



**INSTITUTO
FEDERAL**
Rio de Janeiro

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro

Bacharelado em Química

Bruna Simões Moita

Mapeamento das invenções de novos leishmanicidas a partir da literatura patentária

Nilópolis
2022

Bruna Simões Moita

Mapeamento das invenções de novos leishmanicidas a partir da literatura patentária

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Química.

Orientadores:

Prof. Dra. Lídia Moreira Lima

Prof. Dr. Marcelo Sierpe Pedrosa

Bruna Simões Moita

Mapeamento das invenções de novos leishmanicidas a partir da literatura
patentária

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Federal do Rio de
Janeiro, como requisito parcial para a
obtenção do grau de Bacharel em
Química.

Orientadores:

Prof. Ora. Lídia Moreira Lima Prof.
Dr. Marcelo Sierpe Pedrosa

Aprovado em 09/08/2022

Banca Examinadora



Documento assinado digitalmente

LIDIA MOREIRA LIMA
Data: 11/08/2022 14:15:49-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Prof. Ora. Lídia Moreira Lima - (Orientador) (membro externo)
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)



Documento assinado digitalmente

MARCELO SIERPE PEDROSA
Data: 09/08/2022 12:16:53-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Prof. Dr. Marcelo Sierpe Pedrosa - (Orientador interno)
Instituto Federal do Rio de Janeiro (IFRJ)



Documento assinado digitalmente

JULIO CESAR BORGES
Data: 11/08/2022 15:14:52-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Prof. Dr. Julio Cesar Borges - (membro interno)
Instituto Federal do Rio de Janeiro (IFRJ)



Documento assinado digitalmente

ANGELA CRISTINA LEAL BADARO TRINDADE
Data: 09/08/2022 21:35:59-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Prof. Dr. Angela Cristina Leal Badalo Trindade - (membro externo)
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Nilópolis
2022

Agradecimentos

À minha orientadora Lídia Moreira Lima, por todos os ensinamentos e sabedoria transmitida ao decorrer desses longos anos de Iniciação Científica e no período de escrita acadêmica. Obrigada pela paciência, apoio e por estar sempre pronta para sanar minhas dúvidas, mesmo em um momento tão delicado. Sua orientação foi de extrema importância para o meu desenvolvimento acadêmico-científico.

Aos meus amigos da faculdade, Andressa Amorim, Rebeca Fernandes, Carla Afonso, Taiane Fíngolo, Thayná Bibiano e Jaiel Lopes por todos os momentos, risadas, almoços, aulas práticas e estudos durante essa caminhada de 5 anos. Sem vocês, teria sido ainda mais difícil. Vocês foram um presente que o IFRJ me deu e eu serei grata pelo resto da vida.

À professora Michelle Costa, por todo carinho e generosidade em momentos difíceis pós-pandemia, sou extremamente grata por todas as aulas, ensinamentos, conversas, risadas, discussões e críticas cinematográficas.

À Debora, parceira inestimável durante esta e muitas outras jornadas durante todos os anos desse curso, aos demais amigos queridos Maria Rita e João Avelar, pela amizade, compreensão e ajuda no desenvolvimento desse trabalho.

À minha família por todo suporte e apoio dado durante a minha vida acadêmica, sem vocês não teria sido possível.

À banca por ter aceitado o convite.

RESUMO

Leishmaniose, úlcera de bauru ou calazar é uma infecção parasitária negligenciada e prevalente em quase 100 países em âmbito mundial e 18 países nas américas. Dois tipos principais da doença são encontrados: a leishmaniose tegumentar (LT) e leishmaniose visceral (LV). Em 2019, foram confirmados 15.484 casos novos de LT no Brasil, gerando grande preocupação do poder público. Seu tratamento é focado em fármacos pouco seletivos, de alta toxicidade e majoritariamente empregados pela via parenteral. Nesse contexto, tem sido apontada a necessidade de desenvolver-se novos fármacos e medicamentos, mais seguros e eficazes, para o tratamento das leishmanioses. Tendo em mente que as patentes são instrumentos singulares para aferição do grau de inovação em uma determinada área de interesse, esse trabalho de conclusão de curso (TCC) teve como objetivo geral obter informações quanto as inovações geradas, em nível mundial, com foco na descoberta e/ou desenvolvimento de novos leishmanicidas, a partir de busca realizada em base de dados de patentes. A pesquisa foi realizada a partir de consulta à base de dados *Espacenet* (www.espacenet.com/), usando as palavras-chave: “*leishmaniasis* e/ou *leishmania* e *compositions*”, aplicando a janela temporal de 1988 a 2022. A busca resultou em 121 documentos, após exclusão de duplicatas. A análise do campo reivindicatório dos documentos permitiu a seleção de 38 patentes de composições farmacêuticas, que separadas e analisadas. Em seguida foram mapeadas os depositantes e países das invenções, fórmula Markush, reivindicação para o tratamento da leishmaniose, e potenciais alvos terapêuticos. Os resultados, mostram que apenas 5% das patentes foram geradas por inventores da América do Sul, e a ampla maioria provêm de trabalhos realizadas por empresas isoladas ou em associação com centros de pesquisa ou organizações sem fins lucrativos. Ampla maioria dos compostos reivindicados são de origem sintética (>80%), apresentam complexidade estrutural variada e são selecionados a partir de triagem fenotípica, sem a indicação de alvo molecular.

Palavras-chave: Patente, leishmaniose, invenção, leishmanicida

ABSTRACT

Leishmaniasis, bauru ulcer or kala-azar, is a neglected parasitic infection prevalent in almost 100 countries worldwide and 18 countries in the Americas. Two main types of the disease are found: tegumentary leishmaniasis (TL) and visceral leishmaniasis (VL). In 2019, 15,484 new cases of LT were confirmed in Brazil, generating great concern from public authorities. Its treatment is focused on drugs that are not very selective, have high toxicity, and are mostly used parenterally. In this context, it has been pointed out the need to develop new drugs and medicines, safer and more effective for the treatment of leishmaniasis. Bearing in mind that patents are unique instruments for measuring the degree of innovation in a particular area of interest, this course completion work (TCC) had the general objective of obtaining information on innovations generated worldwide, focused on the discovery and/or development of new leishmanicides, from a search conducted in patent databases. The search was performed by consulting the Espacenet database (www.espacenet.com/), using the keywords: "leishmaniasis and/or leishmania and compositions", applying the time window from 1988 to 2022. The search resulted in 121 documents, after exclusion of duplicates. The analysis of the claim field of the documents allowed the selection of 38 patents for pharmaceutical compositions, which were separated and analyzed. Next, the applicants and countries of the inventions, Markush formula, claims for the treatment of leishmaniasis, and potential therapeutic targets were mapped. The results show that only 5% of the patents were generated by inventors from South America, and the vast majority came from work performed by single companies or in association with research centers or non-profit organizations. The vast majority of the claimed compounds are of synthetic origin (>80%), have varied structural complexity, and are selected on the basis of phenotypic screening, without the indication of a molecular target.

Keywords: Patent, leishmaniasis, invention, leishmanicide

Sumário

1. <i>Introdução</i>	8
2. <i>Referencial teórico</i>	10
2.1. Patentes.....	10
2.2. Doenças negligenciadas.....	10
2.4. Tratamento Farmacológico.....	13
2.4.1. Os antimoniais pentavalentes	14
2.4.2 Anfotericina B.....	14
2.4.3. Paramomicina	14
2.4.4. Pentamidina	15
2.4.5 Miltefosina	15
3. <i>Objetivos</i>	17
3.1. Objetivo Geral.....	17
3.1.1 Objetivos específicos	17
4. <i>Metodologia</i>	18
5. <i>Resultados e Discussões</i>	19
5.1. Indústrias	23
5.2. Centros de Pesquisas.....	24
5.3. Organizações sem fins lucrativos.....	25
5.4. Universidades	25
5.5. Perfil reivindicatório: aplicação, estrutura química e alvos moleculares.....	25
6. <i>Conclusões</i>	46
7. <i>Referências</i>	48
8. <i>ANEXO I</i>	56

1. Introdução

Atualmente, a Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica 17 enfermidades parasitárias crônicas como doenças tropicais negligenciadas (DTN) sem a existência de um critério especial e universal para a inserção no grupo (BRASIL, 2021). Juntas põem em risco aproximadamente 200 milhões de pessoas nas Américas e mais de um bilhão de indivíduos no mundo, o que representa um sétimo da população mundial (OPAS, 2022).

Sua ocorrência é percebida em mais de 149 países, com altitudes abaixo de 2.200 metros e temperaturas entre 15°C a 40°C (BRASIL, 2021), contudo, a característica que mais se destaca nas DTNs é sua prevalência em condições de pobreza e quadros de extrema desigualdade, ocasiões em que as pessoas não têm acesso a cuidados de saúde básicos.

Confere-se às doenças negligenciadas poucos estudos para a mudança de realidade. Tão verdade que o termo “negligenciada” foi proposto pela OMS em razão dos baixos recursos destinados para esse grupo de doença e ausência de interesse por parte das empresas farmacêuticas multinacionais (ROSÁRIO *et al*, 2017).

Dentre as principais DTNs estão raiva, tracoma, doença de Chagas (tripanossomíase americana), leishmaniose, filariose linfática, oncocercose (cegueira dos rios), esquistossomose (bilharzíaze) e helmintíases. Destaca-se, em razão dos dados alarmantes e da ausência de cura, a leishmaniose.

Leishmaniose, úlcera de bauru ou calazar é uma infecção parasitária negligenciada e prevalente em quase 100 países em âmbito mundial e 18 países nas américas, além da OMS estimar que 350 milhões de pessoas estejam suscetíveis à infecção (BRASIL, 2021). Por estar inserida no contexto das DTNs, por óbvio seus pacientes pertencem, majoritariamente, a populações vulneráveis.

Sua forma clínica mais comum é a leishmaniose tegumentar (LT) na forma cutânea. Em 2019 foram confirmados 15.484 casos novos de LT no Brasil (BRASIL, 2021), gerando grande preocupação do poder público. A LT, felizmente considerando ser maioria, é a forma mais branda da doença.

O diagnóstico da LT pode ser feito com base na anamnese, analisando lesões de pele e/ou mucosas, eventuais ulcerações cutâneas com bordas elevadas, além de destruição do tecido da cavidade nasal. As manifestações dependem de alguns

fatores como a espécie de *leishmania* envolvida e a relação parasita e hospedeiro (GONTIJO; CARVALHO, 2003).

A leishmaniose visceral (LV), ou calazar, por sua vez, é a forma da doença que mais mata no mundo. Sua concentração está em regiões tropicais e subtropicais e é causada por parasitos intracelulares do gênero *leishmania*, nas Américas, sendo a *leishmania chagasi* a espécie mais comumente envolvida na transmissão (BRASIL, 2002).

A LV tem por características febre, aumento significativo do fígado e baço, anemia, perda de peso e diversas deficiências do sistema imunológico. A taxa de letalidade por LV em 2019 foi de 9%, a mais elevada nos últimos 10 anos. De mais a mais, foram confirmados 2.529 casos novos de LV no Brasil, com uma taxa de incidência de 1,2 casos a cada 100 mil habitantes (BRASIL, 2021).

A terapia medicamentosa visa o tratamento adequado para a leishmaniose, bem como a garantia da adesão, o alívio dos sintomas e desconfortos causados pela doença, a administração correta e segura dos fármacos disponíveis e o controle de efeitos adversos (BRASIL, 2017). O tratamento atual para Leishmaniose é dividido entre os fármacos de primeira escolha, a título de exemplo o antimoniato de metilglumina e estibogluconato de sódio e os fármacos de segunda escolha como a pentamidina, anfotericina B e paramomicina.

Todavia, obstáculos significativos para o uso dos fármacos disponíveis, tal como efeitos adversos, resistência e a negligência da indústria farmacêutica em desenvolver tecnologias em saúde direcionadas às DTNs, especificamente em relação à leishmaniose.

Nesse sentido, o presente trabalho, agregando os estudos ainda exíguos na área, objetiva a busca exploratória por patentes de inovação sobre leishmaniose. Utilizou-se da revisão bibliográfica para construir termos iniciais do estudo, conjugado à pesquisa exploratória a partir da obtenção das patentes, cujas especificidades serão mais bem delimitadas na sessão destinada para tanto.

2. Referencial teórico

2.1. Patentes

A patente é um título de propriedade outorgada pelo Estado para os autores, sejam pessoas físicas ou jurídicas, detentoras de um direito sobre determinada criação. O inventor possui tanto o direito de impedir que terceiros sem seu consentimento produza, venda ou importe seu invento, quanto o dever de revelar detalhadamente o conteúdo a ser protegido (BRASIL, 2020).

O documento de patente pode ser considerado uma das mais importantes fontes primárias de informação tecnológica. Sua utilização permite o conhecimento de novos tipos de tecnologia, conseqüentes inovações para a indústria e contando com uma forma prática, já que se extraem conteúdo da descrição original do invento (FRANÇA, 1997).

Como bem leciona França (1997), alguns objetivos que envolvem a patente é recompensar o inventor de uma inovação que seja passível de aplicação industrial e a divulgação da invenção de uma nova tecnologia, possibilitando à sociedade um benefício, razão pela qual não se considera patenteável aquilo que for contrário a moral, à segurança e à saúde pública.

