UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CRISTINA D'URSO DE SOUZA MENDES SANTOS

VISÃO DE FUTURO PARA PRODUÇÃO DE ANTIBIÓTICOS: TENDÊNCIAS DE PESQUISA, DESENVOLVIMENTO E INOVAÇÃO

Rio de Janeiro
EQ/UFRJ
2014

CRISTINA D'URSO DE SOUZA MENDES SANTOS

VISÃO DE FUTURO PARA A PRODUÇÃO DE ANTIBIÓTICOS: TENDÊNCIAS DE PESQUISA, DESENVOLVIMENTO E INOVAÇÃO

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos, Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências, D.Sc.

Orientadora:

Profa. Adelaide Maria de Souza Antunes, D.Sc.

Rio de Janeiro

2014

Santos, Cristina d'Urso de Souza Mendes.
Visão de futuro para produção de antibióticos: tendências de pesquisa, desenvolvimento e inovação / Cristina d'Urso de Souza Mendes Santos. - Rio de Janeiro, 2014.
216 f.: il.; 29,7 cm.

Tese (Doutorado em Ciências) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Escola de Química, Programa de Pós-Graduação em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos, Rio de Janeiro, 2014.

Orientadora: Adelaide Maria de Souza Antunes.

1. Antibióticos. 2. P&D na Indústria Farmacêutica. 3. Prospecção Tecnológica. 4. Patentes. I. Antunes, Adelaide Maria de Souza. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Escola de Química. III. Visão de futuro para a produção de antibióticos: tendências de pesquisa, desenvolvimento e inovação.

CRISTINA D'URSO DE SOUZA MENDES

VISÃO DE FUTURO PARA A PRODUÇÃO DE ANTIBIÓTICOS: TENDÊNCIAS DE PESQUISA, DESENVOLVIMENTO E INOVAÇÃO

Tese submetida ao corpo docente do Curso de Pós-graduação em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos, da Escola de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários para obtenção do grau de Doutor em Ciências.

Rio de Janeiro, 25 de agosto 2014

Aprovada por:

Profª Adelaide M.S. Antunes, D.Sc.(EQ/UFRJ)

Profª. Iolanda Fierro, D.Sc. (INPI)

Profª. Maria Antonieta Peixoto Gimenes Couto, D.Sc. (EQ/UFRJ)

Profª. Maria Sueli Soares Felipe, D.Sc. (ABDI)

Profª. Maria Simone de Menezes Alencar, D.Sc. (UNIRIO)

Profª. Suzana Borschiver, D.Sc. (EQ/UFRJ)

Dedico esta tese à minha mãe querida e amada, que está no céu comemorando esta vitória, que é mais dela do que minha.

Dedico também à minha filhinha Malu que sem entender foi a minha maior motivação para concluir esta tese.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço à minha mãe Emilia (*in memoriam*) que durante toda a vida se sacrificou por mim e me incentivou para que eu conseguisse atingir os meus objetivos, um dos quais esta tese.

À minha filhinha Malu, pelos fins de semana e momentos em que a mamãe não pôde estar presente para brincar ou sair com ela pois estava estudando.

Ao meu marido e companheiro, Marcus, que foi a pessoa chave neste processo todo, para que eu pudesse estudar com tranquilidade. Agradeço por entender, me apoiar e me ajudar nos momentos em que eu não podia estar presente.

Ao meu pai que sempre me instigou com conversas intelectuais, filosóficas que foram a base de pensamento crítico fundamental para desenvolver uma tese de doutorado. Além é claro do conserto de computadores de emergência fundamentais para que o trabalho não parasse.

À minha orientadora, chefe, colega de trabalho e amiga, Adelaide Antunes que não deixou de jeito nenhum que eu desistisse ou desanimasse apesar de todas as adversidades. Além disso, sua orientação foi fundamental para elaboração e execução desta tese.

À minha irmã Luciana e ao meu irmão Felipe, que viveram momentos difíceis comigo, mas que foram meus alicerces nesses momentos, e me deram apoio fundamental para que continuasse o estudo da tese. Agradeço especialmente à minha irmã que resolveu sozinha várias burocracias de inventário, obra, aluguel, etc.... para que eu pudesse terminar a tese.

À Lais, que se mostrou mais que uma sogra, uma mãe, cujo apoio, carinho e dedicação foram muito importantes para a elaboração e conclusão desta tese.

À Marieta, minha segunda mãe, que sempre esteve presente cuidando de mim e da minha filha em todos os momentos que precisei.

Aos membros da banca pelo tempo disponibilizado para leitura e análise deste trabalho.

Ao INPI e aos meus antigos chefes, Lucy Mary Gonzalez Gullo e Raul Suster, pelo apoio para iniciar o doutorado e pela liberação de 20 horas para que pudesse fazer o doutorado.

Aos meus colegas de trabalho do INPI Bernardo Nunes, Priscila Rohem, Rafaela Guerrante, Alexandre Lopes pelas diversas discussões técnicas que foram de grande valia para a elaboração da tese.

Aos meus amigos do SIQUIM sempre dispostos a ajudar, em especial: à Priscila Araújo pela ajuda nas correções, à Suzane Rodrigues e ao Pedro Martins pelo apoio administrativo.

Aos amigos, que me ajudaram, me deram apoio emocional em momentos difíceis e que me incentivaram em todos os momentos desta jornada.

Por fim, agradeço a Deus por ter colocados tantas pessoas especiais no meu caminho, por me dar tudo o necessário para a construção desta tese.

"O êxito da vida não se mede pelo caminho que você conquistou, mas sim pelas dificuldades que superou no caminho."

Abraham Lincoln

"É exatamente disso que a vida é feita, de momentos. Momentos que temos que passar, sendo bons ou ruins, para o nosso próprio aprendizado. Nunca esquecendo do mais importante: Nada nessa vida é por acaso. Absolutamente nada. Por isso, temos que nos preocupar em fazer a nossa parte, da melhor forma possível. A vida nem sempre segue a nossa vontade, mas ela é perfeita naquilo que tem que ser."

Chico Xavier

RESUMO

SANTOS, Cristina d'Urso de Souza Mendes. **Visão de futuro para produção de antibióticos: tendências de pesquisa, desenvolvimento e inovação**. Tese (Doutorado) - Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Orientadora: Prof.ª. Adelaide Mª. S. Antunes. Rio de Janeiro, 2014.

A resistência bacteriana cada vez maior e a consequente diminuição da efetividade dos medicamentos acarretam uma **necessidade crítica para o desenvolvimento de novos antibióticos.** Neste sentido, a presente tese apresenta uma visão de futuro dos antibióticos a partir mapeamento dos novos fármacos nas diferentes etapas do processo de P&D, analisando-os de acordo com sua estrutura química, mecanismo de ação e atividade.

Para mapear a demanda por novos antibióticos, em um primeiro momento são identificadas as bactérias patogênicas de maior preocupação no Brasil e no mundo, a saber: a família Enterobacteriaceae, *Clostridium difficile*, *Neisseria gonorrhoeae*, Salmonella spp., *Staphylococcus aureus*, Pseudomonas spp., Shigella spp., Enterococcus spp., *Streptococcus pneumoniae*, Acinetobacter spp., Campylobacter spp. e *Micobacterium tuberculosis*.

A construção da visão de futuro de novos antibióticos engloba o desenvolvimento de uma metodologia para identificação dos pedidos de patente primários de novos antibióticos, assim como uma metodologia para o mapeamento do seu pipeline das empresas que atuam em P&D de novos antibióticos.

A metodologia desenvolvida permitiu: A) a análise das estratégias utilizadas para descoberta de novos antibióticos: triagem na natureza; estratégias de síntese e modificação de classes existentes.

B) a identificação e análise dos 1333 pedidos de patente primários onde observa-se que o desenvolvimento de compostos em classes químicas existentes ainda é muito utilizado. Em relação às novas classes com novos mecanismos de ação, destacam-se os antibióticos que inibem a síntese de ácidos graxos e os inibidores da formação de lipopolissacarídeos em bactérias Gram-negativas. Em relação ao espectro de ação dos novos antibióticos nas patentes primárias observa-se um número maior de pedidos de patentes voltados exclusivamente para bactérias Gram-positivas. No entanto, foram identificadas algumas novas classes de antibióticos voltadas somente para Gram-negativos.

C) A metodologia desenvolvida permitiu, ainda a identificação dos compostos em fase de testes clínicos onde observa-se que grande parte dos novos antibióticos são modificações de classes existentes, existem novas classes, porém voltadas principalmente para tratamento de infecções por Gram-positivas ou do trato respiratório. Poucos antibióticos em testes clínicos são ativos contra bactérias Gram-negativas. O que faz destas bactérias o ponto crítico para desenvolvimento de novos antibióticos. Tendo em vista este cenário, o grande desafio é transformar os pedidos de patente identificados em novos antibióticos no mercado para o combate às infecções bacterianas cada vez mais resistentes.

ABSTRACT

SANTOS, Cristina d'Urso de Souza Mendes. **Visão de futuro para produção de antibióticos: tendências de pesquisa, desenvolvimento e inovação.** Thesis (Doctor of Science - D.Sc.). - Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Adviser: Profª. Adelaide Maria. S. Antunes. Rio de Janeiro, 2014.

The increasing bacterial resistance and consequent decrease in the effectiveness of antibiotics cause a critical need for the development of new compounds. In this sense, this thesis presents a vision of future of antibiotics by mapping the new antibiotics in the different stages of the R&D process, analyzing them according to their chemical structure, mechanism of action and activity.

In order to map out the demand for new antibiotics, the pathogenic bacteria of higher concern in Brazil and in the world were identified, namely: Enterobacteriaceae, *Clostridium difficile*, *Neisseria gonorrhoeae*, Salmonella spp, *Staphylococcus aureus*, Pseudomonas spp, Shigella, Enterococcus. spp, *Streptococcus pneumoniae*, Acinetobacter spp, Campylobacter spp, and *Mycobacterium tuberculosis*.

The construction of the vision of the future of new antibiotics involved the development of a methodology for the identification of the primary patent applications of new antibiotics, as well as a methodology for identification of the companies engaged in R&D of new antibiotics and mapping out its pipeline.

The methodology developed enabled: A) an analysis of the strategies used for the discovery of new antibiotics: screening in nature; synthesis and modification of existing classes.

B) the identification and analysis of 1333 primary patent applications of new antibiotics. It is observed that the development of new compounds in existing chemical classes is still widely used, and that there are new classes of antibiotics with new mechanisms of action, with emphasis to the inhibitors of the synthesis of fatty acids and the inhibitors of lipopolysaccharide formation in Gram-negative bacteria. Regarding the spectrum of action of the new antibiotics, it is observed that a larger number of patent applications are directed exclusively towards Gram-positive bacteria. However, there are a few new antibiotic classes for Gram-negatives.

C) The developed methodology enabled, also the identification and analysis of the compounds undergoing clinical testing, which shows that most are modifications of existing classes, however there are some new classes geared towards the treatment of infections by Gram-positive or respiratory tract infections. Few antibiotics in clinical trials are active against gram-negative bacteria. What makes these bacteria the critical point for the development of new antibiotics. The great challenge is to transform the patent applications identified, in new antibiotics in the market to combat the increasingly resistant bacterial infections.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1:Exemplos de compostos na mesma classificação e semelhanças em sua estrutura química.....26
Quadro 2: Classes químicas e respectivos farmacofóros dos principais antibióticos na prática médica.....28
Quadro 3: Mecanismo de ação (MoA) X alvos X classes químicas X espectro de ação 40
Quadro 4: Tipo de pedidos de patente depositados durante o processo de P&D de novos fármacos.....53
Quadro 5: Ano do primeiro depósito de de patente/ Ano da primeira vez que o produto é divulgado/ ano que os primeiros testes clínicos foram reportados dos antibióticos em fase clínica II e III 56
Quadro 6: Principais infecções bacterianas e bactérias causadoras 61
Quadro 7: Evolução da resistência aos antibióticos.....64
Quadro 8: Principais mecanismos de resistência nas classes antibióticas 67
Quadro 9: Exemplos de pedidos de patentes com as palavras-chave "antibacterial" ou "antibiotic" não relacionados a novos antibióticos.....79
Quadro 10: Exemplo de pedido de patente com muitas classes terapêuticas 87
Quadro 11: Empresas e programas de descobertas a partir de produtos naturais .103
Quadro 12: Programa de descoberta que focam em novos mecanismos de ação .103
Quadro 13: Programas de descoberta de novas moléculas a partir da alteração de moléculas de classes químicas conhecidas.....105
Quadro 14: Doença ou Bactéria: Programas de antibióticos voltados para identificação de novos compostos atuantes sobre doenças específicas 106

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Mecanismos de ação e alvos dos antibióticos utilizados na prática médica 35
Figura 2: Estrutura da camada de peptidoglicano da parede celular de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas 36
Figura 3: Processo de aprovação de novos fármacos inovadores 45
Figura 4: Disponibilização de informação de acordo com a etapa de desenvolvimento 50
Figura 5: Número de pedidos de patente recuperados de acordo com o tipo de classificação (Derwent Manual Code ou CIP) utilizada 81
Figura 6: Etapas do levantamento de pedidos de patente primárias de antibióticos – 2008-2013 93
Figura 7: Ano de descoberta e introdução de novas classes de antibióticos no mercado. 100
Figura 8: Número de pedidos de patente de acordo com a estratégia descoberta de novos antibióticos – pedidos publicados entre 2008 e 2013 109
Figura 9: Número de pedidos de patente de novos antibióticos por mecanismo de ação 110

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Busca de pedidos de patentes de antibióticos na base Derwent Innovations Index – 2008 a novembro de 2013 81
Tabela 2: Número de pedidos de patente de acordo com o papel das substâncias descritas no pedido de patente 83
Tabela 3: Número de pedidos de patente retirados da amostra por não se enquadrarem na definição de antibióticos (biológicos, fitoterápicos e probióticos) ... 85
Tabela 4: Numero de pedidos de patentes em classes de antibióticos conhecidos no mercado – pedidos publicados entre 2008 e 2013 89
Tabela 5: Número de pedidos de patente de antibacterianos selecionados por tipo de estratégia 91
Tabela 6: Pedidos de patente de inibidores de síntese de proteína - pedidos publicados entre 2008-2013 110
Tabela 7: Pedidos de patente de inibidores de síntese de parede celular - pedidos publicados entre 2008-2013 112
Tabela 8: Pedidos de patente de inibidores de síntese de DNA ou transcrição para o RNA, pedidos publicados a partir de 2008 113
Tabela 9: Pedidos de patente de antibióticos que agem sobre a membrana bacteriana. 114
Tabela 10: Novas classes de inibidores de síntese de ácidos graxos,pedidos publicados a partir de 2008 115
Tabela 11: Pedidos de patente de novos antibióticos com novos mecanismos de ação 116
Tabela 12: Número de pedidos de patente de peptídeos antibacterianos de acordo com a Classificação Internacional 117
Tabela 13: Número de pedidos de patente de acordo com o espectro de ação, pedidos publicados a partir de 2008 118
Tabela 14: Número de pedidos de patentes para tratamento de micobactérias ou bactérias atípicas 118
Tabela 15: Número de pedidos de patente de antibióticos para as bactérias de maior preocupação e estratégia de descoberta (2008-2013) 119

Tabela 16:Novos antibióticos inibidores de síntese de proteínas em fase de testes clínicos 121
Tabela 17: Inibidores de síntese de parede celular em fase de testes clínicos.....131
Tabela 18: Inibidores de síntese de DNA em fase de testes clínicos.....136
Tabela 19: Antibióticos que agem sobre a membrana externa bacteriana e fase de testes clínicos.....142
Tabela 20: Inibidores de síntese de ácidos graxos em fase de testes clínicos 147
Tabela 21: Antibióticos em fase clínica de desenvolvimento com novos mecanismos de ação. 149
Tabela 22: Inibidores de beta-lacatamase em fase de testes clínicos 152
Tabela 23: Avaliação da P&D de antibióticos para os microrganismos Gram-positivos de maior preocupação.....157
Tabela 24: Avaliação da P&D de antibióticos para os microrganismos Gram-negativos de maior preocupação.....157

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACP - *beta-ketoacil-acil carrier protein*

AME - Enzimas modificadoras de aminoglicosídeos

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATC - *Anatomical Therapeutic Chemical classification*

BARDA - *Biomedical Advanced Research and Development Autho*rity

CBNB - *Chemical Business News Base*

CDC - Centro para Controle e Prevenção de Doenças do Estados Unidos

CIP - Classificação Internacional de Patentes

CRE - Enterobacteriaceae resistentes à carpapenemas

CRO - Contract Research Organizations

DCR - *Derwent Chemistry Resource Number*- DCR

DHFR - Dihydrofolate reductase

DltA - Enzima ativadora de D-alanine

DNA - Ácido desoxiribonuclêico

ECCMID - European Congress of Clinical Microbiology and Infectious; Diseases;

ESBL - Beta-lactamases de Amplo Espectro)

FABI - *Fatty acid biosynthesis enzyme*

FDA - *US Food and Drug Administration*

FPP - Farnesil pirofosfato

GAIN - *Generating Antibiotics Incentives Now*

GT - Glicosiltransferases

GyrA - DNA gyrase (topoisomerase tipo II), subunidade A

GyrB - DNA gyrase, subunidade B

ICAAC - *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*

ICTRP - *International Clinical Trials Registry Platform*

IDSA - *Infectious Diseases Society of America*

INDA – *Investigational New Drug*

IMI - Iniciativa sobre Medicamentos Inovadores

KAS III - Beta-Ketoacyl-acyl sintase III

LPI - Lei de Propriedade Industrial

LpxC - UDP-3-O-(R-3-hydroxymyristoyl)-GlcNAc deacetylase

MDR - Mutidroga resistente

MeSH - *Medical Subject Headings*
MIC – Concentração Inibitória Mínima
MRSA - *S. aureus* meticillina resistente
MSSA - *S. aureus* sensível à meticilina
MurA - UDP-N-acetilglucosamine enolpiruvil transferase
MurI - Glutamate racemase
NADH - Nicotinamide adenine dinucleotide
ND4BB - NewDrugs4BadBugs
NDA - New Drug Application
NDM-1 - New Delhi metallo-beta- lactamase-1
NEQ - Novas Entidades Químicas
NTS - Salmonellas não-tifoidal
OMPI - Organização Mundial da Propriedade Intelectual
OMS - Organização Mundial de Saúde
P&D - Pesquisa e Desenvolvimento
PABA - Ácido paraminobenzóico
ParC - DNA topoisomerase IV, subunidade A
ParE - DNA topoisomerase IV, subunidade B
PBP – Proteína Ligadora de Penicilina
PDF - Peptídeo deformilase
PDR - Pan-resistentes
PLP - Proteínas de ligação de penicilina
PME - Pequenas e Médias Empresas (PMEs),
PPAT - Phosphopantetheine adenyl transferase
RNA - Ácido ribonucleico
RNAm - RNA mensageiro
rRNA - RNA ribossomal
TGH - transferência genética horizontal
tRNA - RNA de transferência
UTI - Unidades de terapia intensiva
VRE - Vancomicin resistantant enteroccocus
WHO - *World Health Organization*
XDR - Extensivamente resistentes

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 20
1.1 Objetivo 23
1.1.1 Objetivos específicos 23
1.2 Estrutura da Tese 24

2 ANTIBIÓTICOS CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS 25
2.1 Definição de antibióticos 25
2.2 Classificação dos antibacterianos 25
2.2.1 Classificação dos antibióticos de acordo com sua estrutura química 26
2.2.2 Classificação segundo espectro de ação (espectro de atividade) 33
2.2.3 Classificação por alvo e mecanismo de ação 33
2.2.4 Correlação entre as classificações 39

3 P&D E INOVAÇÃO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA 44
3.1 Fase de pré-descoberta entendendo a doença 45
3.2 Fase de pesquisa básica ou descoberta 45
3.3 Fase de testes pré-clínicos 47
3.4 Fase de testes clínicos 47
3.5 Fase de registro e pós-comercialização 48
3.6 Disponibilização de informação de acordo com a etapa de P&D 49
3.7 Patentes no processo de desenvolvimento de novos fármacos 51
3.8 Tipos de proteção de patentes na área farmacêutica e seu uso no gerenciamento do ciclo de vida do medicamento 52
3.9 Estratégias de patenteamento durante o ciclo de vida dos antibióticos 54

4 FASE PRÉ DESCOBERTA: ENTENDENDO A DOENÇA E IDENTIFICANDO AS NECESSIDADES MÉDICAS RELATIVAS À RESISTÊNCIA BACTERIANA E DEMANDA POR NOVOS ANTIBIÓTICOS 60
4.1 Necessidade médica de novos antibióticos 63
4.2 Resistência bacteriana 63
4.3 Mecanismos de resistência 66
4.3.1 Inativação do antibiótico 68
4.3.2 Diminuição da concentração intracelular da droga 69
4.3.3 Alteração do receptor da droga (alteração no alvo) 71
4.4 Bactérias patogênicas de maior preocupação 71
4.4.1 Bactérias Gram-negativas 74
4.4.2 Bactérias Gram-positivas 75

5 METODOLOGIA PARA CONSTRUÇÃO DA VISÃO DE FUTURO DOS ANTIBIÓTICOS 77
5.1 Levantamento dos pedidos de patente de novos antibióticos 77
5.1.1 Escolha da base de pedidos de patente 77
5.1.2 Busca de pedidos de patente de antibacterianos 78
5.1.3 Seleção dos pedidos de patentes de novos antibióticos 82
5.1.4 Retirada de pedidos de patentes de produtos biológicos, fitoterápicos e probióticos 83
5.1.5 Novo refino: Retirada de patentes secundárias 85

5.1.6 Seleção dos documentos de patente mais recentes, publicados entre 2008 e 2013 86
5.1.7 Seleção dos pedidos de patente de compostos químicos com atividade antibacteriana 87
5.1.8 Leitura e validação de pedidos de patente ainda amplos 91
5.1.9 Resumo da metodologia utilizada para levantamento de pedidos de patentes primárias de antibióticos 92
5.2 Identificação das empresas que atuam em P&D de novos antibióticos e mapeamento de seu pipeline 94
5.3 Identificação das empresas que realizam P&D em novos antibióticos no mundo 94
5.3.1 Identificação das empresas ativas 94
5.4 Mapeamento do pipeline (novos antibióticos) das empresas 95
5.4.1 Classificação dos antibióticos quanto a classe química, modo de ação, espectro de atividade 95

6 FASE DA DESCOBERTA: ESTRATÉGIAS DE DESCOBERTA DE NOVOS ANTIBIÓTICOS E EMPRESAS QUE ATUAM NA ÁREA 96
6.1 Histórico de descoberta dos antibióticos 96
6.2 Estratégias para descoberta de novos antibióticos 101
6.2.1 Estratégias por triagem na natureza 101
6.2.2 Estratégia por esforços de síntese 101
6.2.3 Estratégia por alteração de classes existentes 102
6.3 Empresas que atuam em descoberta de novos antibióticos e seus tipos de descoberta 102
6.3.1 Descoberta de novos antibióticos na natureza 102
6.3.2 Descoberta de antibióticos focados em novas classes 103
6.3.3 Descoberta de novas moléculas a partir da alteração de moléculas de classes químicas conhceidas 104
6.3.4 Programas de descoberta de novas moléculas atuantes em doenças específicas 106

7 PEDIDOS DE PATENTE DE ANTIBIÓTICOS – FASE DE DESCOBERTA E PRÉCLÍNICOS 108
7.1 Estratégia de descoberta de antibióticos nos pedidos de patente selecionados 108
7.2 Análise dos novos compostos de acordo com o mecanismo de ação 109
7.2.1 Inibidores de síntese de proteína 110
7.2.2 Inibidores de síntese de parede celular bacteriana 112
7.2.3 Inibição da replicação do DNA e transcrição para o RNA 113
7.2.4 Antibióticos que agem sobre a membrana bacteriana 114
7.2.5 Inibidores de síntese de ácidos graxos 114
7.2.6 Novos mecanismos de ação 115
7.2.7 Compostos que potencializam o antibiótico ou que inibem resistência bacteriana 116
7.2.8 Pedidos de patente sem mecanismo de ação - novas classes 117
7.3 Análise dos compostos de acordo com as bactérias 118

8 ANÁLISE DE NOVOS ANTIBIÓTICOS EM FASE DE TESTES CLÍNICOS 120
8.1 Inibidores de síntese de proteína 120
8.1.1 Aminoglicosídeos 124
8.1.2 Macrolídeos 125

8.1.3 Oxazolidinonas 126
8.1.4 Tetraciclinas 127
8.1.5 Pleuromutilinas 128
8.1.6 Hidrazinopirimidinas 129
8.1.7 Tiopeptídeos semi sintéticos 129
8.1.8 Diarildiaminas 130
8.2 Inibidores de síntese de parede celular bacteriana 130
8.2.1 Beta-lactâmicos 133
8.2.2 Lipoglicopeptideos 134
8.2.3 Antibiótico Heterodímero (glicopeptídeo e cefalosporina) 134
8.3 Inibidores de Síntese de DNA 135
8.3.1 Quinolonas 138
8.3.2 Metoxiquinolinas 141
8.4 Antibióticos que agem sobre a membrana citoplasmática bacteriana 141
8.4.1 Lipopeptídeos cíclicos 144
8.4.2 Antibióticos peptídeomiméticos 144
8.4.3 Peptídeos antimicrobianos 145
8.5 Inibidores de síntese de ácidos graxos 146
8.6 Antibióticos com novos mecanismos de ação 148
8.6.1 Inibidores de superfícies de proteína 150
8.6.2 Inibidores da formação da camada de lipolissacarídeos (inibidores de Lpxc) 150
8.7 Compostos que inibem resistência bacteriana (inibidores de beta-lactamase). 151
8.7.1 Inibidores de Beta-lactamase - Diazabiciclooctanos (DBOs) 153
8.7.2 Inibidores de beta-lactamase - boronato 154

9 CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES 155

10 REFERÊNCIAS 159

ANEXO I: Estratégia de Busca de Pedidos de patente de biológicos 183
ANEXO II: Antibióticos na prática médica e respectiva classificação química 184
ANEXO III: Classificação Internacional de patentes, termos do MESH e do ATC/WHO relacionados ás classes químicas de antibióticos identificadas 200
ANEXO IV: Lista de bactérias patogênicas utilizada para selecionar os pedidos de patente de antibióticos 211
ANEXO V: Classificação Internacional de Patentes dos pedidos considerados biológos ou biotecnológicos 215

1 INTRODUÇÃO

A descoberta e inovação dos antibióticos é considerada uma das principais conquistas da humanidade pois, além de aumentar significativamente a expectativa de vida, salvou milhões de pessoas de infecções que até então eram fatais (ALVAN, EDLUND *et al.*, 2011; BUTLER e COOPER, 2011; CARLET, COLLIGNON *et al.*, 2011).

Os antibióticos descobertos no início do século XX foram tão eficazes no combate às infecções bacterianas que surgiu uma confiança geral de que estas doenças seriam erradicadas. As infecções passaram a ser desprezadas em seu papel de "inimigos da sociedade" (COATES, HU *et al.*, 2002; GARCÍA-REY, 2010).

No entanto, as bactérias ajustam-se às mudanças em seu ambiente e desenvolvem mecanismos de resistência que inativam ou limitam a efetividade dos antibióticos. A seleção de bactérias resistentes por um novo antibiótico é quase inevitável, fazendo com que o uso disseminado deste composto, na prática médica ou veterinária, seja fortemente relacionado ao aparecimento de bactérias resistentes a este antibiótico (KOROLKOVAS e BURCKHALTER, 1988; BARRETT, 2005; FERNANDES, 2006; HOGBERG, HEDDINI *et al.*, 2010; WALSH e TIMOTHY, 2014).

O surgimento e disseminação de bactérias patogênicas resistentes coloca em risco a capacidade de tratamento de infecções comuns, que ocorrem tanto na comunidade quanto em ambientes hospitalares. Isto está se tornando um imenso problema de saúde pública (BARRETT, 2005; FERNANDES, 2006; HOGBERG, HEDDINI *et al.*, 2010).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) afirmou que a resistência bacteriana é uma das principais ameaças à saúde humana, e isso não é mais uma previsão para o futuro, já existem situações em que bactérias são resistentes à maioria, ou até a todos, os antibióticos disponíveis (THEURETZBACHER, 2012; KAPLAN, WIRTZ *et al.*, 2013; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE [OMS], 2014).

A OMS, inclusive, afirma que "sem uma ação coordenada e urgente, o mundo caminha para uma era pós-antibiótica, onde infecções comuns e ferimentos leves, que por décadas foram tratáveis, podem voltar a matar" (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE [OMS], 2014).

Infecções por bactérias resistentes causam aproximadamente 25.000 mortes por ano na União Europeia (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE [OMS], 2012), e, nos Estados Unidos, o Centro para Controle e Prevenção de Doenças (CDC) estima que, anualmente, aproximadamente 2 milhões de pessoas sejam infectadas em hospitais o que resulta em 90.000 mortes. Existe o risco de muitas doenças infecciosas tornarem-se incontroláveis, e, atualmente, mais de 70 % das bactérias (que causam estas infecções) são resistentes a pelo menos um antibiótico utilizado para tratá-las (US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION [FDA], 2011).

A resistência bacteriana e a diminuição significativa da efetividade dos medicamentos acarretam uma **necessidade crítica para o desenvolvimento de novos medicamentos antibacterianos** (PAYNE e TOMASZ, 2004).

Ao mesmo tempo, a resistência bacteriana reduz a atratividade do desenvolvimento de novos agentes pois: reduz o ciclo de vida da droga, aumenta o risco (os investidores têm menos tempo para recuperar os seus investimentos), restringe as vendas (muitos governos adotam esquemas para limitar o uso desses fármacos para evitar resistência) e torna prioritária a necessidade de estratégia para o gerenciamento do ciclo de vida (por exemplo, desenvolvendo uma formulação de liberação controlada) (KRESSE, BELSEY *et al.*, 2007).

Outros fatores, intrínsecos ao setor antibióticos, diminuem a atratividade de pesquisa em novos antibióticos como: o fato da terapia antibacteriana ser aguda e não crônica; a natureza madura do mercado (que é caracterizado pelo baixo crescimento); falta de incentivo financeiro devido ao baixo retorno do investimento (KRESSE, BELSEY *et al.*, 2007).

Estes fatores levaram muitas grandes empresas farmacêuticas a abandonarem a P&D na área a partir dos anos 90 (THEURETZBACHER, 2009; An antibiotic comeback?, 2014). O foco da pesquisa destas grandes empresas, passou a ser direcionado para a busca por produtos em mercados muito mais lucrativos como o de doenças crônicas e doenças de estilo de vida. A consequência disso foi que centros de pesquisa foram fechados, o conhecimento dispersado e as atividades de P&D deslocadas para empresas de biotecnologia de menor porte (TALBOT, BRADLEY *et al.*, 2006; THEURETZBACHER, 2009).

O número de novos antibióticos no mercado diminuiu significativamente nos últimos anos (INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA, 2011), sendo que na última década somente dez Novas Entidades Químicas (NEQ) foram aprovadas

(KAPLAN, WIRTZ *et al.*, 2013). Isso fez com que a OMS incluísse os agentes antibacterianos na lista de medicamentos prioritários para o mundo (KAPLAN, WIRTZ *et al.*, 2013). O assunto já vem sendo discutido desde meados da última década e diversas medidas estão sendo tomadas ao redor do mundo para conter o surgimento e disseminação de bactérias resistentes, como: programas de vigilância, desenvolvimento de ferramentas de diagnósticos, entre outros (KAPLAN, WIRTZ *et al.*, 2013).

Nesse contexto estão também as medidas de incentivo, adotadas em alguns países, para atrair o interesse da indústria para P&D de novos fármacos, como, por exemplo, extensões de prazo de vigência de patentes, exclusividade de mercado e processo regulatório especial para aprovação de novos compostos (NORDBERG, MONNET *et al.*, 2013). Exemplos específicos destas ações são: o programa da Iniciativa sobre Medicamentos Inovadores (IMI) na União Europeia denominado "NewDrugs4BadBugs" (ND4BB) onde foram disponibilizados €223.7 milhões para unir Pequenas e Médias Empresas (PMEs), academia e grandes empresas farmacêuticas na pesquisa por novos antibióticos (KAPLAN, WIRTZ *et al.*, 2013).

Nos Estados Unidos foi promulgada, em 2012, a Lei GAIN (*"Generating Antibiotics Incentives Now*") que prevê um adicional de cinco anos de exclusividade de mercado, designação de produto prioritário e processo regulatório acelerado para novos antibióticos contra patógenos de interesse (KAPLAN, WIRTZ *et al.*, 2013). Cabe ressaltar que este adicional de exclusividade não se dá por extensão de prazo de patente e sim pela não aprovação de uma nova versão do mesmo fármaco pelo *US Food and Drug Administration* (FDA) mesmo que o fármaco não esteja protegido por uma patente (TILLOTSON, 2012).

Esses incentivos e a necessidade por novos antibacterianos fez com que algumas grandes empresas passassem a reinvestir em P&D de antibióticos. A Roche, uma das primeiras a sair da P&D em antibióticos em 1999, fez uma parceria com a Polyphor (Suíça) para desenvolvimento clínico de um novo antibiótico e a Sanofi, que em 2004 desativou seu setor de P&D em antibióticos, vem reestabelecendo seu interesse na área desde 2011 (An antibiotic comeback?, 2014).

Muito deve ser feito ainda para reverter a situação, são necessárias políticas e esforços colaborativos globais para incentivo de pesquisa de novos compostos e para o combate ao surgimento e disseminação de bactérias resistentes (KAPLAN, WIRTZ *et al.*, 2013).

1.1 OBJETIVO

O objetivo da presente tese é apresentar uma visão de futuro dos antibióticos a partir mapeamento dos aspectos tecnológicos, atuais, das diferentes etapas do processo de P&D de novos compostos nesta classe terapêutica.

Os **aspectos tecnológicos** dizem respeito ao que está sendo desenvolvido, ou seja, os novos compostos e suas características técnicas como: estrutura química, mecanismo de ação, origem (natural ou sintética), espectro de ação, etc.

Para a construção desse diagnóstico de cada etapa do processo de P&D, a metodologia do estudo utiliza diversas fontes de informação como pedidos de patente, artigos científicos, notícias na mídia e em congresso técnicos, entre outros.

Esta tese pretende tanto subsidiar o desenvolvimento de políticas para alavancar a pesquisa e desenvolvimento no setor, como auxiliar na tomada decisões por parte dos atores/organizações que atuam na pesquisa, desenvolvimento e inovação de novos antibióticos.

1.1.1 Objetivos específicos

Esta tese apresenta os seguintes objetivos específicos:

1. Identificar as bactérias patogênicas de maior preocupação no Brasil e no mundo;
2. desenvolver uma metodologia para identificação dos pedidos de patente primários, isto é, pedidos de patente de novos compostos químicos com atividade antibacteriana;
3. desenvolver uma metodologia para identificação das empresas que atuam em P&D de novos antibióticos e mapeamento do seu pipeline;
4. analisar as estratégias utilizadas para descoberta de novos antibióticos, apresentando seus gargalos e oportunidades; assim como mapeamento das estratégias de descoberta de antibióticos por parte das empresas que atuam na área;
5. analisar os pedidos de patente primários de novos antibióticos sob diferentes aspectos tecnológicos como: origem (natural ou sintética), estrutura química, mecanismo de ação e alvos e atividade;
6. identificar e analisar os antibióticos em fase de testes clínicos;
7. apresentar uma visão geral da P&D de novos antibióticos em relação às etapas do processo.

