; SERAFINI, M. R.; ALVES, I. A.; NOVOA, D. M. A. Recent Progress in Self-Emulsifying Drug Delivery Systems: A Systematic Patent Review (2011-2020). **Critical reviews in therapeutic drug carrier systems**, v. 39, n. 2, 2022.

SACHIVKINA, N.; PODOPRIGORA, I.; BOKOV, D. Morphological characteristics of *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida guilliermondii*, and *Candida glabrata* biofilms, and response to farnesol. **Veterinary world**, v. 14, n. 6, p. 1608–1614, 22 jun. 2021.

SAENGER, W.; JACOB, J.; GESSLER, K.; STEINER, T.; HOFFMANN, D.; SANBE, H.; KOIZUMI, K.; SMITH, S. M.; TAKAHA, T. Structures of the Common Cyclodextrins and Their Larger Analogues-Beyond the Doughnut. **Chemical reviews**, v. 98, n. 5, p. 1787–1802, 1998.

SALÚSTIO, P. J.; PONTES, P.; CONDUTO, C.; SANCHES, I.; CARVALHO, C.; ARRAIS, J.; MARQUES, H. M. C. Advanced technologies for oral controlled release: cyclodextrins for oral controlled release. **AAPS PharmSciTech**, v. 12, n. 4, p. 1276–1292, dez. 2011.

SAMPAIO, R.; MANCINI, M. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 11, n. 1, p. 83–89, fev. 2007.

SANDERSON, S.; TATT, I. D.; HIGGINS, J. P. T. Tools for assessing quality and susceptibility to bias in observational studies in epidemiology: a systematic review and annotated bibliography. **International journal of epidemiology**, v. 36, n. 3, p. 666–676, jun. 2007.

SANTOS, A. M.; SANTANA JÚNIOR, C. C.; NASCIMENTO JÚNIOR, J. A. C.; ANDRADE, T. DE A.; SHANMUGAM, S.; THANGARAJ, P.; FRANK, L. A.; SERAFINI, M. R. Antibacterial drugs and cyclodextrin inclusion complexes: a patent review. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 20, n. 3, p. 349–366, 4 mar. 2023a.

SANTOS, A. M.; NASCIMENTO JÚNIOR, J. A. C.; CÉZAR, S. V. S.; ARAÚJO, A. A. S.; QUINTANS-JÚNIOR, L. J.; ARAGÓN, DIANA MARCELA; SERAFINI, MAIRIM RUSSO. Cyclodextrin inclusion complexes improving antibacterial drug profiles: an update systematic review. **Future Microbiology**, 1 nov. 2023b.

SANTOS, A. M.; SANTOS, C. C. DOS; OLIVEIRA, T. B. DE; SERAFINI, M. R.; ALVES, I. A. What's New in Allergen Immunotherapy Patents? A Review. **Critical reviews in therapeutic drug carrier systems**, v. 38, n. 6, p. 105–125, 2021.

SANTOS, A. M.; SANTOS, M. M.; NASCIMENTO JÚNIOR, J. A. C.; BRITO, J. R. L. R.; ARAÚJO ANDRADE, T. DE; FRANK, L. A.; SERAFINI, M. R. Mapping of new pharmacological alternatives in the face of the emergence of antibiotic resistance in COVID-19 patents treated for opportunistic respiratory bacterial pathogens. **Recent advances in anti-infective drug discovery**, v. 17, 18 maio 2022.

SAOKHAM, P.; MUANKAEW, C.; JANSOOK, P.; LOFTSSON, T. Solubility of Cyclodextrins and Drug/Cyclodextrin Complexes. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 23, n. 5, 2018.

SERAFINI, M. R. *et al.* **Interaction of p-cymene with b-cyclodextrin** Journal of Thermal Analysis and Calorimetry. **Anais...**Kluwer Academic Publishers, 2012

SERAFINI, M. R.; SANTOS, V. V.; TORRES, B. G. S.; JOHANSSON AZEREDO, F.; SAVI, F. M.; ALVES, I. A. A patent review of antibiofilm fungal drugs (2002-present). **Critical Reviews in Biotechnology**, v. 41, n. 2, p. 229–248, 17 fev. 2021.

SHAHNOURI, M.; ABOUHOSSEINI TABARI, M.; ARAGHI, A. Neuropharmacological properties of farnesol in Murine model. **Iranian Journal of Veterinary Research**, v. 17, n. 4, p. 259, 2016.

SILVA, E. A. P. *et al.* Cardiovascular effects of farnesol and its β -cyclodextrin complex in normotensive and hypertensive rats. **European journal of pharmacology**, v. 901, 15 jun. 2021.

