



Estudo de prospecção tecnológica da leishmaniasse associada a nanocarreadores e imidazol

Technological prospecting of leishmaniasse associated with nanocarriers and imidazole

Tamires Andrade da SILVA [1](#); Paulo Fernando da S. SANTOS-JÚNIOR [2](#); Érica Erlanny da Silva RODRIGUES [3](#); Laleska Barros Castro dos SANTOS [4](#); Edeildo Ferreira da SILVA-JÚNIOR [5](#); José Wilson Curcino dos SANTOS [6](#); Camila Braga DORNELAS [7](#); João Xavier de ARAÚJO-JÚNIOR [8](#); Ticiano Gomes do NASCIMENTO [9](#)

Recebido: 01/06/2017 • Aprovado: 30/06/2017

Conteúdo

[1. Introdução](#)

[2. Metodologia](#)

[3. Resultados](#)

[4. Conclusões](#)

[Agradecimentos](#)

[Referências bibliográficas](#)

RESUMO:

Considerando-se a gravidade da leishmaniose enquanto antroponose no contexto nacional, este trabalho objetivou realizar um estudo de prospecção tecnológica através da associação de nanocarreadores e imidazol.

Utilizaram-se diversos descritores que deveriam compor a seção "título" e ou "resumo" em bancos de patentes e artigos, seguido de triagem dos resultados. Dos bancos consultados, a busca nas 5 bases de dados para artigos e patentes, somou número total de 217.073 e 727.606, respectivamente.

Palavras-chave Leishmania. Nanotecnologia. Farmacoterapia.

ABSTRACT:

Considering the severity of leishmaniasis as anthroponosis in the national context, this work aimed to carry out a study of technological prospecting through the association of nanocarriers and imidazole.

Several descriptors were used which should compose the "title" and or "summary" sections in patent and article banks, followed by screening the results. Of the consulted banks, the search in the 5 databases for articles and patents, totaled 217,073 and 727,606, respectively.

Keywords Leishmania. Nanotechnology. Pharmacotherapy.

1. Introdução

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), doenças negligenciadas tropicais

referem-se a um conjunto de 17 patologias de origem bacteriana, parasitária ou viral, que envolvem vetores, hospedeiros e ciclo de vida complexos, acometendo cerca de 1 bilhão de indivíduos e comunidades que vivem em exclusão social e pobreza, acarretando em um grande problema de saúde pública mundial (ALVAR et al., 2012; WHO, 2013).

Dentre os anos de 2000 e 2011, apenas 4% de todos os fármacos aprovados (e 1% de novos fármacos) referiam-se ao tratamento de doenças negligenciadas, o que demonstra profundo desinteresse em pesquisas que visam descobrir novos fármacos e tratamentos para tais patologias (PEDRIQUE et al., 2013; MENDONÇA-JUNIOR & AQUINO, 2015).

Dentre estas, a leishmaniose é uma doença infecciosa zoonótica, causada por mais de 20 espécies de um protozoário flagelado do gênero *Leishmania* spp., que são transmitidos pelo inseto flebotomíneo *Lutzomyia* spp. ao hospedeiro (WHO, 2013).

Como manifestações clínicas desta doença, pode-se observar lesões e nódulos na pele e mucosa (leishmaniose cutânea – LC), bem como atingir as vísceras (leishmaniose visceral – LV), forma mais grave, causando perda de peso, hepatoesplenomegalia, além de levar a óbito. As principais espécies encontradas no Brasil causadoras da forma cutânea são *L. amazonensis*, *L. braziliensis* e *L. guyanensis*, além da *L. chagasi*, agente etiológico da forma visceral da doença (BRASIL, 2014; BRASIL, 2013). Em adição, encontra-se presente em quatro dos cinco continentes, sendo endêmica em 98 países com mais de 350 milhões de pessoas atualmente em situação de risco (JAIN & JAIN, 2015).

Além disto, o arsenal terapêutico encontra-se extremamente limitado, em que um exemplo prático disso é o uso de fármacos antimoniais há mais de meio século, apesar de seus severos efeitos colaterais e quimiorresistência apresentada pelo parasita, o que configura uma terapia ineficiente (MENDONÇA-JUNIOR & AQUINO, 2015).