1.2 ESTRUTURA DA TESE

A presente tese está estruturada em oito capítulos, além desta introdução, detalhados a seguir:

•**Capítulo 2 -** Nesse capítulo são elencadas características técnicas gerais dos antibióticos e como estes antibióticos são classificados e agrupados.

•**Capítulo 3 -** O capítulo detalha as etapas do processo de pesquisa e desenvolvimento de novos antibióticos (pré-descoberta, descoberta, pré-clínicos, clínica) e como a informação tecnológica é disponibilizada em cada etapa e o tipo de pedidos de patente depositado em cada etapa.

•**Capítulo 4 -** Neste capítulo são elencadas as informações relativas à necessidade médica por novos antibióticos (fase pré-descoberta). Ou seja, são apresentados os mecanismos de resistência bacteriana, as bactérias patogênicas de maior preocupação as doenças e demanda por novos antibióticos.

•**Capítulo 5 –** Apresenta a metodologia para atendimento do objetivo, ou seja, para a identificação e recuperação de pedidos de patente primários de antibióticos e para identificação das empresas que atuam em P&D de novos antibióticos e mapeamento do seu pipeline.

•**Capítulo 6 –** Trata da estratégia de descoberta de novos antibióticos, obtida a partir de revisão bibliográfica. Também contempla as empresas que atuam nesta fase de desenvolvimento de novos produtos.

•**Capítulo 7 –** Analisa os pedidos de patentes primários, isto é, de novos compostos, publicados nos últimos 5 anos que refletem os resultados da fase de descoberta e pré-clínico.

•**Capítulo 8** – Apresenta a análise dos novos antibióticos em fase clínica de desenvolvimento.

•**Capítulo 9** – Apresenta a visão geral da P&D de novos antibióticos em relação a todas as etapas de desenvolvimento e as conclusões e recomendações

Segue-se as Referências Bibliográficas e Anexos.

A visão geral das informações disponibilizadas em cada capítulo da tese, ou seja em cada etapa de desenvolvimento de novos antibióticos permite a identificação de gargalos e tendências de pesquisa, além de uma visão geral dos novos antibióticos que podem chegar no mercado em um futuro próximo.

2 ANTIBIÓTICOS CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS

O presente capítulo apresenta as características técnicas gerais dos antibióticos disponíveis no mercado, incluindo sua definição e sua classificação de acordo com a estrutura química, mecanismo de ação e alvos, espectro de atividade assim como a relação entre essas classificações.

2.1 DEFINIÇÃO DE ANTIBIÓTICOS

O termo “antibiótico”, inicialmente proposto por Waksman em 1942, era restrito a “substâncias químicas produzidas por microrganismos capazes de inibir o crescimento ou destruir bactérias e outros microrganismos” (TAVARES, 2009).

O termo foi expandido para incluir substâncias de origem natural que além de antimicrobianas eram antitumorais, neste contexto, os termos antibióticos antifúngicos e antineoplásicos foram amplamente utilizados. Nesse sentido, o termo não tinha relação específica com a aplicação terapêutica do composto e sim com a sua origem natural (DAVIES e DAVIES, 2010).

Com o passar do tempo, e com a inserção na prática médica de importantes antibacterianos sintéticos, o termo passou a ser utilizado no uso comum para incluir agentes antibacterianos de origem puramente sintética. Atualmente, quando se fala em resistência aos antibióticos, quase que exclusivamente se quer dizer resistência aos antibacterianos em geral, de origem natural, semissintética ou sintética (HEADS OF MEDICINES AGENCIES - HMA, 2012; WHITE, 2012).

Nesse contexto, na presente tese os termos antibióticos e antibacterianos são utilizados como sinônimos e a definição de antibióticos utilizada é a de Davies e Davies (2010) como **"Qualquer classe de moléculas orgânicas que inibem ou matam micróbios por interações específicas com alvos bacterianos, sem qualquer consideração da fonte do composto ou classe em particular”**.

2.2 CLASSIFICAÇÃO DOS ANTIBACTERIANOS

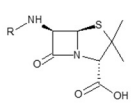
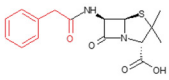
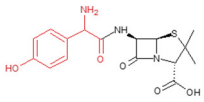
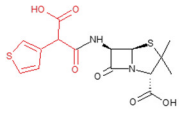
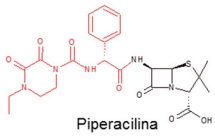
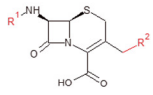
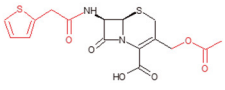
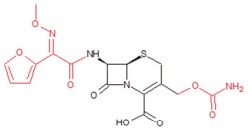
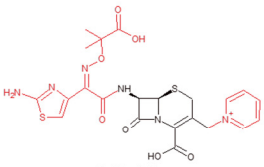
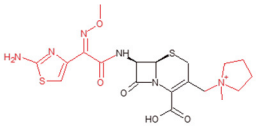
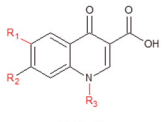
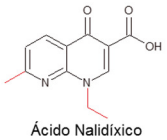
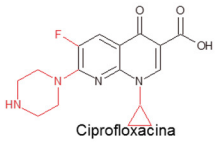
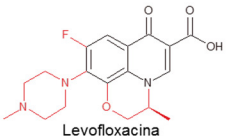
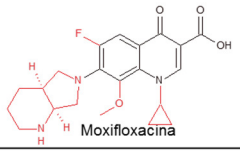
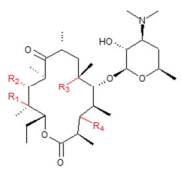
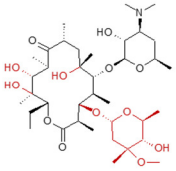
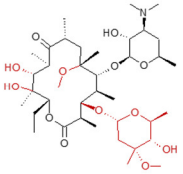
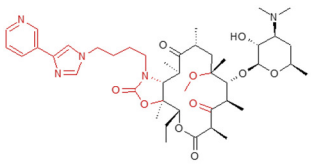
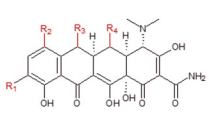
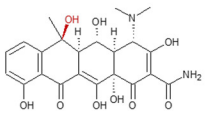
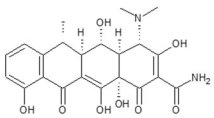
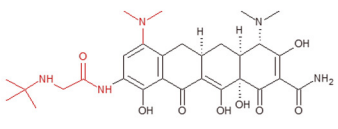
A classificação dos antibióticos, sob diferentes aspectos, é muito importante para agrupar os compostos, em desenvolvimento e aqueles utilizados na prática médica, de acordo com suas principais características. Estas características são: a estrutura química do composto, a via biossintética sobre o qual o composto interfere

para o combate a bactérias (mecanismo de ação), e o espectro de ação destes antibióticos. As classificações utilizadas na presente tese estão resumidas a seguir.

2.2.1 Classificação dos antibióticos de acordo com sua estrutura química

Compostos em uma mesma classe química, em geral, apresentam uma estrutura básica em comum, *scaffold* ou farmacóforo, que confere atividade ao antibiótico. As substâncias pertencentes a mesma classe diferem entre si por grupos químicos periféricos que conferem melhores propriedades farmacológicas e espectro de atividade (FISCHBACH e WALSH, 2009). O Quadro 1 mostra gerações de compostos em importantes classes de antibióticos, em preto o farmacóforo e em vermelho as substituições de radicais.

Quadro 1:Exemplos de compostos na mesma classificação e semelhanças em sua estrutura química.

Classe Química	Primeira Geração	Segunda Geração	Terceira Geração	Quarta Geração
 Penicilinas	 Penicilina G	 Amoxicilina	 Ticarcilina	 Piperacilina
 Cefalosporinas	 Cefalotina	 Cefuroxima	 Ceftazidima	 Cefepima
 Quinolonas	 Ácido Nalidíxico	 Ciprofloxacina	 Levofloxacina	 Moxifloxacina
 Macrolídeos	 Eritromicina	 Claritromicina	 Telitromicina	
 Tetraciclinas	 Oxitetraciclina	 Doxiciclina	 Tigeciclina	

Fonte: FISCHBACH e WALSH, 2009

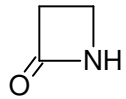
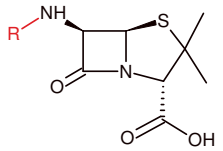
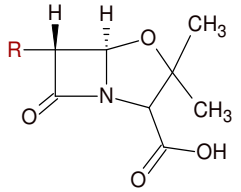
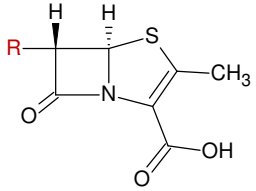
A classificação química é a mais utilizada na prática médica pois substâncias do mesmo grupo apresentam mecanismos de ação semelhante e partilham total ou parcialmente os microrganismos sobre os quais atuam (TAVARES, 2001).

Em alguns destes grupos existe resistência cruzada entre os constituintes, isto é, quando o mecanismo bioquímico de resistência a um fármaco é o mesmo para outros do mesmo grupo como, por exemplo, o mecanismo de resistência de *Staphylococcus aureus* para a penicilina G, a produção de enzimas que inativam este antibiótico, também inativam a penicilina V, a amoxicilina e a ampicilina (TAVARES, 2009).

Tal fato ocorre entre os macrolídeos, as tetraciclinas, as cefalosporinas de 1ª geração, o cloranfenicol e o tianfenicol. O conhecimento de resistência cruzada entre antibióticos é de grande importância para que se evite a terapêutica associada de dois fármacos do mesmo grupo químico ou a substituição, em caso de resistência, por outro que sofrerá o mesmo mecanismo de resistência (TAVARES, 2001).

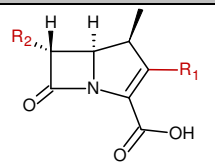
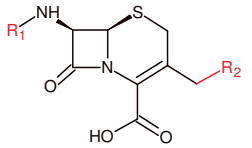
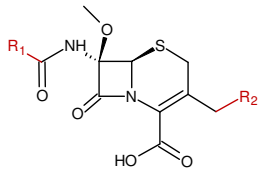
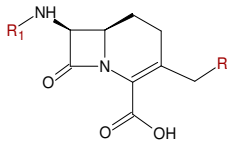
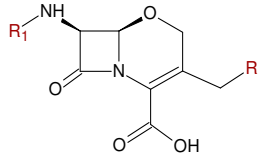
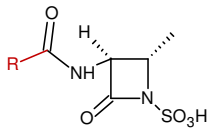
As classes químicas dos antibióticos utilizados na prática médica até hoje estão dispostas no Quadro 2 a seguir:

Quadro 2: Classes químicas e respectivos farmacofóros dos principais antibióticos na prática médica

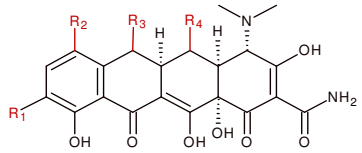
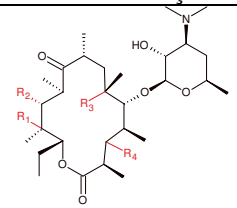
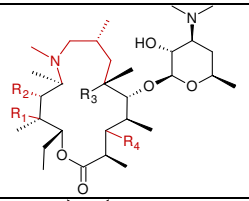
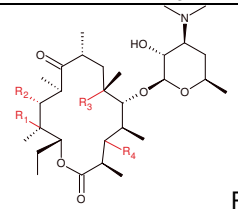
Classe (subclasse)	Definição (MESH)[1]	Base Química (Farmacofóro)
Beta-lactâmicos	Amidas cíclicas de quatro elementos, mais conhecidas pelas penicilinas baseadas em uma biciclo-tiazolidina, assim como as cefalosporinas baseada em uma biciclo-tiazina e incluindo monobactamas monocíclicas. As beta-lactamases hidrolisam o anel beta-lactâmico, sendo responsáveis pela resistência beta-lactâmica de bactérias infectantes.	
Beta-lactâmicos (penicilinas ou penamas)	Grupo de antibióticos que contém o ácido 6-aminopenicilânico com uma cadeia lateral ligada ou 6-amino grupo. A estrutura do núcleo da penicilina é o principal requisito para atividade biológica. A cadeia lateral determina muitas das características antibacterianas e farmacológicas.	
Beta-lactâmicos (ácidos clavulânicos ou oxapenama)	Ácidos, sais derivados do ácido clavulânico. Consistem em compostos beta-lactâmicos que diferem das penicilinas por terem o enxofre do anel tiazolidina substituídos por um oxigênio. Apresentam ação antibacteriana limitada mas bloqueiam a ação das beta-lactamases irreversivelmente, assim antibióticos similares não têm sua ligação quebrada pelas enzimas bacterianas e portanto podem exercer seus efeitos antibacterianos.	
Beta-lactâmicos (penemas)	ND	

[1] MeSH (Medical Subject Headings) é o tesaurus de vocabulário controlado utilizado para indexação de artigos no MEDLINE, uma base bibliográfica de Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos que contém mais de 21 milhões de referências a artigos científicos em ciências da vida.

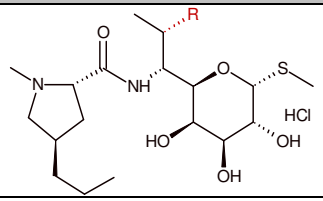
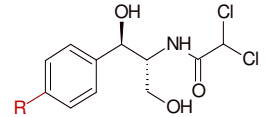
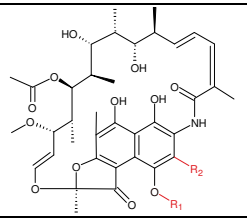
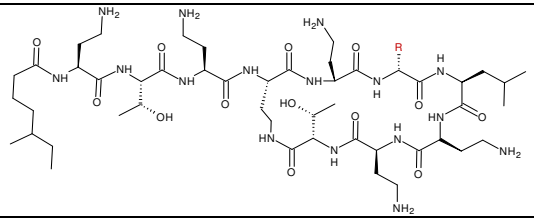
Quadro 2 continuação

Classe (subclasse)	Definição (MESH)	Base Química (Farmacofóro)
Beta-lactâmicos (carbapenemas)	Grupo de antibióticos beta-lactâmicos em que o átomo de enxofre o anel tiazolidina da molécula de penicilina é substituído por um átomo de carbono. As tienamicinas são um subgrupo das carbapenemas que apresentam um átomo de enxofre como o primeiro constituinte da cadeia lateral.	
Beta-lactâmicos (cefalosporinas ou cefemas)	Grupo de antibióticos de amplo-espectro derivados de composto isolado do fungo mediterrâneo acremonium. Os compostos contêm o grupamento ácido tia-azabiciclo-octenecarboxílico também chamado de ácido 7-aminocefalosporânico.	
Beta-lactâmicos (cefamicinas)	Família de beta-lactâmicos de origem natural, do tipo cefalosporina que apresentam um grupo 7-metóxi e apresentando resistência a ação de beta-lactamases de organismos Gram-positivos ou Gram-negativos.	
Beta-lactâmicos (carbacefema)	Grupo de cefalosporinas onde o átomo de enxofre é substituído por um átomo de carbono	
Beta-lactâmicos (oxacefema)	Grupo de cefalosporinas onde o átomo de enxofre é substituído por um átomo de oxigênio	
Beta-lactâmicos (monobactamas)	Antibióticos beta-lactâmicos monocíclios, produzidos por bactérias ou semissintéticos. Não possuem a formação clássica de duplo anel presente nos antibióticos beta-lactâmicos tradicionais e podem ser facilmente sintetizados	

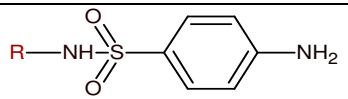
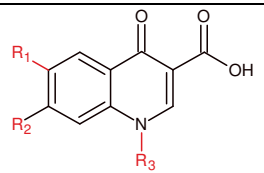
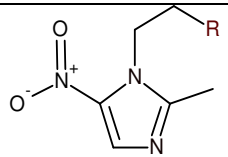
Quadro 2 continuação

Classe (subclasse)	Definição (MESH)	Base Química (Farmacofóro)
Tetraciclinas	Derivados congêneres próximos da naftacenocarboxamida policíclica.	
Aminoglicosídeos ou Aminociclitóis	Compostos glicosilados com um substituinte amino no anel glicosídeo.	Constituem dois ou mais amino açúcares unidos por ligação glicosídea ao núcleo de hexose, que habitualmente encontra-se em uma posição central. Esta hexose ou aminociclitol pode ser a estreptidina (caso da estreptomicina) ou 2-desoxistreptamina (todos os outros aminoglicosídeos disponíveis). Portanto, todos os aminoglicosídeos são aminociclitóis aminoglicosídicos. A espectinomicina é o único composto desta classe que não é um aminoglicosídeo pois não apresenta aminoaçúcares, é um aminocilitol.
Macrolídeos	Um grupo de compostos macrocíclicos, frequentemente glicosilados, formados por uma cadeia formado pela extensão de uma cadeia de múltiplos propionatos ciclizados numa lactona grande de tipicamente 12, 14, ou 16-membros. Os macrolídeos pertencem a classe de produtos naturais policetídeos.	 R_4 = Grupo cetona
Macrolídeos (azalídeos)	Grupo de antibióticos derivados dos macrolídeos através da inserção de um átomo de nitrogênio no anel lactônico da eritromicina A. (FONSECA, 1999)	
Macrolídeos (cetolídeos)	Compostos baseados na eritromicina com a 3-cladinose substituída por uma cetona.	 R_4 = Grupo cetona

Quadro 2 continuação

Classe (subclasse)	Definição (MESH)	Base Química (Farmacofóro)
Lincosamidas	Uma família de glicosídeos relacionados a lincomicina que contém um anel pirrolidina ligado a uma porção piranosa por uma ligação amida. Membros individuais da família são definidos pelo arranjo dos grupos específicos constituintes.	
Anfenicóis	Classe formada pelos derivados do propanodiol: cloranfenicol e tianfenicol. O cloranfenicol é um antibiótico primeiramente isolado de *Streptomyces venequelae* mas agora é produzido sinteticamente. O tianfenicol é um metilsulfonil análogo do cloranfenicol.	
Rifamicinas	Grupo de agentes antibacterianos caracterizados por um grupo cromóforo de nafto-hidroquinona atravessado por uma ponte alifática não encontrada previamente em outros agentes antibacterianos conhecidos. Foram isolados de caldos de fermentação de *Streptomyces mediterranei.*	
Polipeptídeos cíclicos	Peptídeos cujos terminais amino e carbóxi estão ligados por uma ligação peptídica formando uma cadeia circular.	Substâncias de estrutura peptídica cíclica
Polipeptídeos cíclicos (polimixinas)	Grupo de antibióticos lipopeptídicos básicos obtidos do *Bacillus polymyxa*.	
Polipeptídeos cíclicos (estreptograminas)	Classe de antibióticos peptídicos cíclicos naturais produzida por certas subespécies de streptomyces. Entre elas estão dois componentes não relacionados estruturalmente, estreptogramina grupo a e estreptogramina grupo b que geralmente agem sinergisticamente para inibir o crescimento bacteriano.	São macrolactonas cíclicas poli-insaturadas. Variações estruturais em estreptograminas do grupo A surgem da desnaturação do resíduo de prolina e pela sua substituição por alanina ou cisteína. As estreptograminas de grupo B são hepta ou hexadepsipeptídeos cíclicos.
Polipeptídeos (glicopeptídeos)	Grandes estruturas cíclicas complexas contendo em sua molécula aminoácidos e açúcares	Estruturas cíclicas contendo aminoácidos e açúcares

Quadro 2 continuação

Classe (subclasse)	Definição (MESH)	Base Química (Farmacofóro)
Polipeptídeos (lipopeptídeos)	Compostos que consistem de uma cadeia peptídica pequena conjugada com uma cadeia de acil.	Moléculas contendo lipídios conectados a peptídeos
Sulfonamidas (Sulfanilamidas)	Compostos baseados no 4-aminobenzenosulfonamida. A parte do nome '-anil-' refere-se à anilina.	
Quinolonas (Fluoroquinolonas)	Grupo de derivados dos ácidos carboxílicos naftiridina ou quinolina, ou do ácido nalidíxico.	
Oxazolidinonas (Oxazolidinonas)	Derivados de oxazolidin-2-ona. Representam uma importante classe de agentes antibióticos sintéticos.	Compostos contendo a 2-oxazolidona () na sua estrutura
Nitroimidazólicos**	ND	

Fonte: (MENDES, 2004; FISCHBACH e WALSH, 2009; TAVARES, 2009; MAFFIOLI, 2013)
ND - Definição não disponível no MESH
** Esta classe de antibióticos é ativa contra bactérias anaeróbias mas seu uso principal é para outras doenças parasitárias.

2.2.2 Classificação segundo espectro de ação (espectro de atividade)

As bactérias são divididas em sete grandes grupos, a saber: bactérias Gram-positivas, Gram-negativas, micobactérias, riquétsias, micoplasmas, espiroquetas e clamídias (TAVARES, 2009).

A classificação segundo o espectro de ação (espectro de atividade) diz respeito à ação predominante em relação aos grupos de bactérias sobre os quais os antibióticos atuam (TAVARES, 2009). Nesse sentido os antibióticos podem ser:

1. Antibióticos ativos sobre bactérias Gram-positivas
2. Antibióticos ativos sobre bactérias Gram-negativas
3. Antibióticos ativos sobre bactérias Gram-positivas e Gram-negativas "amplo espectro"
4. Antibióticos ativos sobre micobactérias
5. Antibióticos ativos sobre riquétsias, micoplasmas e clamídias
6. Antibióticos ativos sobre espiroquetas (TAVARES, 2009).

Esta classificação, embora muito utilizada na prática médica, é bastante artificial e de uso limitado para o médico, pois muitos antibióticos apresentam atividade contra algumas espécies do espectro de ação somente em concentrações muito altas (BEALE, 2004). Por exemplo, alguns antibióticos considerados ativos sobre bactérias Gram-negativas apresentam atividade sobre estafilococos, bactérias Gram-positivas. Outro exemplo são os antibióticos de amplo-espectro que nem sempre são eficazes sobre grande número de germes pois sofrem efeitos limitadores da resistência bacteriana (TAVARES, 2009).

Portanto, para o médico esta designação de espectro de atividade só é importante se for baseada na efetividade clínica do antibiótico contra espécies específicas de microrganismos (BEALE, 2004). Tornando-se necessário para o médico o conhecimento da sensibilidade do germe antes do tratamento (TAVARES, 2009).

2.2.3 Classificação por alvo e mecanismo de ação

Os antibióticos podem provocar dois tipos de efeitos sobre as bactérias sensíveis: a morte das bactérias (bactericidas) ou interrupção de seu crescimento e reprodução (bacteriostáticos) (TAVARES, 2009).

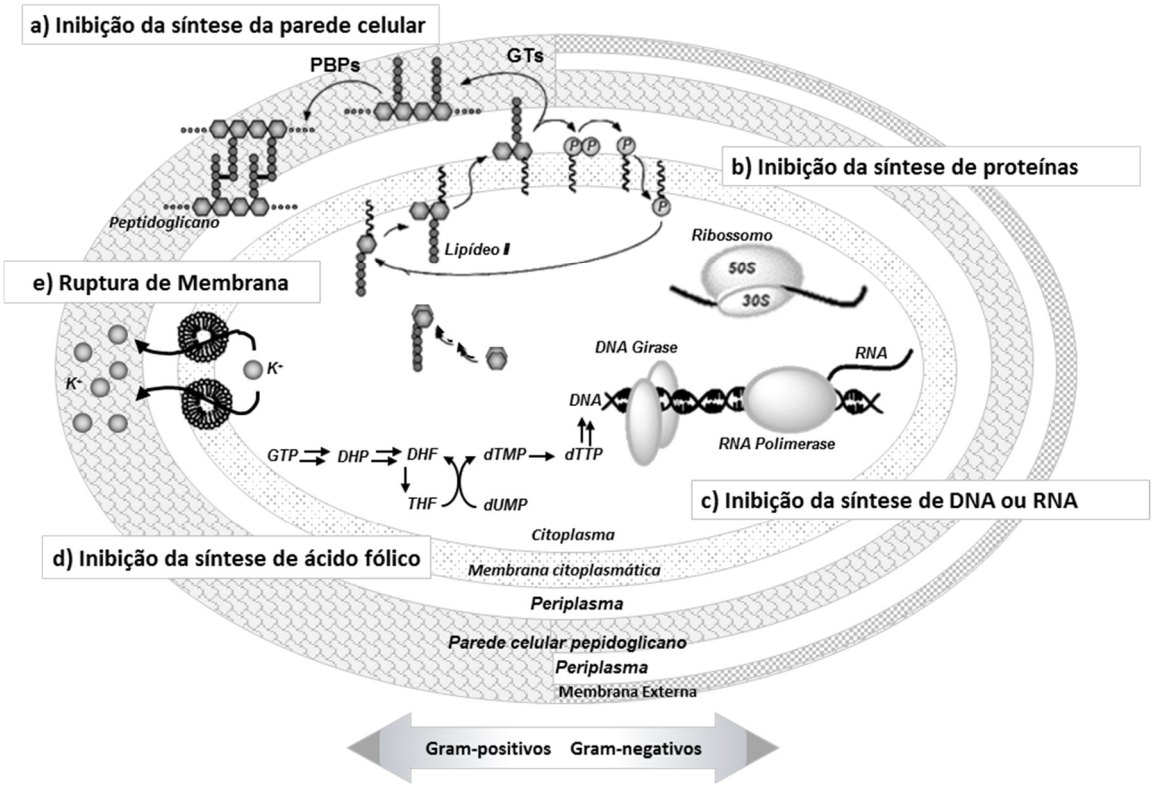
Estes efeitos são determinados por mecanismos de ação dos fármacos sobre a bactéria e variam de acordo com a concentração da droga (TAVARES, 2009).

Entender o mecanismo de ação dos antibióticos é essencial para saber o porquê, e como, estes compostos perdem sua eficácia (WALSH, 2000). Além disso, a descoberta e desenvolvimento de novos antibióticos com novos mecanismos de ação é a melhor forma para o combate de infeções por bactérias multirresistentes (BRAGONZI, 2010).

Os antibióticos mais relevantes na prática médica afetam essencialmente cinco processos metabólicos importantes da bactéria (Figura 1): a síntese da parede celular, a síntese de proteínas, a replicação do DNA e a transcrição para o RNA, a síntese de ácido fólico e a membrana citoplasmática (WALSH e TIMOTHY, 2014; TAVARES, 2009).

Novas abordagens para a terapia antimicrobiana incluem a identificação de inibidores que atuam contra alvos bacterianos ainda não explorados e sobre outras vias metabólicas, como a biossíntese de ácidos graxos. Além disto, os pesquisadores estão utilizando alvos antibacterianos previamente validados para descobrir novos compostos que irão interagir com estes alvos de formas diferentes das existentes (BUSH e PUCCI, 2011).

Isto leva à necessidade de novas classes de antibióticos, tendo em vista que modificações estruturais destes agentes conhecidos não alteram radicalmente sua interação com o alvo. Novos derivados podem aumentar a eficácia temporariamente, no entanto, os mecanismos de resistência intrínsecos ainda estão no ambiente (PAYNE, GWYNN *et al.*, 2007).



Fonte: traduzido de (WALSH e TIMOTHY, 2014)

Figura 1: Mecanismos de ação e alvos dos antibióticos utilizados na prática médica

A seguir são detalhados os mecanismos de ação dos antibióticos.

2.2.3.1 Inibição da síntese de parede celular

A parede celular bacteriana é constituída de peptidoglicano (também conhecido como mureína) um heteropolímero que confere à parede celular uma estrutura rígida crucial para a sobrevivência da bactéria às variações osmóticas do meio, evitando assim a lise osmótica (WALSH, 2000; YONEYAMA e KATSUMATA, 2006; GUIMARAES, MOMESSO *et al.*, 2010; KOHANSKI, DWYER *et al.*, 2010).

A camada de peptidoglicano é parte da parede celular de bactérias Gram-negativas e Gram-positivas. Nas bactérias Gram-positivas esta camada, além de ser muito mais espessa do que nas bactérias Gram-negativas, é a camada mais externa da célula. As bactérias Gram-negativas apresentam uma estrutura de superfície mais complexa recoberta por uma membrana externa que atua como uma barreira impenetrável para alguns antibióticos (Figura 1) (YONEYAMA e KATSUMATA, 2006; CHAMBERS, 2011).

O peptidoglicano é constituído de cadeias lineares de glicano compostos por dois aminossacarídeos alternados: a N-acetilglicosamina e o ácido N-acetilmurâmico. Estas cadeias lineares são unidas por meio de ligações cruzadas de cadeias peptídicas (vide Figura 2) (CHAMBERS, 2011).

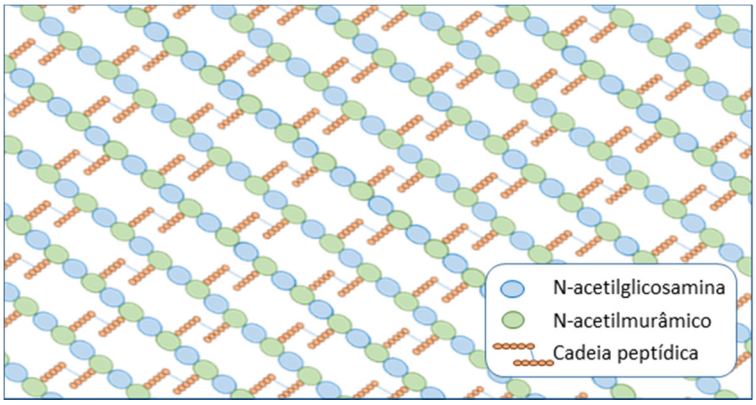


Figura 2: Estrutura da camada de peptidoglicano da parede celular de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas

Na síntese da camada de peptidoglicano, as glicosiltransferases (GT) são enzimas que catalisam a adição dos dissacarídeos pentapetídeos na extensão dos filamentos dos glicanos e as transpeptidases, também conhecidas como proteínas ligadoras de penicilina (PBP), catalisam a formação de ligações cruzadas entre as cadeias peptídicas da estrutura peptidoglicana (YONEYAMA e KATSUMATA, 2006; KOHANSKI, DWYER *et al.*, 2010).

Os antibióticos beta-lactâmicos se ligam irreversívelmente às PBP inibindo a formação das ligações cruzadas entre as cadeias de peptidoglicano, levando à lise celular (KOHANSKI, DWYER *et al.*, 2010).

Os antibióticos da classe glicopeptídeos também interferem na formação das ligações cruzadas, mas o fazem ligando-se ao dipeptídeo D-alanina-D-alanina nas unidades do peptidoglicano mantendo, assim, os substratos (dipeptídeo D-alanina-D-alanina) longe das transpeptidases (YONEYAMA e KATSUMATA, 2006; KOHANSKI, DWYER *et al.*, 2010). Cabe ressaltar que, em função de questões de permeabilidade, os glicopeptídeos atuam somente sobre bactérias Gram-positivas.

2.2.3.2 Inibição da síntese de proteínas

O ribossomo é o local onde ocorre a de síntese de proteínas na célula, que fornece uma plataforma onde os aminoácidos são polimerizados de acordo com um molde (que é o RNAm) para formar cadeias polipeptídicas (WILSON, 2014).

Os compostos desta classe agem em diferentes passos na ação do ribossomo causando a inibição da biossíntese de proteínas, uma reação central para o funcionamento celular. Em função do grande número de passos envolvidos neste processo (iniciação, elongação e terminação) existem muitos catalisadores e pontos de ligação que podem ser bloqueados por compostos antimicrobianos, resultando em um grande número de classes químicas com este mecanismo de ação.

De uma maneira geral, as classes químicas que agem inibindo a síntese de proteínas podem ser divididas em duas categorias de acordo com as subunidades do ribossomo sobre os quais elas atuam, a 30S e a 50S (WALSH, 2000; YONEYAMA e KATSUMATA, 2006).

Os inibidores da subunidade 30S são as tetraciclinas, que agem bloqueando o acesso das aminoacil-tRNAs ao ribossomo. Já os aminoglicosídeos se ligam ao componente 16S rRNA da subunidade 30S do ribossomo impedindo assim a translocação do mRNA-tRNA através do ribossomo inibindo o processo de elongação da cadeia peptídica na subunidade 30S do ribossomo (KOHANSKI, DWYER *et al.*, 2010).

Inibidores da subunidade 50S incluem os macrolídeos, as lincosamidas, estreptograminas, anfenicóis e as oxazolidinonas. Estes inibidores agem pelo bloqueio físico da iniciação do processo de síntese de proteínas (caso das oxazolidinonas) ou pelo bloqueio da translocação das peptdil tRNAs impedindo o acesso das mesmas ao ribossomo, o que inibe a reação catalisada pela peptidiltransferase uma aminoaciltransferase que catalisa a formação de ligações peptídicas entre aminoácidos em uma cadeia peptídica crescente durante o processo de translação (KOHANSKI, DWYER *et al.*, 2010).

2.2.3.3 Inibição da replicação do DNA e transcrição para o RNA

O cromossomo bacteriano é formado por uma molécula longa de DNA que contém o código genético com o programa completo da síntese de proteínas e de outras moléculas (TAVARES, 2009).

A síntese proteica tem início na ação da enzima RNA-polimerase que promove a formação do RNA mensageiro que é uma cópia complementar do fragmento que contém a informação genética especial para a fabricação da proteína desejada, este processo é denominado transcrição, um processo essencial para decodificar a informação genética do DNA para o RNA (TAVARES, 2009).

As rifamicinas inibem este processo de transcrição pela ligação à subunidade β da RNA-polimerase localizada no canal formado pelo complexo RNA-polimerase-DNA do qual emergem o novo RNA sintetizado (YONEYAMA e KATSUMATA, 2006).

O processo de síntese de DNA durante a replicação bacteriana é vital para a sobrevivência da bactéria, e a inibição deste processo leva a bacteriostasis[2] e eventualmente à morte da célula (YONEYAMA e KATSUMATA, 2006).

O DNA bacteriano, formado por dois filamentos (ou duas cadeias) de nucleotídeos com estrutura helicoidal, encontra-se comprimido na célula e enrolado de modo fortemente apertado (superespiralamento) (YONEYAMA e KATSUMATA, 2006; TAVARES, 2009; CHAMBERS, 2011).

Os filamentos individuais do DNA de dupla hélice devem ser separados para permitir a replicação ou a transcrição do DNA, mudando radicalmente a estrutura topológica do DNA. As enzimas responsáveis pelo controle deste processo e pela interconversão do DNA em uma forma diferentes são chamadas topoisomerases (YONEYAMA e KATSUMATA, 2006; TAVARES, 2009).

As quinolonas afetam duas dessas enzimas bacterianas essenciais, a DNA gyrase (topoisomerase II) e a DNA topoisomerase IV. Cada uma destas duas enzimas exibe 4 subunidades (2 GyrA ou ParC e 2 GyrB ou ParE) (DRLICA, HIASA *et al.*, 2009).

Os compostos nitroimidazólicos (aos quais pertence o nitroimidazol), quando entram na célula, por difusão, são reduzidos a produtos intermediários que ligam-se ao DNA, formando complexos que inibem sua replicação e inativam o DNA (TAVARES, 2009).

[2] Prevenção da multiplicação da bactéria sem destruí-las.

2.2.3.4 Inibição da síntese de ácido fólico

A síntese de ácidos nucleicos é baseada numa sequência metabólica de derivados de ácido fólico onde participam diferentes redutases e sintetases, que podem ser inibidas por quimioterápicos. Nos mamíferos o ácido fólico é utilizado pré-formado, enquanto nas bactérias (com exceção de algumas, como a *Pseudomonas aeruginosa* e a *Enterococcus faecalis*) o mesmo é sintetizado a partir do ácido paraminobenzóico (PABA) (YONEYAMA e KATSUMATA, 2006; TAVARES, 2009).