SILVA, J. C. *et al.* Docking, characterization and investigation of β -cyclodextrin complexed with farnesol, an acyclic sesquiterpene alcohol, produces orofacial antinociceptive profile in experimental protocols. **Process Biochemistry**, v. 62, p. 193–204, 1 nov. 2017.

SILVA JÚNIOR, W. F. DA; OLIVEIRA PINHEIRO, J. G. DE; MOREIRA, C. D. L. F. A.; SOUZA, F. J. J. DE; LIMA, Á. A. N. DE. Alternative Technologies to Improve Solubility and Stability of Poorly Water-Soluble Drugs. **Multifunctional Systems for Combined Delivery, Biosensing and Diagnostics**, p. 281–305, 1 jan. 2017.

SILVA, M. O. DA; AQUINO, S. Resistência aos antimicrobianos: uma revisão dos desafios na busca por novas alternativas de tratamento. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, v. 8, n. 4, p. 472–482, 8 out. 2018.

SILVA, S. DE B.; OLIVEIRA, H. G. B. DE; GAMA, G. S. P.; PINHEIRO, R. E. E.; SOUZA, J. S. N. DE; CHAVES, T. P. Produtos naturais de *Momordica charantia* L. como moduladores

da resistência de *Escherichia coli* a fármacos antimicrobianos. **AGROPECUÁRIA CIENTÍFICA NO SEMIÁRIDO**, v. 15, n. 3, p. 219, 15 out. 2019.

SILVER, L. L. Challenges of antibacterial discovery. **Clinical microbiology reviews**, v. 24, n. 1, p. 71–109, jan. 2011.

SINGER, A. C.; KIRCHHELLE, C.; ROBERTS, A. P. (Inter)nationalising the antibiotic research and development pipeline. **The Lancet. Infectious diseases**, v. 20, n. 2, p. e54–e62, 1 fev. 2020.

SINGH, S. B.; YOUNG, K.; SILVER, L. L. What is an “ideal” antibiotic? Discovery challenges and path forward. **Biochemical pharmacology**, v. 133, p. 63–73, 1 jun. 2017.

STELLA, V. J.; HE, Q. Cyclodextrins. **Toxicologic Pathology**, v. 36, n. 1, p. 30–42, 1 jan. 2008.

SUVARNA, V.; CHIPPA, S. Current Overview of Cyclodextrin Inclusion Complexes of Volatile Oils and their Constituents. **Current drug delivery**, v. 20, n. 6, p. 770–791, 4 jul. 2023.

THE WORLD BANK. **Drug-Resistant Infections: A Threat to Our Economic Future**. Disponível em: <<https://www.worldbank.org/en/topic/health/publication/drug-resistant-infections-a-threat-to-our-economic-future>>. Acesso em: 10 jul. 2023.

THOLL, D. Biosynthesis and biological functions of terpenoids in plants. **Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology**, v. 148, p. 63–106, 2015.

TIAN, B.; HUA, S.; LIU, J. Cyclodextrin-based delivery systems for chemotherapeutic anticancer drugs: A review. **Carbohydrate Polymers**, v. 232, p. 115805, 15 mar. 2020.

TRINDADE, G. G. G. *et al.* Carvacrol/ β -cyclodextrin inclusion complex inhibits cell proliferation and migration of prostate cancer cells. **Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association**, v. 125, p. 198–209, 1 mar. 2019.

TSUI, C.; KONG, E. F.; JABRA-RIZK, M. A. Pathogenesis of *Candida albicans* biofilm. **Pathogens and disease**, v. 74, n. 4, p. ftw018, 1 jun. 2016.

VALENTE, A. J. M.; SÖDERMAN, O. The formation of host–guest complexes between surfactants and cyclodextrins. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 205, p. 156–176, mar. 2014.

VALLET-REGÍ, M.; GONZÁLEZ, B.; IZQUIERDO-BARBA, I. **Nanomaterials as promising alternative in the infection treatment** *International Journal of Molecular Sciences* MDPI AG, , 1 ago. 2019.

VERDAGUER, I. B.; CRISPIM, M.; HERNÁNDEZ, A.; KATZIN, A. M. The Biomedical Importance of the Missing Pathway for Farnesol and Geranylgeraniol Salvage. **Molecules**, v. 27, n. 24, p. 8691, 8 dez. 2022.

VETTER, T. R.; MASCHA, E. J. Bias, Confounding, and Interaction: Lions and Tigers, and Bears, Oh My! **Anesthesia and analgesia**, v. 125, n. 3, p. 1042–1048, 1 set. 2017.

VILA, J.; MORENO-MORALES, J.; BALLESTÉ-DELPierre, C. **Current landscape in the discovery of novel antibacterial agents** *Clinical Microbiology and Infection* Elsevier B.V., , 1 maio 2020.