Considerando as patentes (depositadas e/ou concedidas) como instrumentos de reconhecimento de um potencial inventivo, elas frequentemente são usadas para se obter informações quanto ao grau de desenvolvimento tecnológico de uma determinada área. No setor farmacêutico, por exemplo, toda inovação radical e/ou incremental desenvolvida é associada a um pedido de patente ou a uma carta patente. Portanto, a consulta à bancos de patentes é uma estratégia fundamental para se conhecer e mapear o estado da arte sobre inovação em fármacos e medicamentos de diferentes classes terapêuticas, incluindo aqueles voltados para o tratamento de doenças negligenciadas.

2.2. Doenças negligenciadas

As doenças tropicais negligenciadas, como definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS), é um conjunto de doenças que ocorrem principalmente nas regiões tropicais do Planeta (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019). Afetando em sua

maioria a população pobre de países subdesenvolvidos, que vivem em situação de extrema pobreza, sem saneamento básico adequado e políticas públicas de saúde eficiente. Dentre essas efemeridades, podemos citar a leishmaniose, doença de chagas, dengue, doença do sono, febre amarela e malária (MOLYNEUX, 2018)

Os esforços realizados na última década para o combate das DTNs, foram feitos principalmente através de parcerias para desenvolvimento de produtos (PDP), envolvendo colaborações com instituições de pesquisa, empresas farmacêuticas, agências governamentais e organizações filantrópicas internacionais tais como: DNDi (do inglês- *Drugs for Neglected Diseases initiative*) e MMV (do inglês- *Medicines for Malaria Venture*). Apesar dos esforços recentes, os investimentos feitos em DTNs ainda ocupam uma parcela muito pequena do total investido em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) pelas indústrias farmacêuticas (WENG et al., 2018; CHATELAIN, 2011; DE LAS HERAS, 2011; WELLS et al., 2015).

Particularmente quanto a leishmaniose (doença escolhida como tema desse trabalho de conclusão de curso), dados da OMS revelam que se trata de uma parasitose prevalente em 98 países, estimando-se mais de 600 mil casos de leishmaniose cutânea (LC) e 300 mil de leishmaniose visceral (LV, forma mais grave da doença), responsável por cerca de 20-40 mil óbitos de pessoas anualmente. Estima-se ainda que mais de 1 bilhão de pessoas vivem em áreas consideradas de risco. No ano de 2017, 94% dos novos casos relatados à OMS ocorreram em 7 países: Brasil, Etiópia, Índia, Quênia, Somália, Sudão do Sul e Sudão (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017), dados que atestam a relevância endêmica da doença em território nacional e sua importância do ponto de vista de saúde pública.

2.3. Leishmaniose

Leishmaniose, úlcera de bauru ou calazar, é o nome dado à doença provocada por protozoários do gênero *Leishmania*, da ordem Cinetoplastida, transmitida para o homem por fêmeas de flebotômíneos, conhecidos popularmente como mosquito palha ou birigui. Existem principalmente 6 espécies de *Leishmanias* responsáveis por causar a doença no homem: *Leishmania braziliensis*, *Leishmania viannia*, *Leishmania mexicana*, *Leishmania amazonenses*, *Leishmania venezuelensis* e *Leishmania chagasi*. Estas são causadoras de tipos distintos de leishmaniose: tegumentar e visceral (LAINSON, 2010; ALVES, 2012). A leishmaniose tegumentar é a forma mais

branda da doença, que é caracterizada pelo comprometimento da pele e/ou mucosas, havendo a formação de ulcerações cutâneas, com bordas elevadas, destruição do tecido da cavidade nasal, faringe laringe, podendo ocorrer perfurações nessas regiões.

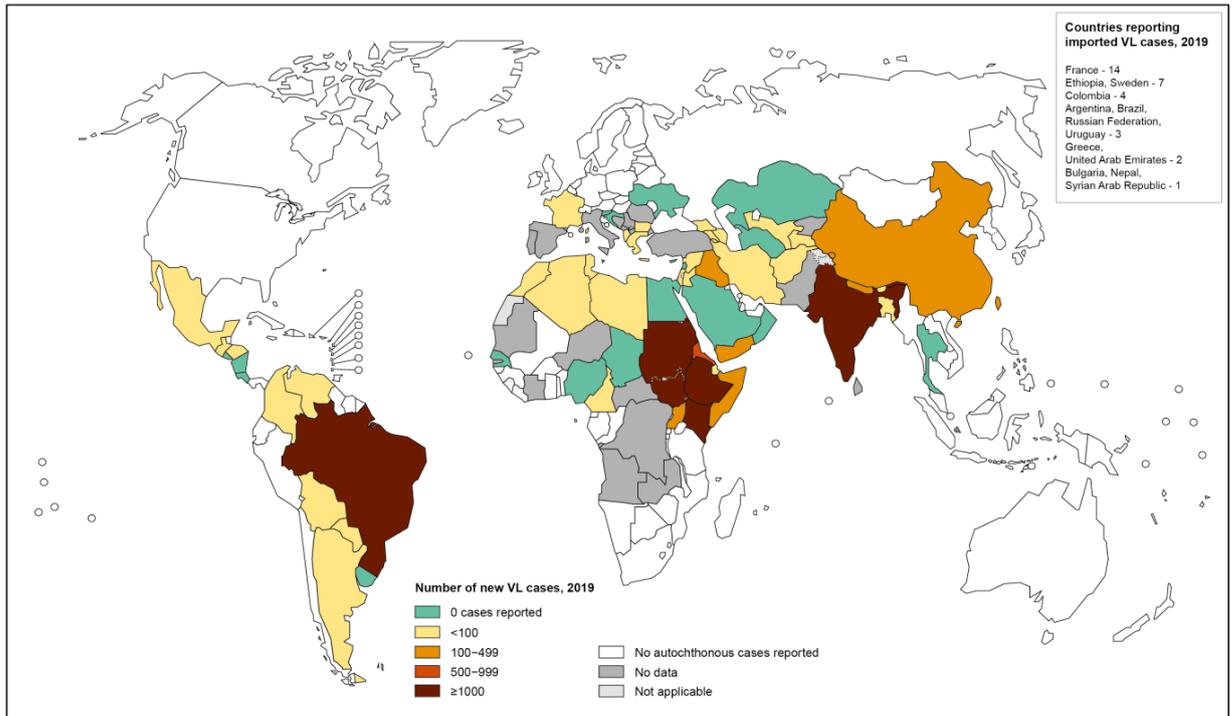


Figura 1. Casos reportados de leishmaniose cutânea no ano de 2019. Fonte: WHO,2019

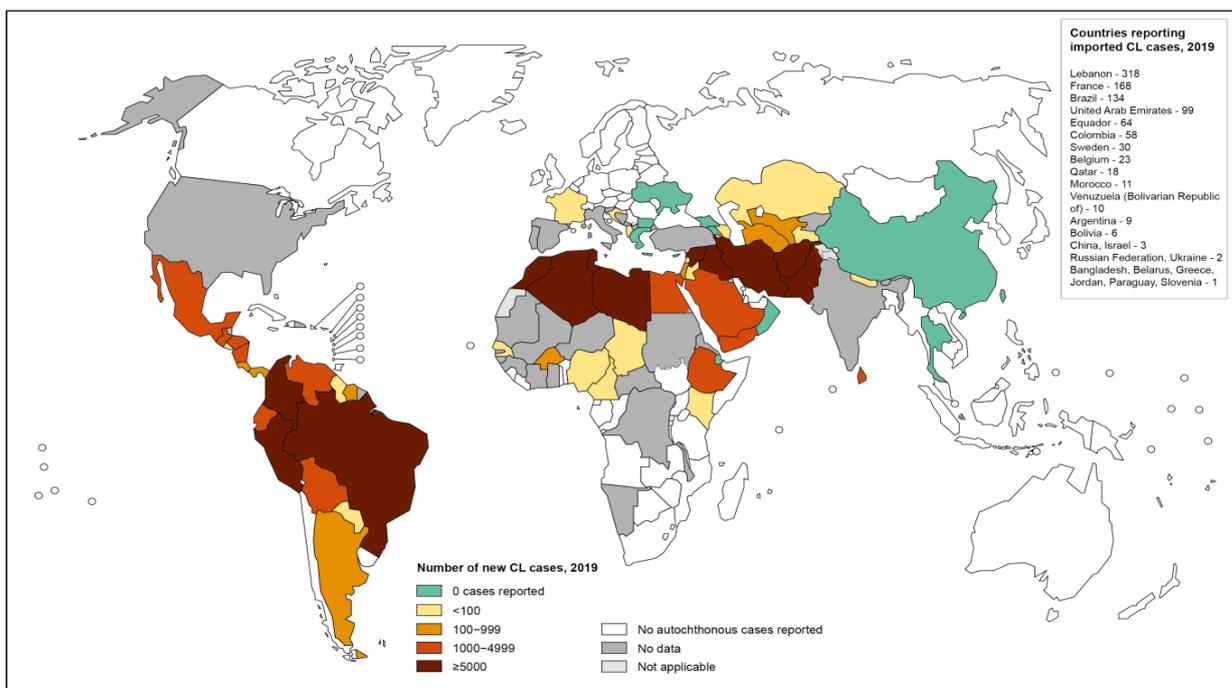


Figura 2. Casos reportados de leishmaniose cutânea no ano de 2019. Fonte: WHO,2019

A leishmaniose visceral (LV), também conhecida como calazar é uma zoonose de evolução crônica, com acometimento sistêmico e, se não tratada, pode levar a óbito até 90% dos casos. Clinicamente é caracterizada por febre e aumento das vísceras (baço e fígado), anemia, fraqueza, perda de peso e redução da força muscular (ALVES, M. A, 2012; TORRES-GUERRERO et al., 2017).

2.4. Tratamento Farmacológico

O tratamento atual para Leishmaniose é dividido entre os fármacos de primeira escolha antimoniato de metilglumina (Glucantime®) e estibogluconato de sódio (Pentostan®), e os fármacos de segunda escolha como a pentamidina, anfotericina B e paramomicina. São poucos fármacos disponíveis, todos esses fármacos apresentam efeitos colaterais graves e um tratamento longo e doloroso para os pacientes além de custo incompatível com a realidade de muitos. (CHAWLA et al.,2010)

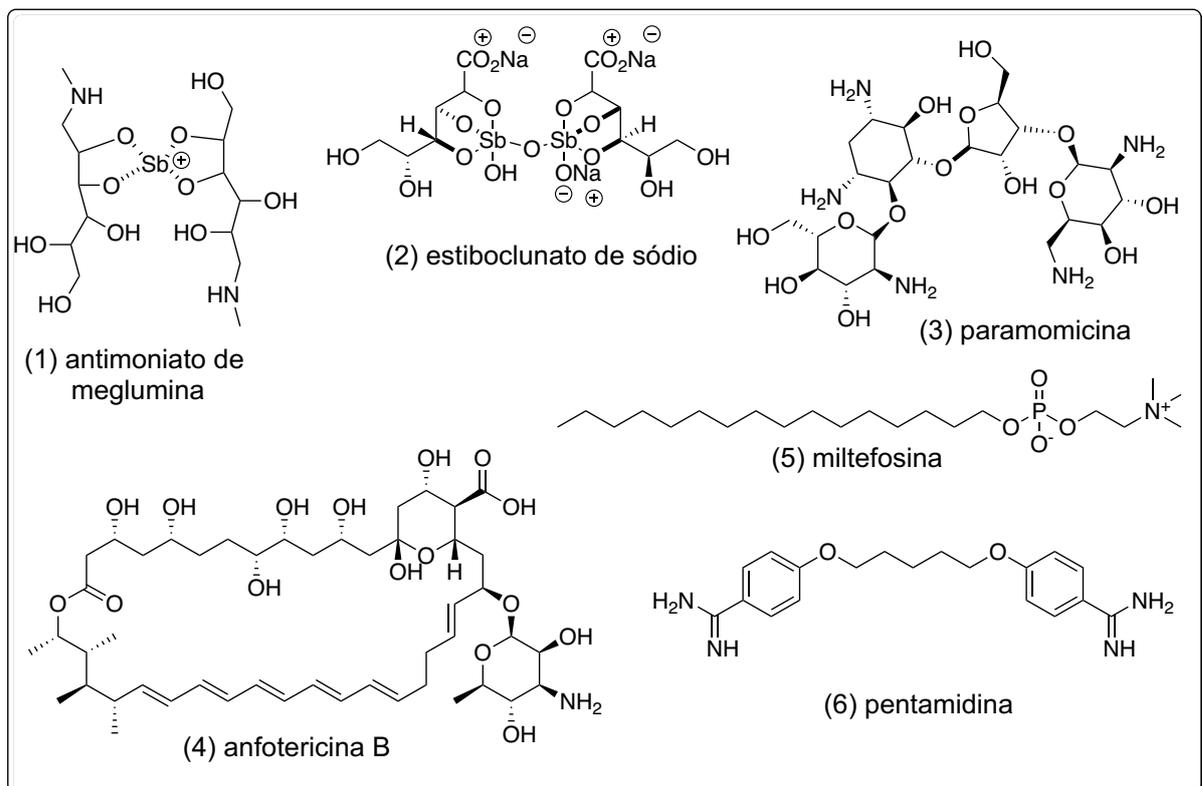


Figura 3. Fármacos para o tratamento de leishmaniose

2.4.1. Os antimoniais pentavalentes

Os antimoniais são empregados na terapêutica desde o século passado, quando em 1912, o pesquisador Gaspar Viana descobriu que o tártaro emético, um antimonial trivalente (Sb^{+3}) era eficaz no tratamento para a leishmaniose tegumentar americana, mas devido ao efeito tóxico graves foi sendo substituído por compostos pentavalentes (Sb^{+5}). Outros compostos foram descobertos como antimoniato de meglumina (Glucantime©) e pelo estibogluconato de sódio (Pentostan©) (Figura 3). (DEANE, L. M. 1985)

Os antimoniais pentavalentes são os medicamentos de primeira escolha para todas as formas de leishmaniose, os quais são administrados por via intramuscular (IM) ou intravenosa (IV) (NUSSBAUM, K. et al., 2010).