Vários derivados estão sendo desenvolvidos atualmente em busca de novas moléculas com atividade leishmanicida. Dentre estas, pode-se citar os compostos advindos do heterociclo imidazol. Assim, estes podem ser obtidos a partir da ciclização dos nitrogênios N,N-terminais da aminoguanidina, configurando uma nova classe com potencial atividade antileishmania, tendo-se reportado alguns trabalhos recentemente (MARRAPU et al., 2011; OH et al., 2014).

Assim, vêm sendo investigadas alternativas a fim de melhorar o tratamento da doença, dentre as quais se insere a nanotecnologia, através de nanocarreadores, como os lipossomas, ciclodextrinas e hidróxidos duplos lamelares (FRÉZARD et al., 2008; DEMICHELI et al., 2004; FERREIRA et al., 2014; MENEZES et al., 2014), que estão sendo investigados para antimoniais. A complexação entre estes sistemas e os heterociclos como o imidazol, constituem novos objetos de estudo frente a farmacoterapia leishmanicida.

Neste contexto, objetivamos a prospecção de artigos e patentes relacionados ao tema leishmania, imidazol e nanocarreador, com a finalidade de se investigar o quantitativo de depósitos de patentes e artigos no Brasil e no mundo, correlacionando o potencial desenvolvimento de novas patentes nesta vertente de produtos frente doenças negligenciadas.

2. Metodologia

O estudo de prospecção foi realizado de acordo com buscas de patentes depositadas e artigos científicos publicados. Os bancos de dados utilizados para as patentes foram: World Intellectual Property Organization (WIPO), Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI), United States Patent and Trademark Office (USPTO), PatSeer e, European Patent Office (EPO). Por sua vez, o levantamento de artigos foi realizado nas seguintes bases de dados: a) ScienceDirect, b) Web of Science, c) Scopus, d) Scielo, e) Pubmed.

Os descritores utilizados na pesquisa, realizada em abril de 2017, deveriam estar presentes no "título" (title) e ou "resumo" (abstract). As palavras chaves pesquisadas e os operadores booleanos como and, foram: a) leishmania, b) imidazole, c) nanocarrier, d) leishmania and imidazole, e) leishmania and nanocarrier, d) nanocarrier and imidazole, e) leishmania and

3. Resultados

As palavras-chaves quando usadas isoladamente, renderam mais patentes registradas em relação as associações propostas no estudo. Na Tabela 1, podem ser conferidos os descritos e os resultados das buscas. O primeiro descritor pesquisado, "leishmania", gerou 38.874 registros de patentes, em destaque para base de dados World Intellectual Property Organization (WIPO) com 23.930. Os registros no United States Patent and Trademark Office (USPTO) e PatSeer foram semelhantes, sendo encontrados 5.094 e 5.070 documentos, respectivamente. No Brasil, foram encontradas apenas 104 patentes, apesar do país, ser um dos mais afetados pela doença (WHO, 2013).

Tabela 1

Resultados da busca por artigos científicos nos bancos de dados de acordo com os descritores abaixo.

DESCRITOR	WIPO ¹	INPI ²	USPTO ³	PATSEER ⁴	EPO ⁵	TOTAL
Leishmania	23.930	104	5094	5.070	644	38.842
Imidazole	357.334	305	94.515	176.216	>10.000	>678.370
Nanocarrier	2.060	4	310	912	351	3.637
Leishmania AND Imidazole	4.055	0	1.330	179	0	5.564
Leishmania AND nanocarrier	161	0	63	7	1	232
Nanocarrier AND Imidazole	804	0	75	10	5	894
Leishmania AND Imidazole AND nanocarrier	118	0	33	0	0	152

Legenda: ¹World Intellectual Property Organization, ²Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI), ³United States Patent and Trademark Office (USPTO), ⁴ PatSeer e, ⁵European Patent Office (EPO). Fonte: Aatoria própria (2017)

O imidazol, por se tratar de um heterociclo com diversas aplicações na indústria química e farmacêutica (KEURULAINEN et al., 2015; AGARWAL & GUPTA, 2017), apresentou mais patentes depositadas que a própria doença, leishmaniose, evidenciando o desestímulo em pesquisa para essas doenças, ainda que milhões de pessoas sejam afetadas pela mesma (WHO, 2013; MENDONÇA-JUNIOR & AQUINO, 2015;). E, apesar da nanotecnologia ser uma ferramenta bastante utilizada no meio farmacêutico, por reduzir a toxicidade e melhorar a biodisponibilidade dos fármacos através do uso de nanocarreadores, no Brasil, somente 4 patentes foram registradas, este número foi bem inferior ao encontrado no WIPO (2.060).