As sulfonamidas inibem as sintetases que transformam o PABA em ácido fólico e a trimetoprima bloqueia as enzimas que reduzem o ácido fólico a ácido folínico, impedindo assim a formação dos ácidos nucleicos (TAVARES, 2009).

2.2.3.5 Antibióticos que agem sobre a membrana citoplasmática

Abaixo da parede celular e circundando o citoplasma, está a membrana citoplasmática ou interna. Existem duas classes químicas de antibacterianos que agem sobre a membrana citoplasmática, os lipopeptídeos cíclicos e as polimixinas (TAVARES, 2009).

As polimixinas agem a partir da interação com os fosfolipídeos da membrana, rompendo-a, causando permeabilidade e levando à morte da bactéria. Estes compostos são ativos somente contra bactérias Gram-negativas em função do maior conteúdo lipídico destas bactérias. A composição da membrana citoplasmática das bactérias é bastante semelhante à das células de animais superiores e portanto, os antibióticos com este mecanismo de ação apresentam maior toxicidade e não são recomendáveis para uso sistêmico. No entanto, o uso sistêmico desta classe de antibióticos está ressurgindo em função da emergência de bactérias Gram-negativas multidroga resistentes (MACDOUGALL, 2012).

Os lipopeptídeos cíclicos são uma nova classe de antibióticos ativos contra bactérias Gram-positivas. A daptomicina, primeiro e único antibiótico da classe, age por inibição da síntese do ácido lipoteicoico da membrana citoplasmática causando morte celular rapidamente (TAVARES, 2009; MACDOUGALL, 2012).

2.2.4 Correlação entre as classificações

O Quadro 3 mostra os antibióticos utilizados no Brasil de acordo com sua classificação química, mecanismo de ação e espectro de atividade.

Quadro 3: Mecanismo de ação (MoA) X alvos X classes químicas X espectro de ação

MoA	Alvo	Classe (subclasse)		Primeiro antibiótico (ano)	Antibióticos disponíveis no Brasil	Espectro de ação
Inibidores de síntese de parede celular						
	transpeptidases ou transglicosilases (PBPs)	Beta-lactâmicos (penicilinas)	Penicilinas naturais	penicillina G (1943)	penicilina G; penicilina V	Gram-positivas
			Penicilinas resistentes ás beta-lactamases (antiestafilocócicas)		Oxacilina	Gram-positivas inclusive Staphyloccocus sp.resistentes produtores de beta-lactamases
			Penicilinas de Largo espectro de ação		ampicilina; amoxicilina	Amplo-espectro – no entanto são sensíveis a betalactamases
			Penicilinas antipseudomonas		piperacilina; ticarcilina	Amplo-espectro com ação contra *P. aeruginosa*
		Beta-lactâmicos (cefalosporinas e cefamicinas)	Primeira geração	cefalotina C (1965)	cefaclor; cefalexina; cefalotina; cefazolina; cefadroxil	Gram-positivas (maioria dos cocos exceto MRSA e *Staphylococcus epidermidis*); atividade modesta contra Gram-negativas*;* Anaeróbios orais *(exceto Bacteroides fragilis)*
			Segunda geração		cefuroxima ; cefprozil; cefoxitina	Gram-positivas (menor que as de primeira geração contra cocos) e maior atividade contra Gram-negativas; anaeróbios inclusive *B. fragilis*
			Terceira geração		cefetamet pivoxil; cefixima; cefodizima cefoperazona; cefotaxima; cefpodoxima proxetil; ceftazidima; ceftriaxona	Gram-positivas (menor que as de primeira geração contra); muito potentes contra Enterobacteriaceae (inclusive produtoras de beta-lactamase); algumas são potentes contra *P. aeruginosa*
			Quarta geração		cefepima; cefpiroma	Gram-positivos, Gram-negativas (inclusive Enterobacteriaceae e *P. aeruginosa* produtores de beta-lactamase)
		Beta-lactâmicos (carbapenemas)		imipeném (1985)	imipeném; meropeném	Amplo espectro
		Beta-lactâmicos (monobactamas)		aztreonam (1986)	aztreonam	Gram-negativas
	terminação D-Ala-D-Ala da camada de peptidoglicano	Polipeptídeos (glicopeptídeos)		vancomicina (1956)	vancomicina; teicoplanina	Gram-positivas

Quadro 3:Continuação

MoA	Alvo	Classe (subclasse)	Primeiro antibiótico (ano)	Antibióticos disponíveis no Brasil	Espectro de ação
Inibidores de Síntese de Proteínas					
	ribossomo 30S	Tetraciclinas	clortetraciclina (1950)	clortetraciclina; oxitetraciclina; tetraciclina; doxiciclina; limeciclina; minociclina	Amplo espectro
		Aminoglicosídeos	estreptomicina (1944)	estreptomicina; neomicina; gentamicina; tobramicina; amicacina	Amplo espectro
	ribossomo 50S	Macrolídeos	eritromicina (1952)	eritromicina; espiramicina; miocamicina; diritromicina; roxitromicina; claritromicina	Gram-positivos; Gram-negativas (principalmente do trato respiratório); bactérias atípicas e anaeróbias
		Macrolídeos (azalídeos)	azitromicina (1996)	azitromicina	Gram-positivas; Gram-negativas (principalmente do trato respiratório); bactérias atípicas e anaeróbias
		Macrolídeos (cetolídeos)	telitromicina (2004)	telitromicina	Gram-positivas; Gram-negativas (principalmente do trato respiratório); bactérias atípicas e anaeróbias – maior atividade contra estreptococo resistente aos macrolídeos
	ribossomo 50S	Macrolídeos (estreptograminas)	virginiamicina (1952)	quinupristina; dalfopristina	Gram-positivas; Gram-negativas (principalmente do trato respiratório); bactérias atípicas e anaeróbias
		Lincosamidas	clindamicina (1966)	clindamicina; lincomicina	Gram-positivas; cocos Gram-negativas; bactérias atípicas e anaeróbias
		Anfenicóis	cloranfenicol (1948)	cloranfenicol; tianfenicol	amplo-espectro
		Oxazolidinonas (Oxazolidinonas)	linezolida (2000)	linezolida	Gram-positivas;micobactérias; anaeróbios
Inibição da replicação do DNA e transcrição para o RNA					
	RNA polimerase	Ansamicinas (rifamicinas)	rifamicina B (1957)	rifamicina SV; rifamida; rifampicina	Gram-positivas e micobactérias;
	DNA girase e Topoisomerase IV	Quinolonas (Fluoroquinolonas)	ácido nalidíxico (1962)	ciprofloxacina; gatifloxacina; gemifloxacina; levofloxacina; lomefloxacina; moxifloxacino; norfloxacino; ofloxacino; pefloxacino	Amplo-espectro

Quadro 3:Continuação

MoA	Alvo	Classe (subclasse)	Primeiro antibiótico (ano)	Antibióticos disponíveis no Brasil	Espectro de ação
Antibióticos que agem sobre a membrana citoplasmática					
	Membrana	Polipeptídeos (polimixinas)	Polimixina (1949)	polimixina B; polimixina E (colistina)	Gram-negativas
		Polipeptídeos (lipopeptídeos)	daptomicina (2003)	daptomicina	Gram-positivas
Antibióticos que agem na síntese de ácidos nuclêicos					
	dihidropteroato sintase	Sulfonamidas	prontosil (1938)	sulfadiazina sulfametoxazol	Gram-positivas
	dihidrofolato redutase	Trimetropima	trimetropima	Trimetropina	Gram-positivas

Fonte: Elaboração própria com dados de WALSH, 2000; COATES, HU *et al.*, 2002; LEVY e MARSHALL, 2004; YONEYAMA e KATSUMATA, 2006; TAVARES, 2009; GUIMARAES, MOMESSO *et al.*, 2010; BUSH e PUCCI, 2011; MENDES, 2004

A descoberta e o desenvolvimento de novas classes de antibióticos deve ser a a estratégia central no combate à resistência. Antibióticos com novas estruturas químicas, que agem sobre alvos bacterianos não explorados, são menos prováveis de ser objeto de mecanismos de resistência baseado em compostos (ex inibição enzimática) ou baseados no alvo (ex. modificação do alvo) (MOIR, D., OPPERMAN, T. *et al.*, 2012).

Neste contexto, a partir da classificação de novos compostos em desenvolvimento é possível aferir o grau de novidade que podem chegar no mercado futuro, ou seja:

1. Novo composto em classe química conhecida - mecanismo de ação e alvo iguais
2. Novo composto em nova classe - mecanismo de ação e alvo iguais
3. Novo composto em nova classe – mecanismo de ação igual e novo alvo
4. Novo composto em nova classe – novo mecanismo de ação e novo alvo

Nos capítulos 6, 7 e 8 os novos antibióticos são analisados em cada fase do desenvolvimento de acordo com mecanismo de ação, alvo e classe química visando, assim, apresentar a visão geral da P&D de novos antibióticos a partir do mapeamento dos aspectos tecnológicos das diferentes etapas de P&D de novos antibióticos.

3 P&D E INOVAÇÃO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

A indústria farmacêutica é intensiva em conhecimento, o que significa que o acúmulo tecnológico é proveniente principalmente de laboratórios de P&D corporativos, competências e técnicas que emergem de pesquisas acadêmicas (BELL e PAVITT, 1993). Esta indústria possui alto grau de inovação tecnológica e competitividade e a vantagem competitiva depende do lançamento constante de novos medicamentos e da exclusividade de mercado.

Os produtos desenvolvidos pela indústria farmacêutica podem ser: novas moléculas com efeito terapêutico – NEQ; novas formulações, dosagens ou associações de princípios ativos; novos processos e matérias primas; novas aplicações.

Visto que o desenvolvimento de novos princípios ativos antibióticos é o fator chave para o combate de bactérias resistentes, a presente tese analisa a P&D de novos fármacos antibióticos e não outros tipos de produtos como novas formulações ou novos processos.

O processo de desenvolvimento de um fármaco inovador (Figura 3), desde a etapa de P&D até sua introdução no mercado, pode ocorrer de forma variada de acordo com o composto, no entanto existe um paradigma de desenvolvimento que há muito é utilizado como modelo geral (DICKSON E GAGNON, 2004).

Este paradigma retrata a descoberta e o desenvolvimento de novos fármacos como um processo que ocorre em uma sequência de fases (que podem se sobrepor), divididas em cinco grandes grupos (Figura 3): a etapa de pré-descoberta, descoberta, a etapa pré-clínica, clínica e o registro (DIMASI,2003; PIERONI *et al* 2009).

Estas fases podem ser agrupadas em duas grandes etapas: a fase de pesquisa básica (descoberta inicial e estudos pré-clínicos e a fase de desenvolvimento clínico (quando são feitos os testes em humanos) (COLLIER e IHEANACHO, 2002).

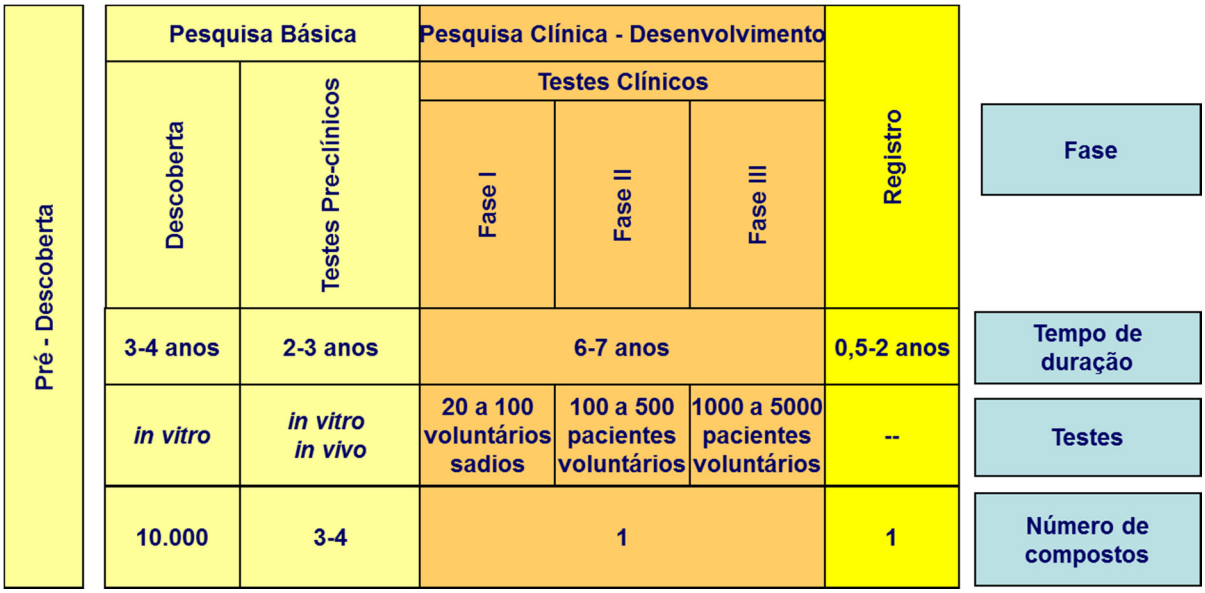


Figura 3: Processo de aprovação de novos fármacos inovadores

Fonte: Elaboração própria a partir de IFPMA, 2007; PHRMA, 2007 ; PIERONI *et al* 2009

As fases do processo são detalhadas a seguir.

3.1 FASE DE PRÉ-DESCOBERTA ENTENDENDO A DOENÇA

Antes da etapa de descoberta de novos fármacos, os cientistas trabalham para entender a doença a ser tratada da melhor forma possível, e para desvendar a causa principal da doença. Eles tentam entender como os genes são alterados, como isso afeta as proteínas que eles codificam e como estas proteínas interagem entre si e com outras células vivas, como estas células afetadas mudam o tecido específico em que estão, como a doença afeta o doente como um todo. Este conhecimento é a base para tratamento do problema (PHRMA, 2007).

Pesquisadores do governo, academia e indústria contribuem para esta base de conhecimento. No entanto, mesmo com novas ferramentas e conhecimento, este tipo de pesquisa dura muitos anos e muitas vezes não dá certo. E, mesmo que tenham sucesso, demora muito para transformar este conhecimento básico da causa a doença para um novo tratamento (PHRMA, 2007).

3.2 FASE DE PESQUISA BÁSICA OU DESCOBERTA

Nesse estágio são pesquisados milhares de compostos, e o conhecimento da ciência básica é fundamental. Dessa forma, parte relevante das pesquisas é realizada

nas universidades, institutos e fundações de pesquisa, além de estudos desenvolvidos nas pequenas empresas farmacêuticas e de biotecnologia (PIERONI et al 2009).

A pesquisa básica ou descoberta de novos fármacos é realizada em três etapas: A primeira é a pesquisa exploratória para **identificação do alvo** para um potencial medicamento novo. Este geralmente é uma molécula única, como um gene ou proteína, envolvida em uma doença em particular. O alvo geralmente é identificado pelos cientistas depois do entendimento das causas da doença e da identificação das circunstâncias em que o desenvolvimento da doença pode ser contido (PHRMA, 2007; PIERONI *et al* 2009).

A segunda etapa consiste na **validação do alvo**, ou seja, na comprovação de que alvo está envolvido na doença e que pode ser influenciado por um fármaco. Isto é realizado pelos pesquisadores através de experimentos em células vivas e em modelos da doença em animais (PHRMA, 2007).

Na terceira etapa os cientistas buscam a molécula que pode agir no alvo para alterar o curso da doença. Existem diversas maneiras de se encontrar estes compostos, as principais são descritas a seguir:

- Busca na natureza, prospecção de compostos naturais – até pouco tempo os cientistas buscavam na natureza compostos para o combate a doenças, muitas bactérias do solo e mofo de plantas resultaram em novos tratamentos importantes (como diversos antibióticos). A natureza ainda oferece muitas substâncias, mas hoje em dia existem outros meios para abordar a descoberta de novos fármacos.
- Biotecnologia. Cientistas podem fazer engenharia genética em sistemas vivos para produzir moléculas biológicas que combatem doenças.
- De novo, os avanços na química permitiram que cientistas pudessem criar moléculas a partir do zero. Eles podem usar modelagem computacional sofisticada para prever quais os tipos de moléculas que podem funcionar.
- Triagem de Alto Rendimento (*High-Throughput Screening*) É o meio mais comum pelo quais as novos fármacos são descobertos. Avanços em robótica e poder computacional permitem aos pesquisadores testarem centenas de milhares de compostos sobre o alvo para identificar qualquer um que seja promissor. Baseados nos resultados diversos compostos são selecionados para um estudo futuro.

Esses programas de descoberta resultam na síntese de compostos que passam por uma série de testes para fornecer uma validação inicial da segurança do composto. Estes testes são realizados em células vivas, animais e via modelos computacionais (PHRMA, 2007).

Os compostos principais que “sobrevivem” à triagem inicial são então otimizados ou alterados para que fiquem mais eficazes e seguros. Mudando a estrutura do composto os cientistas podem dar-lhe diferentes propriedades. Centenas de diferentes variações ou análogos são sintetizados e testados. O composto resultante é a droga candidata ou “lead compound” (PHRMA, 2007).

3.3 FASE DE TESTES PRÉ-CLÍNICOS

Neste estágio o novo composto é testado *in vitro*. Se apresentarem potencial terapêutico os compostos selecionados são estudados em animais, testes in vivo, sob Boas Práticas de Laboratório para avaliação da sua atividade farmacológica e segurança (DICKSON e GAGNON, 2004; IFPMA, 2007; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA [ANVISA], 2014).

Mais de 90% das substâncias estudadas nesta fase são eliminadas: não demonstram suficiente atividade farmacológico-terapêutica ou apresentam-se demasiadamente tóxicas em humanos. Se a atividade farmacológica específica e perfil de toxicidade forem aceitáveis os compostos testados passam para a fase seguinte onde se iniciam os testes em serem humanos (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA [ANVISA], 2014).

No final de muitos anos de trabalho intensivo, a fase de descoberta é finalizada. Após iniciar com aproximadamente 5000 a 10000 compostos, este grupo é reduzido para 1 a 5 moléculas que serão estudadas nos testes clínicos.

3.4 FASE DE TESTES CLÍNICOS

Segundo AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA [ANVISA], 2014 o estudo clínico é definido como:

> “Qualquer investigação em seres humanos, objetivando descobrir ou verificar os efeitos farmacodinâmicos, farmacológicos, clínicos e/ou outros efeitos de produto(s) e/ou identificar reações adversas ao produto(s) em investigação, com o objetivo de averiguar sua segurança e/ou eficácia.”

Os testes clínicos são realizados em três fases sucessivas:

- **Fase I:** É o primeiro estudo em seres humanos, em pequenos grupos de voluntários sadios (20 a 100 pessoas), de um novo princípio ativo ou nova formulação para estabelecer as dosagens seguras e para juntar informação sobre a absorção, distribuição, efeitos metabólicos, excreção e toxicidade do composto. Em um primeiro momento estas pesquisas se propõem estabelecer uma evolução preliminar da segurança e do perfil farmacocinético e quando possível, um perfil farmacodinâmico (IFPMA, 2007; PHRMA, 2007; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA [ANVISA], 2014).
- **Fase II –** Estudo Terapêutico Piloto, primeiros estudos controlados em pequenos grupos de pacientes (100 a 200) afetados por uma determinada enfermidade ou condição, para demonstrar efetividade potencial da medicação sua segurança, eficácia, biodisponibilidade e bioequivalência de diferentes formulações (IFPMA, 2007; PHRMA, 2007; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA [ANVISA], 2014).
- **Fase III –** Grandes estudos internacionais, de larga escala, em múltiplos centros, com diferentes populações de pacientes para provar eficácia, segurança e valor (população mínima aproximadamente 800). Essa fase visa o conhecimento do produto em doenças de expansão, estabelecimento do perfil terapêutico: indicações, dose e via de administração, contra-indicações, efeitos colaterais, medidas de precaução, demonstração de vantagem terapêutica (ex: comparação com competidores), farmacoeconomia e qualidade de vida estratégia de publicação e comunicação (ex: congressos e workshops) (IFPMA, 2007; PHRMA, 2007; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA [ANVISA], 2014).

3.5 FASE DE REGISTRO E PÓS-COMERCIALIZAÇÃO

Se os resultados dos testes clínicos forem satisfatórios em termos de qualidade, eficácia e segurança, um dossiê regulatório é apresentado às autoridades reguladoras para aprovação (IFPMA, 2007).

Após a comercialização, ou seja, após o lançamento do produto no mercado, são iniciados estudos envolvendo milhares de pacientes para detectar eventos adversos pouco frequentes ou não esperados (vigilância pós-comercialização), estudos de suporte ao marketing, estudos adicionais comparativos com produtos competidores e novas formulações (IFPMA, 2007; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA [ANVISA], 2014).

3.6 DISPONIBILIZAÇÃO DE INFORMAÇÃO DE ACORDO COM A ETAPA DE P&D

Durante as etapas de pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos, as informações técnicas como, por exemplo, estrutura química, nome, e mecanismo de ação, sobre novos compostos são fornecidas predominantemente pelas instituições que os estão desenvolvendo.

Nesse contexto, a informação divulgada ao público é filtrada e programada de acordo com os interesses e perfil da instituição, da avaliação do cenário competitivo e das percepções internas variáveis dos riscos associados à divulgação das informações estruturadas, sobre o novo fármaco (SOUTHAN, WILLIAMS *et al.*, 2013).

Uma visão geral do processo de divulgação é mostrada na Figura 4 que apresenta o modelo geral da sequência e padrões de divulgação de informação pelas organizações que desenvolvem novos fármacos sendo elas comerciais, acadêmicas e/ou sem fins lucrativos (SOUTHAN, WILLIAMS *et al.*, 2013).

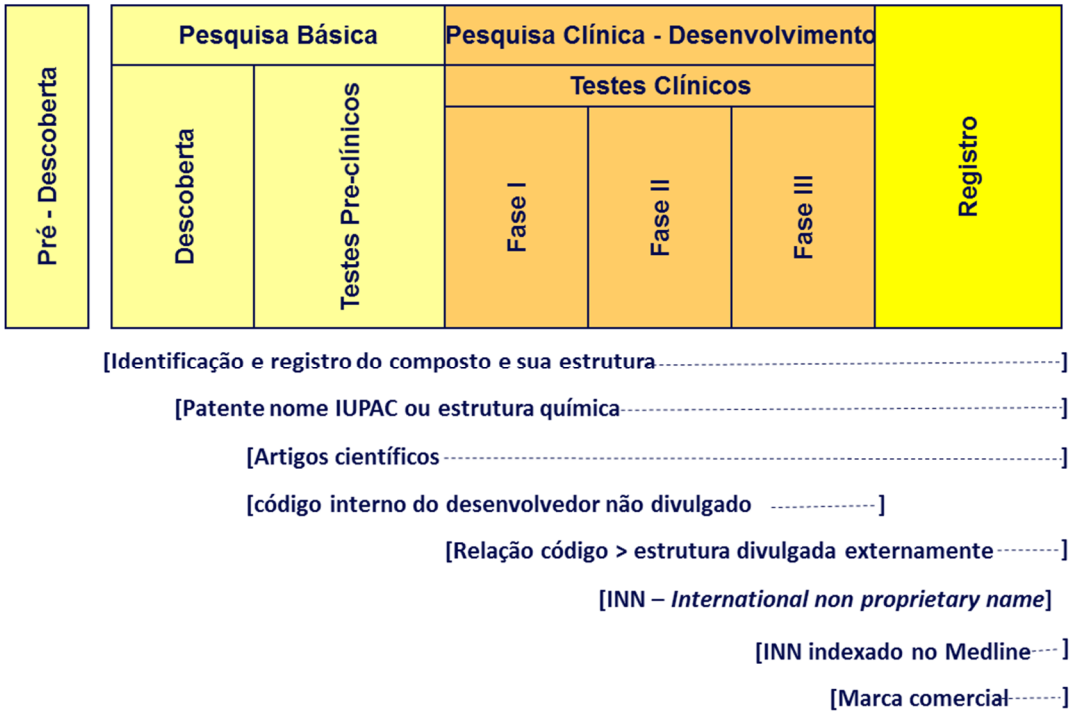


Figura 4: Disponibilização de informação de acordo com a etapa de desenvolvimento

Fonte: SOUTHAN, WILLIAMS *et al.*, 2013

No início do processo de descoberta é feita a identificação do composto químico e sua estrutura. Este composto é testado sobre alvos validados para identificar sua atividade, aqueles que passam da triagem inicial são então otimizados em relação à eficácia e segurança, após centenas variações, quando a droga candidata (*lead compound*) é selecionada, o pedido de patente primário do composto é depositado. Este pedido apresenta seu nome IUPAC ou sua estrutura química e as aplicações gerais do mesmo. Neste momento não existem muitas informações sobre os aspectos farmacológicos da molécula.

Historicamente as instituições não são propensas a expor o conteúdo do seu portfolio em fase de desenvolvimento inicial (descoberta e pré-clinica) e muito pouco da informação gerada na fase de descoberta é publicada de forma estruturada (COLLIER e IHEANACHO, 2002; SOUTHAN, WILLIAMS *et al.*, 2013).

No período entre a fase de descoberta e o início dos testes clínicos, são publicados artigos científicos e *press releases* sobre o composto em fase de pesquisa, no entanto, a informação publicada pode conter falhas de informação seletiva e outras formas de ofuscação, como a falta de link entre o nome inicial do composto (divulgado

em *press releases*, congressos etc.) e sua estrutura química (divulgada no pedido de patente). Outra informação relevante é que aproximadamente 95% destes compostos em fase inicial não terão novos desenvolvimentos relatados (SOUTHAN, WILLIAMS *et al.*, 2013).

Na medida que o composto avança nas etapas de desenvolvimento e chega a fase de registro do desenvolvimento clínico, como, por exemplo, o registro de nova droga experimental no FDA *Investigational New Drug Application* - INDA, o nível de informação sobre esses candidatos aumenta pois a divulgação dessas informações técnicas torna-se mandatória.

Neste momento é divulgada a relação entre a estrutura química e o código do composto em artigos científicos, além de mais dados relacionados à atividade e à segurança do novo fármaco.

Em muitos países, para que o desenvolvimento clínico de um fármaco seja aprovado é necessário que algumas informações pré definidas pela OMS, sejam registradas em bases oficiais de registro de testes clínicos como o clinicaltrials.gov do governo americano, UE *Clinical Trials Registe*r dos países da União europeia (UE-CTR) entre outros (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE [OMS]; COLLIER e IHEANACHO, 2002).

Quando o novo fármaco está em estágio avançado de testes clínicos normalmente é solicitada a Denominação Comum Internacional (DCI) *ou International Non Proprietary name* (INN), que será o nome é o nome oficial não comercial do novo fármaco. O medicamento contendo este fármaco quando aprovado para comercialização terá então uma marca comercial associada a ele.

3.7 PATENTES NO PROCESSO DE DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS

O processo de desenvolvimento de um novo antibiótico pode durar de 10 a 15 anos e para cada 5.000 – 10.000 compostos que entram no *pipeline* de pesquisa e desenvolvimentos (P&D) apenas 1 recebe a aprovação. O custo médio do desenvolvimento de um fármaco desde sua síntese até sua aprovação pela entidade regulatória do País é estimado entre US$800 milhões a U$1,3 bilhões sendo valor maior para processos biotecnológicos (IFPMA, 2007).

O custo elevado para desenvolver uma nova droga está relacionado à grande parcela de compostos que são reprovados à medida que avançam nas etapas de pesquisa e desenvolvimento (testes de laboratórios, animais e em seres humanos e ensaios necessários para a aprovação regulatória desses fármacos (PHRMA, 2010; PHRMA, 2007; DIMASI, 2007; BARTON e EMANUEL, 2005).

O retorno do capital investido em P&D e lucratividade de uma nova droga passa, então, a depender fortemente da exclusividade do mercado. Levando-se em consideração que o custo de imitação dessas novas moléculas é baixo em relação aos altos custos para desenvolver novos fármacos, essa exclusividade de mercado é amplamente baseada na obtenção de uma proteção patentária forte e ampla (SIMMONS; 1998). Neste contexto, o setor farmacêutico torna se altamente dependente do sistema de propriedade industrial como incentivo à inovação.

3.8 TIPOS DE PROTEÇÃO DE PATENTES NA ÁREA FARMACÊUTICA E SEU USO NO GERENCIAMENTO DO CICLO DE VIDA DO MEDICAMENTO

Tendo em vista a importância das patentes para retorno de investimentos em P&D, a indústria farmacêutica torna-se uma das indústrias que mais utilizam estratégias de patenteamento para garantir o máximo período de exclusividade do mercado.

Em função destas estratégias de gerenciamento do ciclo de vida de um fármaco, um único medicamento no mercado pode ser objeto de mais de uma patente, com diferentes tipos de reivindicações e depositadas em fases distintas do desenvolvimento da droga. Cada uma destas patentes podem ter diferentes objetivos de proteção distintas (por exemplo bloqueio de concorrentes defensivo ou ofensivo) e visam estender ao máximo o período em que o medicamento é exclusivo no mercado.

Portanto, patentes na área farmacêutica podem cobrir diversos aspectos do processo de P&D da droga e diferem entre si de acordo com os tipos com as reivindicações pleiteadas no referido pedido, estes tipos de são descritos no Quadro 4.

Quadro 4: Tipo de pedidos de patente depositados durante o processo de P&D de novos fármacos

Patentes primárias:
1.Patentes de composto: são aquelas que reivindicam os novos fármacos (ingredientes ativos), não pertencentes ao estado da técnica. Não incluem reivindicações que cobrem novas formas de um composto conhecido (como isômeros ou polimorfos), estas últimas se enquadram em uma outra categoria de patentes secundárias As reivindicações de novos compostos na indústria farmacêutica em geral são fórmulas Markush, ou seja, patentes amplas que reivindicam muitos compostos químicos em uma única patente. Quando um composto em particular não é exemplificado ou reivindicado especificamente na primeira patente, muitas vezes esta patente da Markush é seguida de uma patente de seleção que irá reivindicar o referido composto.
Patentes secundárias:
1.Novas versões de compostos conhecidos polimorfos, sais, hidratos ou formas cristalinas específicas, isômeros e enantiômeros. Pro-drogas são compostos inativos que quando metabolizados se tornam a forma ativa do composto. Sais de compostos: Patentes cujas reivindicações são especificamente direcionadas a um sal. A conversão das substâncias em sais particulares pode trazer melhor biodisponibilidade, estabilidades entre outras características. 2.Patentes de formulação: incluem novas composições ou formulações visando melhoras na liberação de um composto. As patentes com estas reivindicações podem cobrir novas formas como tablete, novas suspensões orais ou parenterais, formas de liberação controlada, com dosagens específicas, formulações para tomar uma vez por dia ou por semana, para serem adicionadas a comida etc. Estes tipos de reivindicação não incluem aquelas específicas de combinação de dois ingredientes ativos.

Quadro 4. continuação

3.Combinações de dosagem fixa: combinações de dois ou mais ativos, em doses únicas que beneficiam pacientes por reduzir o número de pílulas por dia. 4. Métodos de síntese e processo: Novos processos de fabricação com maior pureza, rendimento, menor custo, que possam contribuam para economia de escala dos novos compostos 5.Patentes de método de tratamento/uso. Patentes que incluem reivindicações de método de tratamento de uma doença Y com o composto X ou uso do composto X para tratamento da doença Y. No Brasil, reivindicações de método terapêutico e, não são consideradas invenção de acordo com o inciso VIII do artigo 10 da Lei de Propriedade Industrial (LPI). Portanto, reivindicações do tipo "Uso para tratamento", "Processo/Método para tratamento", "Administração para tratamento" ou seus equivalentes não são patenteáveis. No entanto, as reivindicações que envolvem o uso de produtos químico-farmacêuticos para o tratamento de uma nova doença utilizam um formato chamado de fórmula suíça: "Uso de um composto de fórmula X, caracterizado por ser para preparar um medicamento para tratar a doença Y" que confere proteção ao uso proteção para o uso e não ao método terapêutico. Esse tipo de patente geralmente é utilizado para proteger novos usos de substâncias conhecidas.

Fonte: Elaboração própria a partir de dados de INSTITUTO NACIONAL DE PROPRIEDADE INDUSTRIAL [INPI], 2011; KAPCZYNSKI, PARK *et al.*, 2012; STERNITZKE, 2013

3.9 ESTRATÉGIAS DE PATENTEAMENTO DURANTE O CICLO DE VIDA DOS ANTIBIÓTICOS

Segundo estudos por Christian Sternitzkea, 2013, e Kapczynski, etal, 2013, em geral a patente primária (patente de composto) é depositada logo antes do início da etapa de desenvolvimento do fármaco, enquanto patentes secundárias são depositadas depois, muitas vezes após a droga ter sido aprovada pelo órgão regulatório, adicionando tempo de exclusividade no mercado.

A primeira patente de substância é, então, depositada no início do processo de desenvolvimento, o que pode ser de 10 a 12 anos antes da entrada do produto no mercado. Essas patentes de produto duram 20 anos a partir do depósito nos

Escritórios Nacionais de Patente[3], no entanto, a exclusividade de comercialização ocorre somente após os ensaios que levam à aprovação regulatória. Esse tempo de adequação aos requisitos técnicos de regulamentação para licenciamento de produtos em geral dura uma média de 10 anos a partir do depósito da patente que é o efetivo ponto de partida do processo de desenvolvimento do produto.

No período entre o primeiro depósito de pedido de patente e a sua comercialização são depositados outros pedidos de patente além de publicar novos artigos científicos sobre o referido composto.

Para confirmar os tipos de patente e a fase de desenvolvimento em que estas patentes são depositadas para os antibióticos, esta tese faz uma análise dos pedidos de patentes de antibióticos em fase II e III de desenvolvimento clínico (que serão discutidos no capítulo 8. O Quadro 5 apresenta a primeira vez que o novo composto foi divulgado (na mídia, em congressos ou em artigos científicos), o ano do início da fase de testes clínicos, quando disponível, e o número e tipo de patente depositada após o primeiro pedido de patente. Cabe ressaltar que, para alguns destes antibióticos, o ano do início da fase I clínico não foi divulgado, portanto a tabela indica a primeira fase de testes clínicos divulgada e o ano.