2.4.2 Anfotericina B

Antifúngico de cadeia cíclica poliidroxilada e insaturada, isolado da bactéria *Streptomyces nodosus* em 1955, e é utilizado na segunda linha de tratamento de leishmaniose. Aplicação intravenosa, possui alta toxicidade e efeitos adversos severos como calafrios, calafrios e febre, associados a miocardite e nefrotoxicidade, outras formulações farmacêuticas foram criadas para tentar diminuir a toxicidade (o complexo lipídico, a forma coloidal e a forma lipossomal). Apesar de ser comprovadamente menos tóxicas, essa formulação alternativa da anfotericina B demandam refrigeração e possuem um custo muito elevado para países em desenvolvimento. (SINGH, et al., 2012)

2.4.3. Paramomicina

Medicamento alternativo para Leishmaniose, da classe aminoglicosídeo obtido a partir de culturas de *Streptomyces rimosus*, possui atividade antileishmania e antibacteriana, incluindo alguns efeitos adversos graves, incluindo nefrotoxicidade e ototoxicidade e, mais raramente, hepatotoxicidade. Possui formulações tópicas e parenterais efetivas contra LC e LV (MISHRA, et al., 2007)

2.4.4. Pentamidina

A pentamidina é uma diamidina aromática, foi sintetizada como fármaco hipoglicemiante, e é eficaz contra grande número de protozoários patogênicos, incluindo espécies de *Leishmania*. É um fármaco de uso parental, mas devido a sua alta toxicidade e efeitos colaterais como alteração cardiológica, nefrotoxicidade, hipoglicemia e hiperglicemia, é um fármaco de segunda escolha para o tratamento da leishmaniose. Em algumas regiões, como na Índia, esse fármaco tem sido pouco utilizado como tratamento, devido a diminuição de sua eficácia contra LV. (SINGH, et al., 2012)

2.4.5 Miltefosina

Desenvolvida na década de 90, inicialmente como um fármaco antitumoral, é uma hexadecilfosfolina derivada de alquilfosfolípido, atualmente é o único fármaco disponível para o tratamento oral da leishmaniose. Também possui efeitos colaterais graves, devido a sua teratogenicidade é contraindicado para grávidas e crianças, além disso, apresenta efeitos adversos como perturbações gastrointestinais e toxicidade renal. Em alguns países da África e Ásia, a eficácia do fármaco parece ser inferior em casos de coinfeção por HIV. (SINGH, et al., 2012; PÉREZ-VICTORIA, et al., 2006)

Pelo exposto, fica evidente que a terapia farmacológica para o tratamento da LV e LC é pautado na utilização de fármacos descobertos para outras finalidades terapêuticas e que, posteriormente, foram reposicionados como leishmanicidas. Portanto, evidenciando uma ausência total de fármacos que tenham sido de fato planejados e desenvolvidos como leishmanicidas. Além dos inúmeros efeitos adversos, da necessidade de administração parenteral (com exceção da miltefosina), uso prolongado e efeitos tóxicos graves, tais como: carcinogenicidade e teratogenicidade, há relatos crescente de resistência adquirida pelo uso de tais medicamentos (PÉREZ-VICTORIA, et al., 2006). Em conjunto, tais características dos fármacos disponíveis contribuem para reduzir a adesão do paciente ao tratamento e para o controle ineficaz dessa parasitose endêmica em vários estados brasileiros.

Esse cenário se explica, ao menos em parte, pela ausência de aportes financeiros em projetos de pesquisa e desenvolvimentos de novos fármacos e medicamentos, voltados ao tratamento seguro e eficaz da leishmaniose e suas diferentes manifestações clínicas. Muito embora, organizações sem fins lucrativos (em colaboração com grupos de pesquisas da Academia e a da Indústria) estejam empenhadas em quebrar esse paradigma e propiciar condições favoráveis a descoberta de novos fármacos leishmanicidas, há uma enorme estrada a ser percorrida.

3. Objetivos

3.1. Objetivo Geral

A fim de obter informações quanto as inovações geradas em nível mundial, com foco no tratamento da leishmaniose, esse Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) tem como objetivos realizar busca em base de dados de patentes (i.e., Espacenet; www.espacenet.com/), de modo a diagnosticar o grau de invenção e mapear os países, instituições e tipo de invenção relatada; assim como realizar uma análise dos compostos reivindicados como novos leishmanicidas.

3.1.1 Objetivos específicos

Esse trabalho possui os seguintes objetivos específicos:

1. Realizar levantamento de dados juntos a base de dados *Espacenet*
2. Separar os dados obtidos por grupos de interesse (e.g. novos fármacos)
3. Selecionar as patentes com foco na descoberta e/ou identificação de novos leishmanicidas
4. Analisar as patentes selecionadas
5. Discutir os dados oriundos das patentes selecionadas e analisadas

4. Metodologia

A pesquisa foi feita a partir de consulta à base de dados *Espacenet* (www.espacenet.com/). Plataforma que possui a base de patentes de maior abrangência, gerenciada pelo Escritório Europeu de Patentes (EPO, *European Patent Office*), contendo mais de 130 milhões de patentes com documentos de mais de 90 países, incluindo o Brasil.

As palavras citadas a seguir são as palavras chaves que foram usadas na pesquisa bibliográfica de patentes, pois elas apareciam de forma repetida na leitura de artigos científicos quando foi feita a revisão bibliográfica sobre o assunto:

- *leishmaniasis* e/ou *leishmania*
- *compositions*

A janela de busca foi fixada nos anos de 1988 a 2022. Os resultados obtidos foram salvos e analisados. Foi realizada a busca por duplicidade de documentos e quando identificada o documento foi excluído da análise. Em seguida os documentos (i.e., as patentes) foram agrupadas por composições farmacêuticas, conforme mostrado na Tabela 1 (página 27).

Todo o processo foi feito mediante a exportação da própria base das patentes no formato xls e tabuladas por meio da ferramenta Excel.

5. Resultados e Discussões

Dentre as bases de dados especializadas em patentes, esse trabalho selecionou a base *Espacenet* para realização dos estudos propostos. A escolha foi pautada no fato da *Espacenet* (www.espacenet.com) ser serviço online gratuito para pesquisar patentes e pedidos de patentes, desenvolvido pelo Escritório Europeu de Patentes. É acessível a principiantes e especialistas e é atualizada diariamente. Contém dados sobre mais de 130 milhões de documentos de patentes de todo o mundo. A informação de apoio pode ajudar a compreender se uma patente foi concedida e se ainda está em vigor (<https://www.epo.org/searching-for-patents/technical/espacenet.html>).

Acessada no dia 02/03/2022 (<https://worldwide.espacenet.com/patent/>), o primeiro passo foi a seleção das palavras-chave para a busca. Considerando que a ideia principal do trabalho é obter informações sobre potenciais inovações com foco na descoberta e desenvolvimento de novos leishmanicidas, as palavras-chave selecionadas foram leishmaniose, leishmania e composição (termo muito utilizado para designar composições farmacêuticas e presente em patentes que reivindicam compostos para fins terapêuticos). Uma vez que a plataforma *Espacenet* é disponível em língua inglesa, as palavras-chave foram traduzidas para o inglês e usadas nesse idioma (“leishmaniasis and leishmania and compositions”) (Figura 5). Definidas as palavras-chave foi iniciada a busca. Foram encontrados cento e quarenta e nove documentos a partir da busca realizada. Em seguida, foi realizado o download de cada documento e salvo em uma pasta disponível para consulta, para posterior leitura e análise dos dados. (Figura 6)

Passo 1: Entrar no site <https://worldwide.espacenet.com>

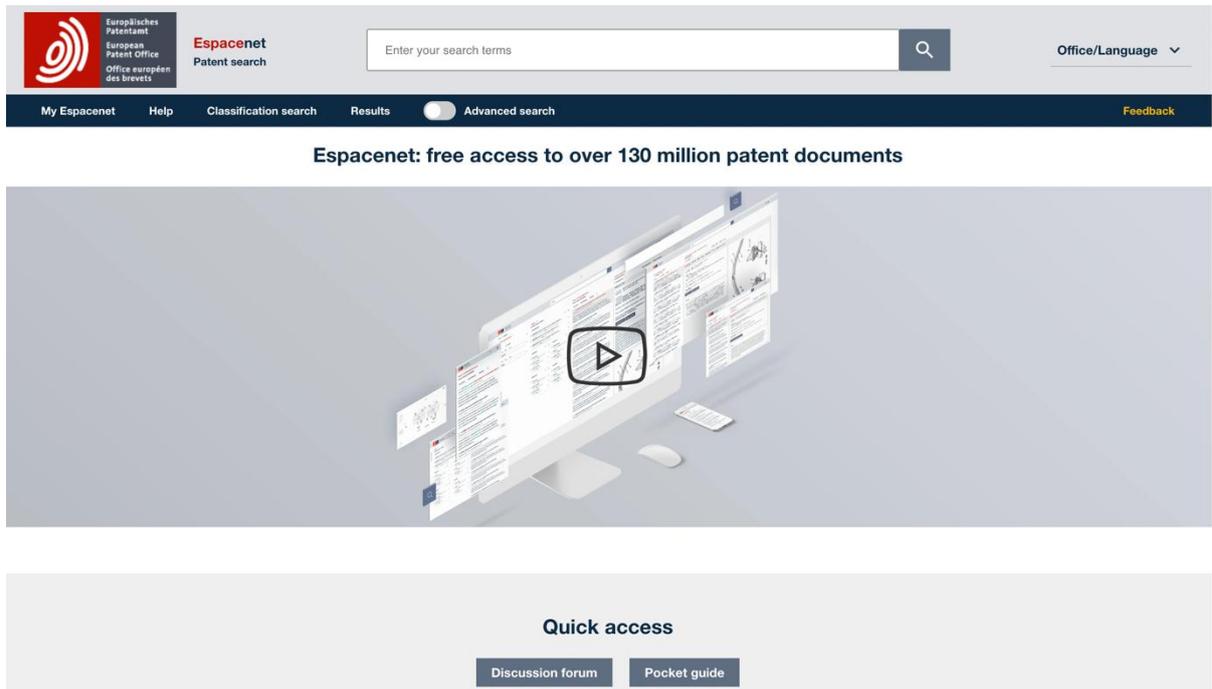


Figura 1. Printscren do site <https://worldwide.espacenet.com/patent/>

Passo 2: Selecionar a aba *Results* e ativar a opção *Advanced Search*

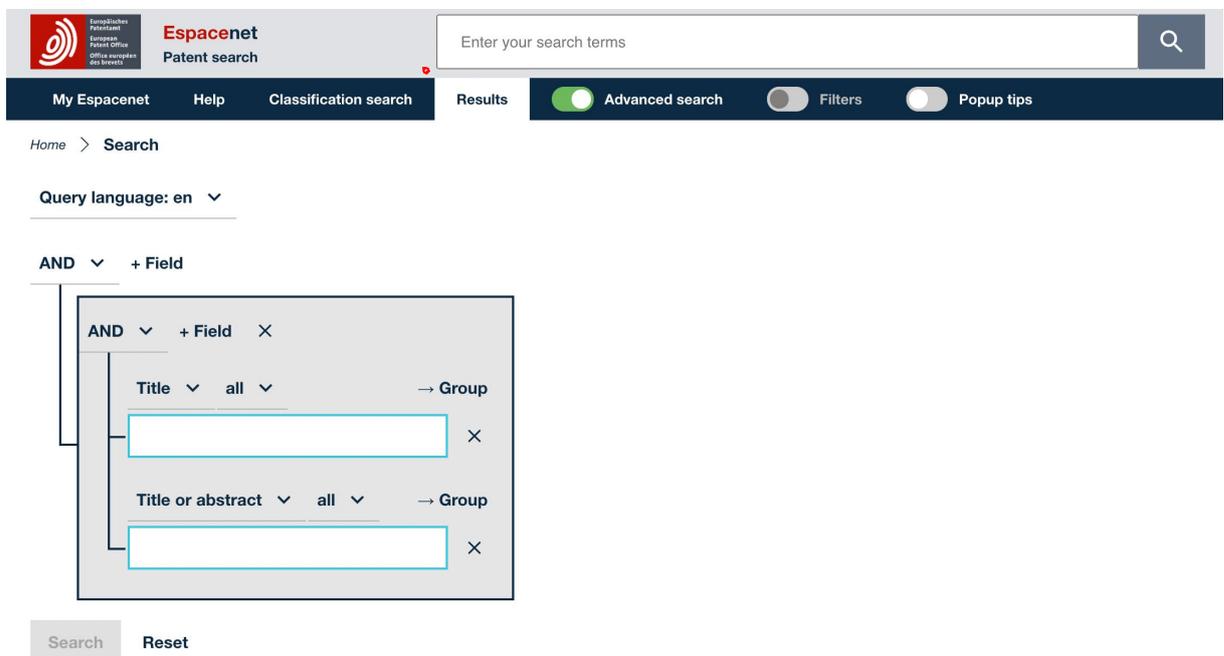


Figura 2. Printscren do site <https://worldwide.espacenet.com/patent/>,

Passo 3: Busca e exportação das patentes.