A análise prossegue com a associação das palavras, o termo de maior destaque foi em relação à pesquisa por "Leishmania AND Imidazole", sendo encontrados 5564 patentes no total. O último descritor utilizado agregou as três linhas de pesquisa, de forma que o WIPO (118) e USPTO (34) foram as únicas bases de dados com números de registros.

Dando continuidade, seguiu-se a análise por busca de artigos científicos relacionados às palavras-chave escolhidas (Tabela 2). Considerando a busca nas 5 bases de dados, o número total de artigos 217.073 foi menor em relação aos de patentes 727.691, destaque para "Imidazole". Contudo, ao correlacionarmos o número de resultados obtidos utilizando-se o descritor "leishmania", o número para artigos publicados, considerando-se as cinco bases consultadas foi igual a 70.021, sendo maior em relação ao número de patentes. Este resultado era de se esperar, tendo em vista as inúmeras áreas envolvidas.

Tabela 2

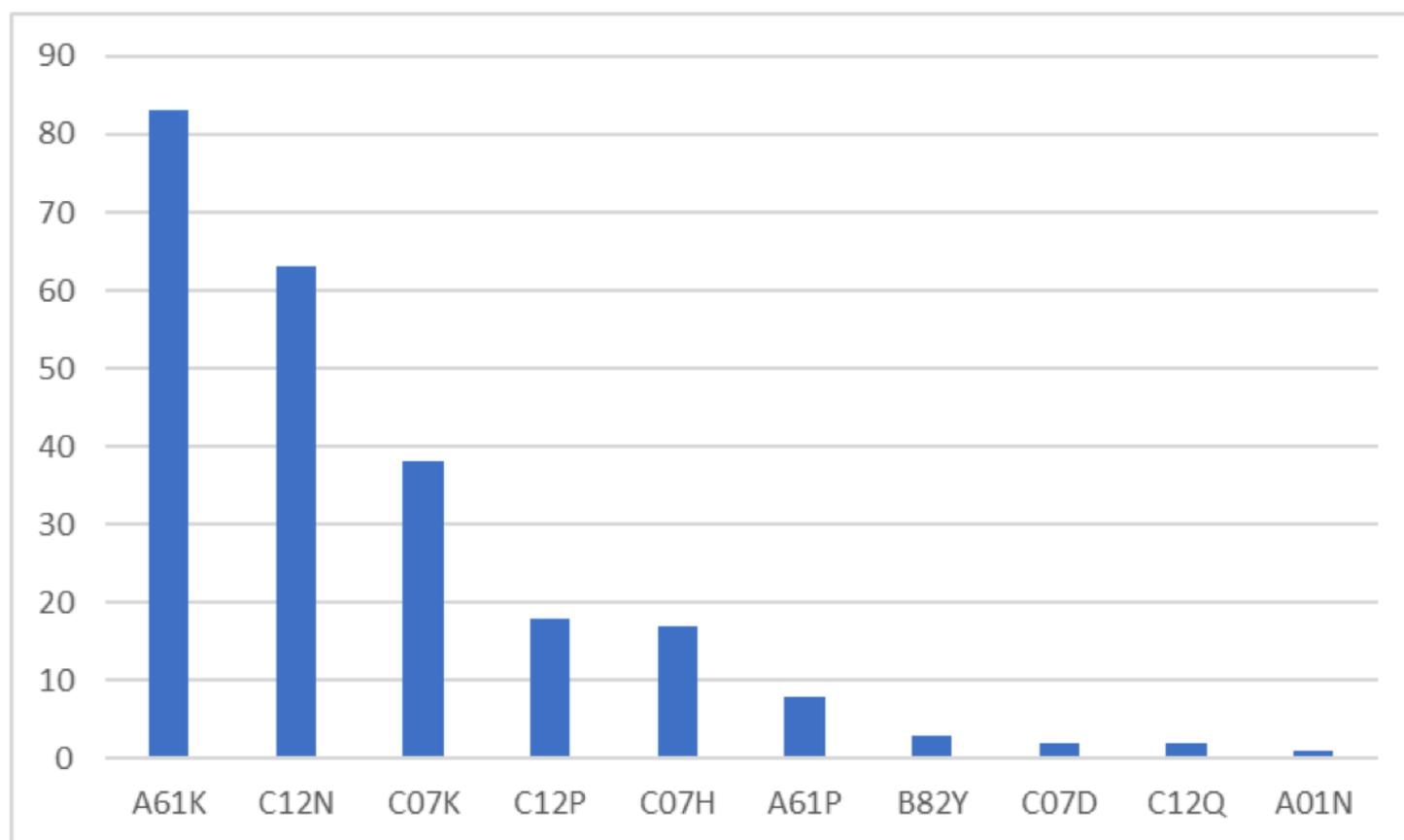
Resultados da busca por artigos científicos nos bancos