[3] Cada país tem sua legislação, no entanto para os países membros da OMC as legislações nacionais de patentes devem de cumprir normas internacionais, estabelecidas no Acordo TRIPS (Trade Related aspects of Intellectual Property Rights), um tratado internacional assinado em 1994. O TRIPS impõe condições estritas para o país, como a patenteabilidade de invenções em todos os domínios da tecnologia, prazo mínimo de patentes de 20 anos, as limitações do licenciamento compulsório, etc. (OCDE, 2009)

Quadro 5: Ano do primeiro depósito de de patente/ Ano da primeira vez que o produto é divulgado/ ano que os primeiros testes clínicos foram reportados dos antibióticos em fase clínica II e III

Produto	Ano de depósito primeira patente de composto (prioridade mais antiga)	Ano da Primeira Divulgação (onde foi divulgado)	Ano da primeira divulgação de testes clínicos (Fase divulgada)	Fase em Jan 2014	Outros pedidos de patente secundários depositados depois da primeira patente	
					Número de Pedidos	Tipo (número de pedidos)
Oritavancin Diphosphate	1994	1995 (7 ECCMID)	1998 (Fase I)	Fase III	5	Composição e dosagem (formulação) (1); Uso (4)
Delafloxacin	1995	1997 (37 ICAAC)	2003 (Fase I)	Fase III	9	Síntese e/ou síntese de intermediários (3); Composição e dosagem (formulação) (3); Polimorfo (1); Sais (1); Uso (1)
Finafloxacin	1996	2001 (Proposta de INN)	2007 (Fase I)	Fase II	1	Composição e dosagem (formulação) (1)
Nemonoxacin	1997	2005 (Site TaiGen Biotechnology - Press Release)	2005 (Fase I)	Fase III	7	Sal e Polimorfo (1); Uso (3); Síntese e/ou síntese de intermediários (3)
Zabofloxacin	1997	2003 (43 ICAAC)	2008 (Fase II)	Fase III	1	Sal (1)
Posizolid	1998	2000 (Site AstraZeneca)	2009 (Fase I)	Fase II	3	Uso (1); Combinações (1); Síntese e/ou síntese de intermediários (1)
Ozenoxacin	1998	2001 (Site Toyama Chemical - Press Release)	2009 (Fase I)	Fase III	8	Composição e dosagem (formulação) (6); Combinações (1); Polimorfo (1)
Avibactam	2000	2004 (J Antimicrob Chemother)	2006 (Fase I)	Fase II (Ceftaroline/ Avibactam); Fase III (Ceftazidime /Avibactam)	7	Síntese e/ou síntese de intermediários (3); Combinações (2); Polimorfo (1); Uso (1)
Omadacycline	2000	2003 (43 ICAAC)	2005 (Fase I)	Fase III	7	Síntese e/ou síntese de intermediários (3); Composição e dosagem (formulação) (2); Uso (2)

Quadro 5 continuação

Produto	Ano de depósito primeira patente de composto (prioridade mais antiga)	Ano da Primeira Divulgação (onde foi divulgado)	Ano da primeira divulgação de testes clínicos (Fase divulgada)	Fase em Jan 2014	Outros pedidos de patente secundários depositados depois da primeira patente	
					Número de Pedidos	Tipo (número de pedidos)
TD-1792	2001	2006 (Site Theravance - Press Release)	2007 (Fase II)	Fase II	0	--
Dalbavancin	2002 - Patente de composição*	1995 (J Antibiot)	2000 (Fase I)	Fase III completa	5	Uso (4); Composição e dosagem (formulação) e Uso (1)
Ceftolozane	2002	2005 (45 ICAAC)	2008 (Fase I)	Fase III (Ceftolozane/tazobactam)	1	Uso (1)
Avarofloxacin	2003	2008 (48 ICAAC)	2010 (Fase II)	Fase II completa	2	Processo (1); Síntese de intermediários (1)
Radezolid	2003	2005 (45 ICAAC)	2008 (Fase II)	Fase II completa	8	Síntese e/ou síntese de intermediários (4); Composição e dosagem (formulação) (3); Uso (1)
Solithromycin	2003	2004 (Site Optimer Pharmaceuticals)	2008 (Fase I)	Fase III	7	Uso (2); Composição e dosagem (formulação) (2); Síntese e/ou síntese de intermediários (2); Polimorfos (1)
Tedizolid	2003	2004 (44 ICAAC)	2008 (Fase I)	Fase III	3	Síntese e/ou síntese de intermediários (1); Composição e dosagem (formulação) (1); Polimorfos (1)
Cadazolid	2006	2010 (Site clinicaltrials.gov)	2010 (Fase II)	Fase III	1	Uso (1)
BC-3781	2007	2007 (Site Nabriva)	2009 (Fase I)	Fase II completa	2	Isômeros e enantiômeros (1); Isômeros e enantiômeros e polimorfos (1)
Plazomicin	2007	2009 (47 IDSA meeting)	2009 (Fase I)	Fase II completa	5	Uso (3); Combinações (1); Processo (1);

Quadro 5 continuação

Produto	Ano de depósito primeira patente de composto (prioridade mais antiga)	Ano da Primeira Divulgação (onde foi divulgado)	Ano da primeira divulgação de testes clínicos (Fase divulgada)	Fase em Jan 2014	Outros pedidos de patente secundários depositados depois da primeira patente	
GSK1322322 (GSK'322)	2007	2009 (Site GlaxoSmithKline - Pipeline)	2009 (Fase I)	Fase II	0	--
LFF571	2007	2010 (Site clinicaltrials.gov)	2010 (Fase II)	Fase II	0	--
Eravacycline	2008	2010 (50 ICAAC)	2010 (Fase I)	Fase II	1	Composição e dosagem (formulação) (1)
MK-7655	2008	2010 (50 ICAAC)	2010 (Fase I)	Fase II (MK-7655 + Imipenem/Cilastatin)	1	Sal (1)
Surotomycin	2008	2009 (Site Cubist - Press Release)	2009 (Fase I)	Fase III	1	Composição e dosagem (formulação) (1)

ICAAC - Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; IDSA - Infectious Diseases Society of America; ECCMID - European Congress of Clinical Microbiology and Infectious; Diseases; Fonte: Elaboração própria apartir de dados da base Integrity

Observa-se no Quadro 5 que o depósito e a publicação da primeira patente (de composto) antecedem a publicação de qualquer outra informação sobre o produto. Nota-se que, em geral, a primeira patente de composto foi depositada logo antes do início da fase clínica de desenvolvimento.

O número de pedidos de patente é maior para os produtos em fase III ou fase II completa o que indica que as patentes secundárias são depositadas na fase III ou no período que antecede a entrada do produto no mercado (muitas vezes na etapa de registro da nova droga no órgão regulatório).

No Quadro 5 fica evidente que os pedidos de patente primários de novos fármacos antibióticos geralmente são depositados logo antes da entrada do produto em fase de testes clínicos, ratificando a informação de que uma análise dos pedidos de patente de novos compostos antibióticos depositados nos últimos anos permite uma visão dos compostos resultantes da fase de descoberta que podem vir a chegar ou já estão em fase de testes clínicos.

4 FASE PRÉ DESCOBERTA: ENTENDENDO A DOENÇA E IDENTIFICANDO AS NECESSIDADES MÉDICAS RELATIVAS À RESISTÊNCIA BACTERIANA E DEMANDA POR NOVOS ANTIBIÓTICOS

A fase de pré-descoberta de novos antibióticos engloba: o entendimento das infecções bacterianas, as principais bactérias causadoras destas infecções, a sensibilidade destes microrganismos aos antibióticos existentes, o surgimento de bactérias resistentes aos antibióticos na prática clínica, como estas bactérias se tornam resistentes e seus mecanismos de resistência.

O estudo das bactérias que causam estas infecções está no cerne da fase de pré-descoberta. Com esse entendimento pode-se identificar as necessidades médicas, desenvolver programas para diminuir a taxa de resistência, desenvolver fármacos que possam superar os mecanismos de resistência das bactérias que surjam.

As doenças por infecções bacterianas e a resposta ao tratamento estão fortemente relacionadas às bactérias que causam estas infecções (Quadro 6). Para que o tratamento seja eficaz é importante saber a cepa[4] específica do microrganismo causador da doença para que se possa escolher o antibiótico correto, portanto são importantes os ensaios microbiológicos para identificação/diagnóstico destes microrganismos. Além disso é necessário saber os principais agentes etiológicos[5] causadores da doença, caso seja necessária uma terapia empírica com base em observações clínicas.

[4] Cepa - grupo ou linhagem de um agente infeccioso
[5] Agente etiológico - agente causador de uma doença

Quadro 6: Principais infecções bacterianas e bactérias causadoras

Infecção	Origem	Agente etiológico mais frequente		Outros Agentes		
		Gram-negativos	Gram-positivos	Gram-negativos	Gram-positivos	Outros
Infecções do Trato Urinário (ITUs)	Comunidade	*Escherichia coli* (70% a 85%)		Proteus spp.;Klebsiella spp	*Staphylococcus saprophyticus; E. faecalis*	
	Hospitalar	Enterobactérias (principalmente *E. coli*)		Proteus spp, *P. aeruginosa*, Klebsiella spp, Enterobacter spp	*E. faecalis*	
Infecções intra-abdominais (IIA)	Comunidade	*E. coli e B. fragilis.*				
	Hospitalar (Infecções pós-operatórias nosocomiais)	*P. aeruginosa*, Enterobacter spp, Proteus spp.,	*S. aureus* meticilina resistente (MRSA); Enterococcus			
Infecções Intestinais	Comunidade	Diversos agentes: *Vibrio cholerae,Vibrio parahaemolyticus*, Shigella spp., Salmonella spp, *Salmonella typhi*, *Campylobacter jejuni* , *Yersinia enterocolítica; E. coli*; *Helicobacter pylori*	*S. aureus Bacillus cereus, Clostridium perfringens, Clostridium botulinum Clostridium difficile*;			
Infecções do Sistema Nervoso Central	Comunidade (Meningites bacterianas agudas)	*Neisseria meningitidis* (meningococo), e *Haemophylus influenzae* tipo b (Hib) (essa última diminuiu 94% após vacina)	*Streptococcus pneumoniae* (pneumococo)	bacilos Gram-negativos entéricos (*E. coli*, Proteus spp. e Salmonella spp.), *P. aeruginosa* e Listeria spp.	Estreptococos do grupo B	micobactérias, Brucella spp., espiroquetas (*Treponema pallidum* e Leptospira spp.).
Infecções sistêmicas (bacteremia - micro-organismos viáveis na corrente sanguínea)	Hospitais - Infecções relacionadas ao uso de cateteres vasculares	Gram-negativos não-fermentadores e *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*	*S. aureus*, *S. coagulase* negativa			

Quadro 6: continuação

Infecção	Origem	Agente etiológico mais frequente		Outros Agentes		
		Gram-negativos	Gram-positivos	Gram-negativos	Gram-positivos	Outros
Infecções da Pele e Tecido Moles (IPTM)	Comunidade	Paroníquia (*P. aeruginosa)*	Impetigo (*Streptococcus pyogenes, S. aureus*) Erisipela (*S. pyogenes;* S. aureus) Celulite (*S. pyogenes, S. aureus*) Furunculose e Carbúnculo (*S. aureus* – MRSA adquirida na comunidade) Paroníquia (*S. aureus)* Antraz (*Bacillus anthracis*	Erisipela (Enterobactérias, Pasteurella spp., Aeromonas spp., Clostridium spp., *B. anthracis*, Erysipel'otrix spp.)		
	Hospital - Infecção pós operatórias simples	Enterobactérias, Enterococos, Bacteroides spp.,	*S. aureus, S. epidermidis,* Estreptococos grupo A, Clostridium spp.			
	Hospital - Infecção de feridas complicadas	Enterobactérias, Pseudomonas spp., *A. hydrophila*, *V. vulnificus*, Bacteroides spp, Fusobacterium spp.	Streptococcus grupo A, *S. aureus*, Clostridium spp.,			
Infecções do trato respiratório (ITRs)	Comunidade	*S. pneumoniae* (agente mais frequente tanto de pneumonias leves como graves, que requerem internação)		*H. influenza* (importante no Brasil), Legionella spp. Chlamydophila pneumoniae (importante em diversos países).		
	Ambiente hospitalar - pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV)	Agentes multirresistentes, em geral, Gram-negativos não-fermentadores (*P. aeruginosa* e Acinetobacter spp.) e Gram-negativos produtores de β-lactamases de amplo espectro (*K. pneumoniae*).	Agentes multirresistentes, em geral, *S. aureus* meticilina resistente (MRSA)			

Elaboração própria com dados ANVISA, 2004

4.1 NECESSIDADE MÉDICA DE NOVOS ANTIBIÓTICOS

Atualmente já existem bactérias patogênicas que não respondem mais a nenhum dos agentes antibacterianos disponíveis. Inclusive algumas espécies apresentam mecanismos de resistência a qualquer tipo de antibióticos que possam ser desenvolvidos.

Pesquisas revelaram que uma vez que a resistência bacteriana se estabeleça na comunidade e no ambiente hospitalar existe pouca possibilidade, ou até mesmo nenhuma de reversão da resistência bacteriana (NORDBERG, MONNET *et al.*, 2013).

As infecções mais severas, para as quais antibióticos são necessários, são bacteraemia primária, pneumonia (geralmente adquirida em hospitais) e infecções dos ossos. Até infecções urinárias e abdominais estão se tornando problemas de saúde pública na comunidade, em função da resistência por parte dos microrganismos Gram-negativos aos antibióticos orais (SHLAES e SPELLBERG, 2012).

Além da resistência bacteriana outros fatores causam a necessidade por novos antibióticos. O primeiro é que existe a necessidade de opções terapêuticas para tratamento de infecções, pois existem pessoas infectadas por bactérias suscetíveis a somente um ou dois antibióticos que não toleram estes agentes (são alérgicas) deixando os médicos sem opções terapêuticas para tratamento. Em segundo lugar, o aumento da resistência bacteriana nos hospitais faz com que seja necessário liberar os pacientes do hospital, para evitar infecções nosocomiais[6], criando a necessidade de novos antibióticos com perfil farmacocinético que favoreçam uma dose única que possa ser tomada em casa (RICE, 2003).

4.2 RESISTÊNCIA BACTERIANA

O surgimento de bactérias resistentes é inevitável, uma questão de tempo. A questão não é se vai surgir resistência mas quando, fato este que pode levar meses ou anos (WALSH, 2000). Isso é evidenciado no Quadro 7 que mostra o ano em que os primeiros antibióticos em cada classe de antibióticos foram introduzidos no mercado e o ano do surgimento das primeiras cepas resistentes a estes antibióticos.

[6] nosocomiais - que está relacionado a hospital

Quadro 7: Evolução da resistência aos antibióticos

Classe Química (exemplo de composto)	Ano de descoberta	Ano de introdução no mercado	Ano que resistência foi observada
sulfas (prontosil)	1932	1936	1942
beta-lactâmicos (penicilina)	1928	1938	1945
aminoglicosídeos (estreptomicina)	1943	1946	1946
anfenicóis (cloranfenicol)	1946	1948	1950
macrolídeos (eritromicina)	1948	1951	1955
tetraciclinas (clortetraciclina)	1944	1952	1950
rifamicinas (rifampicina)	1957	1958	1962
glicopeptídeos (vancomicina)	1953	1958	1960
quinolonas (ácido nalidíxico)	1961	1968	1968
estreptograminas (estreptogramina B)	1963	1998	1964
oxazolidinona (linezolid)	1955	2000	2001
lipopeptídeos (daptomicina)	1986	2003	1987
diarilquinolinas (bedaquilina)	1997	2012	2006

Fonte: (LEWIS, 2013)

A resistência bacteriana segundo Tavares (2009) é um fenômeno genético relacionado à existência de genes contidos no microrganismo, que codificam diferentes mecanismos bioquímicos que impedem a ação dos antibióticos.

A resistência aos antibióticos pode ser **intrínseca ou adquirida**. A resistência natural, ou **intrínseca,** é um atributo característico de espécies bacterianas em particular. Os mecanismos intrínsecos de resistência podem ser a falta do alvo suscetível ao antibiótico na espécie em questão (o alvo do fármaco não está presente nas vias metabólicas dessas bactérias) ou barreiras naturais características da espécie que impedem o agente antibacteriano de atingir o alvo por razões de impermeabilidade (VARLEY, SULE *et al.*, 2009; CHEN, CHOPRA *et al.*, 2011).

Exemplos de resistência natural (ou intrínseca) são: a resistência das bactérias Gram-negativas à vancomicina por não conseguir penetrar a membrana exterior; a resistência (intrínseca) das proteínas de ligação das penicilinas dos enterococos ao efeito das cefalosporinas; a resistência dos micoplasmas em relação aos beta-lactâmicos que não apresentam parede celular, local de ação destes agentes (TAVARES, 2009; CHEN, CHOPRA *et al.*, 2011).

A resistência **adquirida** ocorre quando os genes que conferem resistência às bactérias não estão normalmente presentes no seu código genético. Os genes, são a

elas incorporados por **mutação** das cepas ou por **transferência genética** horizontal (TGH) entre as mesmas espécies e espécies diferentes (TAVARES, 2009; HOGBERG, HEDDINI *et al.*, 2010)

A **mutação** espontânea (ou cromossômica) ocorre quando surgem mutantes resistentes a um determinado antibiótico no momento de divisão celular ou por ação de agente mutagênicos (TAVARES, 2009).

A resistência adquirida por **transferência de material genético** de microrganismos resistentes para os microrganismos suscetíveis é o principal mecanismo pelo qual ocorre a rápida disseminação de genes de resistência através das populações bacterianas (WALSH, 2000). Esta transferência ocorre via plasmídeos e transposons (pequenas moléculas de DNA que são diferentes do cromossomo bacteriano), bacteriófagos, ou conjugação direta entre células bacterianas (VARLEY, SULE *et al.*, 2009).

Esta mudança na composição genética de uma bactéria faz com que fármacos que antes eram efetivos contra essas bactérias percam sua atividade, resultando em resistência clínica. Muitas vezes essa mudança genética não resulta na perda completa de atividade da droga mas em uma diminuição da atividade antibacteriana contra aquela bactéria (CHEN, CHOPRA *et al.*, 2011).

Os ambientes hospitalares são os locais de maior preocupação em relação ao surgimento de bactérias resistentes pois são locais onde há o favorecimento da seleção destas bactérias resistentes. Dado o grande número de bactérias em um ciclo de infecção, se uma destas mutações confere resistência da bactéria ao antibiótico aplicado, o microrganismo resistente irá crescer no local onde todas as bactérias sensíveis foram mortas, preenchendo o espaço vazio deixado pelas bactérias mortas, e se tornará a variante dominante na população. Se o tratamento antibiótico é em uma dose subterapêutica o crescimento de bactérias resistentes é praticamente certo (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA [ANVISA], 2004).

No entanto, as infecções hospitalares podem ser adquiridas tanto por pacientes do hospital (mais suscetíveis) quanto por visitantes e funcionários. Este último é um fato que ocorre menos frequentemente, mas que aumenta as chances de levar as bactérias hospitalares para a comunidade (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA [ANVISA], 2004).

Historicamente patógenos multidroga resistentes eram limitados ao âmbito hospitalar. No entanto, a partir dos anos 90 estes patógenos se tornaram problemas

importantes também na comunidade externa aos hospitais, afetando inclusive pessoas com contato limitado ou sem contato com o ambiente hospitalar (CHEN, CHOPRA *et al*., 2011).

Neste sentido, a percepção do hospital e da comunidade como dois compartimentos epidemiológicos separados está sendo substituído pela compreensão de um fluxo de mão dupla de bactérias resistentes entre as unidades de saúde (HOGBERG, HEDDINI *et al*., 2010).

Pode-se afirmar, então, que os antibióticos representam uma classe especial de medicamentos em que o uso incorreto afeta não só o paciente individual mas a comunidade como um todo (WALSH e TIMOTHY, 2014). Em um mundo globalizado, as bactérias e seus genes viajam mais rápido do que nunca (HOGBERG, HEDDINI *et al*., 2010) e em função da mobilização destes genes resistentes para bactérias oportunistas, sempre existe a necessidade de antibióticos de próxima geração de antibióticos (WALSH e TIMOTHY, 2014).

Para determinar a necessidade médica por novos antibióticos são importantes programas de monitoramento e análise de bactérias resistentes e da suscetibilidade aos antibióticos utilizados na prática médica. A análise do surgimento de bactérias resistentes, tanto na comunidade como no ambiente hospitalar, é imprescindível para determinar a necessidade médica por novos antibióticos.

Para isso são necessários estudos de epidemiologia (para determinar onde, quantas pessoas infectadas e as bactérias infectantes), microbiologia (para determinar características e o perfil de sensibilidade dos microrganismos) e etiologia (para determinar as principais bactérias causadoras de certas doenças).

4.3 MECANISMOS DE RESISTÊNCIA

Os alvos dos principais agentes antibióticos estão localizados, na parede celular, na membrana citoplasmática ou dentro do citoplasma bacteriano (CHEN, CHOPRA *et al*., 2011). Neste sentido, os principais mecanismos de resistência bacteriana incluem:

1 – Inativação dos antibióticos por hidrólise (enzimas) ou modificação estrutural;

2 – Diminuição da concentração intracelular e prevenção de acúmulo de antibióticos dentro da célula bacteriana por: diminuição do influxo (que pode ser pela

alteração dos sistemas de transporte da célula ou alteração de permeabilidade); por aumento do efluxo (retirada ativa do fármaco do meio intracelular)

3- Alteração do alvo bacteriano (receptor da droga) de forma que o agente não possa atuar sobre o mesmo, ou eliminação do alvo a partir da criação de novas vias metabólicas (YONEYAMA e KATSUMATA, 2006; CHEN, CHOPRA *et al.*, 2011).

Cabe ressaltar que diversos mecanismos de resistência podem ser encontrados em um único patógeno, aumentando assim os níveis de resistência. Por exemplo, a *P. aeruginosa* combina modificação enzimática e efluxo para resistir a grande parte dos antibióticos aminoglicosídeos. Além disso, a expressão dos genes que conferem resistência a múltiplos antibióticos não se restringe a uma única classe de antibióticos, na realidade, são comuns genes que conferem resistência a múltiplas classes. O controle de todas esta formas de resistência é um grande desafio (WRIGHT, 2007).

Bactérias Gram-positivas e Gram-negativas possuem características estruturais diferentes e estas diferenças determinam o mecanismo primário de resistência. O Quadro 8 mostra os principais mecanismos de resistência das bactérias em relação às principais classes de antibióticos disponíveis no mercado.

Quadro 8: Principais mecanismos de resistência nas classes antibióticas

Classe dos Antibióticos	Exemplos	Mecanismos de ação	Mecanismo de resistência
Aminoglicosídeos	Gentamicina, estreptomicina, espectinomicina	Inibição de síntese de proteínas	Inativação do antibiótico (enzimas modificadoras de aminoglicosídeos: O-fosfotransferase, N-acetiltransferase, O-nucleotidiltransferase); alteração no alvo; efluxo e redução de permeabilidade.
Tetraciclinas	Minociclina, tigeciclina	Inibição de síntese de proteínas	Inativação do antibiótico (monooxigenação); alteração no alvo; Efluxo
Macrolídeos	Eritromicina, azitromicina	Inibição de síntese de proteínas	Inativação do antibiótico (hidrólise, glicosilação, fosforilação), efluxo, alteração no alvo
Lincosamidas	Clindamicina	Inibição de síntese de proteínas	Inativação do antibiótico (nucleotidilação), efluxo, alteração no alvo
Streptograminas	Sinercid	Inibição de síntese de proteínas	Inativação do antibiótico (liase de C-O, acetilação), efluxo, alteração no alvo
Oxazolidinonas	Linezolida	Inibição de síntese de proteínas	Efluxo, alteração no alvo

Quadro 8: continuação

Classe dos Antibióticos	Exemplos	Mecanismos de ação	Mecanismo de resistência
Fenicóis	Cloranfenicol	Inibição de síntese de proteínas	Inativação do antibiótico(acetilação), efluxo, alteração no alvo
Beta-Lactâmicos	Penicilinas (ampicilina), cefalosporinas (cefamicina), penemas (meropenem), monobactamas (aztreonam)	Inibição da biossíntese da parede celular	Inativação do antibiótico (hidrólise), efluxo, alteração no alvo
Glicopeptideos	Vancomicin, teicoplanina	Inibição da biossíntese da parede celular	Alteração do alvo
Quinolonas	Ciprofloxacin	Inibição da replicação do DNA	Inativação do antibiótico(acetilação), efluxo, alteração no alvo
Pirimidinas	Trimethoprim	Inibição de síntese de ácido fólico	Efluxo, alteração no alvo
Sulfonamidas	Sulfamethoxazole	Inibição de síntese de ácido fólico	Efluxo, alteração no alvo
Rifamicinas	Rifampin	Inibição da transcrição para o RNA	Inativação do antibiótico(DP-ribosilação), efluxo, alteração no alvo
Lipopeptídeos	Daptomicina	Membrana externa	Alteração no alvo
Peptídeos catiônicos	Colistina	Membrana externa	efluxo, alteração no alvo

FONTE: Elaboração própria a partir de DAVIES e DAVIES, 2010; CHEN, CHOPRA *et al.*, 2011

4.3.1 Inativação do antibiótico

Enzimas que inativam e/ou destroem o antibiótico ainda são o principal mecanismo de resistência a diversas das principais classes de antibacterianos como beta-lactâmicos, aminoglicosídeos e cloranfenicol (WALSH, 2000; YONEYAMA e KATSUMATA, 2006; CHEN, CHOPRA *et al.*, 2011).

Esta destruição ou transformação ocorre quando a bactéria produz uma ou mais enzimas que degradam ou modificam quimicamente o antibiótico fazendo com que se tornem inativos contra a bactéria. Este é um dos mais antigos, especialmente contra antibióticos beta-lactâmicos pela produção de beta-lactamases (ALANIS, 2005). Como exemplo de resistência por inativação é a resistência da *E. Coli* e da Klebsiella spp às cefalosporinas por produção de beta-lactamases de amplo espectro (*Extended Spectrum Beta-Lactamase* - ESBL).

4.3.2 Diminuição da concentração intracelular da droga

Para os antibióticos serem efetivos devem alcançar seus alvos bacterianos e acumular concentrações que possam agir em um tempo razoável (WALSH, 2000).

Por exemplo, a máquina de síntese de proteínas está localizada no citoplasma, portanto antibióticos inibidores de síntese de proteína devem passar através das membranas celulares (no caso das Gram-negativas membranas externa e interna e nas Gram-positivas membranas internas) e se acumular em uma concentração alta o suficiente para bloquear o passo específico da montagem de proteínas a que é suscetível (WALSH, 2000).

Existem três maneiras em que as bactérias mantêm esta concentração da droga no citoplasma baixa: o efluxo do antibiótico, diminuição da permeabilidade da membrana externa e pela alteração nos sistemas de transporte.

4.3.2.1 Efluxo do Antibiótico

O efluxo é relevante para os antibióticos que atuam no interior das bactérias e ocorre quando o microrganismo desenvolve um mecanismo de transporte ativo que bombeia as moléculas de antibióticos que entram no microrganismo para fora da célula, a droga é bombeada mais rápido do que se difunde, fazendo com que as concentrações intra-bacterianas sejam mantidas abaixo do necessário para conferir atividade ao antibiótico.

As bombas de efluxo das bactérias patogênicas são variantes das bombas presentes nas membranas de quaisquer bactérias Algumas dessas bombas são utilizadas por microrganismos produtores de antibióticos para bombear o antibiótico para fora da célula no momento em que expressados, o que confere imunidade e mecanismo de proteção prevenindo que o microrganismo produtor morra pelas suas próprias armas químicas (WALSH, 2000).

Os genes que codificam as proteínas de efluxo são comuns a todos os genomas bacterianos. Portanto, este mecanismo de resistência tem sido observado em várias bactérias como por exemplo: os estafilococos, que se tornaram resistentes à classe dos macrolídeos; a bactéria oportunista *P. aeruginosa*, que apresenta uma notável coleção de bombas de efluxo e em bactérias Gram-positivas e Gram-negativas que que apresentam resistência às tetraciclinas por produzem proteínas relacionadas a membrana que agem como um exportador ou uma bomba de efluxo para o fármaco. (WALSH, 2000; WRIGHT, 2007 1685). Este mecanismo de

resistência foi descrito pela primeira vez para tetraciclinas e macrolídeos, mas agora é comum para outras classe de antibióticos como as fluoroquinolonas (ALANIS, 2005)

4.3.2.2 Diminuição da permeabilidade da membrana externa

As bactérias Gram-negativas apresentam uma barreira permeável em suas membranas externas que excluem a entrada de grandes moléculas polares na célula. As proteínas porinas são canais na membrana externa por onde pequenas moléculas penetram na célula.

A ausência, mutação, ou perda do canal de porina causa alterações da permeabilidade na membrana exterior em bactérias Gram-negativas reduzindo, ou até impedindo, a penetração do fármaco no interior da célula (TAVARES, 2011).

Antigamente a diminuição da permeabilidade da membrana era atribuída unicamente a alterações no canal porina, no entanto hoje entende-se que este fenômeno está ligado também, ao aumento de bombas de efluxo cujas expressões são ligadas às proteínas da membrana (CHEN, CHOPRA *et al.*, 2011).

Exemplo destes tipos de resistência são as cepas de *P. aeruginosa* que não apresentam o canal porina da membrana externa diminuindo a captação de carbapenemas (YONEYAMA e KATSUMATA, 2006).

A diminuição da permeabilidade membrana externa por mudanças no canal porina, junto ao efluxo desempenham um papel importante no desenvolvimento de resistência às fluoroquinolonas e aos aminoglicosídeos (CHEN, CHOPRA *et al.*, 2011).

4.3.2.3 Resistência por alteração nos sistemas de transporte na célula.

Os antibióticos aminoglicosídeos tem carga elétrica positiva e o meio celular interno tem carga negativa, esta diferença de potencial elétrico causa a passagem dos antibióticos aminoglicosídeos através das membranas (TAVARES, 2009). O transporte ativo depende de energia que é derivada da passagem de elétrons, usando oxigênio ou de nitratos. Alteração no metabolismo energético da membrana faz com que a diferença de potencial seja reduzida diminuindo a penetração dos antibióticos. Este mecanismo é frequentemente responsável pela resistência adquirida em *P. aeruginosa* e é relatado também em outras Enterobactérias (TAVARES, 2009).

4.3.3 Alteração do receptor da droga (alteração no alvo)

A terceira estratégia de resistência é focada não em remoção ou destruição do antibiótico mas em uma reprogramação ou camuflagem alvo intracelular que é alterado de forma a dificultar ou impedir a ligação do antibiótico, diminuindo assim o efeito antibacteriano do fármaco (WALSH, 2000; YONEYAMA e KATSUMATA, 2006).

Modificações do alvo são utilizadas por bactérias para conferir resistência a uma grande variedade de agentes antimicrobianos. Exemplos deste mecanismo incluem modificações na estrutura da conformação das proteínas de ligação de penicilina (PLP), observadas em alguns tipos de resistência a penicilinas. Outros exemplos são alterações ribossomais que deixam os aminoglicosídeos, macrolídeos e tetraciclinas inativos e modificações na DNA girase que resulta em resistência a fluoroquinolonas (ALANIS, 2005; CHEN, CHOPRA *et al.*, 2011).

Algumas bactérias foram além da simples modificação do alvo e adquiriram novos sistemas em que o alvo do antibiótico não é mais necessário para a sobrevivência do microrganismo. Isso acontece pela criação de novas vias metabólicas para "*by* passar" o alvo inicial. Exemplos deste tipo de resistência são os clusters de VanA e VanB nos enterococcus. Estes são genes que codificam enzimas cuja atividade combinada resulta na incorporação dos D-Ala–D-Lac nos precursores do peptidoglicano, ao invés da D-Ala–D-Ala a qual os glicopeptídos se ligam para impedir a formação da parede celular. Como os glicopeptídeos tem menor afinidade aos D-Ala–D-Lac, estes genes conferem resistência aos glicopeptídeos. Este também é o principal mecanismo de resistência adquirida aos inibidores de síntese de ácido fólico (YONEYAMA e KATSUMATA, 2006; CHEN, CHOPRA *et al.*, 2011).

4.4 BACTÉRIAS PATOGÊNICAS DE MAIOR PREOCUPAÇÃO

O termo “superbactérias” se refere às bactérias de alta morbidade e mortalidade em função de mutações múltiplas que conferem altos níveis de resistência às classes de antibióticos recomendadas para seu tratamento, com opções terapêuticas reduzidas que acarretam em maior tempo e custo de hospitalização. Em alguns casos as cepas super resistentes também adquirem maior virulência e transmissibilidade fazendo com que com que seja um dos problemas mais difíceis enfrentados pela medicina moderna (DAVIES e DAVIES, 2010).

As infecções pelos microrganismos de maior resistência podem ser: **pan-resistentes (PDR),** ou seja, resistentes a todos os antibióticos; **extensivamente resistentes (XDR)**, ou seja, resistentes a todos os antibióticos de uso sistêmico aprovados, exceto por aqueles conhecidos por serem muito mais tóxicos ou inferiores em eficácia em relação a outros antibióticos no tratamento de microrganismos suscetíveis; ou multidroga resistentes (MDR) quando apresentam resistência a pelo menos um agente comumente utilizado para tratar aquela infecção (SHLAES e SPELLBERG, 2012).

As super bactérias podem ser divididas em duas classes, a saber:

1) A primeira é constituída de organismos conhecidos, originados na flora comensal humana, que adquiriram genes de resistência e virulência. Antigos microrganismos comensais como *S. aureus* resistente à meticillina (MRSA), enterococos resistentes à vancomicina (VRE), e *E. coli* resistente pertencem a esta categoria e podem ser encontrados na comunidade e em hospitais (WRIGHT, 2007).

2) A segunda classe são os microrganismos oportunistas, originários no ambiente, que geralmente infectam somente pacientes muito doentes ou imunocomprometidos. Essas bactérias oportunistas são mais comuns em ambiente hospitalar e frequentemente são resistentes a múltiplos antibióticos. Este grupo inclui *P. aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia, Acinetobacter baumannii e Burkholderia cepacia* (WRIGHT, 2007).

A resistência aos antibióticos é um problema que ocorre em uma grande variedade de bactérias, no entanto, um número limitado de bactérias são particularmente problemáticas em função da alta prevalência de complicações por resistência inclusive a múltiplos fármacos. Estas incluem *Enteroccocus faecium, S. Aureus, S. pneumoniae,* Klebisiella spp*, A. baumannii, P. aeruginosa e E. coli* (HOGBERG, HEDDINI *et al.*, 2010)

Alguns dos microrganismos nesta lista foram denominados pelo Centro para Controle e Prevenção de Doenças do Estados Unidos [CDC] como microrganismos que conferem um desafio maior para tratamento, sendo urgente o desenvolvimento de novos fármacos para tratá-los. Esta lista de bactérias importantes foi denominada ESKAPE (*E. faecium, S. aureus, K. pneumoniae, A. baumanii, P. aeruginosa e* Enterobacteriaceae) com alusão ao nome das bactérias e fato de que não se pode "escapar" dessas infecções ("no eskape") (WALSH e TIMOTHY, 2014).

A OMS (2014) publicou um estudo sobre epidemiologia das infecções bacterianas no mundo, as bactérias de maior preocupação internacional, e que precisam urgentemente de novos agentes para o tratamento, estas bactérias estão listadas a seguir:

1. *C. difficile* – causa diarreia mortal principalmente em pessoas que recentemente estiveram sob cuidados médicos e antibióticos.
2. Enterobacteriaceae resistentes a carbapenemas (CRE) - são bactérias resistentes a quase todos os antibióticos e se espalham facilmente. Incluí neste grupo *K. pneumoniae* resistentes cefalosporinas de terceira geração com resistência conferida por Beta-lactamases de amplo espectro (ESBL) e à carbapenemas;
3. *Neisseria gonorrhoeae* multidroga resistente (MDR) causa a gonorreia e está mostrando resistência aos antibióticos normalmente usados para seu tratamento. As de maior preocupação são as que apontam suscetibilidade reduzida à cefalosporinas de terceira geração;
4. Enterobacteriaceae produtoras de beta-lactamases de amplo espectro, são bactérias que estão a um passo de se tornar CRE. Neste grupo está incluída a *E. coli* resistente às cefalosporinas de terceira geração e com resistência a fluoroquinolonas;
5. *Salmonella* multidroga resistente: causa em torno de 100.000 doenças nos EUA a cada ano, e as infecções resistentes estão cada vez mais severas. As bactérias de maior preocupação deste grupo são as Salmonellas não-tifoidal (NTS) com resistência as fluoroquinolonas
6. *S. aureus* resistentes a meticilina (MRSA) causa infecções de pele, por machucados, pneumonia e sistêmicas;
7. Pseudomonas multidroga resistente causa pneumonia no ambiente hospitalar e infecções sistêmicas, as bactérias de maior preocupação são aquelas com resistência ou não suscetibilidade às penicilinas;
8. Espécies de Shigella, que causam shigelose, as espécies mais importantes são aquelas resistentes a fluoroquinolonas.