The screenshot shows the Espacenet patent search interface. On the left, the search criteria are defined under 'Query language: en' and 'AND + Field'. The criteria include 'leishmaniasis', 'leishmania', and 'compositions'. The search results on the right show three patent entries:

1. DITERPENOID MEMBRANOLIDE COMPOUNDS HAVING ANTI-LEISHMA...
US2016030388A1 (B2) • 2016-02-04 • BAKER BILL J [US]
Earliest priority: 2014-08-01 • Earliest publication: 2016-02-04
... leishmaniasis-causing parasite *Leishmania* donovani. The present invention concerns compositions useful for control of *Leishmania* spp. parasites in vitro and in vivo and treatment of leishmaniasis; methods for treatment of leishmaniasis; and methods for
2. VACCINES COMPRISING LEISHMANIA POLYPEPTIDES FOR THE TREA...
US2016158329A1 • 2016-06-09 • INFECTIOUS DISEASE RES INST [US]
Earliest priority: 2013-03-28 • Earliest publication: 2014-10-02
...Compositions and methods for preventing, treating and detecting leishmaniasis are disclosed. The compositions generally comprise polypeptides comprising one or more *Leishmania* antigens as well as polynucleotides encoding such polypeptides. ...
3. *Leishmania* antigens for use in the therapy and diagnosis of *Leishmaniasis*
US5834592A • 1998-11-10 • CORIXA CORP [US]
Earliest priority: 1995-09-22 • Earliest publication: 1997-03-27
...Compositions and methods for preventing, treating and detecting leishmaniasis and stimulating immune responses in patients are disclosed. The compounds provided include polypeptides that contain at least an immunogenic portion of one or more *Leishmania*

On the right side of the results, there is a 'Download' menu with options: 'List (xlsx)', 'List (csv)', 'Front pages (pdf)', 'Print', 'Add selection to My patents', and 'Share this query'. A red arrow points to the 'Download' menu.

Figura 3. Printscreen do site <https://worldwide.espacenet.com/patent/>,

Foi feita a verificação de todas as patentes, com o objetivo de procurar possíveis repetições. Após essa análise, identificamos trinta documentos duplicados, os quais foram excluídos de nosso banco de dados. Dessa forma, os resultados que serão descritos a seguir são frutos da análise dos cento vinte e um documentos de patentes, todos disponíveis para consulta em: <PASTA>

Na segunda etapa do trabalho, foram individualmente analisados os cento vinte e um documentos de patente, a partir da leitura do campo de reivindicações, de modo a selecionar as patentes que, de fato, tinham em seu quadro reivindicatório composições farmacêuticas para o tratamento da leishmaniose. Após essa etapa, trinta e oito patentes de composições farmacêuticas foram encontradas, separadas e analisadas. Os trinta e oito documentos de patente encontram-se listados na Tabela 1 (página 27). Os critérios adotados na análise das trinta e oito patentes foram: a) países b) depositantes; c) estruturas químicas; d) reivindicação para o tratamento da leishmaniose; e) alvos terapêuticos.

Conforme, ilustra o gráfico 1, a Europa detém 45% dos depósitos de patente, enquanto a América do Norte é responsável por 39% do total das patentes selecionadas e analisadas. Apesar da América do Sul e Ásia serem regiões endêmicas, com grande número de casos de leishmaniose, apenas 5% e 11% dos

documentos analisados foram depositadas por pesquisadores da América do Sul e Ásia, respectivamente (Gráfico 1).

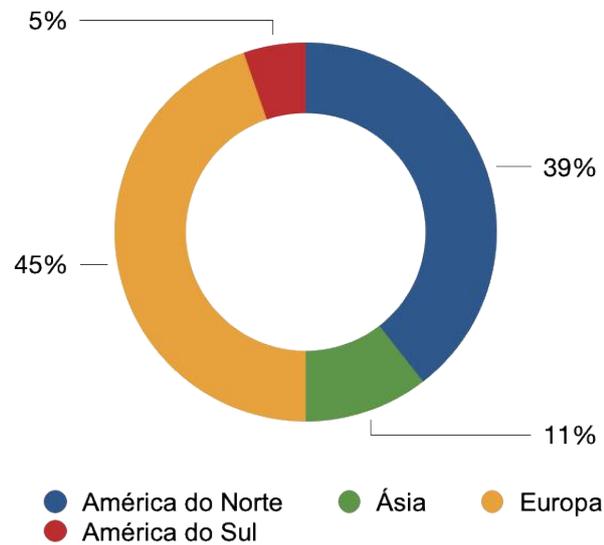


Gráfico 1. Distribuição de patentes por continente

Em seguida, procedeu-se a análise da participação de indústrias, universidades, organizações sem fins lucrativos e centros de pesquisa como titulares ou inventores das trinta e oito patentes selecionadas e analisadas. Surpreendentemente a proporção de depósitos provenientes da academia (32%) foi apenas 13% inferior àqueles advindos da indústria farmacêutica ou de biotecnologia ou startups (47%) (Gráfico 2). Para melhor compreender o perfil dessas empresas, a seguir detalharemos de forma sumária cada uma delas e, semelhantemente, apresentaremos os centros de pesquisa, as organizações sem fins lucrativos e as universidades que constaram como titulares ou depositantes das patentes analisadas.

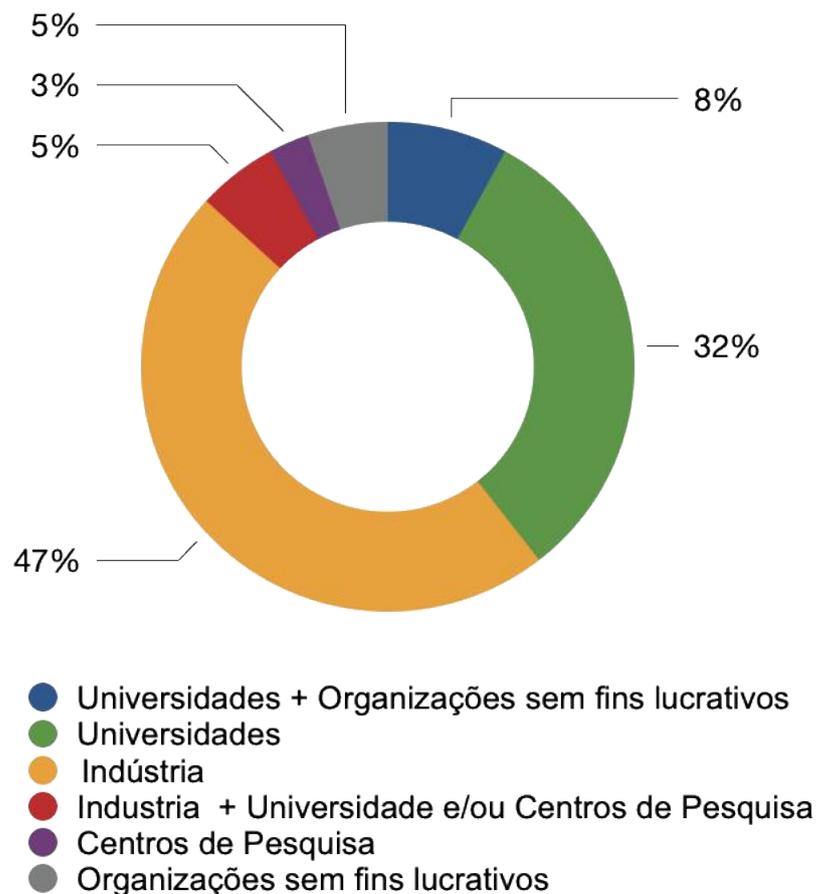


Gráfico 2 . Distribuição de patentes por Depositante

5.1. Indústrias

A Qurient é uma empresa biofarmacêutica localizada na Coreia do Sul, derivada do Institut Pasteur Korea, atua na parte de P&D, fases de desenvolvimento clínico e nas partes iniciais desenvolvimentos de fármacos, dedicado a desenvolver novas terapias contra doenças infecciosas e doenças inflamatórias. (QURIENT, 2019).

BioNOOX Therapeutics é uma biofarmacêutica que pertence ao grupo Swiss Biopharmaceutical localizado na Suíça com o objetivo de desenvolver novos fármacos para doenças auto-imunes, infecciosas e terapias anti-câncer. (BIONOOX, 2020).

BACOPA AG é uma startup biofarmacêutica localizada na Suíça com o objetivo de desenvolver, fabricar e comercializar medicamentos a base de plantas na área da diabetes. (BACOPA AG, [s.d.]

A Celgene é uma companhia biofarmacêutica da Bristol Myers Squibb (farmacêutica Norte-americana), focada na descoberta, desenvolvimento e

comercialização de fármacos para pacientes com câncer, doenças imuno inflamatórias e outras necessidades médicas não atendidas. (CELGENE, 2022)

Novartis é uma multinacional farmacêutica com sede na Suíça voltada em prover soluções para problemas de saúde emergentes a nível global. (NOVARTIS, 2022).

Acea Biotech, Inc. é uma nova empresa de biotecnologia lançada para desenvolver um medicamento antifúngico de base ampla chamado Corifungin, que em animais tem se mostrado muito eficaz em matar uma ampla gama de fungos, com toxicidade muito baixa. (KONA EQUITY, [s.d.]

Biolab é uma indústria farmacêutica brasileira que tem a missão de desenvolver, produzir e comercializar produtos que melhorem a qualidade de vida de seus consumidores. (BIOLAB, 2022).

A SCYNEXIS, Inc. é uma empresa de biotecnologia norte americana, focada no desenvolvimento de medicamentos antifúngicos. (SCYNEXIS, 2022).

Axxima Pharmaceuticals AG pertencia ao grupo GPC Biotech, que era uma empresa biofarmacêutica alemã focada no desenvolvimento de novos antitumorais. Em 2009, a Agennix AG adquiriu a GPC Biotech. (LIFE-SCIENCES-EUROPE, 2017).

Smithkline Beecham, atualmente GlaxoSmithKline é uma farmacêutica multinacional britânica com foco em pesquisa e desenvolvimento de medicamentos para doenças autoimunes, doenças genéticas e vacinas. (UPI ARCHIVES, 1988).

Jacobus Pharmaceutical Co é uma biofarmacêutica familiar, localizada nos Estados Unidos da América dirigida por pai e filha, distribuía gratuitamente o medicamento Ruzurgi, por meio de um programa federal chamado Uso Compassivo, para o tratamento de pacientes com síndrome miastênica Lambert-Eaton. A Catalyst Pharmaceuticals posteriormente adquiriu alguns dos direitos de propriedade intelectual de Jacobus, incluindo os direitos de desenvolver e comercializar Ruzurgi nos EUA e no México. (GLOBE NEWSWIRE, 2022; STAT NEWS, 2016)

5.2. Centros de Pesquisas

Lead Discovery Center GmbH (LDC localizado na Alemanha) é uma organização transnacional de descoberta de medicamentos totalmente operacional que conta com uma ampla rede na academia e na indústria (LEAD DISCOVERY CENTER GMBH, 2022)

IRBM é uma sede italiana de laboratórios de pesquisas da Merck, sendo uma organização de pesquisa com experiência em descoberta de fármacos, fornecendo suporte com o objetivo de acelerar o processo de descoberta de medicamentos e oferecer serviços independentes para seus parceiros. (IRBM, 2022)

5.3. Organizações sem fins lucrativos

Ohio State University Foundation a principal organização de arrecadação de fundos e recebimento da Ohio State University. (OHIO STATE UNIVERSITY FOUNDATION, 2022)

Foundation for Neglected Disease Research (FNDR) é uma organização sem fins lucrativos, dedicada ao desenvolvimento de novas terapias, diagnósticos e dispositivos para doenças com alto impacto socioeconômico. (FOUNDATION FOR NEGLECTED DISEASE RESEARCH, 2017)

Instituto Bernhard Nocht de Medicina Tropical (BNITM) é uma instituição de pesquisa independente e sem fins lucrativos, localizada em Hamburgo dedica-se à investigação, ensino, formação e aperfeiçoamento, bem como aconselhamento e cuidados no domínio das doenças tropicais e doenças infecciosas emergentes. (INSTITUTO BERNHARD NOCHT, 2022)

5.4. Universidades

As universidades desempenham um papel importante na área de pesquisa e desenvolvimento, segundo nossa análise, 16 no total. entre os titulares/depositantes das 38 patentes analisadas (Tabela 1). 6 são universidades Europeias, 6 americanas, 3 asiáticas, e apenas 1 brasileira.

5.5. Perfil reivindicatório: aplicação, estrutura química e alvos moleculares

Historicamente, o desenvolvimento de antiparasitários é focado em descobertas ao acaso ou pautado na triagem de compostos sintéticos ou de origem natural em modelos fenotípicos (MOFFAT et al., 2017; ALCANTARA et al., 2020). Portanto, muito embora a descoberta baseada pelo alvo molecular seja uma realidade no contexto das indústrias farmacêuticas (GLENN, 2017), ela é ainda incipiente em

projetos na área de doenças negligenciadas. Isso fica bastante evidente quando analisamos os dados da Tabela 1. Das 38 patentes, apenas em 26,3% delas havia menção a um alvo terapêutico. Curiosamente, sem a menor alusão a seletividade do alvo eleito, sendo a maior parte proteínas encontradas em mamíferos, incluindo os humanos; fato que pode antecipar um perfil de toxicidade não seletiva para os compostos reivindicados nessas patentes.