VO, A. H.; VLEET, T. R. VAN; GUPTA, R. R.; LIGUORI, M. J.; RAO, M. S. An Overview of Machine Learning and Big Data for Drug Toxicity Evaluation. **Chemical research in toxicology**, v. 33, n. 1, p. 20–37, 21 jan. 2020.

- WANG, L.; YAN, J.; LI, Y.; XU, K.; LI, S.; TANG, P.; LI, H. The influence of hydroxypropyl- β -cyclodextrin on the solubility, dissolution, cytotoxicity, and binding of riluzole with human serum albumin. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 117, p. 453–463, 5 jan. 2016.
- WANG, X.; SHEN, Y.; THAKUR, K.; HAN, J.; ZHANG, J. G.; HU, F.; WEI, Z. J. Antibacterial Activity and Mechanism of Ginger Essential Oil against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 25, n. 17, 1 set. 2020.
- WOHLLEBEN, W.; MAST, Y.; STEGMANN, E.; ZIEMERT, N. Antibiotic drug discovery. **Microbial Biotechnology**, v. 9, n. 5, p. 541–548, 29 set. 2016.
- WU, G.-X.; WANG, Y.-W.; WU, C.-S.; LIN, Y.-H.; HUNG, C.-H.; HUANG, H.-H.; KUO, S.-M. Therapeutic Efficacy of Sesquiterpene Farnesol in Treatment of *Cutibacterium acnes*-Induced Dermal Disorders. **Molecules**, v. 26, n. 18, p. 5723, 21 set. 2021.
- YAO, P.; LIU, Y. Terpenoids: Natural Compounds for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Therapy. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 28, n. 1, 1 jan. 2022.
- YAPICI, M.; GÜRSU, B. Y.; DAĞ, İ. In vitro antibiofilm efficacy of farnesol against *Candida* species. **International microbiology: the official journal of the Spanish Society for Microbiology**, v. 24, n. 2, p. 251–262, 1 maio 2021.
- YAR, N.; WITTMAN, E.; SCHAUT, D.; SETA, F. DE; LARSEN, B.; YAR, N.; WITTMAN, E.; SCHAUT, D.; SETA, F. DE; LARSEN, B. Effects of Farnesol on Drug-Resistant and Non-Resistant *Candida albicans*: Implications for Cosmetic and Pharmaceutical Applications. **Advances in Microbiology**, v. 10, n. 8, p. 383–396, 13 ago. 2020a.
- YAR, N.; WITTMAN, E.; SCHAUT, D.; SETA, F. DE; LARSEN, B. Effects of Farnesol on Drug-Resistant and Non-Resistant <i>Candida albicans</i>; Implications for Cosmetic and Pharmaceutical Applications. **Advances in Microbiology**, v. 10, n. 08, p. 383–396, 13 ago. 2020b.
- YAZLOVITSKAYA, E. M.; MELNYKOVYCH, G. Selective farnesol toxicity and translocation of protein kinase C in neoplastic HeLa-S3K and non-neoplastic CF-3 cells. **Cancer Letters**, v. 88, n. 2, p. 179–183, 27 jan. 1995.
- ZAFAR, N.; FESSI, H.; ELAISSARI, A. Cyclodextrin containing biodegradable particles: from preparation to drug delivery applications. **International journal of pharmaceutics**, v. 461, n. 1–2, p. 351–366, 30 jan. 2014.
- ZHANG, D.; LV, P.; ZHOU, C.; ZHAO, Y.; LIAO, X.; YANG, B. Cyclodextrin-based delivery systems for cancer treatment. **Materials Science and Engineering: C**, v. 96, p. 872–886, 1 mar. 2019.
- ZINK, D.; CHUAH, J. K. C.; YING, J. Y. Assessing Toxicity with Human Cell-Based In Vitro Methods. **Trends in molecular medicine**, v. 26, n. 6, p. 570–582, 1 jun. 2020.

ANEXOS

Artigo publicado no periódico *Expert Opinion on Drug Delivery* (Qualis A1)



Expert Opinion on Drug Delivery



ISSN: (Print) (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/ledd20>

Antibacterial drugs and cyclodextrin inclusion complexes: a patent review

Anamaria Mendonça Santos, Cláudio Carvalho Santana Júnior, José Adão Carvalho Nascimento Júnior, Tatianny de Araujo Andrade, Saravanan Shanmugam, Parimelazhagan Thangaraj, Luiza Abrahão Frank & Mairim Russo Serafini

To cite this article: Anamaria Mendonça Santos, Cláudio Carvalho Santana Júnior, José Adão Carvalho Nascimento Júnior, Tatianny de Araujo Andrade, Saravanan Shanmugam, Parimelazhagan Thangaraj, Luiza Abrahão Frank & Mairim Russo Serafini (2023): Antibacterial drugs and cyclodextrin inclusion complexes: a patent review, *Expert Opinion on Drug Delivery*, DOI: [10.1080/17425247.2023.2175815](https://doi.org/10.1080/17425247.2023.2175815)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/17425247.2023.2175815>



Published online: 15 Feb 2023.