   Outras bactérias importantes que necessitam de novos antibióticos, segundo o CDC, são: Acinetobacter spp multidroga resistente, Campylobacter resistente, Enterococos resistentes à Vancomicina (VRE), S. pneumoniae resistente e Mycobacterium tuberculosis resistente.

A seguir são analisadas as necessidades médicas por cada tipo de bactérias.

4.4.1 Bactérias Gram-negativas

A principal área de necessidade médica para novos antibióticos está nas infecções causadas por microrganismos Gram-negativos como *P. aeruginosa*, *A. baumannii* e bacilos Gram-negativos produtores de carbapenemase (SHLAES e SPELLBERG, 2012).

As moléculas aprovadas recentemente representam apenas avanços incrementais sobre os antibióticos carbapenêmicos existentes. E nenhuma nova classe de antibióticos ativa contra esses microrganismos (Gram-negativos) foi descoberta nos últimos 45 anos e muitas cepas PAN resistentes (resistentes a todos os antibióticos) já foram descritas. (HOGBERG, HEDDINI *et al.*, 2010).

Infecções por Enterobacteriaceae produtoras de carbapenemases de amplo-espectro (CRE), principalmente *E. coli* e *K. pneumoniae*, continuam a crescer em frequência e gravidade. O número de carbapenemases e o número de organismos que exibem resistência cruzada a outras classes de antibióticos está crescendo, fazendo com que a seleção do tratamento seja cada vez mais difícil (BOUCHER, TALBOT *et al.*, 2009).

Infecções por Acinetobacter spp e *P. aeruginosa*, bactérias típicas do ambiente hospitalar são cada vez mais preocupantes para os médicos pois as opções de tratamento são cada vez mais escassas (CENTRO PARA CONTROLE E PREVENÇÃO DE DOENÇAS DO ESTADOS UNIDOS [CDC], 2013).

O surgimento de *N. gonorrhoeae* resistentes às cefalosporinas, especialmente à ceftriaxona. Pode vir a limitar imensamente as opções de tratamento e o controle de gonorreia (CENTRO PARA CONTROLE E PREVENÇÃO DE DOENÇAS DO ESTADOS UNIDOS [CDC], 2013).

Mecanismos de resistência no ambiente hospitalar estão se espalhando em microrganismos Gram-negativos, e apesar das carbapenemas ainda serem eficazes contra bactérias Gram-negativas na maior parte dos países, a rápida emergência e disseminação de cepas resistentes pode ameaçar esta opção terapêutica. Em muitos países a tendência é que bactérias multidroga resistentes ou PAN resistentes se tornem endêmicas ou epidêmicas, especialmente em unidades de terapia intensiva - UTIs,(THEURETZBACHER, 2012).

Na comunidade o problema também é preocupante pois *E. coli* multidroga resistente é responsável por infecções urinárias cada vez mais difíceis de tratar, sendo que restam poucos tratamentos orais eficazes (THEURETZBACHER, 2012).

4.4.2 Bactérias Gram-positivas

As bactérias Gram-positivas como MRSA e VRE chamaram bastante atenção nas últimas duas décadas, (WALSH e WENCEWICZ, 2014).

Infecções por MRSA tem sido o foco da maioria dos antibióticos desenvolvidos na última década pois, a maior parte (>90%) das infecções por MRSA são infecções de pele e estruturas moles (SHLAES e SPELLBERG, 2012).

Portanto, a necessidade médica para novos agentes para este microrganismo, diminuiu substancialmente nos últimos anos. Em 2012 a lista de agentes antibacterianos eficazes contra infecções por MRSA era considerável incluindo muitas opções e múltiplas classes muitas das quais baratas, genéricas, administradas via oral, e muito seguras (SHLAES e SPELLBERG, 2012). Desde 1999, sete novos antibacterianos em quatro classes diferentes foram aprovados para tratamento dessas infecções da pele, incluindo as causadas por MRSA. Nenhuma cepa de MRSA resistente a todas essas opções de antibióticos foi descrita (SHLAES e SPELLBERG, 2012).

No entanto, uma área de necessidade médica para o tratamento de MRSA é *bacteremia* e endocardite, pois mesmo com tratamento "top" de linha esta bactéria pode causar uma taxa mortalidade de mais de 20%, particularmente para endocardite infecciosa. Outra área de necessidade não atendida é a de novos agentes antibacterianos capazes de esterilizar próteses ou materiais infectados por MRSA (SHLAES e SPELLBERG, 2012).

Os enterococos resistentes à vancomicina (VRE), principalmente *E. faecium* apresentam uma alta taxa de resistência aos principais grupos antibacterianos, no entanto, apesar da incidência crescente, existe uma escassez de dados que abordem a eficácia de novos agentes a como a linezolida, daptomicina e tigeciclina para tratamento destas infecções (THEURETZBACHER, 2012).

Infecções por *Clostridium difficile* (*C. difficile*) em geral ocorrem em pessoas que tomaram antibióticos, na maioria das vezes em pessoas que estão hospitalizadas ou foram recentemente hospitalizadas. A resistência aos antibióticos comumente

utilizados ainda não é um problema, no entanto, atualmente são poucas as opções para tratamento, o que gera a necessidade por novos fármacos (CENTRO PARA CONTROLE E PREVENÇÃO DE DOENÇAS DO ESTADOS UNIDOS [CDC], 2013). Cabe ressaltar que as infecções por *Clostridium difficile* se dão no intestino, portanto no desenvolvimento de compostos é importante que o agente não possa ser absorvido no sistema gastrointestinal.

S. pneumoniae é o principal *causador de* infeções respiratórias adquiridas na comunidade (otites, sinusites e pneumonias). As doenças pneumocócicas são grandes problemas de saúde pública em todo mundo, inclusive no Brasil. Estima-se que nos países em desenvolvimento, o pneumococo seja responsável por mais de um milhão de óbitos em crianças, a maioria por pneumonia (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA [ANVISA], 2004). Já foi reportada resistência às penicilinas e a macrolídeos além de outros fármacos menos utilizados.

5 METODOLOGIA PARA CONSTRUÇÃO DA VISÃO DE FUTURO DOS ANTIBIÓTICOS

Os capítulos 2 (Características técnicas dos antibióticos), 3 (P&D e inovação na Indústria Farmacêutica) e 4 (Fase pré-descoberta: resistência bacteriana e demanda por novos antibióticos) foram elaborados a partir de revisão bibliográfica utilizando artigos científicos e livros de renome na área.

O presente capítulo apresenta a metodologia utilizada para alcançar o objetivo da tese: visão de futuro dos novos antibióticos a partir mapeamento dos aspectos tecnológicos, nas diferentes etapas do processo de P&D.

Para tanto, a metodologia é dividida em duas partes: a primeira apresenta o levantamento e refino dos pedidos de patente de novos antibióticos (analisados no capítulo 7); a segunda parte diz respeito à identificação das empresas que atuam em P&D de novos antibióticos e os respectivos mapeamentos dos *pipelines* (analisados no capítulo 6 fase de descoberta e no capítulo 8 a fase de testes clínicos).

5.1 LEVANTAMENTO DOS PEDIDOS DE PATENTE DE NOVOS ANTIBIÓTICOS

O grande desafio na elaboração da metodologia foi a identificação dos pedidos de patentes primárias, ou seja, de novos compostos com atividade antibacteriana comprovada.

5.1.1 Escolha da base de pedidos de patente

As informações sobre documentos de patentes podem ser recuperadas diretamente em bases de patentes comerciais ou em bases de patentes gratuitas fornecidas pelos próprios escritórios de patentes. A escolha da base para o levantamento das patentes leva em consideração diversos fatores como, a cobertura da base, a facilidade de *download* dos documentos, a organização dos dados, as informações disponíveis, disponibilidade e custo de acesso.

A base de patentes escolhida para a busca dos documentos foi a *Derwent Innovations Index*, disponível aos alunos de universidades públicas, caso da Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ, via Portal Periódicos Capes, que engloba mais de 20 milhões de patentes nas áreas de química, engenharia elétrica e eletrônica. Esta base foi escolhida em função de permitir a busca dos documentos

pela Classificação Internacional de Patentes (CIP) e pelo Manual Codes. Este último é uma classificação desenvolvida pela Thomson Reuters, produtora da base Derwent, cujos códigos são aplicados de acordo com características significativas da invenção utilizando o resumo refeito da Derwent como fonte de informação. Esta base apresenta indexação especial de patentes por especialistas da área, permitindo uma melhor visualização e análise dos dados. Além disso, esta base apresenta resumo e títulos modificados por especialistas, o que facilita a leitura, uniformização dos nomes dos depositantes, entre outras modificações.

5.1.2 Busca de pedidos de patente de antibacterianos

O levantamento de pedidos de patente foi realizado no período de 2008 a novembro de 2013 (data em que foi feita a busca)[7] utilizando-se classificações referentes as propriedades antibacterianas de compostos farmacêuticos utilizados para uso humano.

Em um primeiro momento cogitou-se utilizar as palavras-chave “antibacterial” ou “antibiotic” para o levantamento dos pedidos de patentes na área, no entanto observou-se que esta busca recuperava muitos pedidos não pertinentes ao tema da tese como alguns exemplos citados no Quadro 9. Portanto, optou-se por utilizar a Classificação Internacional de Patentes e o Código Manual Derwent (Derwent's Manual Code) referentes à atividade terapêutica, antibacterianos.

[7] Cabe ressaltar que os anos utilizados na busca dos pedidos de patente é o ano em que aquele pedido foi **indexado** na base *Derwent Innovations Index*, esta data nada tem a ver com as datas de depósito, prioridade e publicação do pedido que serão utilizados para determinar a validade da proteção daquele pedido de patente e as datas para busca de anterioridades. Por exemplo, em uma busca utilizando o ano de 2005 pode recuperar pedidos depositados em 2000 que irão valer somente até 2010.

Quadro 9: Exemplos de pedidos de patentes com as palavras-chave "antibacterial" ou "antibiotic" não relacionados a novos antibióticos

Exemplo 1: Método de coletar células tronco da placenta com uma solução de perfusão contendo antibiótico	Número(s) do(s) Pedido(s)	US2013040281-A1; WO2013023212-A2
	Depositante(s)	DRACKER R A (DRAC-Individual)
	Título Derwent	Collecting stem cells from a placenta, comprises draining cord blood from placenta, perfusing drained placenta with perfusion solution (comprising e.g. placental preservative), and collecting stem cells and perfusion solution from placenta
	Resumo Derwent	Collecting stem cells from a placenta, comprises: draining cord blood from the placenta; perfusing the drained placenta with a perfusion solution, where the perfusion solution comprises a placental preservative, a stem cell releasing agent, ***an antibiotic*** and a vasodilator; and collecting the stem cells and perfusion solution from the placenta.
Exemplo 2: Uso de antibiótico em prato de agar para selecionar colônias de microorganismos	Número(s) do(s) Pedido(s)	WO2013019647-A1
	Depositante(s)	LS9 INC (LSNI-Non-standard)
	Título Derwent	New recombinant microorganism culture useful for producing composition of fatty acid derivatives having target aliphatic chain length and preferred percent saturation with high titer, comprises engineered recombinant microorganisms
	Resumo Derwent	New recombinant microorganism culture useful for producing composition of fatty acid derivatives having target aliphatic chain length and preferred percent saturation with high titer, comprises engineered recombinant microorganisms EXAMPLE - Thioestearse A (tes A) expression was optimized by modulating activity of 5' non-coding polynucleotide sequence adjacent to the 5' end of the open reading frame of the tesA gene via randomization of the regulatory sequences. The regulatory sequences operably-linked to the thioesterase coding sequence were modified by randomization of the non-coding polynucleotide sequences to create a plasmid library. The plasmid library was transformed into cloning strain and colonies selected using Luria-Bertani (LB) agar plates containing suitable quantity ***antibiotic.*** The library was transformed into strain DV2 to obtain recombinant microorganisms. Selected colonies were picked and inoculated into glass culture tubes containing 2 ml of LB medium. After overnight growth 50 mu l of each tube was transferred to new tube of fresh LB medium. The clones were cultured for 3 hours after which each culture was used to inoculate 20 ml of V-9 media in a 125 ml flask. Isopropylthio- beta -galactoside (IPTG) (1 mM) was added to the culture to induce protein expression. After 20 hours of fermentation recombinant microorganisms cultures were extracted with butyl acetate.
Exemplo 3: papel que irradia raios infravermelhos e tem propriedade antibacteriana	Número(s) do(s) Pedido(s)	KR2010122007-A ; KR1027875-B1
	Depositante(s)	JUNG K J(JUNG-Individual); KANG Y W(KANG-Individual)
	Título Derwent	Far infrared ray-radiating paper e.g. printing paper, involves mixing natural pulp with admixture containing yellow soil powder, fossil wood powder, kiyoseki powder and sandfish powder
	Resumo Derwent	NOVELTY - A far infrared ray-radiating paper is obtained by mixing (in wt.%) natural pulp with admixture containing yellow soil powder (10-20), fossil wood powder (15-30), kiyoseki powder (25-35), and sandfish powder (20-40). The ratio of natural pulp to admixture is 3:7. USE - Far infrared ray-radiating paper e.g. printing paper, writing paper, sanitary paper and packing paper. ADVANTAGE - The far infrared ray-radiating paper has excellent ***antibacterial*** property, deodorizing property and water resistance, and is durable.DETAILED DESCRIPTION - An INDEPENDENT CLAIM is included for manufacture of far infrared ray-radiating paper.

A CIP é organizada pela Organização Mundial da Propriedade Intelectual (OMPI), utilizada por mais de 70 países. A subclasse A61P cobre a atividade terapêutica dos compostos químicos ou preparações medicinais já classificadas nas subclasses A61K (preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas) ou C12N (micro-organismos ou enzimas; suas composições; propagação, conservação, ou manutenção de micro-organismos; engenharia genética ou de mutações; meios de cultura) ou nas classes C01(química inorgânica), C07(química orgânica) ou C08 (compostos macromoleculares orgânicos; sua preparação ou seu processamento químico; composições baseadas nos mesmos).

Nesta subclasse foram selecionados os subgrupos "**A61P-031/04 – Agentes antibacteriano**", **"A61P-031/06 - para tuberculose**" e "**A61P-031/08 – para lepra**" pertencentes ao grupo "A61P-031 - Antiinfectives, i.e. antibiotics, antiseptics, chemotherapeutics" (WIPO, 2010; EPO, 2010).

O Código Manual Derwent (*Derwent's Manual Code*) é um sistema de classificação desenvolvido pela própria Derwent para recuperação de patentes na área química e elétrica/eletrônica na base *Derwent*. Esta classificação é atribuída pelos indexadores da *Derwent* na base dos pedidos de patente nessas áreas.

As classes selecionadas para a busca foram todas aquelas dentro do código "**B14-A01 Antibacterial**", a saber**:** B14-A01 Antibacterial [general]"; B14-A01A Gram-negative genera, general and other; B14-A01A1 Bordetella; B14-A01A2 Borrelia; B14-A01A3 Escherichia; B14-A01A4; Mycoplasma; B14-A01A5 Neisseria; B14-A01A6 Pseudomonas;B14-A01A7 Rickettsia; B14-A01A8 Salmonella; B14-A01A9 Vibrio; B14-A01B Gram-positive genera, general and othe ; B14-A01B1 Mycobacteria; B14-A01B1A Antibacterial - *M. tuberculosis*; B14-A01B1B Antibacterial - *M. leprae*; B14-A01B2 Streptococcus; B14-A01B3 Streptomyces; B14-A01B4 Staphylococcus; B14-A01B5 Bacillus; B14-A01X *Combating resistant bacteria*.

A estratégia de busca apresentada na Tabela 1, retornou 32.068 documentos de patente. Cabe ressaltar que cada um destes (32.068) registros representa uma família de patentes ou seja "um conjunto de patentes (ou pedidos de patentes) depositadas em diversos países e ou escritórios que são relacionadas entre si por

uma ou mais prioridades[8] em comum" (OECD, 2009). Como cada registro se refere a uma invenção, na presente tese um registro da base Derwent será referido como um pedido de patente.

Tabela 1: Busca de pedidos de patentes de antibióticos na base Derwent Innovations Index – 2008 a novembro de 2013

Etapa	Número de Pedidos de Patente	Estratégia	Descrição
1	27.409	MAN=(B14-A01*)	Busca utilizando Manual Codes da Derwent
2	12.906	IP=(A61P-031/04 OR A61P-031/06 OR A61P-031/08)	Busca utilizando a Classificação Internacional de Patentes (CIP)
3	32.068	1 OR 2	Soma dos resultados (tirando as repetidas)

Observa-se na Figura 5 que o uso das duas classificações (Internacional e *Derwent* Manual Code) foram pertinentes em função de existirem documentos exclusivos em cada uma das classificações, sendo que somente 8247 dos 32068 estão em ambas classificações.

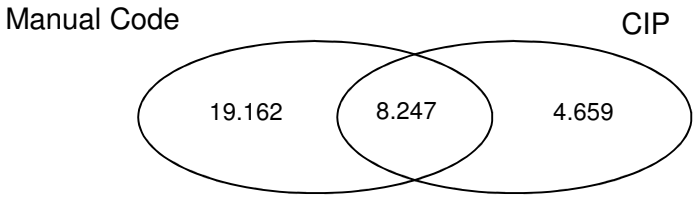


Figura 5: Número de pedidos de patente recuperados de acordo com o tipo de classificação (Derwent Manual Code ou CIP) utilizada

Devido ao número total de pedidos de patente recuperados, 32.068, utilizou-se o software de *text minning* Vantage Point ® para tratamento dos dados.

[8] Prioridade: É o primeiro pedido de patente para proteção da invenção que depois é seguido por pedidos subsequentes em outros países/escritórios.

5.1.3 Seleção dos pedidos de patentes de novos antibióticos

Observou-se que o conjunto selecionado contemplava todo tipo de patente de antibacterianos, inclusive de novas formulações e combinações de medicamentos, patentes de novos usos de compostos conhecidos, novos processos de antibióticos conhecidos, novas vacinas e compostos biológicos, entre outros.

Como o objetivo da presente tese é apresentar uma visão de futuro dos novos antibióticos (novas moléculas) nas diferentes etapas do processo de P&D, os pedidos de patente analisados são centrados na identificação das patentes primárias, ou seja, de novas moléculas com atividade antibacteriana. Portanto, o primeiro desafio no tratamento dos dados foi identificar no conjunto de antibacterianos aqueles os pedidos de patente de novos compostos (novas moléculas). Ou seja, é importante separar dos 32.068 depósitos qual o quantitativo referente a novos compostos.

Para cada composto específico divulgado na patente, é designado um número identificador exclusivo denominado *Derwent Chemistry Resource Number (DCR*). Se o pedido de patente é de uma fórmula Markush também é designado um número para a fórmula, o "Markush number" .

Para cada um destes números DCR é designado o papel da substância na patente podendo ser K - *Known Compound* (composto conhecido); M - *Component of a Mixture* (componente de mistura); N - *New Compound* (composto novo) U - *Use of a Single Compound* (Uso de um composto único); P - *Known Compound Produced* (Processo de composto conhecido); Q - *Product Defined in Terms of Starting Materials* (Produto definido in termos de matérias primas); S - *Starting Material* (matéria prima); V - Reagent (reagente); A - Substance Analysed/Detected (substância analisada/detectada); C - *Catalyst* (catalisador); D - *Detecting Agent* (agente para detectar); E - *Excipient;* R - *Removing/Purifying Agent*; X - *Substance Removed*; T - *Therapeutically Active*.

Tabela 2: Número de pedidos de patente de acordo com o papel das substâncias descritas no pedido de patente

Papel	Número de pedidos de patente
K – Composto conhecido	23165
M – Componente de mistura	19155
U – Uso de um único composto	6655
P – Composto produzido	4895
Q – Produto definido em termos da matéria prima	1562
S – Matéria Prima	1395
V - Reagente	1143
A – Substância analizada/detectada	614
C - Catalisador	429
D – Agente detectante	203
E - Excipiente	58
R - Removedor/Agente purificante	25
X – Substância removida	17
T – Terapeuticamente ativa	1
N - Novo Composto	**8188**

Foram selecionados os 8.188 pedidos de patente de novas moléculas ou novas fórmulas Markush em seus pedidos. Cabe ressaltar que 2920 pedidos não apresentavam DCR number ou Markush number, os títulos destes pedidos foram lidos para selecionar aqueles de novos compostos, resultando em 166 pedidos adicionais, totalizando 8354 pedidos de patente para a próxima etapa da análise.

5.1.4 Retirada de pedidos de patentes de produtos biológicos, fitoterápicos e probióticos

Após a seleção dos pedidos de patente que descrevem 8.354 novos compostos, observaram-se, a partir de uma leitura inicial de alguns títulos dos pedidos de patente, que o grupo recuperado englobava também outros pedidos de compostos biológicos não inseridos no escopo da tese como vacinas antibacterianas, anticorpos monoclonais, terapia gênica, bacteriófagos, probióticos, fitoterápicos, entre outros.

Como foco da tese são moléculas novas (e definidas) com atividade antibacteriana, novo refino fez-se necessário. Neste sentido foram retirados do conjunto os produtos que não se enquadram na definição de antibióticos utilizada na presente tese, isto é: **"Qualquer classe de moléculas orgânicas que inibem ou**

matam micróbios por interações específicas com alvos bacterianos, sem qualquer consideração da fonte do composto ou classe em particular".

Foram retirados do conjunto medicamentos de origem biológica que não atuam diretamente sobre o microrganismo, mas ativam uma resposta do sistema imunológico para combate e/ou prevenção de infecções bacterianas. A estratégia específica para cada um dos biológicos retirados da amostra está descrita no anexo I.

- **Anticorpos e Anticorpos monoclonais:** Foram retirados 1311 pedidos de patente relacionados a anticorpos. Anticorpos monoclonais: são imunoglobulinas derivadas de um mesmo clone de linfócito B, cuja clonagem e propagação efetuam-se em linhas de células contínuas (ANVISA,2013).
- **Vacinas:** 1138 pedidos de patente são referentes a vacinas, ou seja, medicamentos imunobiológicos que contêm uma ou mais substâncias antigênicas que, quando inoculadas, são capazes de induzir imunidade específica ativa a fim de proteger contra, reduzir a severidade ou combater a(s) doença (s) causada(s) pelo agente que originou o(s) antígeno(s) (ANVISA,2013).
- **Terapia Gênica:** 529 pedidos de patente retirados da amostra dizem respeito a terapia gênica, procedimento médico que envolve a modificação genética de células como forma de tratar doenças (NARDI, TEIXEIRA *et al.*, 2002).
- **Probióticos:** 122 pedidos de patente são de probióticos, preparações ou contêm microrganismos definidos e viáveis em quantidade suficiente para alterar a microbiota, por implantação ou colonização, de um compartimento do hospedeiro e, assim, exercer efeito benéfico sobre a saúde desse hospedeiro (ANVISA,2013)
- **Patentes de medicamentos contendo microrganismos em si:** Foram retirados os 232 pedidos na subclasse A61K-35 que também não estivessem classificados na A61K31 ou na A61K38. Os 126 pedidos de patente na classe A61K-35 restantes foram lidos para selecionar aqueles que não se tratavam de novos produtos químicos. Outros 103 foram retirados totalizando 335 pedidos retirados.
- **Patentes de bacteriófagos:** Os pedidos de patente nas classificações C12N-007/00 (Vírus, p. ex.,bacteriófagos; Suas composições; Sua preparação ou purificação) e C12N-007/01 (Vírus, p. ex., bacteriófogos, modificados pela introdução de material genético exógeno) foram retirados, assim como os

pedidos com a palavra *bacteriophage* no título totalizando 140 pedidos excluídos.

•**Fitoterápicos:** São considerados medicamentos fitoterápicos os obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais. Não se considera medicamento fitoterápico aquele que inclui na sua composição substâncias ativas isoladas, sintéticas ou naturais, nem as associações dessas com extratos vegetais (ANVISA, 2013).

Foram considerados fitoterápicos aqueles classificados no subgrupo A61K-036 (Preparações medicinais contendo materiais de constituição indeterminadas derivados de algas, líquens, fungos ou plantas, ou derivados dos mesmos), que não estivessem classificados nas classes A61K-031 (Preparações medicinais contendo ingredientes ativos orgânicos) ou na classe C07 (Química orgânica). Foram retirados então outros 33 pedidos de patente.

A Tabela 3 apresenta um resumo dos pedidos de patente retirados da amostra por não se enquadrarem na definição de antibióticos.

Tabela 3: Número de pedidos de patente retirados da amostra por não se enquadrarem na definição de antibióticos (biológicos, fitoterápicos e probióticos)

Tipo de Medicamento	Número de Pedidos Retirados
Anticorpo	1311
Vacina	1138
Terapia Gênica	529
Microorganismos em Si	335
Bacteriófagos	140
Probióticos	122
Fitoterápicos	33
Total (distintos)	2355

Após retirar os pedidos de patente não enquadrados na definição de antibióticos o conjunto de compostos químicos soma 5999 pedidos de patente.

5.1.5 Novo refino: Retirada de patentes secundárias

Observou-se neste conjunto anterior que, mesmo sendo de novos compostos, alguns pedidos de patentes selecionados na etapa anterior eram patentes secundárias. Tendo em vista que neste conjunto só foram selecionados os pedidos de patente cujo número Markush ou DCR eram classificados como de novo composto, observou-se que as patentes secundárias eram principalmente de patentes de

formulação, ou seja, pedidos de patente de síntese do composto inerte da formulação; novas versões de compostos conhecidos (Polimorfos, Isômeros, Pró-drogas, Ester, Sal), e métodos de síntese e processo (quando o composto novo sintetizado é um intermediário de um composto conhecido). Estes pedidos foram retirados da amostra.

- **Patentes de novos compostos para formulação:** Quando o novo composto químico no pedido de patente em questão é um excipiente, ou seja, um novo composto utilizado na formulação de novos medicamentos antibacterianos, sem atividade terapêutica direta, estes pedidos foram retirados da amostra. Neste sentido, foram retirados os pedidos na sub-classe: A61K-047 - Preparações medicinais caracterizadas pelos ingredientes não ativos utilizados, p. ex., excipientes, aditivos inertes, totalizando 173 pedidos.
- **Hidratos, cristais e formas polimórficas:** Patentes de hidratos ou formas polimórficas foram identificadas utilizando-se as classificações Manual Code: B12-M11H - polymorphic form; B12-M11H2 - crystalline form; C12-M11H - polymorphic form; B12-M11H1 - special amorphous totalizando 78 pedidos. Estes pedidos retirados foram lidos para validação.

Após a retirada dos pedidos de patentes secundária restaram 5751[9] pedidos de patente de antibacterianos.

5.1.6 Seleção dos documentos de patente mais recentes, publicados entre 2008 e 2013

O ano de busca na base *Derwent Innovations Index* é o ano que o primeiro pedido da família de patentes é indexado na base portanto, esta busca pode recuperar pedidos de patente de anos muito anteriores ao aquele utilizado para delimitar a busca. Para garantir que os pedidos de patente analisados na presente tese fossem aqueles mais recentes do estado da técnica (para refletir tendências) foram selecionados aqueles cujo primeiro pedido publicado da família foi a partir de 2008. Restando, assim, **5112** para a próxima etapa de refino.

[9] Cabe ressaltar que 3 pedidos estavam nas classes de formulação e formas polimórficas.

5.1.7 Seleção dos pedidos de patente de compostos químicos com atividade antibacteriana

O segundo desafio na seleção de documentos foi identificar aqueles que realmente eram pedidos de patente de antibacterianos, pois, enquanto as novas entidades químicas, os alvos moleculares e mecanismos de ação são geralmente muito bem descritos, os pedidos de patente geralmente não são precisos em relação aos usos terapêuticos potenciais de um fármaco, apesar de estarem classificadas nesta classe terapêutica.

Isto é exemplificado por diversos pedidos de patente de novos compostos cujo uso pode ser para combate a mais de 15 doenças. Como, por exemplo, o pedido US2008153857-A1 cujo resumo da Derwent está disposto no Quadro 10 a seguir.

Quadro 10: Exemplo de pedido de patente com muitas classes terapêuticas

Título	New (7-Pyridyl-4-phenylamino-quinazolin-2-yl)-methanol analogues, useful for treating condition responsive to capsaicin receptor modulation including pain, itch, cough or hiccup, burns, autoimmune disorder, arthritis, psoriasis
Resumo (novidade)	(7-Pyridyl-4-phenylamino-quinazolin-2-yl)-methanol analogues (I) or their salts selected from 133 compounds as given in the specification
Resumo (uso)	For reducing calcium conductance of a cellular capsaicin receptor in vivo in an animal; for inhibiting binding of vanilloid ligand to a capsaicin receptor in vitro and in a patient; for treating a condition responsive to capsaicin receptor modulation in a patient; for treating pain in a patient (including neuropathic pain associated with a condition selected from post mastectomy pain syndrome, stump pain, phantom limb pain, oral neuropathic pain, toothache, postherpetic neuralgia, diabetic neuropathy, reflex sympathetic dystrophy, trigeminal neuralgia, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, fibromyalgia, Guillain-Barre syndrome, meralgia paresthetica, burning-mouth syndrome bilateral peripheral neuropathy, causalgia, neuritis, neuronitis, neuralgia, surgery-related pain, musculoskeletal pain, AIDS-related neuropathy, MS-related neuropathy, spinal cord injury-related pain, back pain, headache, migraine, angina, labor, hemorrhoids, dyspepsia, Charcot's pains, intestinal gas pains, menstruation, cancer, venom exposure, irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease and/or trauma), itch and cough or hiccup; for treating for promoting weight loss in an obese patient (all claimed); and for treating conditions (including burns, autoimmune disorder, arthritis including rheumatoid arthritis, psoriasis, Crohn's disease, lupus erythematosus, irritable bowel syndrome, tissue graft rejection, hyperacute rejection of transplanted organs, trauma including injury to the head or spinal cord, cardio- and cerebo-vascular disease, infectious diseases, urinary incontinence and overactive bladder).
Resumo (vantagem)	The compounds are potent vanilloid ligand binding inhibitors, capsaicin receptor modulators, vanilloid receptor (VR)1 modulators and VR1 antagonists; effectively reducing calcium conductance of a cellular capsaicin receptor and detectably inhibit vanilloid ligand binding to the capsaicin receptor; and effectively treat a condition responsive to capsaicin receptor modulation, without adverse side effects.
Resumo (atividade)	Analgesic; Antipruritic; Antitussive; Anorectic; Vulnerary; Immunosuppressive; Antiarthritic; Antirheumatic; Antipsoriatic; Antiinflammatory; Dermatological; Gastrointestinal-Gen.; Tranquilizer; Cardiovascular-Gen.; Antimicrobial; Uropathic. 7-Pyridyl-4-phenylamino-quinazolin-2-yl)-methanol analogues (I) were tested for analgesic activity in chronic inflammatory pain induced rat model. The compound (I) was administered at a dosage of 0.01-50 mg/kg/day, orally. The efficacy of the compounds were measured in terms of Percent Maximum Potential Efficacy (MPE). The compounds (I) that relieve pain in this model resulted in a MPE of at least 30%. No results for specific compounds given.
Resumo (mecanismo de ação)	Vanilloid ligand binding inhibitor; Capsaicin receptor modulator; Vanilloid receptor (VR)1 modulator; VR1 antagonist. (2-Isopropoxymethyl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-quinazolin-4-yl)-(4-trifluoromethyl-phenyl)-amine (I') was tested for VR1 antagonistic activity using capsaicin receptor binding assay as described in Szallasi and Blumberg (1992) J. Pharmacol. Exp. Ter. 262: 883-888. The compounds (I') showed an IC50 value of less than 10 nanomolar.

Portanto, mesmo estando classificados como antibacterianos, observou- se que, para muitos pedidos de patente, ainda não estava claro que o uso seria mesmo para combate a infecções bacterianas.

Para selecionar o grupo de novos compostos com grande probabilidade de serem antibacterianos utilizaram-se os seguintes critérios:

1) Seleção de pedidos de patente de novos compostos em classes de antibióticos existentes no mercado (item 6.1.7.1).
2) Pedidos de patentes antibacterianos específicos: aqueles pedidos de patente classificados especificamente como antibacterianos e não em outras classes de categorias terapêuticas (item 6.1.7.2).
3) Pedidos de patente que mencionam testes de atividade ou que exemplos mostravam a atividade antibacteriana dos novos compostos apresentando concentrações inibitórias mínimas contra bactérias patogênicas (*Minimum Inhibitory Concentration* - MIC) (item 6.1.7.3).
4) Seleção de pedidos de patente que mencionavam bactérias patogênicas no título ou no resumo (item 6.1.7.4).

Ao selecionar estes grupos de compostos o número de documentos foi reduzido para 2029 pedidos de patentes. A metodologia utilizada em cada uma dessas etapas está descrita a seguir:

5.1.7.1 Seleção de pedidos de patente de novos compostos de classes conhecidas

A lista de todos os compostos antibióticos, que ainda estão ou que já foram utilizados na prática médica, foi obtida na base do ATC/WHO[10]. Estes compostos foram classificados de acordo com sua estrutura química, e podem ser contemplados no ANEXO II, junto a sua classificação ATC e a respectiva classificação química.

[10] Sistema de classificação Anatômica Terapêutica e Química (Anatomical Therapeutic Chemical - ATC) da Organização Mundial de Saúde é uma classificação onde as substâncias ativas são divididas em diferentes grupos de acordo com o órgão ou sistema sobre os quais atuam e suas propriedades terapêuticas, farmacológicas e químicas ([OMS], 2014)

A partir das classes químicas identificadas, foi elaborada uma tabela (ANEXO III) com as classes químicas de antibióticos, os respectivos compostos no ATC, os compostos da classe no MESH a a classificação internacional de patentes (se houvesse classificação específica).

Os pedidos de patente de cada classe de antibióticos existentes foram identificados utilizando-se o nome dos compostos, a classe química e os termos relacionados como palavras chave no campo Novidade do resumo reescrito da Derwent. Quando a classe química apresentava uma Classificação Internacional de Patentes correspondente específica (i.e não engloba outras classes químicas), a CIP também foi utilizada para selecionar os pedidos de patente nas classes químicas dos antibióticos do mercado.

A Tabela 4 a seguir mostra o número de pedidos de patente de novos compostos nas mesmas classes químicas de antibióticos existentes no mercado.

Tabela 4: Numero de pedidos de patentes em classes de antibióticos conhecidos no mercado – pedidos publicados entre 2008 e 2013

Classe de Antibióticos	Número de Pedidos
Beta-lactâmicos (cefalosporinas ou cefamicinas)	97
Macrolídeos	95
Tuberculostáticos - Ácidos Isonicotínicos	88
Aminoglicosídeos ou Aminociclitóis	80
Beta-lactâmicos (carbapenemas)	79
Beta-lactâmicos (monobactâmicos)	74
Sulfonamidas (Sulfanilamidas)	74
Oxazolidinonas	52
Quinolonas	49
Beta-lactâmicos (penicilinas ou penemas)	36
Tetraciclinas	30
Glicopeptídeos	28
Polipeptídeos cíclicos (polimixinas)	13
Rifamicinas	10
Nitroimidazólicos	9
Pleuromutilinas	9
Polipeptídeos cíclicos (lipopeptídeos)	9
Beta-lactâmicos	6
Beta-lactâmicos (carbacefemas)	5
Lincosamidas	5
Trimetopim e derivados	5
Beta-lactâmicos (oxacefema)	4

Tabela 4: Continuação

Classe de Antibióticos	Número de Pedidos
Outros antibióticos	3
Polipeptídeos (tirotricinas)	2
Polipeptídeos cíclicos (bacitracinas)	2
Anfenicóis	1
Antituberculostáticos - Outros	1
Antituberculostáticos - Ácido aminossalicílico e derivados	1
Beta-lactâmicos (derivados do ácido clavulânico)*	1

Fonte: Elaboração própria

Verificou-se que os pedidos de patente nas classes das Sulfonamidas (Sulfanilamidas), dos compostos nitroimidazólicos, Beta-lactâmicos (monobactâmicos), Tuberculostáticos - Ácidos Isonicotínicos, eram muito amplos e eram de compostos que serviam para outras doenças além de infecções bacterianas, portanto não foram utilizados para selecionar os pedidos de antibacterianos específicos.