DESCRITOR	SCIENC DIRECT	WEB OF SCIENC	SCOPUS	SCIELO	PUBMED	TOTAL
Leishmania	6.825	13.186	28.593	751	20.666	70.021
Imidazole	10.676	13.089	92.418	10	15.380	131.573
Nanocarrier	2.604	743	9.461	0	2.382	15.190
Leishmania AND Imidazole	18	7	152	0	22	199
Leishmania AND nanocarrier	3	6	20	0	6	35
Nanocarrier AND Imidazole	3	5	36	0	5	49
Nanocarrier AND Imidazole and nanocarrier	6	0	0	0	0	6

Fonte: Autoria própria (2017)

O maior número de patentes foi encontrado no WIPO (118) e de artigos na base Science Direct (6) utilizando o descritor "Leishmania AND Imidazole AND nanocarrier, este considerado a chave da pesquisa, tendo em vista a necessidade de melhora no tratamento da leishmaniose (FRÉZARD *et al.*, 2008), e associar o imidazol a um nanocarreador é a alternativa mais viável. Dessa forma realizou-se análise de distribuição, onde foram analisadas as principais classes de patentes internacionais (ICP), o ano de depósito e principais países, de acordo com a base de repositório de patentes supracitada, uma vez que foi a que demonstrou maior número, dentre as pesquisadas.

Gráfico 1: Resultados obtidos de acordo com o número de patentes depositadas em função do Código Internacional de Patentes (CIP) no banco de dados World Intellectual Property Organization (WIPO).



Fonte: Autoria própria (2017)

Sendo assim, no Gráfico 1, é observada a análise dos documentos depositados considerando-se o parâmetro Classificação Internacional de Patentes (CIP). As patentes foram categorizadas em seções, dentre as quais a que mais apresentou registros foi a A61K (preparações com finalidade médica, odontológica ou de higiene) com um total de 83. Em seguida, a categoria C12N (Microrganismos ou Enzimas) totalizando 63; a categoria C07 (Química Orgânica) apresentou-

se em terceiro lugar, com 38 registros.