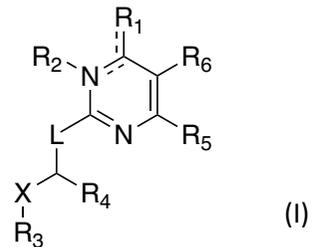
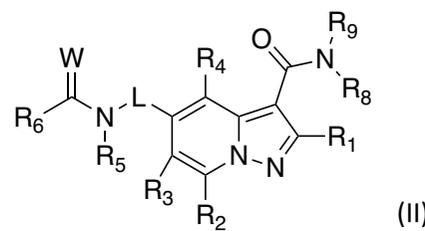
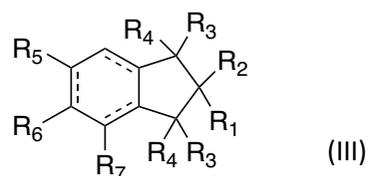
Outro fato intrigante, que merece destaque, é que dos 38 documentos de patentes, selecionados pelos critérios informados anteriormente, apenas 3 (isto é 7,8%) tinham reivindicações exclusivas para o tratamento da leishmaniose (Tabela 1). Outros 8 documentos (21%) reivindicam a invenção para o tratamento de infecções causadas por tripanossomatídeos (que englobam parasitas dos gêneros tripanossoma e leishmania). A ampla maioria dos documentos (aproximadamente 70%) tem a reivindicação para o tratamento da leishmaniose secundarizada ou diluída entre reivindicações para diversas parasitoses, doenças fúngicas, bacterianas etc. (Tabela 1).

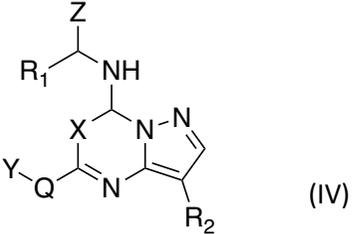
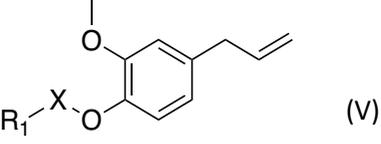
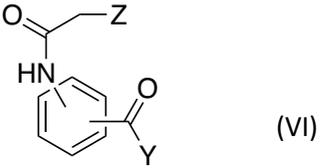
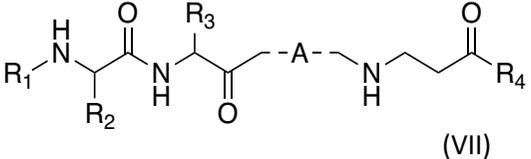
A análise das fórmulas Markush exemplificadas na tabela 1 revela que apenas 15,8% dos compostos reivindicados pelas patentes analisadas são derivados de produtos naturais (V Eugenol, XI Lactona, XV antraquinona, XVII Flavonoide, XXI Esterol e XXII Polieno), os demais 84,2% são compostos orgânicos de origem sintética.

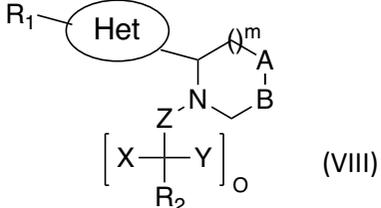
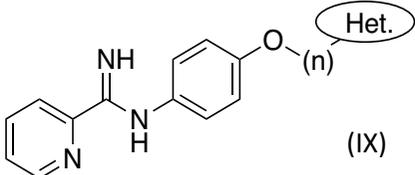
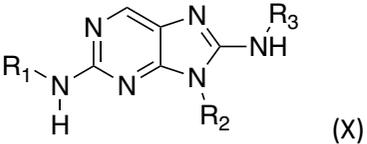
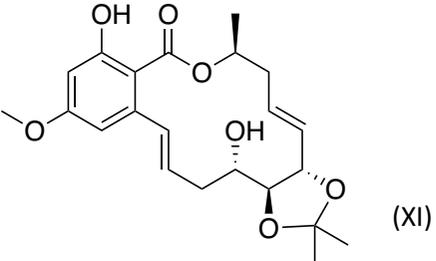
Para termos uma visão mais global da diversidade química dos compostos reivindicados pelas fórmulas Markush, a Figura 6 foi construída. É possível observar que se trata de compostos de baixa, média e elevada complexidade estrutural, com massa molecular variando de 234,09 a 1131,8g/mol, dados disponíveis no Anexo I, página 56. A maioria é aquiral e 16 compostos são quirais (III, VII, VIII, XI, XIV, XVII (quiralidade axial), XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXVI, XXIX, XXXIV, XXXV, XXXVII).

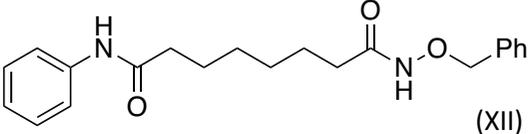
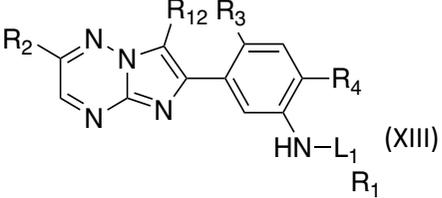
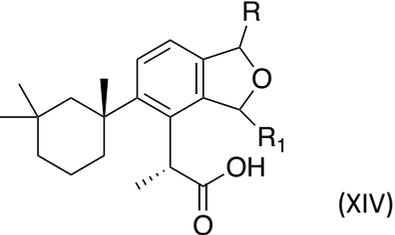
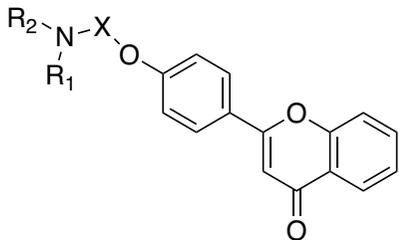
Destaca-se ainda a presença de uma família de composto catiônico e uma vasta representatividade de grupos funcionais (exemplos: ácido, éster, amida, ureia, lactona, alcino, sulfona, cetona, sulfonamida, álcool etc.). Vale ainda registrar a prevalência de anéis heterociclos; apenas 8 compostos (Figura 6) não possuem nenhum anel heterociclo em sua composição.

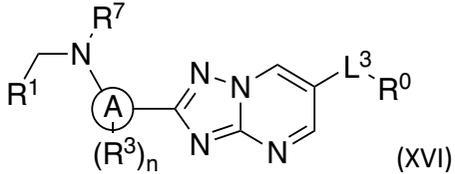
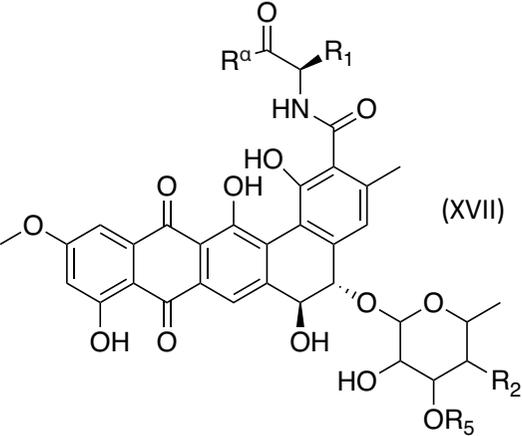
Tabela 1. Dados das patentes selecionadas

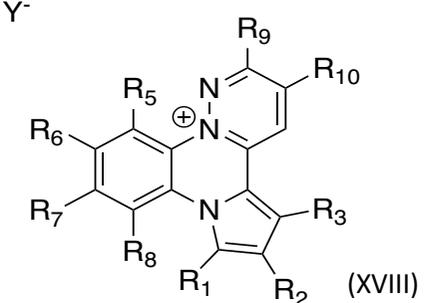
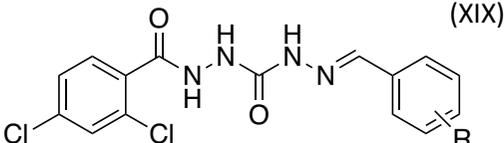
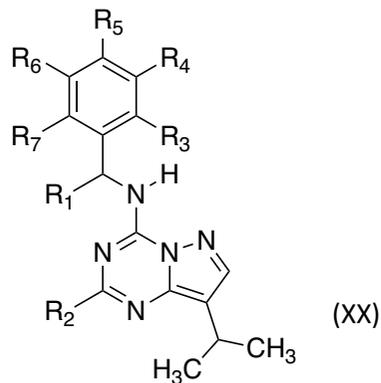
Código	País	Depositantes	Fórmula Markush	Reivindicações	Alvos
WO2021077102A1	Estados Unidos da América	Universidade do Texas	 <p>(I)</p>	Antiparasitário	Tubulina
WO2021021706A1	Estados Unidos da América	Brigham and Women's Hospital - Harvard Medical School	 <p>(II)</p>	Doenças parasitárias e humanas.	Fator inibidor da migração de macrófagos
US10898460B1	Estados Unidos da América	Universidade do Sul da Flórida	 <p>(III)</p>	Doenças parasitárias	-

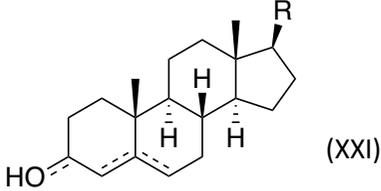
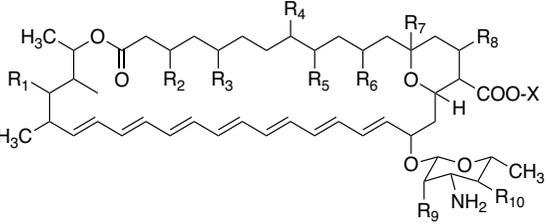
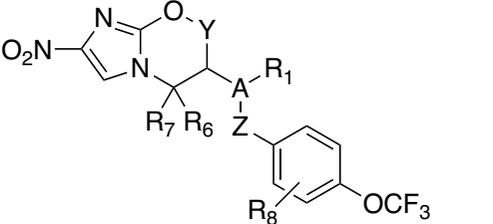
CN112334471A	Coreia do Sul	Coreia do Sul: Qorient Co e Alemanha : Lead Discovery Center (LDC)	 <p>(IV)</p>	Doença humana, parasitária, viral, bacteriana	Quinase dependente de ciclina
WO2019030643A1	Índia	SASTRA Deemed University e Foundation for Neglected Disease Research FNDR	 <p>(V)</p>	Leishmaniose visceral	-
CN110996939A	China	BioNOOX AS	 <p>(VI)</p>	Leishmaniose cutânea	-
EP3345917A1	Suíça	Bacoba AG	 <p>(VII)</p>	Anti- tripanossomatídeos e antiprotozoários	-

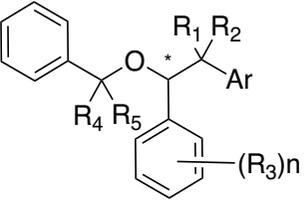
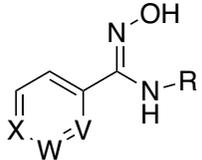
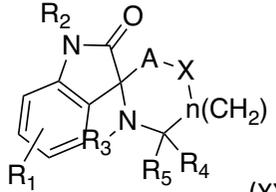
WO2018115275A1	Itália	IRBM	 <p>(VIII)</p>	Anti-tripanosomatídeos	-
WO2018045104A1	Estados Unidos da América	Universidade do Estado da Geórgia e Fundação de inovação do Estado de Ohio	 <p>(IX)</p>	Antiparasitários	Cyp51
US10420772B2	Estados Unidos da América	Celgene Corporation	 <p>(X)</p>	Anti-tripanosomatídeos	-
CN107375270A	China	Ocean University of China	 <p>(XI)</p>	Múltipla ação (antiparasitário, fúngica, bacteriana)	-

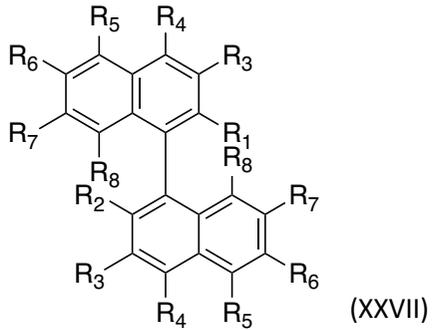
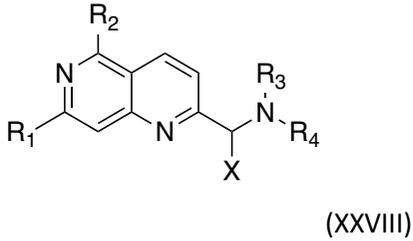
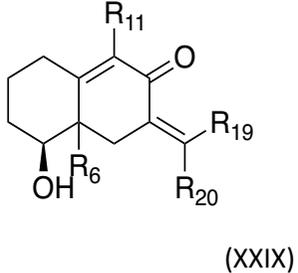
ES2607628A1	Espanha	Universidade de Granada	 <p>(XII)</p>	Anti-tripanosomatídeos	-
WO2016193111A1	Reino Unido	GlaxoSmithKline e Universidade de Dúdee	 <p>(XIII)</p>	Anti-tripanosomatídeos	-
US2016030388A1	Estados Unidos da América	Universidade da Flórida	 <p>(XIV)</p>	Leishmaniose	-
US2015239870A1	Hong Kong	Universidade Politécnica de Hong Kong	 <p>(XV)</p>	Antiparasitário	-

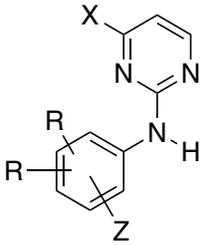
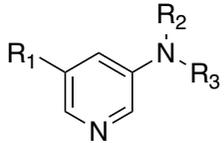
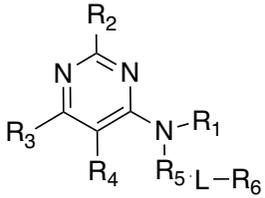
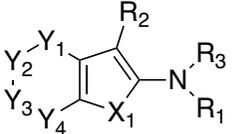
US10596175B2	Suíça	Novartis	 <p>(XVI)</p>	Anti-tripanosomatídeos	-
US10610538B2	Bélgica e Espanha	Universidade Católica de Leuven (Bélgica) e Conselho Superior de Investigações Científicas (Espanha)	 <p>(XVII)</p>	Anti-tripanosomatídeos	-