Então, do total, 595 pedidos de patente eram de novos antibióticos de antibióticos em classes químicas conhecidas e foram selecionados para a próxima etapa seleção de pedidos.

5.1.7.2 Seleção de pedidos de patente classificados somente como antibacterianos e não em outras classes terapêuticas

Os pedidos de patente denominados “antibacterianos específicos” são aqueles pedidos classificados como antibacterianos na CIP ou na Manual Code que não são também classificados em outras classes terapêuticas, totalizando 1174 pedidos.

5.1.7.3 Seleção de pedidos de patente que mencionavam testes de atividade do novo composto descrito no pedido de patente

Outros pedidos incluídos na amostra são aqueles que exemplificam a atividade antibacteriana do novo composto reivindicado, ou seja, aqueles com concentração inibitória mínima (MIC) contra bactérias patogênicas nos campos atividade, mecanismo de ação ou uso, totalizando 306 pedidos.

5.1.7.4 Seleção de pedidos de patente que mencionavam bactérias patogênicas no título ou no resumo

Foram selecionados os pedidos de patente que mencionavam bactérias patogênicas no título e no resumo da base Derwent (nos campos: atividade, mecanismo de ação e uso), totalizando 1260 pedidos de patente. A lista de bactérias patogênicas (Anexo IV) foi montada a partir das bactérias citadas em diversos artigos científicos.

5.1.7.5 Resumo da seleção dos antibacterianos

Resumindo, a metodologia de seleção dos antibacterianos selecionou 2029 pedidos de patente primários de antibacterianos, de acordo com a Tabela 5 a seguir.

Tabela 5: Número de pedidos de patente de antibacterianos selecionados por tipo de estratégia.

Estratégia de seleção	Número de pedidos de patente
Bactérias no título e no resumo	1260
Classificações CIP e Manual Code específicas	1174
Compostos em classes químicas de antibiótico no mercado	595
Concentração inibitória mínima (MIC) no resumo	306
2029	**Total**

Fonte: Elaboração Própria

5.1.8 Leitura e validação de pedidos de patente ainda amplos

Após a seleção automática dos pedidos de patente nas etapas anteriores (2029 pedidos de patente) observou-se que alguns pedidos de patentes na amostra final eram de novos compostos que não se enquadravam na definição de antibióticos da presente tese pois eram direcionados para outros alvos que não bacterianos. O resumo e título da Derwent foram lidos para validação dos pedidos e retirada dos não pertinentes. Quando necessário o documento completo também foi lido.

Estes pedidos de patente eram pedidos cuja nova substância era direcionada para inibir ou ativar genes ou proteínas **humanas** e não das bactérias em si. Exemplos destes pedidos de patente são aqueles de novos compostos inibidores de genes ou proteínas responsáveis por respostas inflamatórias desencadeadas por infecções bacterianas, como por exemplo a septicemia por Gram-negativos que é uma resposta

imune a infecções generalizadas que pode levar ao choque séptico e acarretar em morte do indivíduo.

Além destes pedidos, na leitura foram identificados outros pedidos não enquadrados nos objetivos da presente tese como aqueles exclusivamente veterinários ou para plantas, aqueles direcionados para outras infecções que não bacterianas (vírus, fungos e outros parasitas), pedidos de compostos conhecidos enriquecidos por deutério, pedidos de patente onde o novo composto é o intermediário para compostos conhecidos, novos hydratos ou formas cristalinas de antibióticos conhecidos entre outros.

Outros pedidos retirados da amostra foram os pedidos de inibidores de fatores de virulência, ou de propriedades que permitem ao microrganismo a se estabelecer em um hospedeiro em particular e aumentar seu potencial de causar a doença. Fatores de virulência incluem toxinas bacterianas, proteínas na superfície da célula, proteínas que protegem a bactéria e enzimas hidrolíticas que podem contribuir para a patogenicidade da bactéria.

Estes fatores de virulência são regulados por "*quorum sense*" a regulação de expressão genética em respostas a flutuação de densidade populacional. E, portanto, os compostos inibidores de *quorum sense* também foram retirados da amostra.

Apesar da inibição destes fatores permitir o sistema imune matar as bactérias, sua inibição não causa a morte direta ou inibe o crescimento da bactéria, como especificado na definição de antibióticos da presente tese. No entanto, antibióticos que anulam a resistência de bactérias ou potencializam o efeito de outros compostos foram inseridos no conjunto final desta tese.

A partir da leitura dos títulos e resumos foram retirados 696 pedidos de patente totalizando **1333** pedidos de patente antibióticos analisados no capítulo 7.

5.1.9 Resumo da metodologia utilizada para levantamento de pedidos de patentes primárias de antibióticos

O levantamento dos pedidos de patentes de novos compostos químicos antibacterianos foi realizado em 5 etapas de acordo com a Figura 6 a seguir.

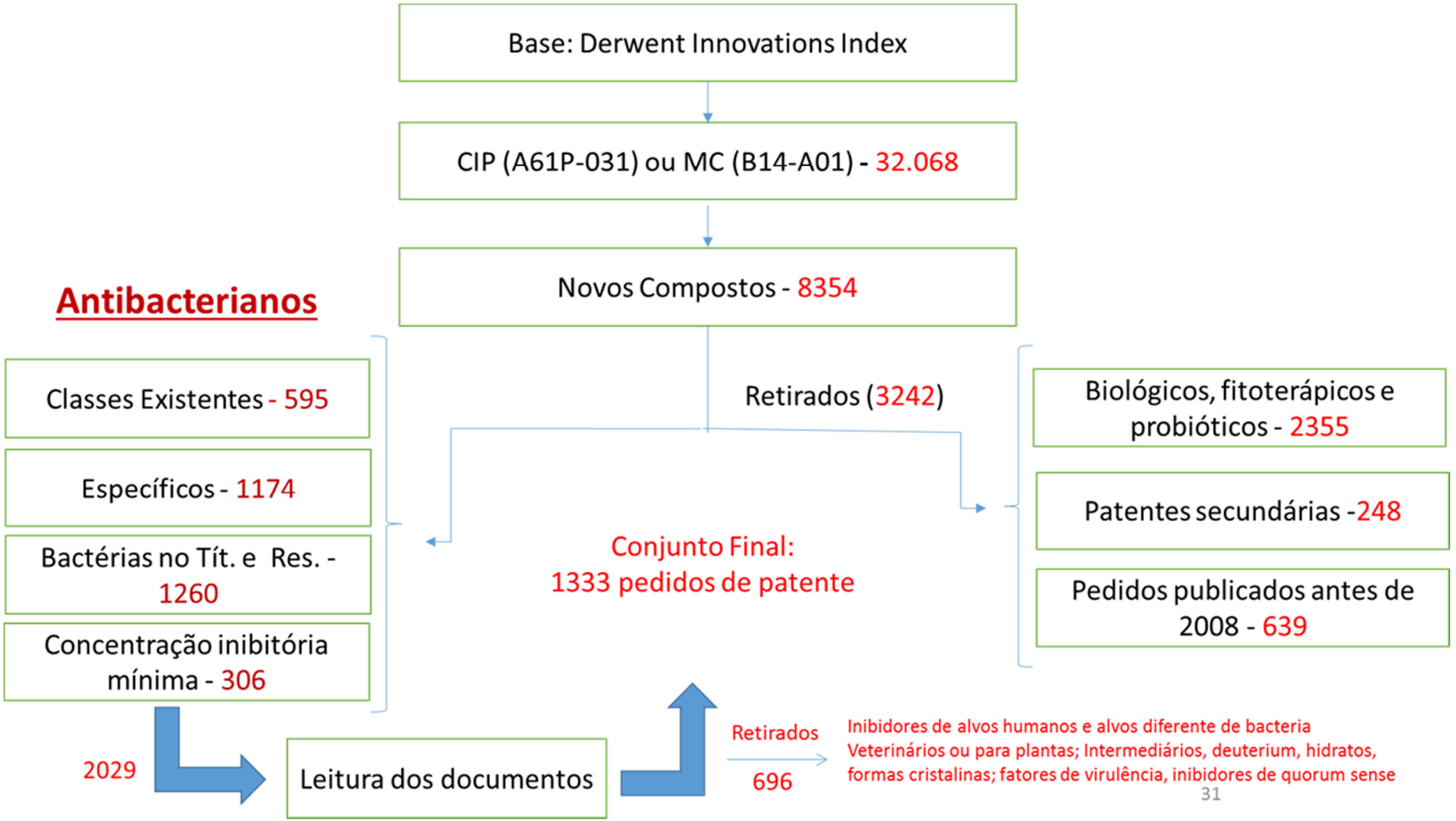


Figura 6: Etapas do levantamento de pedidos de patente primárias de antibióticos – 2008-2013

5.2 IDENTIFICAÇÃO DAS EMPRESAS QUE ATUAM EM P&D DE NOVOS ANTIBIÓTICOS E MAPEAMENTO DE SEU PIPELINE

O estudo consiste em quatro etapas, a saber:

a) Identificação das empresas que realizam P&D em novos antibióticos no mundo;

b) Classificação quanto ao porte, área de atuação

c) Mapeamento do *pipeline* das empresas identificadas;

d) Classificação dos antibióticos quanto a classe química, modo de ação, e espectro de atividade.

A metodologia de cada uma destas etapas é descrita a seguir:

5.3 IDENTIFICAÇÃO DAS EMPRESAS QUE REALIZAM P&D EM NOVOS ANTIBIÓTICOS NO MUNDO

O presente estudo identifica as empresas que realizam P&D em novos antibióticos a partir de *press releases* e apresentações destas empresas na mídia de negócios e saúde. Estas informações de mercado farmacêutico estão disponíveis, a nível mundial, e de uma forma consolidada na base **Chemical Business News Base (CBNB)** escolhida para realizar o presente trabalho (DIALOG LLC, 2012).

Nesta base foi realizada uma pesquisa de referências com as palavras “antibacterial” ou “antibiotic”, na categoria P&D e publicadas no período entre 2006 e 2012 totalizando 1927 artigos de mercado. Analisando-se estes artigos foram identificadas 167 empresas atuando em P&D de novos antibióticos.

5.3.1 Identificação das empresas ativas

Nesta etapa utilizou-se, para cada uma das 167 empresas, a base EvaluatePharma®[11] para verificar se há empresas que faliram, fecharam ou que foram compradas por outras empresas no período estudado. Do conjunto inicial, 33 são empresas que se encontram inativas (fechadas, falidas ou compradas), resultando em 134 empresas ativas.

[11] Base comercial, com algumas informações disponíveis gratuitamente no site www.evaluatepharma.com.

Nesta etapa também foram coletados, na base considerada, para cada empresa, o país da mesma, o setor de atuação (ex. Biotecnologia, Especialidades, Genéricos) e nível de atuação (Global Major, Regional Major).

5.4 MAPEAMENTO DO PIPELINE (NOVOS ANTIBIÓTICOS) DAS EMPRESAS.

Esta etapa consiste em identificar os antibióticos desenvolvidos pelas 134 empresas e o mapeamento do estágio de desenvolvimento em que se encontram (fase de desenvolvimento, testes clínicos etc.). Para cada empresa estes dados foram coletados nos *websites* das próprias empresas e de notícias da internet, nos artigos recuperados na base CBN e nas bases de testes clínicos **clinicaltrial.gov** do governo americano e do **International Clinical Trials Registry Platform -** ICTRP da Organização Mundial de Saúde - OMS.

A partir das informações disponíveis nos "websites" foi possível verificar que 30 empresas são de serviços para outras empresas farmacêuticas, de biotecnologia e/ou de saúde de maneira em geral, conhecidas como “contract research organizations” – CRO, portanto retiradas deste estudo.

As 104 empresas restantes são aquelas que atuam em P&D de novos antibióticos. Para estas empresas foi montada uma planilha com o nome, país, classificações (setorial e de nível de atuação), antibiótico (s) e respectiva(s) fase desenvolvimento.

5.4.1 Classificação dos antibióticos quanto a classe química, modo de ação, espectro de atividade

Os antibióticos identificados na etapa anterior foram classificados quanto: a **estrutura química, o mecanismo de ação e o espectro de atividade.** Para tanto utilizou-se artigos científicos e/ou informações disponíveis no site das empresas. Nas fases mais avançadas de desenvolvimento (fases II e III do desenvolvimento clínico) os antibióticos também foram agrupados de acordo com as **doenças** para os quais estão sendo testados para aprovação de uso clínico.

Com esta metodologia foi possível, além de identificar os compostos em fase de testes clínicos levantar as empresas que atuam na descoberta de novos antibióticos. As empresas e suas estratégias de descoberta, são analisadas no capítulo 6 e os antibióticos em fase de desenvolvimento clínico são analisados no capítulo 8.

6 FASE DA DESCOBERTA: ESTRATÉGIAS DE DESCOBERTA DE NOVOS ANTIBIÓTICOS E EMPRESAS QUE ATUAM NA ÁREA

O presente capítulo apresenta um histórico das estratégias de descoberta de novos antibióticos desde o início da Era da Antibioticoterapia. Depois são apresentados os tipos de descoberta utilizadas atualmente e os gargalos de cada que devem ser superados para que essas estratégias tenham sucesso.

Na segunda parte do capítulo são apresentadas as empresas que atuam em descoberta de novos antibióticos (identificadas pela metodologia descrita no capítulo 5) e suas respectivas estratégias.

6.1 HISTÓRICO DE DESCOBERTA DOS ANTIBIÓTICOS

A história de descoberta de novos antibióticos pode ser dividida em duas linhas paralelas de pesquisa iniciadas no século passado. A principal, o desenvolvimento de antibióticos de origem natural, seguida da descoberta e desenvolvimento de antibióticos de origem sintética.

A descoberta de antibióticos de origem natural é a estratégia de mais sucesso na história dos antibióticos, e foi responsável pela descoberta quase todas as novas classes de antibióticos, com exceção apenas das sulfas, quinolonas e oxazolidinonas (SINGH, 2012).

A história dos antibióticos quimioterápicos (ou seja, sintéticos) iniciou-se a partir da triagem de corantes e outros compostos químicos por atividade antibacteriana seletiva, o que deu origem ao salvarsan e às sulfas (SILVER, 2011). Mais especificamente, em 1935, Gerhard Domagk sintetizou o primeiro fármaco antibacteriano sintético, o Prontosil, cujo princípio ativo a sulfanilamida tornou-se o precursor de inúmeros derivados sulfamídicos (sulfas) dotados de atividade antibacterianas. Muitas sulfas desta época são ainda utilizadas, destacando-se a sulfadiazina, o sulfatiazol e a sulfamerazina (TAVARES, 2001b; FERNANDES, 2006).

A era da antibioticoterapia é resultante de um trabalho desenvolvido por diversos cientistas pioneiros. Em 1929, Alexander Fleming, do Hospital St. Mary em Londres, publicou um estudo reportando a produção de uma substância pelo fungo *Penicillium notatum* capaz de inibir o crescimento de *S. aureos*, logo foi verificada a

produção da mesma pelo *Penicillium chrysogenum*. A substância foi então denominada penicilina (FONSECA, 1999).

A descoberta de Fleming não teve aplicação prática imediata, pois ele não conseguia isolar a penicilina ou produzi-la em larga escala. Então em 1939 Florey e Chain, pesquisadores da Universidade de Oxford retomaram as pesquisas de Fleming sobre a penicilina e conseguiram isolar a Benzilpenicilina ou Penicilina G de culturas do *Penicillium*. Posteriormente Florey, junto com a sua equipe, conseguiram obter a Penicilina G em escala industrial. Desta maneira o uso terapêutico desta tornou-se uma realidade na prática clínica a partir de 1943 (KOROLKOVAS e BURCKHALTER, 1988; *TAVARES*, 2001a).

A demonstração do efeito terapêutico da penicilina levou os cientistas à busca de novas substâncias anti-infecciosas originadas de microrganismos. Os cientistas concentraram-se no estudo de microrganismos do solo, amostras de terra, lama, areia e água, obtidas em diversos lugares, que passaram a ser investigadas em relação às substâncias que produziam (TAVARES, 2001).

Esta busca por novos antibióticos era realizada por triagem de compostos naturais (*"screening"*), que consiste na seleção dos diversos agentes antimicrobianos, utilizando-se ensaios de inibição de bactérias ativas (COATES et al 2002).

Neste tipo de abordagem os compostos eram descobertos simplesmente pela medida de zonas de inibição[12] em placas de agar, após aplicação do caldo (ou extratos) obtidos de fermentação microbiana. Os compostos ativos eram selecionados pela habilidade de inibição do crescimento de microrganismos bacterianos de interesse, sem levar em considerar seus mecanismos de ação. Este tipo de pesquisa foi denominada triagem empírica (SILVER, 2011).

A triagem por novos compostos, nos anos 40 e 50, foi responsável pelo isolamento e desenvolvimento de um grande número de antibióticos precursores da maioria das principais classes de antibióticos em uso ainda hoje, como por exemplo, as tetraciclinas, os macrolídeos, os aminoglicosídeos, as cefalosporinas, o

[12] O processo envolve o crescimento de bactérias. Após a incubação por um perído a zona livre de bactérias era medida, se o extrato ou caldo apresentasse uma zona livre considerável então era sujeito a testes de cromatografia para isolamento dos produtos naturais, seguido pela elucidação da estrutura química do composto (SINGH, 2012).

cloranfenicol, os glicopeptídeos, e as rifamicinas (COATES, HU *et al.*, 2002; FERNANDES, 2006; WALSH e TIMOTHY, 2014).

Este tipo de descoberta funcionou por muitos anos, quando os principais antibióticos eram descobertos e redescobertos[13] rapidamente. Até um momento em que grande parte dos antibióticos redescobertos já haviam sido identificados anteriormente (SILVER, 2011).

Para descartar esses compostos previamente descritos, foram desenvolvidos métodos de “derreplicação”. Nos anos 60, os métodos de triagem foram modificados de forma a limitar as moléculas bioativas, "*hits*", a subconjuntos de compostos possíveis. Exemplos eram as triagens voltadas somente para via de síntese do peptidoglicano. Cada vez que uma molécula bioativa "hit" era detectada nessa triagem era comparada (química ou biologicamente) a outros compostos inibidores da parede celular previamente descobertos (SILVER, 2011).

A partir dos anos 60 até os anos 70, o surgimento de bactérias resistentes levou a uma urgência por novos compostos antibióticos. No fim dos anos 60 a maior parte dos programas de triagem estava apenas descobrindo antibióticos já conhecidos. A falha em descobrir novos antibióticos combinava-se ao fato de que os principais compostos (utilizados em outras classes terapêuticas) continuavam a ser isolados a partir de recursos naturais. A “Era de Ouro” da descoberta de antibióticos naturais de importância clínica, na realidade, durou entre 1940 a 1960 (FERNANDES, 2006; WALSH e TIMOTHY, 2014).

Os químicos passaram, então, a desenvolver mudanças estruturais em fármacos já identificados, ou seja, passaram a fabricar derivados semi-sintéticos de antibióticos existentes. Foram desenvolvidas famílias inteiras de medicamentos, baseadas em, por exemplo, penicilina (penicilinas e cefalosporinas), eritromicina (macrolídeos), imipinem (carbapenemas) e ácido nalidíxico (quinolonas). Este processo foi chamado de “roleta molecular” (COATES, HU *et al.*, 2002; FERNANDES, 2006).

Em consequência desta nova abordagem de desenvolvimento nenhuma classe nova de antibióticos foi produzida em 37 anos entre a introdução do ácido nalidíxico

[13] Redescobertos significa quando em uma triagem por novos compostos o mesmo antibiótico era descoberto novamente.

em 1962 e a linezolida em 2000; todos os agentes antibacterianos que entraram no mercado durante este período eram modificações de moléculas existentes (COATES et al 2002).

Neste período nenhuma classe nova de antibióticos foi colocada no mercado, mas sim versões melhoradas de compostos pertencentes a classes conhecidas. Cabendo ressaltar que muitas melhoras eram verdadeiras, em espectro, segurança e principalmente com atividade contra mecanismos de resistência existentes ao primeiro composto (SILVER, 2011).

No início dos anos 80, após duas décadas de análogos estruturais de moléculas existentes, empresas farmacêuticas encontraram dificuldades para encontrar novos produtos de origem natural que ainda não fossem propriedade de outras empresas. No entanto, o mercado de antibióticos mudou radicalmente com a introdução no mercado das fluoroquinolonas, desenvolvidas pela modificação de um antibiótico descoberto nos anos 60, o ácido nalidíxico. O sucesso da ciprofloxacina fez com que o programa de descoberta de novas quinolonas fosem iniciado em quase todas as empresas farmacêuticas (FERNANDES, 2006).

A partir do final dos anos 90 o surgimento da genômica bacteriana (prometia a renovação da descoberta dos antibióticos sintéticos. O sequenciamento genético de patógenos, como *H. influenzae, S. aureus, S. pneumoniae*, e *E. coli*, possibilitou a identificação de enzimas essenciais para o crescimento de bactérias (alvos) (FISCHBACH e WALSH, 2009).

O paradigma de descoberta de novos antibióticos mudou para o desenvolvimento de antibióticos sintéticos e diversas abordagens “high-tech” foram reunidas para uma plataforma de descoberta baseada em genômica, química combinatória, triagens de alto rendimento, e desenho racional de fármacos, uma abordagem de sucesso para outra áreas terapêuticas (EAST e SILVER, 2013; LEWIS, 2013).

Um grande número de compostos-líderes foram identificados nestas triagens, o que resultou na identificação de inibidores de enzimas muito potentes, no entanto, nenhum fármaco com espectro razoável de atividade surgiu desta plataforma (FISCHBACH e WALSH, 2009; LEWIS, 2013).

Apesar de ótimos inibidores de enzimas essenciais para a bactéria, os compostos identificados não eram necessariamente bons agentes antibacterianos, pois não conseguiam penetrar na célula bacteriana para alcançar estas enzimas (alvo)

em função de permeabilidade das membranas e características do hospedeiro (FISCHBACH e WALSH, 2009; LEWIS, 2013).

Durante a última década (2000) três novas classes de antibióticos foram colocadas no mercado, as oxazolidinonas em 2000, os lipopeptídeos em 2003 e as pleuromutilinas em 2007 (esta última de uso tópico). No entanto, estas classes de antibióticos foram descobertas (ou patenteadas) respectivamente em 1978, 1987 e 1952. Neste sentido é demonstrado na Figura 7 que, desde 1987, não foram descobertas novas classes de antibióticos de sucesso (SILVER, 2011).

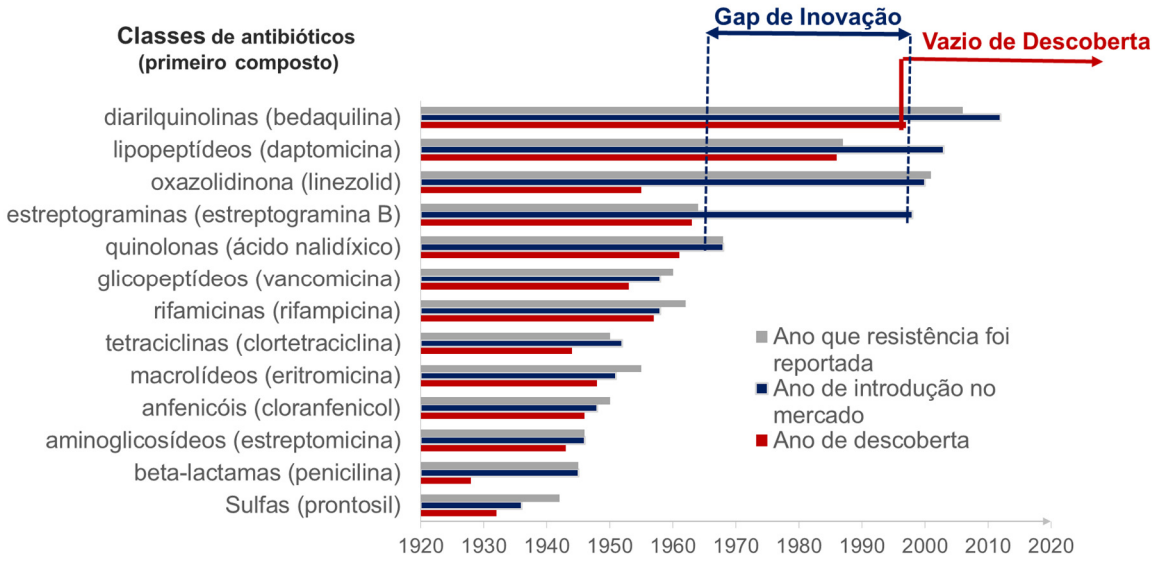


Figura 7: Ano de descoberta e introdução de novas classes de antibióticos no mercado.
Fonte: Elaboração própria a partir de LEWIS, 2013

A falha em encontrar novos antibióticos por plataformas de alta tecnologia, junto a aspectos econômicos já discutidos anteriormente nesta tese, foram um fator importante para que grandes empresas farmacêuticas parassem a pesquisa na área (LEWIS, 2013).

Isto mostra a necessidade por novas estratégias de descoberta de novos antibióticos. Essas estratégias são apresentadas no próximo item do presente capítulo.

6.2 ESTRATÉGIAS PARA DESCOBERTA DE NOVOS ANTIBIÓTICOS

Atualmente as três linhas históricas de descoberta de novos antibióticos, a saber, triagem na natureza, antibióticos sintéticos e modificação de antibióticos existentes ainda são utilizadas. A seguir são discutidos os gargalos e oportunidades para as três linhas de estratégia (WALSH e TIMOTHY, 2014).

6.2.1 Estratégias por triagem na natureza

A falha na genômica em fornecer novos compostos antibióticos levou os pesquisadores a acreditar que a melhor fonte de novos antibióticos seria mesmo a natureza. No entanto, o gargalo neste tipo de abordagem é o grande número de antibióticos e microrganismos produtores de antibióticos que já foram descobertos e estudados (WALSH e TIMOTHY, 2013).

Novos métodos de triagem para busca de novos antibióticos entre microrganismos podem ser explorados (MOELLERING JR, 2011). Para descartar o grande número de compostos conhecidos pode-se utilizar técnicas de rápida derreplicação utilizando-se genômica e transcriptomica, ou seja, a identificação do composto pelo perfil de transcrição de extratos (LEWIS, 2013).

Este tipo de pesquisa pode ter sucesso a medida que novos ensaios sejam desenvolvidos, novos meios de cultivo sejam estabelecidos e novos nichos (locais) explorados (WALSH e TIMOTHY, 2014).

Estas novas moléculas de origem natural podem ser descobertas a partir do acesso a diversidades químicas desconhecidas como, por exemplo, bactérias do fundo do mar, crescimento de bactérias não cultiváveis, modificação de "*operons*" que poderiam conter genes que codificam a biossíntese de novos produtos e a obtenção de novas fontes de metabólitos secundários (LEWIS, 2013).

6.2.2 Estratégia por esforços de síntese

Duas linhas contemporâneas de esforços para identificar produtos químicos sintéticos são a triagem de alto rendimento de bibliotecas químicas e os esforços guiados para estrutura do alvo (WALSH e TIMOTHY, 2014).

Para que a triagem de alto impacto tenha sucesso é importante entender como a molécula entra na célula bacteriana, saber o que leva a isto acontecer, ou seja, as regras para que a molécula penetre na célula, as mesmas podem ser utilizadas para construir bibliotecas de compostos focadas em anti-infecciosos (LEWIS, 2013).

Outras abordagens que podem melhorar a situação são o desenvolvimento de novas bibliotecas de compostos mais adequadas às bactérias com alvos específicos, e bibliotecas de compostos que imitam a complexidade de produtos naturais (WALSH e TIMOTHY, 2014).

Neste contexto de desenvolvimento de novas moléculas sintéticas pode-se também focar no desenvolvimento de adjuvantes ao tratamento, como novos inibidores de beta-lactamase ou inibidores de virulência da bactéria.

6.2.3 Estratégia por alteração de classes existentes

Esta abordagem de novos compostos em classe existentes ainda é uma opção muito importante para descoberta de novos antibióticos. É a opção mais segura e com maior probabilidade de gerar um produto de sucesso. No entanto esta abordagem pode, e provavelmente irá, perder sua eficácia caso não sejam descobertos novos farmacofóros para antibióticos, pois é improvável que se possa fazer modificação em moléculas antigas indefinidamente (WALSH e TIMOTHY, 2014).

6.3 EMPRESAS QUE ATUAM EM DESCOBERTA DE NOVOS ANTIBIÓTICOS E SEUS TIPOS DE DESCOBERTA

Foram identificadas 49 empresas que atuam na fase de pesquisa básica ou descoberta de novos antibióticos. Destas 26 estão na América do Norte, 18 na Europa e 4 na Ásia e uma na Oceania (Austrália). A análise do *"pipeline"* destas empresas permite visualizar a estratégia que usam para descobrir novos antibióticos. Cabe ressaltar que oito empresas que afirmam ter outros programas de descoberta de antibióticos mas não especificam as características ou tecnologias utilizadas. Estas empresas são a AiCuris (Alemanha), Bharat Biotech (India), Ferrer Internacional (Espanha), Medivir (Suécia), NovaBiotics (Reino Unido), Pergamum (Suécia), a PTC Therapeutics (Estados Unidos) e a RQx Pharmaceuticals (Estados Unidos).

6.3.1 Descoberta de novos antibióticos na natureza

Três empresas focam na descoberta de novos antibióticos a partir de microorganismos da natureza. Estas estão apresentados no Quadro 11.

Quadro 11: Empresas e programas de descobertas a partir de produtos naturais

Empresa	Programa de Descoberta	Bactéria
Aquapharm Biodiscovery (Reino Unido)	Descoberta de novos antibióticos a partir da triagem dos extratos de seus microorganismos marinhos.	Gram-negativa
Deinove (França)	Projeto Deinobiotics - triagem e seleção de de novos antibióticos de amplo espectro provenientes da deinococci bactéria	ND
Nosopharm (França)	Triagem para descoberta de novos antibióticos provenientes das bactérias Xenorhabdus e Photorhabdus	ND

6.3.2 Descoberta de antibióticos focados em novas classes

Dezoito empresas atuam na descoberta de novos antibióticos focado em seu mecanismo de ação. Muitos destes programas, disponíveis na Quadro 12 são realizados utilizando-se plataformas tecnológicas inovadoras de descoberta de novos compostos.

Quadro 12: Programa de descoberta que focam em novos mecanismos de ação

Empresa	Programa de Descoberta	Mecanismo de Ação	Bactéria
Achaogen (Estados Unidos)	Descoberta de novos inibidores de LpxC	Inibidores da formação da camada de lipossacarídeos (novo)	Gram-negativa
Affinium Pharmaceuticals (Canadá)	Descoberta de novos inibidores de FabI	Inibidor de síntese de ácidos graxos (novo)	*E. coli, F. tularensis, H. pylori, P. acnes e M. tuberculosis*
BioRelix (Estados Unidos)	Descoberta de agentes terapêuticos baseados em tecnologia riboswitch	Novo (ND)	ND
Biota Pharmaceuticals (Austrália)	Inibidores de divisão celular	Inibidores de divisão celular (Novo)	S. aureus (inclusive MRSA)
	Descoberta de inibidores de DNA Gyrase (GYR program)	Inibidor de síntese de DNA	Amplo-espectro
Biotica Technology (Reino Unido)	Descoberta de novos policetídeos utilizando a tecnologia novoPT(tm) desenvolvida na empresa	Novo (ND)	ND
Caddis Research (Estados Unidos)	Descoberta de inibidores de RnpA	Novo (ND)	Amplo-espectro
Chaperone Technologies (Estados Unidos)	Descoberta de inibidores de hsp70	Novo (ND)	Amplo-espectro
Destiny Pharma(Reino Unido)	Descoberta das cXF Drugs (novos peptídeos)	Novo (ND)	Amplo-espectro

Quadro 12: Continuação

Empresa	Programa de Descoberta	Mecanismo de Ação	Bactéria
FAB Pharma (França)	Descoberta de novos inibidores de FabI	Inibidores de síntese de ácidos graxos	ND
Indel Therapeutics (Canadá)	Identificação de novos alvos em microrganismos Gram-negativos utilizando tecnologia própria.	Novo (ND)	Gram-negativa
	Descoberta de novos fármacos que atuam sobre o Pyruvate Kinase (PK). Alvo descoberto usando tecnologia própria	Novo (ND)	Gram-positiva (MRSA)
MGB Biopharma (Reino Unido)	Descoberta de novos DNA minor groove para combate infecções Gram-negativas	Inibidor de síntese de DNA	Gram-negativa
Polyphor (Suíça)	Descoberta novos antibióticos utilizando a plataforma PEMfinder® desenvolvida na empresa	Novo (ND)	Pseudomonas spp.
	Descoberta de novos antibióticos macrolídeos utilizando a plataforma MacroFinder® desenvolvida na empresa	Novo (ND)	ND
Redx Pharma (Reino Unido)	Novos antibióticos de amplo-espectro utilizando a abordagem Redox Switch™ desenvolvida na empresa.	Novo (ND)	Amplo-espectro
Rib-X Pharmaceuticals (Estados Unidos)	Programa de descoberta de novos antibióticos utilizando plataforma de cristalografia de ribossomo cujo alvo é um novo local na subunidade 50S subunit for the generation of novel classes of antibiotics.	Inibidores de síntese de proteína	NA
Sarepta Therapeutics Inc (Estados Unidos)	Está trabalhando com o Instituto Karolinska para identificar candidatos baseados em RNA aplicando a sua plataforma própria.	Inibidores de síntese de proteína	*M. tuberculosis*
Taxis Pharmaceuticals (Estados Unidos)	Descoberta de antibióticos que atuam através da ruptura da membrana através da proteína bacteriana, FtsZ.	Antibióticos que atuam sobre a membrana bacteriana	Gram-negativa

6.3.3 Descoberta de novas moléculas a partir da alteração de moléculas de classes químicas conhceidas

Analisando-se os programas de descoberta/desenvolvimento de antibióticos observa-se que 15 empresas focam sua P&D em desenvolvimento de novos antibióticos focando em modificações de produtos em uma classe química específica.

Destas 15 empresas, 10 atuam no desenvolvimento de novos antibióticos a partir de classes químicas existentes no mercado, sendo, 4 em programas de novos

macrolídeos, 2 de novos aminoglicosídeos, 1 de nova tetraciclina, 1 de novo inibidores de beta-lactamase, 1 de nova quinolona e 1 de rifamicina. Cabe ressaltar que entre os macrolídeos está sendo desenvolvida uma nova classe de antibióticos Bicyclolides (*Bridged Bicyclic Macrolides*), uma sub-classe das tetraciclinas também está sendo desenvolvida a aminometilciclina, outra de quinolonas a isotiazoloquinolona (ITQ).

As 5 empresas restantes atuam na descoberta de compostos pertencentes a novas classes químicas[14] a saber, aganocídeos, antibióticos análogos ao IKT-001, Lantibioticos, dicátions aromáticos e pleuromutilinas (novo para uso sistêmico).

Os programas de descoberta de novos antibióticos focados em classes químicas são contemplados na Quadro 13 a seguir.