Submit your article to this journal [↗](#)



Article views: 15



View related articles [↗](#)



View Crossmark data [↗](#)

Full Terms & Conditions of access and use can be found at
<https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ledd20>

Systematic Review

For reprint orders, please contact: reprints@futuremedicine.comFuture
MICROBIOLOGY

Cyclodextrin inclusion complexes improving antibacterial drug profiles: an update systematic review

Anamaria M Santos^{*,1,10}, José ACN Júnior^{2,10}, Sílvia VS Cezar¹, Adriano AS Araújo^{1,2,3,10},
Lucindo JQ Júnior^{1,2,10}, Diana M Aragón¹⁰ & Mairim R Serafini^{1,2,3,10}

¹Postgraduate Program in Health Sciences, Federal University of Sergipe, Aracaju, 49060-100, Sergipe, Brazil

²Postgraduate Program in Pharmaceutical Sciences, Federal University of Sergipe, São Cristóvão, 49060-100, Sergipe, Brazil

³Department of Pharmacy, Federal University of Sergipe, São Cristóvão, 49060-100, Sergipe, Brazil

¹⁰Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C., Colombia

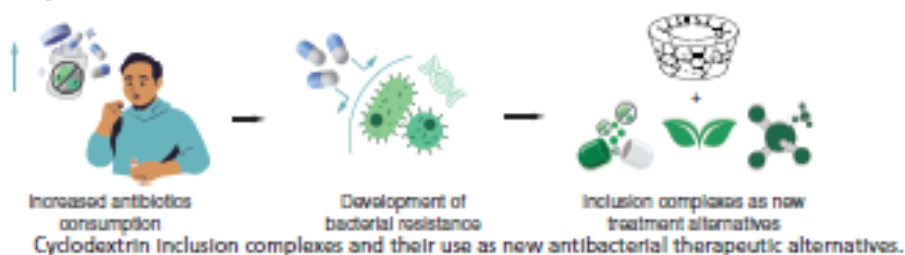
*Author for correspondence: anamaria_ma@outlook.com.br

Aim: The study aimed to review experimental models using cyclodextrins to improve antibacterial drugs' physicochemical characteristics and biological activities. **Methods:** The following terms and their combinations were used: cyclodextrins and antibacterial agents in title or abstract, and the total study search was conducted over a period up to October 2022. The review was carried out using PubMed, Scopus and Embase databases. A total of 1580 studies were identified, of which 27 articles were selected for discussion in this review. **Results:** The biological results revealed that the antibacterial effect of the inclusion complexes was extensively improved. Cyclodextrins can enhance the therapeutic effects of antibiotics already existing on the market, natural products and synthetic molecules. **Conclusion:** Overall, CDs as drug-delivery vehicles have been shown to improve antibiotics solubility, stability, and bioavailability, leading to enhanced antibacterial activity.

Plain language summary: The overuse of drugs can cause bacteria to become less susceptible to them. This is known as resistance. One idea on how to tackle this resistance is by using cyclodextrins (CDs). CDs can change how drugs work, making them better at fighting bacteria. As CDs are already used in making drugs, they are a good choice for the basis of creating new drugs.

Two-table abstract: Cyclodextrins play a crucial role in enhancing the physical and chemical characteristics of drugs, leading to improved bioavailability, biodistribution and solubility.

Graphical abstract:



First draft submitted: 24 May 2023; Accepted for publication: 29 August 2023; Published online: 1 November 2023

Keywords: antibacterial agents • antibiotics • cyclodextrins • inclusion complex • technology • treatments

Antibiotics have become one of the most widely used drug classes worldwide due to their power to cure diseases previously considered incurable [1]. Moreover, antibiotics have made it possible to carry out treatments and

Future
Medicine

Artigo submetido no periódico *Microbial Pathogenesis* (Qualis A3)

YMPAT-D-24-00045 - Confirming your submission to Microbial Pathogenesis

Externa

Caixa de entrada x

**Microbial Pathogenesis** <em@editorialmanager.com>

qui., 4 de jan., 13:34 (há 23 horas)



para mim ▾

This is an automated message.

Beyond Resistance: Farnesol and Antibacterial Activity in Inclusion Complexes with Cyclodextrins

Dear Mrs Mendonça Santos,

We have received the above referenced manuscript you submitted to Microbial Pathogenesis. It has been assigned the following manuscript number: **YMPAT-D-24-00045**.

To track the status of your manuscript, please log in as an author at <https://www.editorialmanager.com/ympat/>, and navigate to the "Submissions Being Processed" folder.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Microbial Pathogenesis