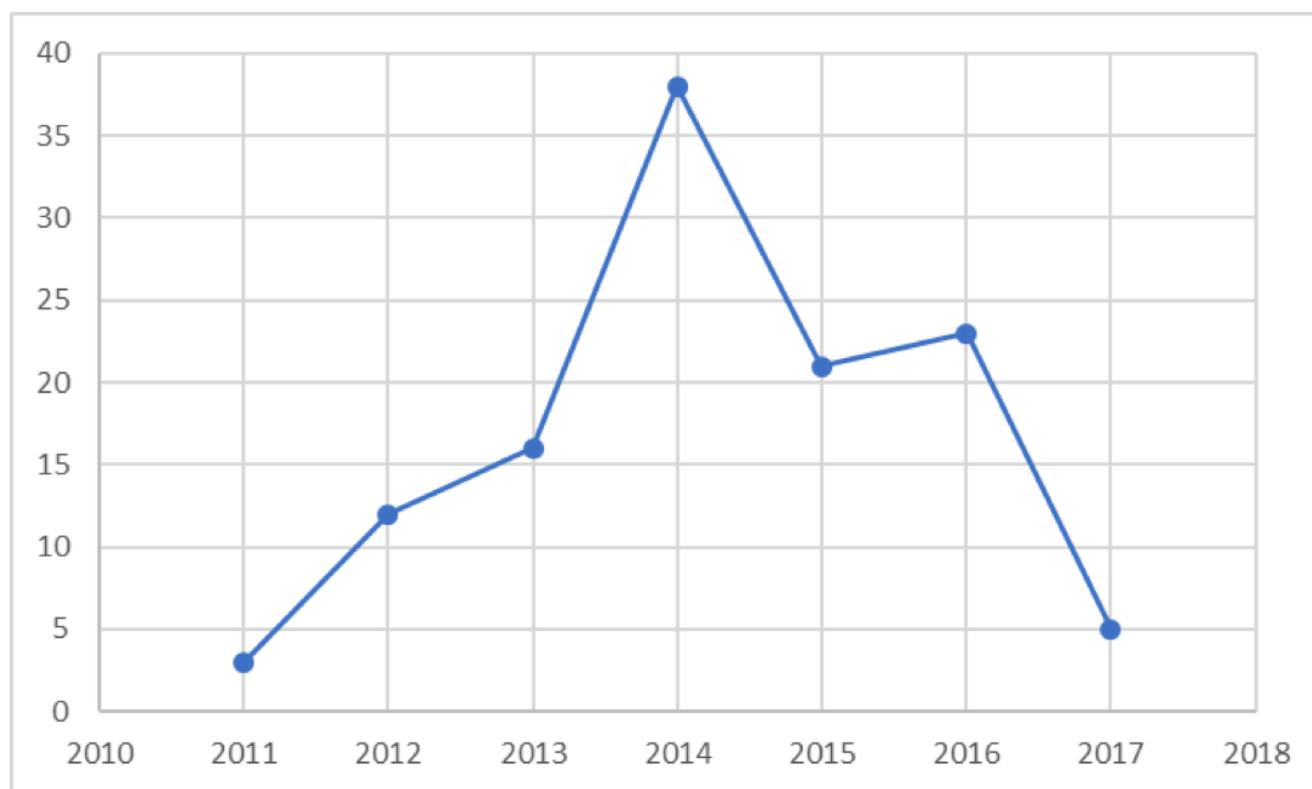
Dando sequência, a classe C12P (Processos de fermentação ou processos que utilizem enzimas para sintetizar uma composição ou composto químico desejado ou para separar isômeros ópticos de uma mistura racêmica (bioquímica)) demonstrou um número de 18 patentes, seguida de 17 patentes na classe C07H (Genômica).

Logo em seguida, com um total de 8 depósitos, apresentou-se a seção A61P, que se refere à Atividade terapêutica específica de compostos químicos ou preparações medicinais, além da categoria B82Y com 3 registros, mencionando à nanotecnologia.

Em menor número, observa-se as classificações C07D (Química orgânica) com 2 patentes; C12Q (Processos de medição ou ensaio envolvendo enzimas ou micro-organismos) com 2, e A01N (Conservação de corpos de seres humanos ou animais ou plantas ou partes dos mesmos) com 1 patente.

Gráfico 2

Resultados obtidos para o número de patentes depositadas por ano de depósito no banco de dados World Intellectual Property Organization (WIPO).



Fonte: Autoria própria (2017)

Com relação aos depósitos de patentes categorizados por faixa temporal (Gráfico 2), foi observado que no ano de 2014 houve o maior número de registros, de acordo com os descritores utilizados para esta prospecção, culminando com um crescimento no número de depósitos que se iniciou no ano de 2011. Após 2014, ano de maior depósito, estes se mantiveram regularmente em consonância nos anos de 2015 e 2016, apresentando um total de 21 e 23 registros, respectivamente.

Em adição, para o corrente ano, encontra-se, até o mês de abril, um total de 5 patentes relacionadas ao tema desta pesquisa, o que significa uma média de pouco mais que 1 registro por mês que, de acordo com os anos anteriores, segue a tendência desta média se manter desta forma.