Quadro 13: Programas de descoberta de novas moléculas a partir da alteração de moléculas de classes químicas conhecidas

Empresa	Programa de desenvolvimento/descoberta	Classe	Bactéria
Achaogen (Estados Unidos)	Programa de otimização de compostos líderes seu portfólio de aminoglicosídeos.	Aminoglicosídeos	ND
Achillion Pharmaceuticals (Estados Unidos)	Descoberta de compostos relacionados ao ACH-702.	Quinolona - isotiazoloquinolona (ITQ)	M. tuberculosis
ActivBiotics (Estados Unidos)	Dscoberta de novas rifamicinas em uma biblioteca de mais de 1000 compostos.	Rifamicinas	ND
Basilea Pharmaceutica (Suíça)	Descoberta de inibidores de Beta-lactamase	Inibidores de Beta-lactamase	ND
	Descoberta de novos macrolídeos utilizando a experiência desenvolvida durante a identificação e caracterização do BAL19403.	Macrolídeos	ND
Cempra Pharmaceuticals (Estados Unidos)	Descoberta de macrolideos a partir de uma biblioteca de mais de 500 compostos licenciada da Optimer .	Macrolídeos	ND
Changzhou Fangyuan Pharmaceutical (China)	Descoberta de novos aminoglicosídeos	Aminoglicosídeos	ND
Enanta Pharmaceuticals (Estados Unidos)	Dscoberta de antibióticos em uma nova subclasse de macrolídeos denominada Biciclolídeos.	Macrolídeos - Biciclolideos (Bridged Bicyclic Macrolides)	Amplo-espetro

[14] Cabe ressaltar que no presente estudo são consideradas novas classes que não apresentam antibióticos no mercado, podendo já ser conhecidas há muito tempo.

Quadro 13: Continuação

Empresa	Programa de desenvolvimento/descoberta	Classe	Bactéria
Immtech Pharmaceuticals (Estados Unidos)	Descoberta de novos antibióticos em uma biblioteca de dicátions aromáticos (compostos aromáticos catiônicos)	Nova Classe	Gram-positiva
Inhibikase Therapeutics (Estados Unidos)	Programa de descoberta de nova molécula com a mesmas bases do IKT - 001 para tratamento de diarreia por Shigellosis	Antibióticos análogos ao IKT-001	Shigellosis
MicuRx Pharmaceuticals (Estados Unidos)	Programa de descoberta de novos antibióticos de classes já existentes.	ND	ND
Nabriva (Áustria)	Programa de descoberta de pleuromutilinas	Pleuromutilinas (Novo para uso sistêmico)	Amplo-espectro
NovaBay Pharmaceuticals (Estados Unidos)	Desenvolvimento de novos compostos aganocídeos para uso tópico.	Aganocídeos (Novo)	Amplo-espectro
Oragenics (Estados Unidos)	Descoberta de novos antibióticos utilizando a tecnologia DPOLT para criar um pipeline de lantibióticos	Lantibioticos (Novo)	ND
Paratek (Estados Unidos)	Programa de descoberta voltado para diarreia associada a *Clostridium difficile*	Tetraciclinas - aminomethylcycline	Clostridium difficile
Rib-X Pharmaceuticals (Estados Unidos)	Descoberta de novos macrolídeos	Macrolídeos	Gram-positiva

6.3.4 Programas de descoberta de novas moléculas atuantes em doenças específicas

Das empresas identificadas, 8 informam programas de descoberta/desenvolvimento de novos fármacos para doenças específicas, sendo 4 programas de novos fármacos para tratamento de tuberculose, 3 para tratamento de infecções por Shigella e dois para tratamento de doenças por infecções Gram-negativas. Estas empresas e seus programas estão apresentados na Quadro 14.

Quadro 14: Doença ou Bactéria: Programas de antibióticos voltados para identificação de novos compostos atuantes sobre doenças específicas

Empresa	Programa de desenvolvimento/descoberta	Bactéria
Anacor Pharmaceuticals (Estados Unidos)	Descoberta de novos compostos para tratar a shigellosis. (Parceria com Instutute for OneHealth)	Shigella
	Programa para explorar novos alvos para TB.	M. Tuberculosis

Quadro 14: Continuação

Empresa	Programa de desenvolvimento/descoberta	Bactéria
Biota Pharmaceuticals (Austrália)	Programa descoberta "DIF program", financiado pelo NIH (National Institute of Health)	*C.dificille*
Cantab Biopharmaceuticals (owned by Celtic Pharma Holdings LP)	Desenvolvimento agentes contra patógenos Gram-negativos - programa licenciado da Novacta	Gram-negativa
Cubist Pharmaceuticals (Estados Unidos)	Descoberta e identificação de novos tratamentos de infecções bacterianas, particularmente causada por Gram-negativos MDR	Gram-negativa
Cumencor Pharmaceuticals (China)	Cumencor esta está aplicando a tecnologia MicuRx's para descobrir novos antibióticos em tuberculose MDR-TB.	*M. Tuberculosis*
Eli Lilly (Estados Unidos)	Descoberta de novos fármacos para tuberculose	*M. Tuberculosis*
Institute for OneWorld Health8	Parceria com o Center for World Health and Medicine na Universidade de St. Louis para descobrir novos fármacos para combate da diarreia.	Shigella
	Programa em parceria with Anacor Pharmaceuticals para descobrir novos compostos para tratamento de shigelose.	Shigella
Shreya Life Sciences (India)	Acordo global com o National Institute of Oceanography (NIO), da Índia para desenvolver novos produtos Anti-TB.	*M. tuberculosis*

7 PEDIDOS DE PATENTE DE ANTIBIÓTICOS – FASE DE DESCOBERTA E PRÉCLÍNICOS

A metodologia descrita no capítulo 5 recuperou 1333 pedidos de patente de novos composto antibióticos publicados nos últimos 5 anos, ou seja, de 2008 a 2013. Estes pedidos refletem os resultados obtidos na etapa de descoberta de novos antibióticos, assim como as tendências das estratégias utilizadas na busca por novos antibióticos. Esta fase de descoberta é uma fase em que o composto líder já foi selecionado e testes biológicos estão sendo realizados.

Portanto, em geral nos pedidos de patente alguns compostos ainda não apresentam mecanismos de ação ou a atividade específica, muitas vezes na patente está descrito que o composto é ativo contra bactérias específicas mas não apresenta dados de atividade (MIC) que possam ser comparados aos do estado da técnica. Ainda nesta fase de desenvolvimento, como testes *in vitro* e *in vivo* estão sendo desenvolvidos, são poucas as informações sobre segurança do composto.

Estes dados são disponibilizados em outros momentos da fase de desenvolvimento do produto, em geral logo antes e durante a fase de testes clínicos. Portanto, muitos dos compostos descritos nas patentes analisadas podem não vir a chegar no mercado mas a análise destes pedidos permite visualizar estratégias na fase de descoberta e possíveis futuros compostos.

No presente capítulo os pedidos de patente são analisados de acordo com os aspectos tecnológicos, classe química, mecanismo de ação e atividade).

Essa análise dos aspectos tecnológicos é dividida em 3 módulos, no **primeiro** é realizada uma análise do tipo de estratégia utilizada para descoberta dos novos compostos nos pedidos de patente selecionados, ou seja 1333 pedidos, no **segundo módulo** são analisados os compostos em função dos mecanismos de ação e classe química e no **terceiro módulo** estes compostos são analisados de acordo com as bactérias sobre os quais são ativos.

7.1 ESTRATÉGIA DE DESCOBERTA DE ANTIBIÓTICOS NOS PEDIDOS DE PATENTE SELECIONADOS

De acordo com o disposto no capítulo 6 as estratégias de descoberta dos antibióticos são: triagem na natureza e/ou biotecnológicos, alteração de classes

existentes e estratégias por esforços de síntese (que podem ser testes de bibliotecas de compostos em alvos validados ou em bactérias).

Neste sentido, os pedidos de patente foram separados em compostos de origem natural ou biotecnológica, por síntese orgânica ou modificação de classes químicas existentes no mercado. Esta separação foi elaborada utilizando-se a Classificação Internacional de Patentes (CIP) dos pedidos de patente de antibióticos selecionados.

Os pedidos de novas classes de antibióticos enquadrados nas CIPs descritas do Anexo IV foram considerados como sendo de origem natural ou biotecnológica. Os demais pedidos de patente são de agentes obtidos por síntese orgânica. Os pedidos de patente em classes químicas existentes seguem a metodologia descrita no capítulo 5.

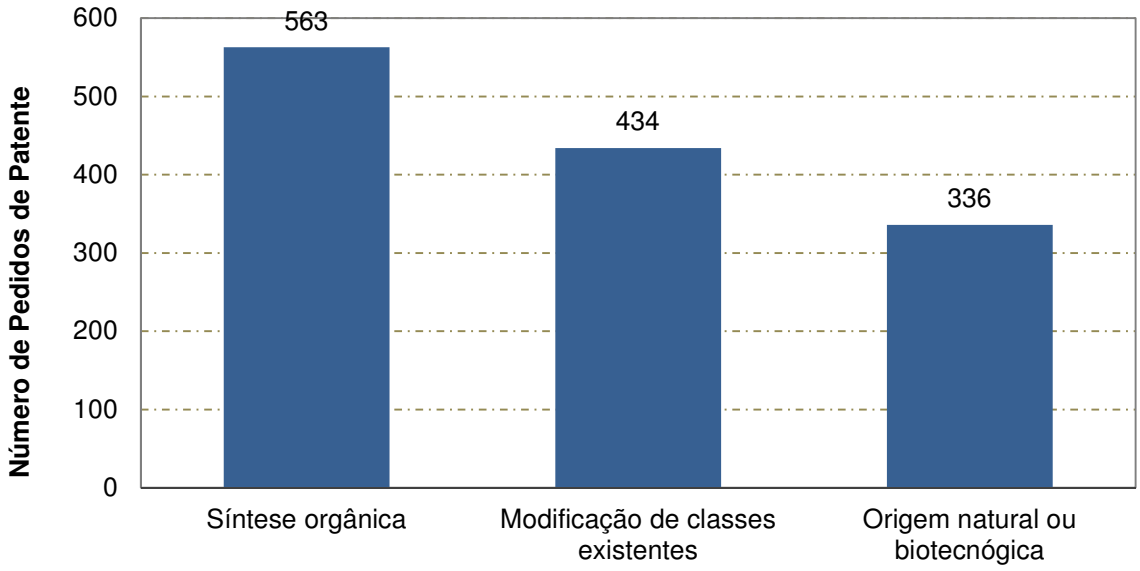


Figura 8: Número de pedidos de patente de acordo com a estratégia descoberta de novos antibióticos – pedidos publicados entre 2008 e 2013

Fonte: Elaboração Própria a partir de dados da *Derwent Innovations Index*

7.2 ANÁLISE DOS NOVOS COMPOSTOS DE ACORDO COM O MECANISMO DE AÇÃO

Dos 1333 pedidos de patente da amostra, 195 apresentavam o mecanismo de ação ou alvo bacteriano dos novos compostos e 434 eram de classes químicas conhecidas cujos mecanismo de ação é conhecido. Estes pedidos são analisados a seguir.

A Figura 9, a seguir, mostra o número de pedidos de patente por mecanismo de ação e se são novas classes químicas ou classes conhecidas. Observa-se que grande parte dos pedidos de patente são de inibidores de síntese de proteínas de classes existentes.

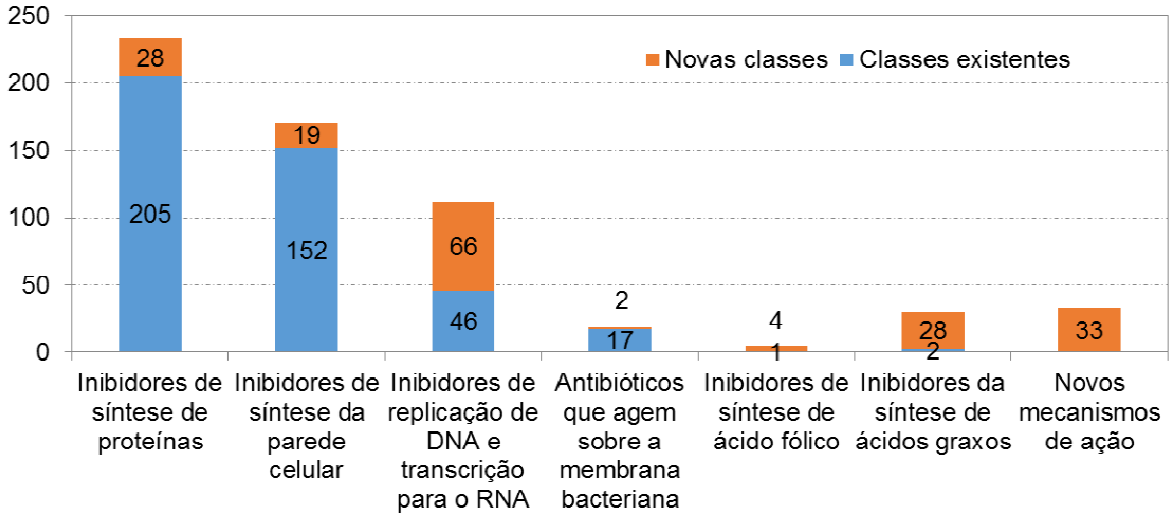


Figura 9: Número de pedidos de patente de novos antibióticos por mecanismo de ação

Fonte: Elaboração Própria a partir de dados da *Derwent Innovations Index*

7.2.1 Inibidores de síntese de proteína

Foram identificados 233 pedidos de patentes de compostos que agem na atividade ribossomal para inibir a síntese de proteínas. Destes pedidos, 205 são em classes de antibióticos conhecidas e 28 são novas classes de antibióticos, como demonstrado na Tabela 6.

Observa-se que o foco dos pedidos de patente está predominantemente voltado para novos compostos macrolídeos, sendo que as oxazolidinonas e os aminoglicosídeos também aparecem em destaque.

Tabela 6: Pedidos de patente de inibidores de síntese de proteína - pedidos publicados entre 2008-2013

Alvo	Classes Químicas	Número de Pedidos de patente
Ribossomo 50S	Macrolídeos, Cetolídeos e Azalídeos	73
	Oxazolidinonas	48
	Pleuromutilinas	18
	Lincosamidas	3
	Anfenicóis	1
Ribossomo 30S	Aminoglicosídeos	38
	Tetraciclinas	22

Tabela 6: Continuação

Alvo	Classes Químicas	Número de pedidos de patente
Fator de elongação G (EF-G)	Antibacterianos Esteróides	2
Inibidores de peptide deformilase (PDF)	Novas Classes	11
Inibidores de aminoacil tRNA sintetase	Novas Classes	8
Inibidor de fator de enlongação (EF-Tu)	Novas Classes	2
Inibidor de Proprotein convertase	Novas Classes	2
Inibidor de enzima ribossomo-dependente (RelA)	Novas Classes	2
Inibidor de aminopeptidase bacteriana (bMAP)	Novas Classes	1
RNA interferência	Novas Classes	1
Inibidor de síntese de proteína (não especificado)	Novas Classes	1

Fonte: Elaboração Própria a partir de dados da Derwent Innovations Index

Quanto aos pedidos de patente de novas classes químicas, todas são de compostos que agem sobre alvos não explorados pelas classes químicas existentes. Destacam-se os inibidores de peptídeo deformilase e os inibidores de aminoacil tRNA sintetase.

A Peptídeo deformilase (PDF) é uma enzima essencial para uma variedade de bactérias patogênicas e não é utilizada na síntese de proteínas dos eucariotas. A síntese de proteínas nas bactérias é geralmente iniciada pelo formil-metionil-tRNA, consequentemente todos os polipeptídeos nascentes são sintetizados com o grupo formill no terminal N. Este grupo formil é removido pela PDF durante a enlongação da cadeia polipeptídica afetando a síntese do polipeptídio nascente (APFEL, LOCHER *et al.*, 2001).

As enzimas aminoacil tRNA sintetase bacterianas são enzimas que catalisam a transferência de aminoácidos para seu tRNA (RNA de transferência) relacionados. Elas têm um papel importante na biossíntese de proteínas e são necessárias para o crescimento e sobrevivência de todas as células, portanto constituem alvos atrativos para novos agentes antibacterianos. Estas enzimas incluem as metionil-tRNA sintetases (3 pedidos de patente), isoleucil-tRNA sintetase (1 pedido de patente).

7.2.2 Inibidores de síntese de parede celular bacteriana

Em relação aos compostos que inibem a síntese da camada de peptidoglicano de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas foram recuperados 160 pedidos de patentes sendo 142 em classes conhecidas e 19 em novas classes, descritos na Tabela 7.

Tabela 7: Pedidos de patente de inibidores de síntese de parede celular - pedidos publicados entre 2008-2013

Alvo	Classes Químicas	Número de Pedidos de patente
transpeptidases ou transglicosilases (PBPs)	Beta-Lactâmicos (Cefalosporinas)	51
	Beta-Lactâmicos (Carbapenemas)	39
	Beta-Lactâmicos (Penemas)	13
	Beta-Lactâmicos (Penicilinas)	5
	Beta-Lactâmicos (não especificado)	4
	Beta-Lactâmicos (Carbacefema)	4
	Beta-Lactâmicos (Monobactâmicos)	2
Terminação D-Ala-D-Ala da camada de peptidoglicano e do lipídeo II	Glicopeptídeos	24
Inibidor da enzima D-Ala-D-Ala ligase	Nova classe	3
Inibidor de Glutamate racemase (MurI)	Nova classe	3
Inibidor de Undecaprenil pirofosfate sintase (UPPS)	Nova classe	3
Inibidor da enzima ativadora de D-alanina- (DltA)	Nova classe	2
Inibidor de MurA (UDP-N-acetilglucosamina enolpiruvile transferase)	Nova classe	2
Inibidor da enzima 2-Epimerase	Nova classe	1
Lipid II	Nova classe	1
Inibidor de biossíntese de peptidoglicano	Nova classe	1
Inibidor de ácido teicoico da parede celular TarB (WTA) e TarF WTA	Nova classe	1
Inibidor de Transglicosilase	Nova classe	1
Phosfo-N-acetilmuramoil pentapeptide translocase I (MraY)	Nova Classe	1

Fonte: Elaboração Própria a partir de dados da Derwent Innovations Index

Inibidores da enzima D-Ala-D-Ala ligase: uma enzima essencial para crescimento bacteriano por catalisar a montagem do D-alanil-D-alanina (“D-Ala-D-Ala”), um dos blocos utilizados para a ligação cruzada do peptidoglicano essencial para a biossíntese da parede celular(MARSHALL, BROADHEAD *et al.*, 1997).

Inibidor de glutamato racemase (MurI) - d-Glutamato é um bloco de construção essencial da camada de peptidoglicano que catalisa a formação do d-glutamato a partir do l-glutamato (PAL e BEARNE, 2014).

Inibidor da enzima ativadora de D-alanina (DltA) DltA responsável pela da D-alanina que depois é ligada covalentemente ao grupo tiol do cofator fosfopanteteina (DltC) que é ncorporado aos ácidos teicóicos, importantes para as propriedades da parede celular de bactérias Gram-positivas.

Inibidor de MurA UDP-N-acetilglucosamina enolpiruvil transferase que catalisa o primeiro passo da biossíntese de peptidoglicado (BROWN, VIVAS *et al.*, 1995).

Inibidor de undecaprenil pirofosfate sintase (UPPS) enzima que catalisa as reações de condensação consecutivas de um farnesil pirofosfato (FPP) com oito isopentenil pirofosfatos (IPP) para gerar undecaprenil pirofosfato que serve como um carreador de lipídeos para a síntese de peptidoglicano da parede celular (GUO, KO *et al.*, 2005).

7.2.3 Inibição da replicação do DNA e transcrição para o RNA

Foram identificados 112 pedidos de patente de novos inibidores de síntese de DNA ou transcrição para o RNA. Destes, 57 são de classes conhecidas e 55 são de novos compostos em novas classes.

Tabela 8: Pedidos de patente de inibidores de síntese de DNA ou transcrição para o RNA, pedidos publicados a partir de 2008

MoA	**Alvo**	**Classes Químicas**	**Número de Pedidos de patente**
Síntese de DNA	DNA girase e Topoisomerase IV	Quinolonas	38
	Transforma-se dentro da célula formando um complexo que se liga ao DNA	Derivados Imidazólicos	11
	Inibidores de DNA girase /ou topoisomerase IV	Nova Classe	35
	Inibidores de RecA	Nova Classe	4
	DNA Girase B (GyrB) e/ou topoisomerase IV (parE)	Nova Classe	3
	Inibidor de PolC (DNA Polimerase III tipo II)	Nova Classe	3
	Inibidor de timidilate sintase	Nova Classe	2
	inibidor de DNA ligase	Nova Classe	2
	Inibitor de DNA metiltransferase	Nova Classe	1
Transcrição para o RNA	RNA polimerase	Rifamicinas	8
	RNA polimerase	Nova Classe	4
	M. tuberculosis polimerase	Nova Classe	1

Observa-se na Tabela 8 que grande parte dos pedidos de patente de novas classes apresentam o mesmo mecanismo de ação que as classes no mercado. Entre os pedidos de patente de compostos de novas classes com novos mecanismos de ação destacam-se os inibidores de RecA, enzima responsável pelo reparo do DNA.

A DNA girase apresenta 2 subunidades, a GyrA (onde atuam as quinolonas) e a GyrB, o mesmo acontece com a topoisomerase IV, com a subunidade ParC (onde atuam as quinolonas) e a ParE. Foram identificados 3 pedidos de patente que atuam sobre estas subunidades não afetadas pelas classes do mercado. Outros três pedidos de patentes são de Inibidores de PolC (DNA Polimerase III tipo II).

7.2.4 Antibióticos que agem sobre a membrana bacteriana

Foram identificados 20 pedidos de patente de novos compostos que agem sobre a membrana bacteriana, sendo 18 em classes conhecidas e 1 em nova classe.

Tabela 9: Pedidos de patente de antibióticos que agem sobre a membrana bacteriana.

Alvo	Classes Químicas	Número de Pedidos de patente
Membrana	Polipeptídeos clássicos (Polimixinas e Bacitracina)	10
Membrana	Lipopeptídeos	7
Membrana	Lipoglicopeptídeos	1
inibidor de adenosina 5'-triphosfate sintase (F1F0) ATP sintase	Nova Classe	1

A enzima adenosina 5'-trifosfato sintase (F1F0) ATP micobacteriana novo alvo de micobactérias que, apesar de não ter se mostrado essencial para *E. coli,* demonstrou o ser para mocobactérias. Como esta enzima está presente também na mitocôndria do hospedeiro, testes clínicos devem ser realizados para comprovar que não apresenta toxicidade.

7.2.5 Inibidores de síntese de ácidos graxos

Nesta tese identificaram-se 30 pedidos de patente de inibidores de síntese de ácidos graxos, sendo que dois pedidos de patente são de derivados da isoniazida. Outros 28 pedidos são de novas classes de inibidores de ácidos graxos (Tabela 10)

Tabela 10: Novas classes de inibidores de síntese de ácidos graxos,pedidos publicados a partir de 2008

Alvo	Número de pedidos
Inibidor da proteína carreadora beta -ketoacil-acil sintase III (FabH)	14
Inibidor da enzima de biossíntese de ácidos graxos - FabI	4
Inibidor de fosfopanteteina adenil transferase (PPAT)	3
Inibidor de InhA	2
Inibidor de proteína carreadora de acil sintase	1
Inibidor de proteína carreadora de acil redutase	1
Inibidor de proteína carreadora de malonil-coenzima A (CoA)-acil transacilase (MCAT)	1
Inibidor de malato sintase micobacteriano	1
Inibidor proteína carreadora de enoil-acil reductase dependente de nicotinamida adenina dinucleotideo (NADH)	1

A proteína carreadora beta-ketoacil-acil sintase (KAS III), é codificada pelo gene FabH é essencial para a primeira reação de enlongação da síntese de ácidos graxos em bactérias. A FabI, é uma redutase dependente de NADH-também essencial na biossíntese de ácidos graxos tipo II.

7.2.5.1 Inibidores de síntese de ácido fólico (inibição da síntese de ácidos nucleicos)

Foram identificados cinco pedidos de patente de inibidores de síntese de ácido fólico, um pertencente a classe das sulfonamidas e outras quatro novas classes.

Destes, 4 pedidos dois são inibidores diidrofolato redutase (DHFR), 1 de hidroximetil-7,8-diidropterin pirofosfokinase e o último é inibidor da F1F0 adenosina trifosfato (ATP) sintase.

7.2.6 Novos mecanismos de ação

Trinta e três pedidos de patente são de novas classes com novos mecanismos de ação (Tabela 11). Destacam-se os inibidores de formação da camada de lipossacarídeos de bactérias Gram-negativas, principalmentes os inibidores de LpxC [UDP-3-O-(R-3-hydroxymyristoyl)-GlcNAc deacetilase] que é uma metalloamidase que catalisa o primeiro passo na biossíntese do lipídeo A, um componente da membrana externa de lipopolissacarídeo de bactérias Gram-negativas e que foi reconhecido como um novo alvo para antibacterianos contra os patógenos Gram-negativos (MDLULI, WITTE *et al.*, 2006).

Tabela 11: Pedidos de patente de novos antibióticos com novos mecanismos de ação

Mecanismo de ação	Alvo bacteriano (número de patentes)
Inibe a formação da camada de lipolissacarídeos [18]	inibidor de LpxC [14]; inibidor de síntese de Heptose ; enzima RfaE [2]; inibidor da proteína DnaK [1]; inibidor de Lpxa [1]
Divisão celular [6]	inibidor da proteína FtsZ [6]
Riboswitch [4]	Lisina riboswitch [1] Guanina riboswitch [1] Riboswitch receptor binder [1] Tiamine pirofosfato riboswitch [1]
Processos metabólicos do ácido Shikimic [3]	Inibidores da dehidroquinase II
Dinucleótido de nicotinamida e adenina [2]	Inibidor de NAD kinase [1]; inibidor de nicotinato mononucleotideo adenililtransferase [1]
Outros MoA [7]	Inibidor de Cdc25A [1]
	Inibidor de fosfobilinogen sintase [1]
	Ativador de caseinolitica protease P (ClpP) [1]
	Inibidor de dihidroorotate dehidrogenase [1]
	Inibidor de Nitrosation-inducible [1]
	Inibidor de piruvate kinase inibitor [1]
	Inibitor de biossíntese de micotiol; Inibidor de MshC, MshD, MshA [1]

7.2.7 Compostos que potencializam o antibiótico ou que inibem resistência bacteriana

A presente tese identificou 32 pedidos de patente de novos compostos que potencializam a atividade de antibióticos ou inibem a resistência microbiana estes podem ser: em inibidores de enzimas que desativam o antibiótico e inibidores de bomba de efluxo.

7.2.7.1 Inibidores de enzimas que desativam o antibiótico

Um pedido de patente se refere a um inibidor de 6'-n-acetiltransferase de aminoglicosídeos que é a enzima que desativa os aminoglicosídeos levando a menor eficácia do tratamento.

O mecanismo de resistência mais comum de desativação dos antibióticos beta-lactâmicos é a produção beta-lactamases, enzimas que hidrolisam o antibiótico causando a abertura do anel e perda de atividade antibacteriana. Para reverter esta situação são utilizados antibióticos inibidores de beta-lactamases.

Os antibióticos inibidores de beta-lactamase no mercado apresentam em sua estrutura química o anel beta-lactâmico. No entanto, existem novas classes de inibidores de beta-lactamases em desenvolvimento. Neste sentido, foram identificados 21 pedidos de patentes de novos inibidores de beta-lactamase, sendo 5 beta-lactâmicos e 16 de novas classes (não beta-lactâmicos).

7.2.7.2 Inibidores de bomba de efluxo

Oito pedidos de patente se referem a inibidores de bomba de efluxo, um dos principais mecanismos de resistência bacteriana.

7.2.8 Pedidos de patente sem mecanismo de ação - novas classes

Os pedidos de patente de compostos em novas classes de antibióticos que não indicam o mecanismo de ação dos mesmos são pedidos que em geral apresentam somente a estrutura química do novo composto, sua atividade antibacteriana e sua origem (síntese química ou natural/biotecnológica).

7.2.8.1 Peptídeos antibacterianos

A produção de peptídeos antimicrobianos é uma estratégia utilizada por grande parte dos organismos vivos, inclusive plantas, animais vertebrados e invertebrados, e microrganismos. Neste sentido os pedidos de patente de novos peptídeos sem mecanismos de ação são analisados a seguir de acordo com a classificação internacional de patentes.

Tabela 12: Número de pedidos de patente de peptídeos antibacterianos de acordo com a Classificação Internacional

Número de Pedidos de patente	Classificação Internacional de Patentes
58	C07K-007 - Peptídeos tendo de 5 a 20 aminoácidos em uma sequência totalmente definida; Derivados dos mesmos
44	C07K-014 - Peptídeos tendo mais de 20 aminoácidos; Gastrinas; Somatoestatinas; Melanotropinas; Derivados dos mesmos
17	C07K-005 - Peptídeos contendo até quatro aminoácidos numa sequência completamente definida; Seus derivados
6	C07K-019 - Peptídeos híbridos
4	C07K-017 - Peptídeos ou proteínas imobilizados ou ligados a carreador; Sua preparação
3	C07K-004 - Peptídeos tendo até 20 aminoácidos em uma sequência indefinida ou apenas parcialmente definida; Derivados dos mesmos
3	C07K-009 - Peptídeos tendo até 20 aminoácidos, contendo radicais sacarídeos e tendo uma sequência totalmente definida; Derivados dos mesmos
1	C07K-011 - Depsipeptídeos tendo mais do que 20 aminoácidos em uma sequência totalmente definida; Derivados dos mesmos
1	C07K-016 - Imunoglobulinas, p. ex., anticorpos mono- ou policlonais

7.3 ANÁLISE DOS COMPOSTOS DE ACORDO COM AS BACTÉRIAS

As patentes muitas vezes não apresentam a informação do espectro de ação dos novos antibióticos. No entanto, foi elaborado o número de pedidos de patente por microrganismos sobre os quais os novos compostos agem. Dos pedidos de patente identificados na presente tese, 987 pedidos apresentavam a bactéria ou o tipo de bactéria sobre os quais os antibióticos atuavam.

A atividade destes compostos é apresentada na Tabela 13, onde pode se observar que os pedidos de novos compostos exclusivos para bactérias Gram-positivas é o dobro daqueles específicos para Gram-negativos. Consta 459 pedidos que aparecem tanto bactérias Gram-positivas como Gram-negativas considerados de amplo espectro, 309 são específicas de Gram-positivos e 157 de Gram-negativos.

Tabela 13: Número de pedidos de patente de acordo com o espectro de ação, pedidos publicados a partir de 2008

Número de pedidos de patente	Espectro de ação	
459	Bactérias Gram-positivas ou Gram-negativas	Amplo-Espectro
309		Gram-positivos
157		Gram-negativos

Há também outras bactérias apontadas nos pedidos de patente analisados e estas estão dispostas na Tabela 14.

Tabela 14: Número de pedidos de patentes para tratamento de micobactérias ou bactérias atípicas

Número de pedidos de patente	Espectro de ação	
177	Outras bactérias	Micobactérias
32		Micoplasmas
28		Clamídias
23		Espiroquetas
7		Riquétsias

Observa-se que, em geral, os pedidos informam ser de amplo espectro ou específicos para bactérias Gram-positivas.

Analisando-se os pedidos de patente em relação as bactérias de maior preocupação segundo a OMC e o CDC (descritas no capítulo 6), na Tabela 15.

Tabela 15: Número de pedidos de patente de antibióticos para as bactérias de maior preocupação e estratégia de descoberta (2008-2013)

Bactérias de Maior Preocupação [número de pedidos]	Tipo de Composto no Pedido de Patente [número de pedidos]
S. aureus [518]	Sintéticos [226]; Modificação de classes existentes [149]; Origem natural ou biotecnologia [143]
Enterobacteriaceae [307]	Sintéticos [135]; Origem natural ou biotecnologia [103]; Modificação de classes existentes [69]
Enterococcus spp. [221]	Sintéticos [107]; Modificação de classes existentes [63]; Origem natural ou biotecnologia [51]
*P. aeruginosa [*191]	Sintéticos [82]; Origem natural ou biotecnologia [66]; Modificação de classes existentes [43]
S. pneumoniae[181]	Sintéticos [87]; Modificação de classes existentes [64]; Origem natural ou biotecnologia [30]
M. tuberculosis[159]	Sintéticos [99]; Modificação de classes existentes [34]; Origem natural ou biotecnologia [26]
Salmonella spp[122]	Sintéticos [54]; Origem natural ou biotecnologia [40]; Modificação de classes existentes [28]
Shigella spp[78]	Sintéticos [39]; Origem natural ou biotecnologia [22]; Modificação de classes existentes [17]
N. gonorrhoeae[74]	Sintéticos [41]; Modificação de classes existentes [19]; Origem natural ou biotecnologia [14]
C. difficile[72]	Sintéticos [33]; Origem natural ou biotecnologia [21]; Modificação de classes existentes [18]

8 ANÁLISE DE NOVOS ANTIBIÓTICOS EM FASE DE TESTES CLÍNICOS

O presente capítulo apresenta os antibióticos em fase de testes clínicos que foram identificados conforme descrito no capítulo 5 item 5.2

Os antibióticos em estudo são apresentados em classes de acordo com seu mecanismo de ação: inibidores de síntese de proteína, inibidores de síntese de parede celular bacteriana, inibidores de síntese de DNA, antibióticos que agem sobre a membrana bacteriana e antibióticos com novos mecanismos de ação.

8.1 INIBIDORES DE SÍNTESE DE PROTEÍNA

Foram identificados 15 compostos em testes clínicos que atuam inibindo a síntese de proteínas das bactérias sendo que 12 são pertencentes a classes de antibióticos já existentes no mercado, a saber: aminoglicosídeos (1), macrolídeos (1) oxazolidinonas (6), tetraciclinas (2), pleuromutilinas (2) e 3 são de novas classes químicas, hidrazinopirimidinas (1), tiopeptídeo macrocíclico (1) e diarildiaminas (1).

Estes antibióticos são apresentados na Tabela 16 indexados pelas empresas e respectivo país, a fase do teste clinico, atividade de ação, estrutura química e a respectiva vantagem.