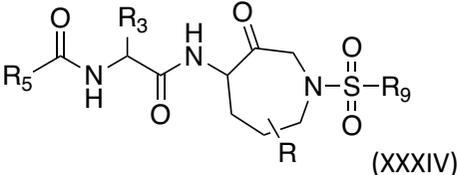
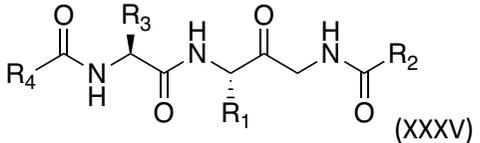
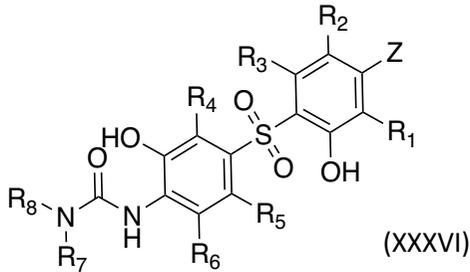
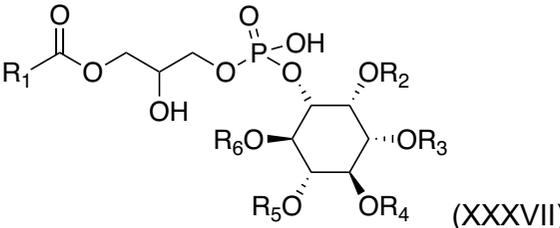
WO2015004304A1	Espanha	Universidade de Alcalá	 <p>(XVIII)</p>	Leishmaniose e/ou como inibidores da proteína tirosina fosfatase	Tirosina-proteína fosfatase tipo 1B (PTP1B)
WO2014019044A1	Brasil	Universidade Federal do Rio de Janeiro	 <p>(XIX)</p>	Anti-tripanossomatídeos	Cisteínas proteases
EP2634189A1	Alemanha	Lead Discovery Center (LDC)	 <p>(XX)</p>	Doença humana, parasitária, viral, bacteriana	Quinases

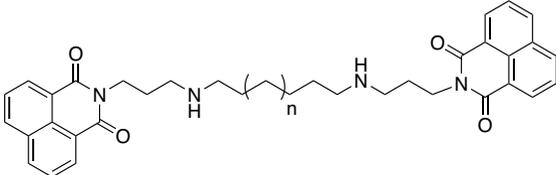
US2014287030A1	Estados Unidos da América	Fundação de inovação do Estado de Ohio	 <p>(XXI)</p>	Anti-tripanosomatídeos e antiprotozoário	-
WO2012012782A1	Estados Unidos da América	Acea Biotech	 <p>(XXII)</p>	Antifúngico e antiprotozoário	-
WO2011087995A2	Estados Unidos da América	Novartis	 <p>(XXIII)</p>	Anti-tripanosomatídeos e antibacteriano	-

CA2771044A1	Brasil	Biolab Sanus	 <p>(XXIV)</p>	Antifúngico, antiparasitário e antibacteriano	-
GB2461167A	Estados Unidos da América	SCYNEXIS	 <p>(XXV)</p>	Antiparasitário de múltipla ação	-
NZ588217A	Estados Unidos da América	Novartis	 <p>(XXVI)</p>	Antiparasitário de múltipla ação	-

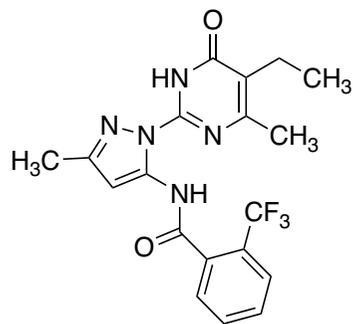
WO2007124383A2	Estados Unidos da América	Universidade de Saúde e Ciências do Oregon	 <p>(XXVII)</p>	Antiparasitário e antibacteriano	-
CA2593718A1	Alemanha	GPC Biotech	 <p>(XXVIII)</p>	Doença humana, parasitária, viral, bacteriana	Rho quinase
US2009062401A1	Alemanha	Universidade de Dortmund	 <p>(XXIX)</p>	Doença humana, parasitária, viral, bacteriana	-

CA2578122A1	Alemanha	GPC Biotech	 <p>(XXX)</p>	Doença humana, parasitária, viral, bacteriana	-
WO2006010637A2	Alemanha	GPC Biotech	 <p>(XXXI)</p>	Doença humana, parasitária, viral, bacteriana	-
WO2005026129A1	Alemanha	Axxima Pharmaceuticals AG	 <p>(XXXII)</p>	Doença humana, parasitária, viral, bacteriana	-
CA2572750A1	Alemanha	GPC Biotech	 <p>(XXXIII)</p>	Doença humana, parasitária, viral, bacteriana	-

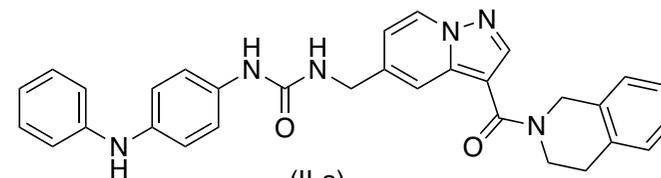
NZ520588A	Estados Unidos da América	Smithkline Beecham	 <p>(XXXIV)</p>	Doença humana e parasitária	Cisteínas Proteases
CA2327282A1	Estados Unidos da América	Smithkline Beecham	 <p>(XXXV)</p>	Doenças parasitárias	Cisteínas Proteases
WO9707795A2	Estados Unidos da América	Jacobus Pharmaceutical	 <p>(XXXVI)</p>	Anti-tripanosomatídeos	-
WO2016046419A1	Alemanha	Instituto Bernhard Nocht de Medicina Tropical	 <p>(XXXVII)</p>	Doenças humanas e parasitárias	-

EP2029545A2	Portugal	Universidade do Porto	 <p>(XXXVIII)</p>	Doenças humanas e parasitárias	-
-------------	----------	-----------------------	--	--------------------------------	---

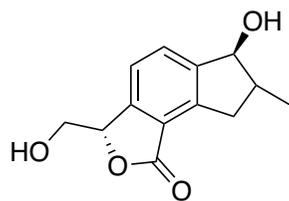
- Patentes que não mencionam alvos terapêuticos.



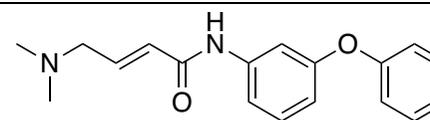
(I-a)



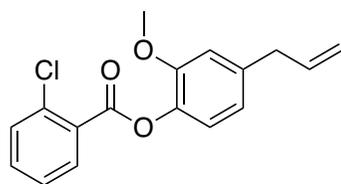
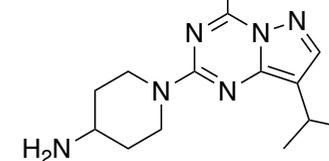
(II-a)



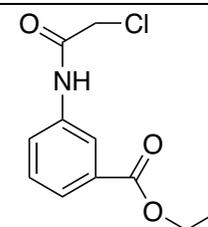
(III-a)



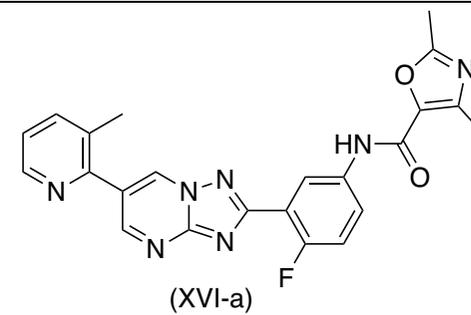
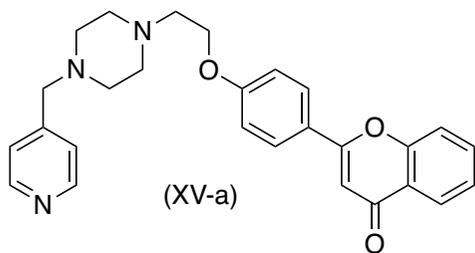
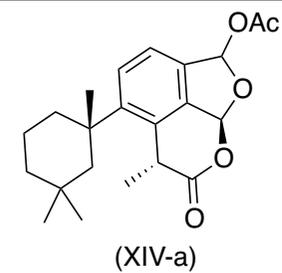
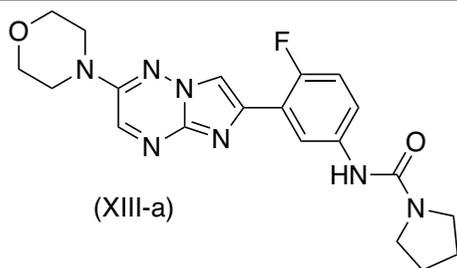
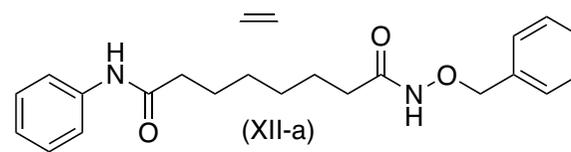
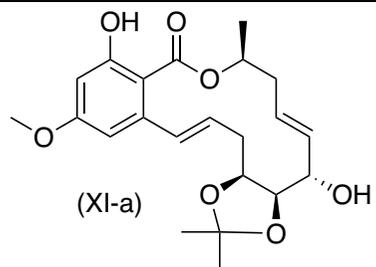
(IV-a)

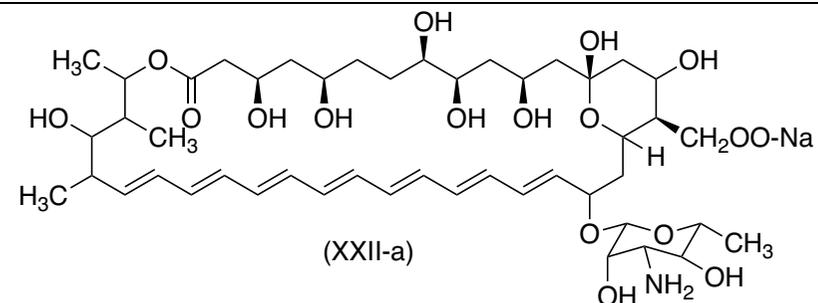
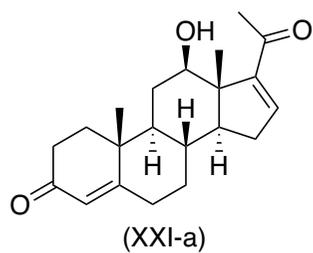
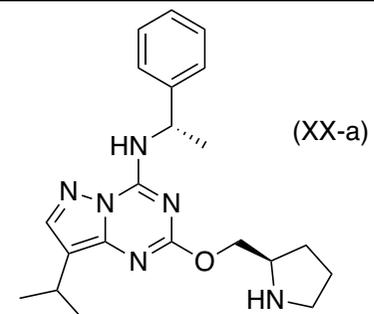
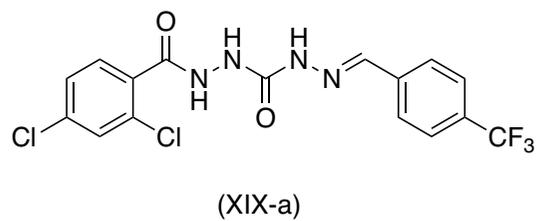
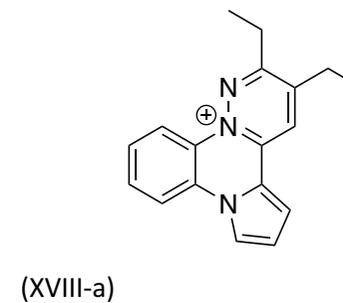
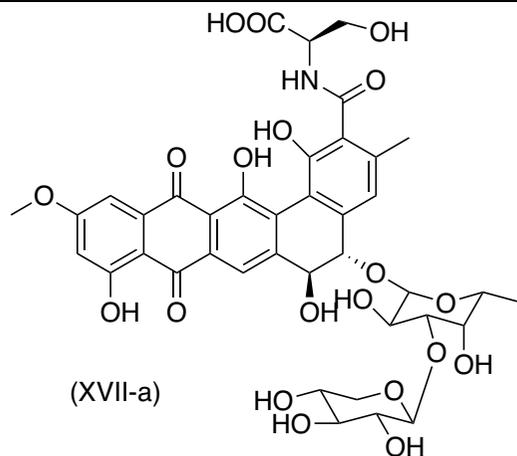