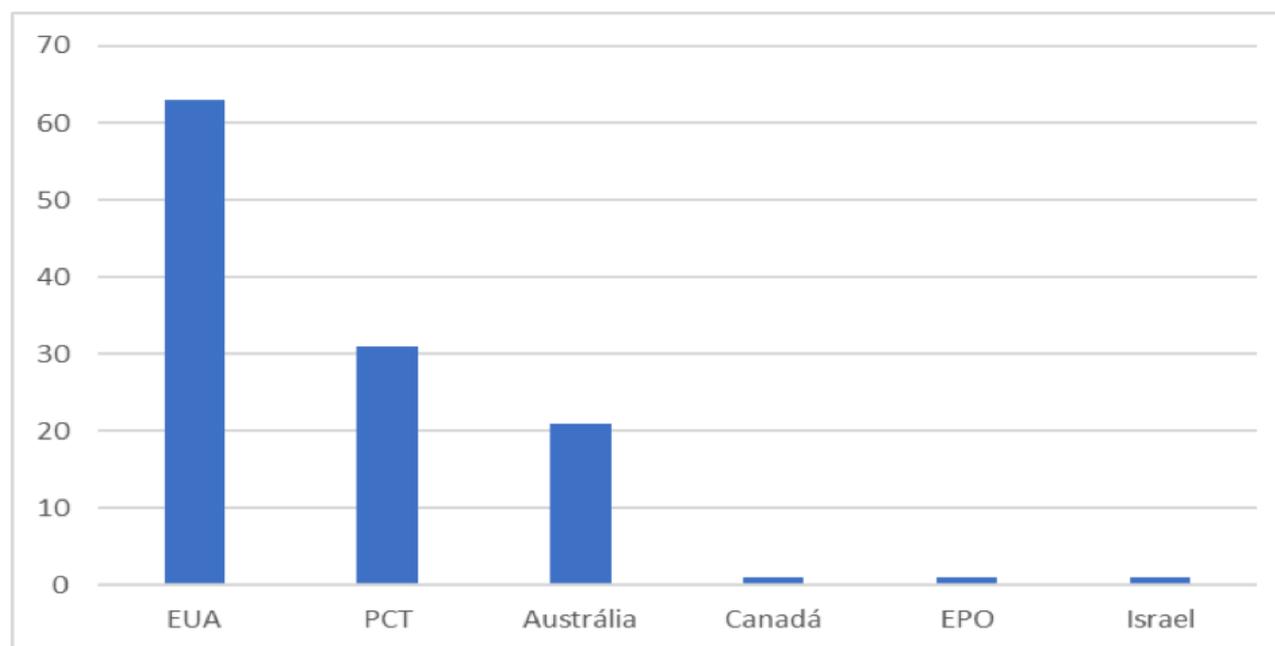
Culminando a análise de distribuição patentária na base repositória WIPO, foi, então, analisado os registros de acordo com os países requerentes, sendo distribuídos entre EUA, PCT, Austrália, Canadá, EPO e Israel (Gráfico 3).

Desta forma, o país que apresentou maior repositório de acordo com os descritores utilizados foram os EUA, com um total de 63, o que corrobora com a consolidada indústria e pesquisa

químico-farmacêutica deste país, seguido do Sistema Internacional de Patentes (PCT) com 31 registros, além da Austrália apresentar um total de 21.

Em menor número, Canadá, Escritório de Patentes Europeu e Israel foram responsáveis por apresentar 1 registro cada. Adicionalmente, observa-se que o Brasil, até o presente momento, não apresentou quaisquer registros até o presente momento, sendo paradoxalmente comparada com a sua apresentação endêmica há vários anos para as leishmanioses em sua população (WHO, 2013; BRASIL, 2014; BRASIL, 2013).

Gráfico 3– Resultados obtidos para o número de patentes depositadas por depositário no banco de dados World Intellectual Property Organization (WIPO).



Fonte: Autoria própria (2017)

4. Conclusões

A busca por patentes e artigos originais envolvendo a associação do heterociclo imidazol a nanocarreadores contra o parasito da leishmania evidenciou baixo número de pesquisas relacionadas ao tema, com 67 registros de patentes e 6 artigos científicos publicados, apesar do potencial farmacológico evidenciado para tal associação contra o parasito. Em adição, no ano de 2014 apresentou-se um maior número de registros, totalizando em 38. O país com maior número foram os EUA com 63, além do Brasil não apresentar nenhum registro até o presente momento, o que chama atenção para pesquisas relacionadas a tal associação no país, haja vista seus elevados índices epidemiológicos para esta doença.

Agradecimentos

Os autores agradecem a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Alagoas (FAPEAL), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão de auxílios e bolsas.

Referências bibliográficas

- Agarwal, R. A., & Gupta, N.K. (2017). CO₂ sorption behavior of imidazole, benzimidazole and benzoic aci based coordination polymers. *Coordination Chemistry Reviews*, V. 332, p. 100–121.
- Alvar, J.; Vélez, I.D.; Bern, C.; Herrero, M.; Desjeux, P.; et al. (2012). Leishmaniasis Worldwide and Global Estimates of Its Incidence. *PLoS ONE* 7.
- Brasil. Ministério da Saúde. (2014). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral– 1. ed., 5.

Brasil. Ministério da Saúde. (2013). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. – 2. ed. atual, 3.