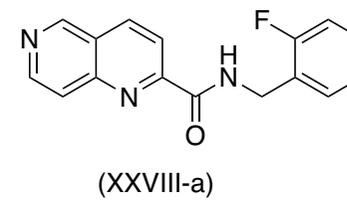
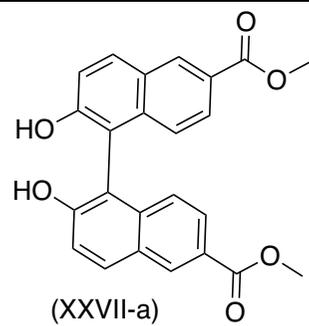
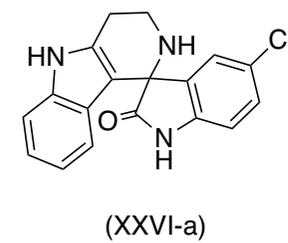
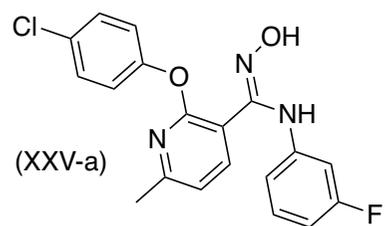
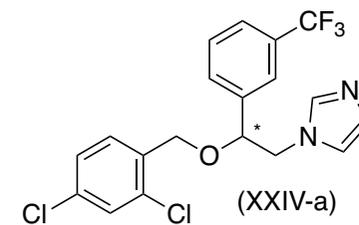
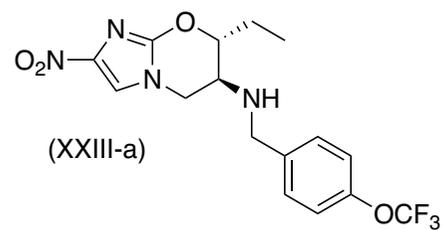
(V-a)

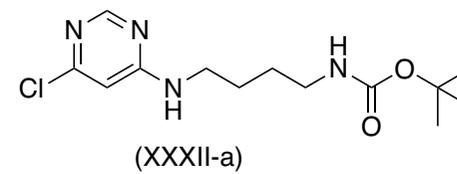
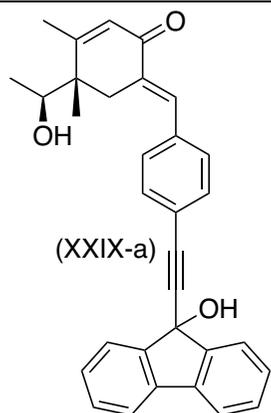
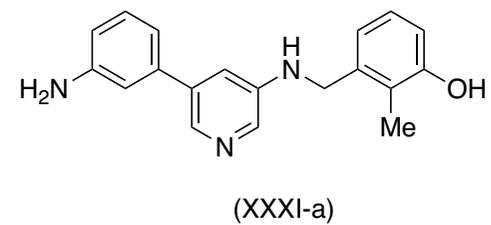
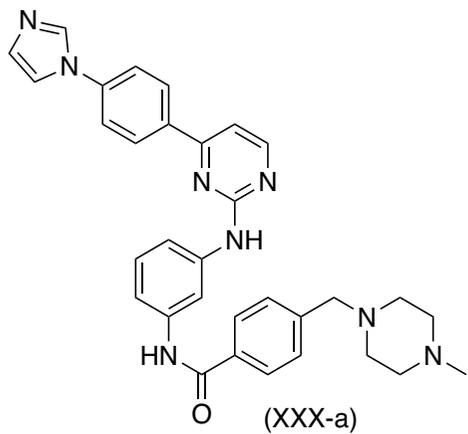


(VI-a)









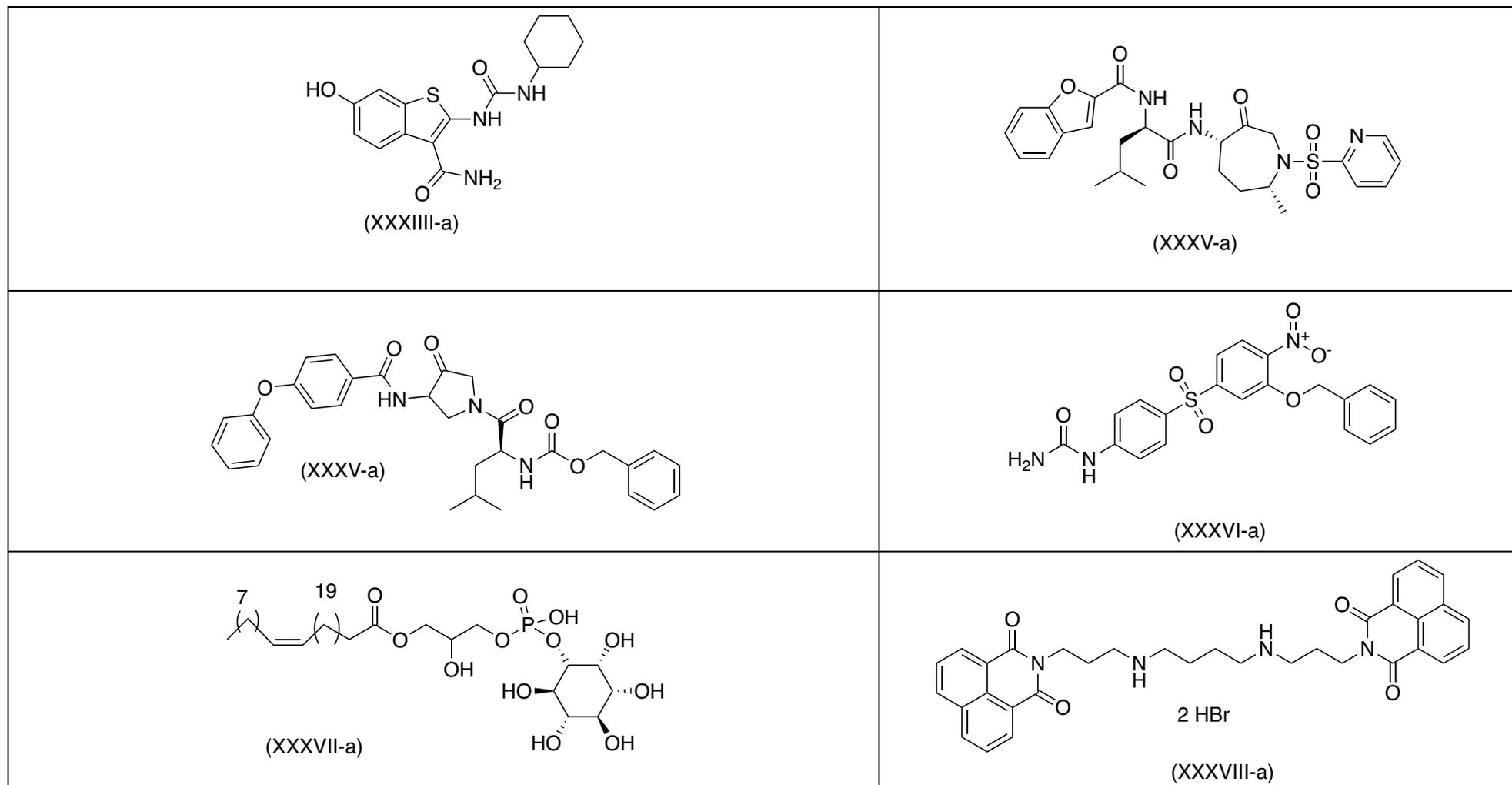


Figura 4. Compostos referentes à tabela 1.

6. Conclusões

Neste trabalho foi possível analisar o perfil patentário de 38 patentes extraídas da base de dados *Espacenet*, de acordo com as palavras chaves leishmaniose, leishmaniasis, compositions. Essas patentes foram analisadas por países, inventores, perfil estrutural e alvos terapêuticos.

A Europa detém da maior parte dos depósitos de patentes, 45%, seguidos da América do Norte, com 44%, Ásia com 11% e América do Sul com 5%. As indústrias e/ou startups biofarmacêuticas apresentam 47% dos pedidos patentários e a academia 32% das patentes analisadas.

O perfil das empresas é muito diverso, multinacionais de grande porte, como a britânica GlaxoSmithKline, e a suíça NOVARTIS, assim como biofarmacêuticas, tal qual a asiática Qurient, e, pequenas biofarmacêuticas e/ou startups que surgiram com o objetivo de encontrar novos fármacos como a BACOBAG e Acea biotech, além de pequenas empresas familiares como a Jacobus Pharmaceutical, e empresas brasileiras, como a Biolab.

Grandes centros de pesquisa e desenvolvimento, como o Lead Discovery Center GmbH na Alemanha, e o IRBM, na Itália, e organizações sem fins lucrativos como o Instituto Bernhard Nocht de Medicina Tropical na Alemanha e Foundation for Neglected Disease Research, na Índia.

As Universidades representam 42% dos pedidos de patentes analisados, entre os titulares/depositantes das 38 patentes analisadas. Seis são universidades Europeias, seis americanas, três asiáticas, e apenas uma brasileira.

Apenas 26% das patentes havia menção ao alvo terapêutico envolvido, sendo a maior parte de proteínas encontradas em mamíferos, incluindo humanos, o que faz sentido, já que historicamente, o desenvolvimento de antiparasitários é focado em descobertas ao acaso ou pautado na triagem de compostos sintéticos ou de origem natural em modelos fenotípicos.

No que diz respeito as reivindicações patentárias, apenas 3 tinham reivindicações exclusivas para o tratamento da leishmaniose, seja ela visceral ou cutânea, outros 8 documentos faziam referências a anti-tripanosomatídeos, e a ampla maioria dos documentos fazia reivindicação para o tratamento da leishmaniose em segundo plano, diluída entre reivindicações para diversas parasitoses, doenças

humanas doenças fúngicas, bacterianas etc. E como mostrado na tabela 1, as grandes indústrias farmacêuticas, como Novartis e Glaxosmithkline focam suas pesquisas em anti-tripanosomatídeos e antiparasitários de uma forma geral.

Sobre o perfil estrutural encontrado nas patentes, apenas 15,8% dos compostos são derivados de produtos naturais (V Eugenol, XI Lactona, XV Antraquinona, XVII Flavonoide, XXI Esterol, XXII Polieno), os demais 81,6% são compostos orgânicos de origem sintética. Os compostos quirais III, VII, VIII, XI, XIV, XVII, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXVI, XXIX, XXXIV, XXXV, XXXVII. Destaca-se ainda uma vasta representatividade de grupos funcionais (exemplos: ácido, éster, amida, ureia, lactona, alcino, sulfona, cetona, sulfonamida, álcool etc.). Vale ainda registrar a prevalência de anéis heterociclos; apenas 8 compostos não possuem nenhum anel heterociclo em sua composição.

A análise dessas 38 patentes filtradas para a realização do trabalho demonstra que os estudos para desenvolvimento de novos fármacos para leishmaniose ainda são escassos. Esse número diminui drasticamente quando reduzimos a análise somente para as patentes com reivindicações exclusivas de novos leishmanicidas (3, no total). Tendo em vista o número de casos e pessoas em risco - de acordo com a OMS, cerca de 600-1 milhão de pessoas são infectadas todo o ano, endêmica em 87 países, e em 2019 ocorreram mais de 5 mil mortes por leishmaniose visceral no mundo - os estudos feitos por empresas e centros de pesquisa de excelência, ainda são exíguos. As demais patentes encontradas durante a busca na base de dados, que possuem reivindicações para vacinas, kits diagnósticos, produtos biotecnológicos etc., ficam para posterior análise e estudo.

7. Referências

ACEA BIOTECH, INC. Kona Equity, [s.d.]. Acea Biotech. Disponível em: <<https://www.konaequity.com/company/acea-biotech-4862180966/>>. Acesso em: 24 de julho de 2022.

AGNELLO, Stefano *et al.* **Antiprotozoal Compounds**. Depositante: Bacoba AG. CH n. EP3345917A1. Depósito: 5 jan. 2017.

ANABELA, Cordeiro da Silva *et al.* **Bisnaphthalimidopropyl derivatives with anti-parasite and anti-cancer activity**. Depositante: Universidade do Porto. PT n. EP2029545A2. Depósito:

AXXIMA PHARMACEUTICALS AG. Life-Sciences-Europe, 2017. Axxima Pharmaceuticals AG. Disponível em: <<https://www.life-sciences-europe.com/organisation/axxima-pharmaceuticals-gpc-biotech-group-virgene-pharmaceuticals-none-2001-8245.html>>. Acesso em: 24 de julho de 2022.

BACOPA AG. Grou[Greu], [s.d.]. Bacoba AG. Disponível em <<https://grow-waedenswil.ch/bacoba-ag>>. Acesso em: 24 de julho de 2022.

BAKER, Bill J *et al.* **Diterpenoid membranolid compounds having anti-leishmania activity and uses thereof**. Depositante: Bill J. Baker, et al.. Titular: University of South Florida. US n. US2016030388A1.

BAKER, Bill J *et al.* **Leishmania inhibitors**. Depositante: Bill J. Baker, et al.. Titular: University of South Florida. US n.US10898460B1.

BALZARINI, Jan *et al.* **Pradimicin derivatives for the treatment of diseases caused by kinetoplastids**. Depositante: Katholieke Universiteit Leuven; Consejo Superior de Investigaciones Científicas. BE n. US10610538B2.

BIANCOFIORE, Ilaria *et al.* **Compounds for use in the treatment of kinetoplastid infection**. Depositante: IRBM Science Park S.P.A; CNCCS SCARL Collezione

Nazionale dei Composti Chimici e Centro Screening. Procurador: Anne-Cécile Trillat et al. IT n. WO2018115275A1.

BIGGART, Agnes *et al.* **Compounds and compositions for the treatment of parasitic diseases**. Depositante: Novartis AG. CH n. US10596175B2.

BIOLAB. Biolab Farmacêutica, 2022. Sobre a Biolab. Disponível em: <<https://www.biolabfarma.com.br>>. Acesso em: 24 de julho de 2022.

BIONOOX. BioNoox Therapeutics, 2020. About BioNoox. Disponível em: <<http://www.bionoox.com>>. Acesso em: 24 de julho de 2022.

BRAND, Stephen *et al.* **Imidazo [1,2-B] [1,2,4] triazine derivatives as antiparasitic agents**. Depositante: Glaxomithkline Intellectual Property Development Limited; The University of Dundee. Procurador: Fatema Sardhawala. GB n. WO2016193111A1.

BRASIL. Ministério da Economia. **Patentes**. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Brasília, DF: Ministério da Economia, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/perguntas-frequentes/patentes#patente>.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Doenças tropicais negligenciadas**. Boletim Epidemiológico. Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, número especial, 2021. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/especiais/2021/boletim_especial_doencas_negligenciadas.pdf. Acesso em: 9 jun. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar**. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2017.

CANAN, Stacie S *et al.* **Animal and human anti-trypanosomal and anti-leishmania agents**. Depositante: Celgene Corporation. US n. US10420772B2.

CELGENE. Celgene, Committed to improving the lives of patients worldwide , 2022. História Celgene Brasil. Disponível em: <<http://celgene.com.br>>. Acesso em: 24 de julho de 2022.

CHAWLA, Bhavna; MADHUBALA, Rentala. Drug targets in Leishmania. **Journal of Parasitic Diseases**, v. 34, n. 1, p. 1-13, 2010.

CHOIDAS, Axel; BACKES, Alexander. **Pharmaceutically active 4,6-disubstituted aminopyrimidine derivatives as modulators of protein kinases**. Depositante: Axxima Pharmaceuticals AG. DE n. WO2005026129A1.

CHOW, Larry Ming-Cheung *et al.* **Synthesis and use of amine-containing flavonoids as potent anti-leishmanial agents**. Depositante: The Hong Kong Polytechnic University. HK n.US2015239870A1.

CLIFTON, Barry *et al.* **Organic Compounds**. Depositante: Barry Clifton; et al. Titular: Novartis. US n. WO2011087995A2.

CROSTON, Glenn E. The utility of target-based discovery. **Expert Opinion on Drug Discovery**, v. 12, n. 5, p. 427-429, 2017.

CUMMINGS, Maxwell D. *et al.* **Protease inhibitors**. Depositante: Smithkline Beecham Corporation. US n.NZ520588A.

DEANE, L. M. Gaspar Vianna. **No centenário de seu nascimento**. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz 1985.

DEBNATH, Joy *et al.* **Compositions of Eugenol derivatives for treatment of visceral leishmaniasis**. Depositante: Foundation for Neglected Disease Research; Sastra University. Procurador: Kausalya Santhanam. IN n. WO2019030643A1.

EICKOFF, Jan Eike *et al.* **Pyridinylamines**. Depositante: GPC Biotech AG, et al. DE n. WO2006010637A2.

EICKOFF, Jan *et al.* **Pyrazolo-triazine derivatives as selective cyclin-dependent kinase inhibitors.** Depositante: Lead Discovery Center GmbH. DE n. WO2014019044A1.

FOUNDATION FOR NEGLECTED DISEASE RESEARCH. FNDR, 2017. About US. Disponível em: <<https://www.fndr.in/index.html>>. Acesso em: 24 de julho de 2022.

FRANÇA, R. O. Patente como fonte de informação tecnológica. **Perspectivas em Ciência da Informação**, Belo Horizonte, v. 2, n. 2, p. 235-264, 1997.

GADJEVA, Mihaela *et al.* **Inhibitors of macrophage migration inhibitory factor.** Depositante: The Brigham and Women's Hospital, INC. Procurador: Vasily A. Ignatenko. US n. WO2021021706A1. Depósito: 29 jul. 2019. Concessão: 4 fev. 2021.
GÓMEZ VIDAL, José Antonio *et al.* **Compuesto para el tratamiento de la leishmaniosis.** Depositante: Universidad de Granada. ES n. ES2607628A1.

GONTIJO, B.; CARVALHO, M. de L. R. de. Leishmaniose tegumentar americana. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, *online*, v. 36, n. 1, p. 71-80, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822003000100011>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/ZXND5L6KxmWJ8grGMsJMPDr/?lang=pt&format=html#>.

GOODMAN, Richard H *et al.* **1,1'-binaphthyl-based inhibitors of nad⁺-dependent deacetylase activity and sir2-family members.** Depositante: Oregon Health & Science University. Procurador: Barry L. Davison. US n. WO2007124383A2.

GYOERGY, Keri *et al.* **Pyrimidine derivatives.** Depositante: GPC Biotech AG. DE n. CA2578122A1.

HAFENBRADL, Doris *et al.* **Heterobicyclic compounds as pharmaceutically active agents.** Depositante: GPC Biotech AG. DE n. CA2572750A1.

HUA, Ang Shi *et al.* **Spiro-indole derivatives for treating malaria, leishmaniasis and Chagas disease.** Depositante: Novartis AG. CH n. NZ588217A..

INSTITUTO BERNHARD NOCHT. **Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin**, 2022. Über uns. Disponível em: <<https://www.bnitm.de>>. Acesso em: 24 de julho de 2022.

IRBM. **IRBM**, 2022. About us. Disponível em: <<https://www.irbm.com>>. Acesso em: 24 de julho de 2022.

JACOBS, Robert Toms *et al.* **N-substituted amidoxime derivatives for the prophylaxis and/or treatment of tropical diseases**. Depositante: SCYNEXIS INC. US n. GB2461167A.

JACOBUS PHARMACEUTICAL CO. Globe Newswire, 2022. *Catalyst Pharmaceuticals Announces Settlement of U.S. Patent Litigation and Resolution of Litigation Challenging Ruzurgi® Approval with Jacobus Pharmaceutical*. Disponível em: <<https://www.globenewswire.com/news-release/2022/07/12/2477834/13009/en/Catalyst-Pharmaceuticals-Announces-Settlement-of-U-S-Patent-Litigation-and-Resolution-of-Litigation-Challenging-Ruzurgi-Approval-with-Jacobus-Pharmaceutical.html>>. Acesso em: 24 de julho de 2022.

JACOBUS PHARMACEUTICAL CO. Stat News, 2016. *A family-run drug maker faces tough choices to stay afloat in the Shkreli era*. Disponível em: <<https://www.statnews.com/pharmalot/2016/04/05/jacobus-pharmaceuticals-martin-shkreli/>>. Acesso em: 24 de julho de 2022.

JACOBUS, David P; JENSEN, Norman P. **1-[4-(4'-sulfanyl)phenyl]urea and derivatives for the treatment of leishmaniasis**. Depositante: Jacobus Pharmaceutical Company, et al. Procurador: Omri Behr. US n. WO9707795A2.

JIMÉNEZ RUIZ, Antonio *et al.* **Salts of pyridazino [2,3-A] pyrrolo [2,1-C] quinoxaline for the treatment of leishmania infections and diseases that involve the protein tyrosine phosphatase 1B**. Depositante: Universidad de Alcalá. ES n. WO2015004304A1.

KEPPLER , Arthur Franz *et al.* **Aralkyl benzyl ethers compounds, process for preparation thereof, intermediate compounds, use of such compounds, methods of treatment and/or prevention, pharmaceutical composition and medicine containing the same.** Depositante: Biolab Sanus Farmaceutical LTDA. BR n. CA2771044A1.

KI-YEAN, Nam *et al.* **Pharmaceutically Active Pyrazolo-Triazine and/or Pyrazolo-Pyrimidine derivatives.** Depositante: Qurient CO LTD; Lead Discovery Center GMBH. KOR n.CN112334471A.

LEAD DISCOVERY CENTER GMBH. **Lead Discovery Center**, 2022. About us. Disponível em: <<https://www.lead-discovery.de/en/>>. Acesso em: 24 de julho de 2022. LIMA, Lidia M *et al.* **Compostos hidrazida-n-acilidrazonas, processo de obtenção de compostos hidrazida-n-acilidrazonas, uso de compostos intermediários para a obtenção de hidrazida-n-acilidrazonas para tratamento de leishmaniose e doença de chagas e composições farmacêuticas obtidas.** Depositante: Universidade Federal do Rio de Janeiro. BR n. WO2014019044A1.

LOTTER, Hannelore *et al.* **New immunostimulatory compounds.** Depositante: Bernhard Nocht Inst Für Tropenmedizin; Forschungszentrum Borstel. DE n. WO2016046419A1.

MAROSFALVI, Jenoe *et al.* **Naphthyridine compounds as rock inhibitors.** Depositante: GPC Biotech AG. DE n. CA2593718A1. Depósito: 2 jan. 2006.

MISHRA, Jyotsna; SAXENA, Anubha; SINGH, Sarman. Chemotherapy of leishmaniasis: past, present and future. **Current medicinal chemistry**, v. 14, n. 10, p. 1153-1169, 2007.

MOFFAT, John G. *et al.* Opportunities and challenges in phenotypic drug discovery: an industry perspective. **Nature reviews Drug discovery**, v. 16, n. 8, p. 531-543, 2017.

NOVARTIS. Novartis, 2022. About Novartis. Disponível em: <<https://www.novartis.com>>. Acesso em: 24 de julho de 2022.

NUSSBAUM, K. et al. Trypanosomatid parasites causing neglected diseases. **Current medicinal chemistry**, v. 17, n. 15, p. 1594-1617, 2010.

ODERMATT, Alex et al. **Decaline-derived compounds as pharmaceutically active agents**. Depositante: Universitat Dortmund; Universitat Bern, et al. DE n. US2009062401A1.

OHIO STATE UNIVERSITY FOUNDATION. **The Ohio State University**, 2022. About the Foundation. Disponível em: <<https://www.osu.edu/giving/donor-communities/foundation-board/about-the-foundation-board.html>>. Acesso em: 24 de julho de 2022.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Doenças tropicais negligenciadas: OPAS pede fim dos atrasos no tratamento nas Américas**. Organização Mundial da Saúde, Washington, 2022. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/28-1-2022-doencas-tropicais-negligenciadas-opas-pede-fim-dos-atrasos-no-tratamento-nas>. Acesso em: 8 jun. 2022.

PÉREZ-VICTORIA, F. Javier et al. Mechanisms of experimental resistance of Leishmania to miltefosine: implications for clinical use. **Drug Resistance Updates**, v. 9, n. 1-2, p. 26-39, 2006.

QURIENT. Qurient Therapeutics, 2019. About Qurient. Disponível em: <<http://www.qurient.com>>. Acesso em: 24 de julho de 2022.

ROSÁRIO, M. S. et al. Doenças tropicais negligenciadas: caracterização dos indivíduos afetados e sua distribuição espacial. **Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde**, Espírito Santo, v. 19, n. 3, p. 118-127, 2017.

SATOSKAR, Abhay R. et al. **Antileishmanial compositions and methods of use**. Depositante: Abhay R Satoskar; et al. Titular: Ohio State Innovation Foundation. US n. US2014287030A1..

SCYNEXIS, INC. SCYNEXIS, 2022. About us. Disponível em: <<https://www.scynexis.com>>. Acesso em: 24 de julho de 2022.

SHAO, Changlun *et al.* **Application of benzo14-membered macrolide compounds to medicine.** Depositante: Ocean University of China. CH n.CN107375270A.

SINGH, Nisha; KUMAR, Manish; SINGH, Rakesh Kumar. Leishmaniasis: current status of available drugs and new potential drug targets. **Asian Pacific journal of tropical medicine**, v. 5, n. 6, p. 485-497, 2012.

SMITHKLINE BEECHAM. UPI Archives, 1988. *SmithKline Beckman Corp. and International Clinical Laboratories Inc. announced Wednesday they have reached a definitive merger agreement under which ICL will be acquired by SmithKline Beckman.* Disponível em: <<https://www.upi.com/Archives/1988/04/13/SmithKline-Beckman-Corp-and-International-Clinical-Laboratories-Inc-announced/3060576907200/>>.

Acesso em: 24 de julho de 2022.

STARCKMANN, Edward. **Compositions for use for treating cutaneous leishmaniasis.** Depositante: BioNOOX SA. CH n. CN110996939A. Depósito: 3 ago. 2018. Concessão: 21 maio 2020.

TOMASZEK, Thaddeus Anthony *et al.* **Treatment of parasitic diseases by inhibition of cysteine proteases of the papain superfamily.** Depositante: Smithkline Beecham Corporation. US n.NZ520588A. Depósito: 8 abr. 1999.

TUNAC, Josefino B. *et al.* **Antifungal and antiparasitic polyene macrolides.** Depositante: ACEA Biotech, INC. US n. WO2012012782A1.

WERBOVETZ, Karl A. *et al.* **Anti-Parasitic compounds.** Depositante: Ohio State Innovation Foundation; Georgia State University Research Foundation. Procurador: Benjamen Kern. US n. WO2018045104A1.

WETZEL, Dawn M. *et al.* **Novel Antiparasitic compounds and methods.** Depositante: The Board of regents of the University of Texas System. Procurador: Tamsen Barret. US n. WO2021077102A1 . Depósito: 18 out. 2019.

8. ANEXO I

Código	g/mol ⁻¹
I-a	405,14
II-a	516,23
III-a	234,09
IV-a	583,34
V-a	302,07
VI-a	241,05
VII-a	1131,8
VIII-a	578,29
IX-a	307,14
X-a	537,3
XI-a	406,18
XII-a	354,19
XIII-a	411,18
XIV-a	372,19
XV-a	441,21
XVI-a	443,15
XVII-a	843,22
XVIII-a	276,15
XIX-a	418,02
XX-a	380,23
XXI-a	328,2
XXII-a	947,49
XXIII-a	386,12
XXXIV-a	414,05
XXV-a	371,08
XXVI-a	323,08
XXVII-a	402,11
XXVIII-a	281,1
XXIX-a	472,2
XXX-a	544,27
XXXI-a	305,15
XXXII-a	300,14
XXXIII-a	333,11
XXXIV-a	540,2
XXXV-a	543,24
XXXVI-a	427,08
XXXVII-a	444,14
XXXVIII-a	562,26