Demicheli, C.; Ochoa, R.; Silva, J.B.B.; De Melo, A.L.; Falcão, C.A.M.; Rossi-Bergmann, B.; Sinisterra, R.D.; & Frézard, F. (2004). Oral delivery of meglumine antimoniate-beta-cyclodextrin complex for treatment of leishmaniasis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v.48, p.100-103.

Ferreira, F.M.; Castro, R.A.O.; Batista, M.A.; Rossi, F.M.O.; Silveira-Lemos, & D.; Frézard, F. (2014). Association of water extract of green propolis and liposomal meglumine antimoniate in the treatment of experimental visceral leishmaniasis. *Parasitology Research*, v. 113, p. 533-543.

Frézard, F.; Martins, P.S.; Barbosa, M.C.M.; Pimenta, A.M.C.; Ferreira, W.A.; De Melo, J.E.; Mangrum, J.B.; & Demicheli, C. (2008). New insights into the chemical structure and composition of the pentavalent antimonial drugs, meglumine antimonate and sodium stibogluconate. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 102, p. 656–665.

Jain, K.; & Jain, N.K. (2015). Vaccines for visceral leishmaniasis: A review. *Journal of Immunological Methods*, v. 422, p. 1-12.

Keurulainen, L., Siiskonen, A., Nasereddin, A., et al. (2015). *Synthesis and biological evaluation of 2-arylbenzimidazoles targeting Leishmania donovani*. *Bioorg. Med. Chem. Lett*, v. 25, p. 1933–1937.

Marrapu, V.K., Mittal, M., Shivahare, R., et al. (2011). Synthesis and evaluation of new furanyl and thiophenyl azoles as antileishmanial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v 46, p. 1694-1700.

Mendonça-Junior, F. J. B. & Aquino, T. M. (2015). Doenças negligenciadas sob a ótica da química medicinal. PR: CRV, ed. 1.

Menezes, J.B.; Silva, T.A.; Santos, J.B.; Ramones, E.L.C.; Meneghetti, M.R.; Matta, C.B.B.; Moreira, M.S.A.; Magalhaes, N.S.S.; Grillo, L.A.M.; & Dornelas, C.B. (2014). Layered Double Hydroxides (LDHs) as carrier of antimony aimed for improving leishmaniasis chemotherapy. *Applied Clay Science*, v.127, p.91–92.

Oh, S., Kim, S. Kong, S., et al. (2014). Synthesis and biological evaluation of 2,3-dihydroimidazo[1,2-a] benzimidazole derivatives against *Leishmania donovani* and *Trypanosoma cruzi*. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 84, p. 39-403.

Pedrique, B.; Strub-Wourgaft, N.; Some, C.; Olliaro, P.; Trouiller, P.; Ford, N.; & Pecoul, B.; Bradol, J.H. (2013). The drug and vaccine landscape for neglected diseases (2000 e 11): a systemic assessment, *Lancet Glob. Health* 1, p. 371-379.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). (2013). Sustaining the drive to overcome the global impact of neglected tropical diseases: second WHO report on neglected diseases.

1. Doutoranda no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Alagoas- UFAL. Email: tamires_a@hotmail.com

2. Mestrando no Programa de Pós-Graduação em Ciências pela Universidade Federal de Alagoas- UFAL Farmacêuticas. Email: p.fernandoufal@gmail.com

3. Graduanda no Curso de Farmácia pela Universidade Federal de Alagoas. Email: ericaerlanny@gmail.com

4. Graduanda no Curso de Farmácia pela Universidade Federal de Alagoas. Email: laleskk@hotmail.com

5. Doutorando no Programa de Pós-Graduação em Química e Biotecnologia pela Universidade Federal de Alagoas- UFAL. Email: edeildojr@hotmail.com

6. Graduado no Curso de Engenharia química pela Universidade Federal de Alagoas. Email: jwcs_@hotmail.com

7. Professora Doutora da Universidade Federal de Alagoas- UFAL. Email: dornelascb@yahoo.com.br

8. Professor Doutor da Universidade Federal de Alagoas- UFAL. Email: jotaaraujo2004@gmail.com

9. Professor Doutor da Universidade Federal de Alagoas- UFAL. Email: ticianogn@yahoo.com.br

[Índice]

[No caso de você encontrar quaisquer erros neste site, por favor envie e-mail para [webmaster](#)]