Tabela 16:Novos antibióticos inibidores de síntese de proteínas em fase de testes clínicos

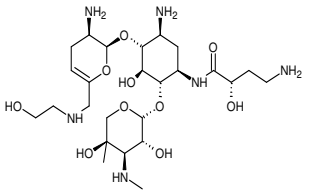
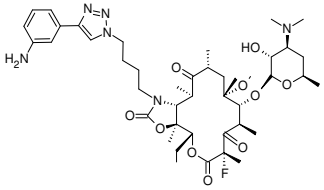
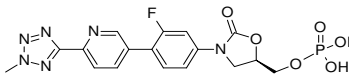
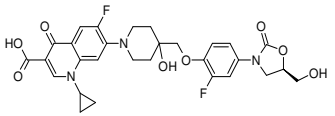
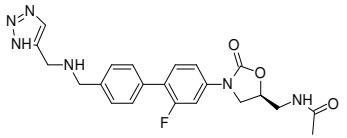
Classe	Composto (subclasse)	Empresa (País)	Fase	Atividade	Estrutura Química	VANTAGEM
Aminoglicosídeos						
	Plazomicin	Achaogen (EUA)	Fase III	Amplo-espectro		**Atividade** •**Gram-negativas (MDR** *Enterobacteriaceae*, inclusive CRE*) •**Gram-positivas** (*S. aureus, MRSA inclusive*)
Macrolídeos						
	Solithromicina (2-fluorocetolídeo)	Cempra Pharmaceuticals (EUA)	Fase III	Patógenos do trato respiratório; *N. gonorrhoea; C. trachomatis*		**Atividade e segurança** •**Gram-negativos** *(N. gonorrhoeae, C. trachomatis* •**Gram-positivas** *(S. pneumoniae* resistentes aos *macrolídeos; S. aureus inclusive MSSA* e *MRSA; L. pneumophila; Enterococcus* inclusive VRE)** •*Mycoplasma spp* •*M. avium*
Oxazolidinonas						
	Tedizolid	Cubist Pharmaceuticals (EUA)	Fase III	Gram-positivas		**Atividade** •**Gram-positivas (**Gram-positivos relevantes, *S. aureus* resistente a linezolida)
	Cadazolid	Actelion (Suíça)	Fase III	*Clostridium difficile*		**Atividade** •**Gram-positivas (***C. difficile* resistentes a linezolida e moxifloxacina)
	Radezolid	Melinta Parmaceuticals (EUA)	Fase II completa	Gram-positivas		**Atividade** •**Gram-positivas**

Tabela 16: Continuação

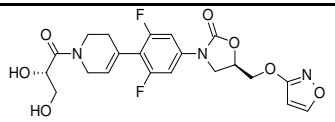
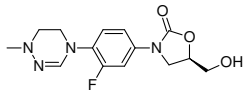
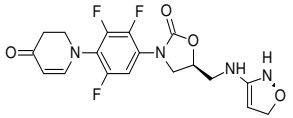
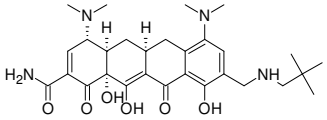
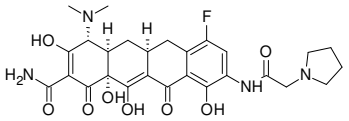
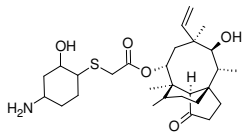
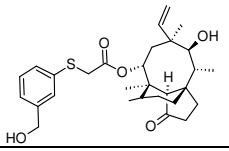
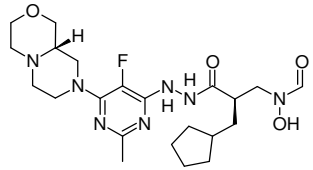
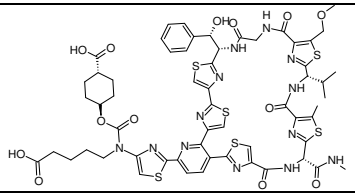
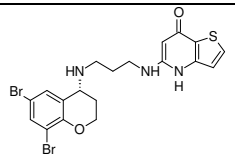
Classe	Composto (subclasse)	Empresa (País)	Fase	Atividade	Estrutura Química	VANTAGEM
	AZD5847	AstraZeneca (Reino Unido)	Fase II	*M. tuberculosis*		**Atividade e segurança** **Atividade** *(M. tuberculosis)*
	LCB01-0371	LegoChem Biosciences (Coréia doSul)	Fase I	Gram-positivas		**Atividade** •**Gram-positivas**
	MRX-I	MicuRx Pharmaceuticals (EUA)	Fase I	Gram-positivas		**Atividade** •**Gram-positivos resistentes**
Tetraciclinas						
	Omadacycline (aminomethylcycline)	Paratek (EUA)	Fase III	Amplo-espectro		**Atividade (Microorganismos resistentes a tetraciclinas)** •**Gram-positivas (**Gram-positivos relevantes) •**Gram-negativas (**Enterobacteriaceae) •**Anaeróbicos**
	Eravacycline (fluorocycline)	Tetraphase Pharmaceuticals (EUA)	Fase II (cIAI)	Amplo-espectro		**Atividade** •**Gram-negativas (**Muitas MDR Gram-negative, bactéria, *E. coli, K. pneumoniae, Acinetobacter spp.*) •

Tabela 16: Continuação

Classe	Composto (subclasse)	Empresa (País)	Fase	Atividade	Estrutura Química	VANTAGEM
Pleuromutilinas						
	BC-3781	Nabriva (Áustria)	Fase II – Completa	Gram-positivas; Patógenos do trato respiratório		**Atividade** •**Gram-positivas (***S. aureus*, *S. pneumoniae, S. pyogenes*) •**Gram-negativas (***H. influenza, M. catarrhalis*) •*C. pneumoniae*
	BC-7013 (so tópico)	Nabriva (Austria)	Fase I	Gram-positivas		**Atividade** •**Gram-positivas**
Hidrazinopirimidinas (nova classe)						
	GSK1322322 (GSK'322)	GlaxoSmithKline (Reino Unido)	Fase II	Patógenos do trato respiratório		**Gram-positivas** (*Staphylococcus, Streptococcus, E. faecium. S. pneumonia M. pneumoniae*) **Gram-negativas** (H. influenza)
Tiopeptídeo Macrocíclico (nova classe)						
	LFF571	Novartis (Suíça)	Fase II	*C. difficile*		**Atividade** *(Clostridium difficile)*
Diarildiaminas (nova classe)						
	CRS3123	Crestone (EUA)	Fase II	*C. difficile*		**Atividade** *(Clostridium difficile)*

*Não é ativo contra bactérias da espécie Proteus ou bactérias **produtoras de enzimas** que modificam o RNA ribossomal. ** Não é ativo contra cepas de MRSA com resistência constitutiva aos macrolídeos

8.1.1 Aminoglicosídeos

A Achaogen (americana) está desenvolvendo o único aminoglicosídeo em estágio clínico de desenvolvimento, o plazomicin. O composto faz parte de uma nova classe de derivados da neomicina, os neoglicosídeos.

É um antibiótico de amplo-espectro que não é afetado por nenhuma das principais enzimas modificadoras de aminoglicosídeos (AME) e, portanto, apresenta atividade significativamente aprimorada contra patógenos resistentes aos aminoglicosídeos (CASS, BROOKS *et al.*, 2011; GALANI, 2014).

O composto é ativo contra bactérias que apresentam mecanismos de resistência a outras classes de antibióticos como: patógenos produtores de beta-lactamases de amplo espectro (ESBL); Gram-negativos resistentes a fluoroquinolonas; Gram-negativos resistentes outros aminoglicosídeos; Gram-negativos produtores de carbapenemases (inclusive CRE), cefalosporinases do tipo AmpC, e metallo-beta-lactamases (BOUCHER, TALBOT *et al.*, 2013).

Neste sentido, o composto apresenta excelente atividade contra *S. aureus,* inclusive cepas resistentes a meticilina (MRSA) e contra as Enterobacteriaceae mutidroga resistentes (MDR): *E. coli, K. pneumoniae* e Enterobacter spp (BUTLER, BLASKOVICH *et al.*, 2013).

Apesar da atividade da resistência às AMEs, o composto não é ativo contra Proteus spp (membro das Enterobacteriaceae) ou contra cepas que expressem metiltransferases modificadoras do RNA ribossomal (rRNA), alvo bacteriano dos aminoglicosídeos. A atividade contra *P. aeruginosa* e *A. baumannii* também é limitada (GALANI, 2014).

A empresa completou um estudo clínico multinacional de Fase II comparando a plazomicina à levofloxacina no tratamento de infecções urinárias complicadas e pielonefrite aguda em adultos. A empresa anunciou que o estudo atingiu seus objetivos e os resultados seriam publicados em um congresso médico (ACHAOGEN, 2012).

A empresa recebeu uma opção de contrato de US$ 6 milhões da BARDA (*Biomedical Advanced Research and Development Autho*rity) para dar continuidade no desenvolvimento do produto.

O estudo clínico de fase III iniciou em fevereiro de 2014 e irá avaliar o plazomicin comparado a colistina no tratamento de pacientes com sérias infecções por bactérias Gram-negativas causadas por enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos (CRE) (ACHAOGEN, 2000b; 2013).

8.1.2 Macrolídeos

Cempra Pharmaceuticals (americana) está desenvolvendo a solitromicina, o primeiro antibiótico da subclasse dos 2-fluorocetolídeos com atividade de amplo-espectro contra bactérias resistentes a macrolídeos e cetolídeos pois se liga a três sítios no ribossomo bacteriano o que limita resistência, enquanto macrolídeos mais antigos se ligam a um sítio e a telitromicina (primeiro cetolídeo) se liga a dois sítios (FERNANDES, PEREIRA *et al.*, 2011).

É ativo contra bactérias patogênicas causadoras de infecções no trato respiratório adquiridas na comunidade, inclusive *S. pneumoniae* resistentes aos macrolídeos, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, e *S. aureus* sensível à meticilina (MSSA) (SUTCLIFFE, 2011). É eficaz contra a maioria das cepas de MRSA isoladas de pneumonia bacteriana adquirida na comunidade mas não é ativo contra as cepas com resistência constitutiva aos macrolídeos (OLDACH, CLARK *et al.*, 2013).

A solitromicina é o composto mais potente contra cepas de *Legionella pneumophila* e contra espécie de *Mycoplasma*, inclusive *M. pneumoniae* resistente aos macrolídeos (OLDACH, CLARK et al., 2013).

O composto também é ativo contra *N. gonorrhoeae, C. trachomatis* e contra bactérias não consideradas no espectro dos macrolídeos, como os Enterococcus, inclusive os resistentes à vancomicina (VRE) e *M. avium*, inclusive os resistentes a outros macrolídeos (OLDACH, CLARK *et al.*, 2013).

O composto demonstrou perfil de segurança em testes toxicológicos pré-clínicos e foi bem tolerado em diversos estudos clínicos de fase I em 159 humanos. A solitromicina, como outros macrolídeos mais antigos, não demonstra inibição dos receptores nicotínicos de acetilcolina (como a telitromicina) que é a causa de potenciai de efeitos colaterais graves identificados na telitromicina (macrolídeo mais recente) e portanto diferente da telitromicina não foram identificados distúrbios visuais na fase I de desenvolvimento clínico.

Os compostos macrolídeos são utilizados em combinação com antibióticos beta-lactâmicos no tratamento de pneumonia adquirida na comunidade em função da crescente resistência aos macrolídeos pela *S. pneumoniae* e *M. pneumoniae*. Pela mesma razão, o uso de fluoroquinolonas respiratórias para tratamento de pneumonia adquirida na comunidade é crescente como escolha de monoterapia (OLDACH, CLARK *et al.*, 2013).

Não é possível tratar pneumonia bacteriana adquirida na comunidade com telitromicina (macrolídeo) não associada a um beta-lactâmico, portanto o composto está sendo desenvolvido em relação à moxifloxacina (fluoroquinolona).

A empresa atualmente está recrutando pacientes para fase III do desenvolvimento clínico da formulação oral da solitromicina comparada a moxifloxacina para tratamento de pacientes com pneumonia adquirida na comunidade. A empresa também completou um estudo clínico em fase II para tratamento de gonorreia não complicada com resultados positivos (CEMPRA PHARMACEUTICALS; 2000).

8.1.3 Oxazolidinonas

A Cubist Pharmaceuticals (americana) está desenvolvendo o fosfato de tedizolida (TR-701), uma pro-droga do TR-700, que exibe atividade melhorada contra todas as bactérias Gram-positivas clinicamente relevantes inclusive *S. aureus* resistente a linezolida (PROKOCIMER, DE ANDA *et al.*, 2013).

O composto está em estágio avançado de desenvolvimento com dois estudos clínicos completos de fase III para avaliar a tedizolida em comparação com a linezolida para tratamento de infecções bacterianas agudas da pele ou estrutura da pele, os dois estudos tiveram resultados positivos. A empresa anunciou que submeteu um registro de nova droga (NDA) ao FDA para aprovação da droga para tratamento da doença. Outro estudo clínico em fase III será conduzido pela empresa para testar o composto para tratamento de pacientes com pneumonia (CUBIST PHARMACEUTICALS; TRIUS THERAPEUTICS, 2000; MICHALSKA, KARPIUK *et al.*, 2013; SMITH, 2013; TRIUS THERAPEUTICS, 2013).

A Acetilon (Suíça) está desenvolvendo o Cadazolid nova oxazolidinona com uma cadeia lateral de fluoroquinolona (antibiótico híbrido) (CHILTON, CROWTHER *et al.*, 2013; SHAPIRO, 2013). O composto demonstrou ser ativo contra *C. difficile*. A empresa

completou um estudo clínico de fase II em 2012 para uma formulação oral do cadazolid iniciou a fase III no fim de 2013 (ACTELION, 2000; ACTELION PHARMACEUTICALS, 2013).

A Melinta Pharmaceuticals (americana) completou dois estudos clínicos em fase II da radezolida para tratamento de pneumonia e infecções da pele não complicadas. Os estudos terminaram em 2008 e 2009 no entanto até hoje estudos de fase III não começaram, no entanto o produto está na página de produtos no pipeline da empresa (RIB-X; RIB-X PHARMACEUTICALS INC, 2000; 2002; SHAW e BARBACHYN, 2011; SUTCLIFFE, 2011).

AstraZeneca (Reino Unido) está desenvolvendo o Porizolid, para tratamento de tuberculose. O composto é ativo contra um amplo espectro de cepas sensíveis e resistentes de *M. tuberculosis* e está em fase II desenvolvimento clínico (NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY AND INFECTIOUS DISEASES [NIAID], 2000a; ASTRAZENECA, 2012a; WORKING GROUP ON NEW TB DRUGS, 2012).

A Legochem Bio (sul coreana) está desenvolvendo o LCB01-0371 novo antibiótico com atividade melhorada contra cepas Gram-positivas (JEONG, JUNG *et al.*, 2010). O composto está sendo analisado em fase clinica I para determinação de segurança. A empresa está recrutando participantes para participar do estudo (LEGOCHEM BIOSCIENCES, 2000; JEONG, JUNG *et al.*, 2010).

A MicuRx Pharmaceuticals (americana) completou testes clinicos de fase I do MRX-I e o composto demonstrou ser seguro e bem tolerado em todas as doses testadas sem evidência de mielossupressão. A empresa estabeleceu uma *joint venture* com a Shanghai Zhangjiang Biomedical Industry Venture Capital denominada Shanghai MengKe Pharmaceuticals para financiar o desenvolvimento e comercialização do MRX-I para o mercado chinês (MICURX PHARMACEUTICALS; **MicuRx and Shanghai Zhangjiang Biomedical Industry Venture Capital Partner to Develop Next-generation Antibiotic MRX-I for Chinese Market**, 2012)

8.1.4 Tetraciclinas

A Paratek (americana) está desenvolvendo uma nova subclasse de tetraciclinas determinadas aminometilciclinas. A omadaciclina é o composto mais avançado em desenvolvimento e é um antibiótico de amplo espectro com melhor atividade contra

patógenos resistentes a tetraciclina inclusive *Staphylococcus* suscetíveis e resistentes a meticilina. O composto é ativo contra muitas Enterobacteriaceae clinicamente importantes e uma ampla variedade de anaeróbicos (NOEL, DRAPER *et al.*, 2012).

O composto está Fase III de desenvolvimento para tratamento de infecções agudas de pele e tecidos moles, pneumonia bacteriana adquirida na comunidade and infecções do trato urinário. O FDA concedeu ao produto qualificação de produto para doenças infecciosas (Qualified Infectious Disease Product (QIDP) para formulação oral e IV tratamento de infecções agudas de pele e tecidos moles, pneumonia bacteriana adquirida na comunidade (PARATEK PHARMACEUTICALS).

A Tetraphase Pharmaceuticals (americana) está desenvolvendo uma nova subclasse das tetraciclinas, denominadas fluorociclinas, o composto mais avançado é a eravaciclina, um antibiótico de amplo-espectro com atividade contra bactérias expressando os principais mecanismos de resistência, inclusive efluxo e proteção ribossomal específica de tetraciclina. O composto tem melhor atividade contra diversas bactérias Gram-negativas multidroga resistentes, inclusive *E. coli*, *K. pneumoniae* and Acinetobacter spp resistentes a beta-lactamas (BOUCHER, TALBOT *et al.*, 2013).

A empresa completou um estudo clínico de fase II em 2012 para avaliar a formulação intravenosa da eravaciclina para tratamento de infecções intra-abdominais complicadas, e começou a fase III em agosto de 2013 (TETRAPHASE PHARMACEUTICALS, 2000; TETRAPHASE PHARMACEUTICALS, 2013).

8.1.5 Pleuromutilinas

Nabriva (austríaca) está desenvolvendo o BC-3781 que se aprovado será a primeira pleuromutilina para uso sistêmico em humanos.

O composto apresenta potente atividade *in vitro* contra uma grande variedade de *Staphylococcus*, *Streptococcus* e *E. faecium*. Quando comparado com linezolida e vancomicina o composto apresenta maior potência global contra *S. aureus* (SADER, BIEDENBACH et al., 2012b). BC- 3781 tem atividade melhorada contra a maioria das bactérias comumente associados a infecções respiratórias adquiridas na comunidade, o composto é especialmente potente contra *S. pneumonia* incluindo cepas resistentes à penicilina. O composto mostra também atividade melhorada contra *H. influenza*, *M. catarrhalis*, BC- 3781 terminou a fase II de testes clínicos o tratamento de Infecções

agudas de pele e tecidos moles (FOREST LABORATORIES; NABRIVA; AG, 2000; SADER, BIEDENBACH *et al.*, 2012a; SADER, PAUKNER *et al.*, 2012) e a Nabriva Therapeutics está em busca de parceiros para continuar o desenvolvimento (NABRIVA, 2013). A empresa também está desenvolvendo o BC7013 para tratamento de uso tópico de infecções por Gram-positivos. O composto está em fase I de desenvolvimento clínico (NABRIVA; NOVAK, 2011).

8.1.6 Hidrazinopirimidinas

GlaxoSmithKline (Reino Unido) está desenvolvendo uma nova classe de Hidrazinopirimidinas que são inibidoras de peptídeo deformilase *(*PDF) (NADERER, DUMONT *et al.*, 2013). A enzima peptide deformilase é uma enzima essencial que catalisa a remoção hidrolítica do grupo formil N-terminal dos polipeptídios nascentes recém-sintetizadas no ribossomo (PEI, 2001; JOHNSON, LOFLAND *et al.*, 2005).

O composto em fase II de desenvolvimento clínico o GSK'322, é ativo contra infecções de pele e respiratórias adquiridas na comunidade patógenos inclusive MRSA, *S. pneumoniae* multidroga resistente e patógenos atípicos (NADERER, DUMONT *et al.*, 2013; O'DWYER, HACKEL *et al.*, 2013).

Em abril de 2012 a empresa terminou um estudo clínico de fase II para avaliar a eficácia e segurança da formulação oral do GSK'322 para tratamento de infecções agudas de pele e tecidos moles comparado a linezolida. A empresa informou que iria começar outro estudo de fase II para pneumonia adquirida na comunidade, mas ainda não começou (GLAXOSMITHKLINE, 2000; BUSH e PUCCI, 2011; BUTLER e COOPER, 2011; SUTCLIFFE, 2011; GIANNAKAKI e MIYAKIS, 2012; MOIR, D. T., OPPERMAN, T. J. *et al.*, 2012; GLAXOSMITHKLINE, 2013).

8.1.7 Tiopeptídeos semi sintéticos

A Novartis (Suíça) está desenvolvendo o composto LFF571, um tiopeptídeo semissintético análogo do produto natural GE2270A da *Planobispora rosea*. LFF57 afeta a síntese de proteínas pela inibição do fator de enlongação de translação Tu (EFTu) (LAMARCHE, LEEDS *et al.*, 2012). O composto é ativo contra bactérias Gram-positivas, inclusive *C. difficile* (CITRON, TYRRELL *et al.*, 2012; TING, PRAESTGAARD *et al.*, 2012). A fase I dos estudos clínico mostrou que o tratamento oral com LFF571 foi

considerado seguro com pouca exposição sistêmica[15] (TING, PRAESTGAARD *et al.*, 2012). A fase II de testes clínicos para avaliar a segurança em pacientes com infecções moderadas por *C. difficile* começaram em 2011 e o estudo está recrutando pacientes (NOVARTIS; 2000; LAMARCHE, LEEDS *et al.*, 2012; LEEDS, SACHDEVA *et al.*, 2012; TING, PRAESTGAARD *et al.*, 2012).

8.1.8 Diarildiaminas

A Crestor (americana) está desenvolvendo um novo composto diarildiamina (CRS3123) que age em um novo alvo, a thionil-tRNA sinthetase (MetRS) que é essencial para síntese de proteína. O CRS3123 é ativo contra bactérias Gram-positivas inclusive contra várias cepas de *C. difficile*. O composto não é ativo contra Gram-negativos e está em fase I de testes clínicos e a empresa atualmente está recrutando pessoas saudáveis para fazer parte do estudo. (CRESTONE INC; NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY AND INFECTIOUS DISEASES [NIAID], 2000b; CRITCHLEY, GREEN *et al.*, 2009; JOHNSON, 2010).

8.2 INIBIDORES DE SÍNTESE DE PAREDE CELULAR BACTERIANA

O estudo identificou novos compostos em classes antigas e novas classes de inibidores de síntese de parede celular. Entre as classes existentes observou-se novos compostos beta-lactâmicos e glicopeptídeos. Os compostos beta-lactâmicos são desenvolvidos em geral junto a inibidores de beta-lactamase.

Foram identificadas quatro classes de inibidores de biossíntese de parede celular (Tabela 17). Das novas classes, a dos antibióticos heterodímeros é a única que age sobre alvos já explorados anteriormente, as outras três novas classes são ativas sobre novos alvos que inibem a biossíntese da parede celular. A Tabela 17, a seguir, apresenta os novos antibióticos em classes conhecidas de inibidores de síntese de parede celular.

[15] Os antibióticos desenvolvidos para *C. difficille* deve passar pelo intestino sem que sejam absorvidos para a corrente sanguínea (sistêmica).

Tabela 17: Inibidores de síntese de parede celular em fase de testes clínicos

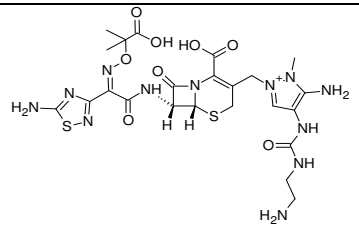
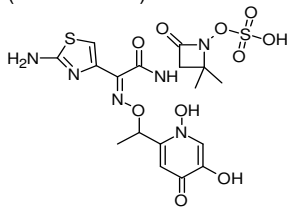
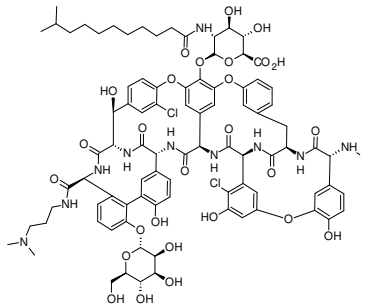
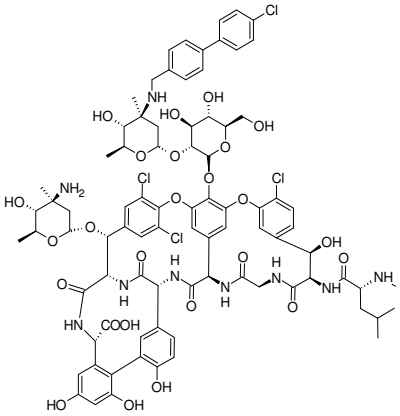
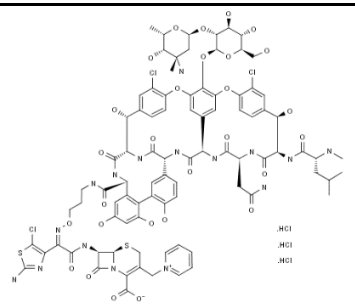
Classe	Composto (subclasse)	Empresa (País)	Fase de Desenvolvimento	Atividade	Estrutura Química	Vantagem
Beta-lactâmicos						
	Ceftolozane+tazobactam (nova cefalosporina+inibidor de beta-lactamase)	Cubist Pharmaceuticals (EUA)	Fase III	Gram-negativas	 (Ceftolozane)	**Atividade** •**Gram-negativos (***P. aeruginosa, algumas* MDR Enterobacteriaceae)
	BAL30072(sulfactam)	Basilea Pharmaceutica (Suíça)	Fase I	Gram-negativas		**Atividade** •**Gram-negativos** (*A. baumannii, P. aeruginosa, B. cepacia, algumas* MDR Enterobacteriaceae)
	S-649266 (GSK2696266) (Cefalosporina)	Shionogi (Japão)/ GlaxoSmithKline (Reino Unido)	Fase I	Gram-negativas	ND	**Atividade** •**Gram-negativos** (bactérias produtoras de NDM-1)
Lipoglycopeptídeos						
	Dalbavancin	Durata Therapeutics (EUA)	Fase III completa	Gram-positivas		**Atividade** •**Gram-positivas** (*S. aureus*)

Tabela 17: Continuação

Classe	Composto (subclasse)	Empresa (País)	Fase de Desenvolvimento	Atividade	Estrutura Química	Vantagem
	Oritavancin Diphosphate	The Medicines Company (EUA)	Fase III completa	Gram-positivas		**Atividade** **•Gram-positivas** (*S. aureus*)
Antibiótico Heterodimero (glicopeptideo and cefaalosporina)						
	TD-1792	Theravance (EUA)/ R-Pharm (Rússia)	Fase II	Gram-positive		**Atividade** Gram-positivas (***S. aureus***)

8.2.1 Beta-lactâmicos

A Cubist Pharmaceuticals (americana) está desenvolvendo o ceftolozane, uma nova cefalosporina oxiimino-aminotiazolil, que está em desenvolvimento junto ao tazobactam para tratar infecções por bactérias Gram-negativas.

A combinação Ceftolozane/Tazobactam demonstrou melhor atividade in vitro contra *P. aeruginosa* (inclusive cepas MDR) quando comparada com a ceftazidima e cefepima. A combinação é também mais ativa que a ceftazidima e à combinação piperacilina-tazobactama contra espécies de Enterobacteriaceae resistentes a ceftazidima. No entanto, ceftolozane/tazobactam é menos ativo que cefepima contra espécies de Enterobacteriaceae resistentes à ceftazidima (SADER, RHOMBERG *et al.*, 2011).

A empresa está recrutando pacientes para quatro estudos clínicos de fase III, dois deles comparando a combinação Ceftolozan/tazobactam com a levofloxacina para tratamento de infecções do trato urinário complicadas e outros dois comparando a combinação com o meropenem para tretamentode cIAI (CUBIST PHARMACEUTICALS, 2000a; PHARMACEUTICALS, C., 2000a; b; GARCÍA-SÁNCHEZ, GARCÍA-MERINO *et al.*, 2012; KARRAS, GIANNAKAKI *et al.*, 2012).

A Basilea Pharmaceutica (Suíça) está conduzindo estudos de fase I para avaliar a farmacocinética, segurança e tolerabilidade do BAL30072. novo monosulfactam com significativa melhora na atividade contra patógenos Gram-negativos especialmente contra *A.baumannii* inclusive a cepas resistentes ao meropeném. O composto também apresenta atividade melhorada contra *P. aeruginosa, B. cepacia*, e algumas Enterobacteriaceae multidroga resistentes, no entanto, apresenta menor potência contra ESBL Enterobacteriaceae (BOUCHER, TALBOT *et al.*, 2013; HORNSEY, PHEE *et al.*, 2013).

A empresa anunciou que assinou um contrato de US$17 milhões com BARDA, para continuar o estudo (PAGE, DANTIER *et al.*, 2010; BASILEA PHARMACEUTICA, 2012; 2013).

GlaxoSmithKline (Reino Unido) está desenvolvendo o S-649266 (GSK2696266) junto com a Shionogi (japonesa). A cefalosporina é ativa contra cepas Gram-negativas e apresenta forte atividade antibacteriana contra bactérias produtoras de *New Delhi*

metallo-beta- lactamase-1 (NDM-1) que desenvolveram resistência a muitos antibióticos carbapenêmicos e cefemas (SHIONOGI, 2013b). O composto está em fase I of de testes clínicos (GLAXOSMITHKLINE, 2013; SHIONOGI, 2013a; b).

8.2.2 Lipoglicopeptideos

O telavancin é o primeiro composto aprovado da classe dos lipoglicopeptídeos, uma nova classe de antibióticos. Dois outros lipoglicopeptídeos estão em fase III de desenvolvimento clínico: o dalbavancin, da Durata Therapeutics (americana), e o oritavancin difosfato, da Medicines Company (americana). Os dois estão em desenvolvimento para tratamento de infecções agudas de pele e tecidos moles.

Os três compostos demonstram atividade bactericida contra MSSA, MRSA, MSSE, MRSE e *S. pneumonia* resistentes a penicilina, e portanto podem ser utilizados no tratamento de patógenos Gram-positivos substituindo a vancomicina nos casos de intolerância, resistência ou efeitos colaterais (ZHANEL, CALIC *et al.*, 2010).

A Durata Therapeutics completou dois estudos globais da fase III para o tratamento de infecção bacteriana aguda de pele e das infecções causadas por bactérias Gram-positivas (DURATA THERAPEUTICS, 2000; 2013b).

A Medicines Company (americana) completou a segunda fase III do disfofato de oritavancina para tratamento de infecções agudas de pele e partes moles em dezembro de 2012 (DURATA THERAPEUTICS, 2000; THE MEDICINES COMPANY, 2000; THE MEDICINES COMPANY 2000; DURATA THERAPEUTICS, 2011; THE MEDICINES COMPANY, 2011; DURATA THERAPEUTICS, 2013c; a; b; KARAOUI, EL-LABABIDI *et al.*, 2013; THE MEDICINES COMPANY, 2013).

8.2.3 Antibiótico Heterodímero (glicopeptídeo e cefalosporina)

A Theravance (americana) com a R-Pharm (Rússia) estão desenvolvendo o TD-1792 um antibiótico heterodímero que combina aspectos das cefalosporinas e glicopeptídeos e age simultaneamente sobre os principais alvos destas duas classes químicas e apresenta potente atividade contra bactérias Gram-positivas. A Theravance completou um estudo clínico de fase II em 2007 e não começou novos estudos, no entanto anunciou em dezembro de 2012 um acordo de colaboração com a R-pharm para

desenvolvimento da droga (THERAVANCE; THERAVANCE INC, 2000; BLAIS, LEWIS *et al.*, 2012).

8.3 INIBIDORES DE SÍNTESE DE DNA

O processo de síntese de DNA durante a replicação bacteriana é vital para a sobrevivência da bactéria; a inibição deste processo leva a inibição de reprodução de bactérias e eventualmente a morte da célula. Atualmente as quinolonas são a única casse de antibióticos que inibem a síntese de DNA.

As quinolonas interagem com dois alvos relacionados, mas distintos dentro da célula bacteriana as DNA girase e topoisomerase IV.

O *pipeline* de novos inibidores de síntese de proteínas é principalmente constituído de quinolonas, no entanto existe uma nova classe de inibidores de síntese de DNA em fase de desenvolvimento clínico as metoxiquinolinas. A Tabela 18 aponta informação sobre as fases clinicas dos novos antibióticos em desenvolvimento.

Tabela 18: Inibidores de síntese de DNA em fase de testes clínicos

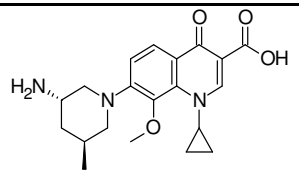
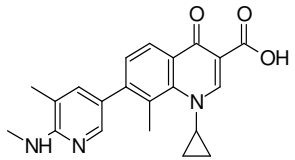
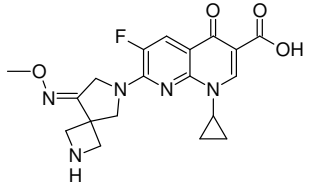
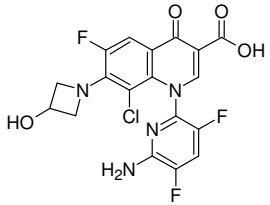
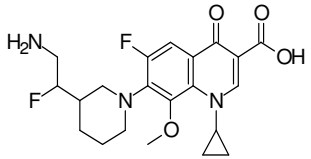
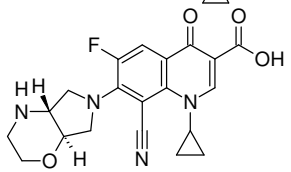
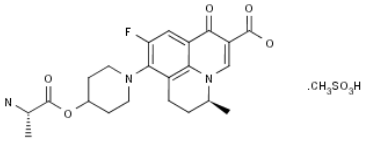
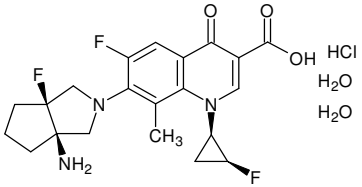
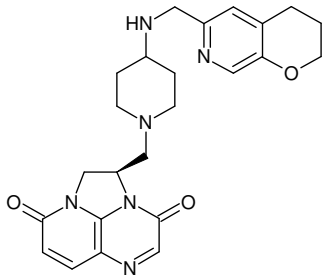
Classe	Composto (subclasse)	Empresa (País)	Fase de Desenvolvimento	Atividade	Estrutura Química	Vantagem
Quinolones						
	Nemonoxacin	TaiGen Biotechnology (Taiwan)	Fase III	Amplo-espectro		**Atividade** - Gram positivas (*S. aureus, S. pneumonia)*
	Ozenoxacin (topical use)	Ferrer Internacional (Espanha)	Fase III	Gram-positivas		**Atividade (tópica)** - Impetigo
	Zabofloxacin (fluoroquinolona)	Dong Wha Pharmaceutical (Coréia do Sul)	Fase III	Amplo-espectro		**Atividade** **-** *S. pneumonia*
	Delafloxacin (fluoroquinolona)	Rib-X Pharmaceuticals (EUA)	Fase III	Amplo-espectro		**Atividade** - Gram positivas (aumento da atividade em pH reduzido)
	Avarofloxacin (fluoroquinolona)	Furiex Pharmaceuticals (EUA)	Fase II completed	Amplo-espectro		**Atividade** - Gram positivas
	Finafloxacin (fluoroquinolone)	MerLion Pharmaceuticals (Singapura)	Fase II	Amplo-espectro		Atividade em pH reduzido - Gram positivas e Gram-negativas

Tabela 18: Continuação

Classe	Composto (subclasse)	Empresa (País)	Fase de Desenvolvimento	Atividade	Estrutura Química	**Vantagem**
	WCK 2349 (fluoroquinolone)	Wockhardt (Índia)	Fase II	Gram-positivas		**Atividade** - Gram-positivas (*S. aureus*, especialmente MRSA resistente a quinolonas)
	KRP-AM1977	Kyorin (Japão)	Fase II	Infecções respiratórias e MRSA	ND	**Atividade** - Gram-positivas (*S. aureus*
	DS-8587 (fluoroquinolone)	Daiichi Sankyo (Japão)	Fase I	Amplo-espectro		**Atividade** **- Gram-positivas** (streptococci, staphylococci, enterococci) **- Gram-negativas *(A. baumannii, E. coli)*** **- anaeróbios**
Metoxiquinolinas						
	GSK2140944 (GSK'944)	GlaxoSmithKline (Reino Unido)	Fase I	Gram-positivos; Bactérias do trato respiratório		**Atividade** •**Gram-positivas (***S. aureus*, *S. pneumoniae, S. pyogenes*) •**Gram-negativas (***H. influenza, M. catarrhalis*)

8.3.1 Quinolonas

Existem nove (Tabela 18) quinolonas em desenvolvimento clínico. A TaiGen Biotechnology (Taiwan), desenvolve o nemonoxacin, uma nova quinolona não fluorinada de amplo-espectro. Quando comparado (a ciprofloxacina, levofloxacina e moxifloxacina o composto demonstrou maior atividade *in vitro* contra bactérias Gram-positivas, inclusive contra cepas resistentes como MRSA e *S. pneumonia* multidroga resistente. A atividade contra a maioria das bactérias Gram-negativas é similar às atividades da levofloxacina e moxifloxacina (BEINING, XIAOJIE *et al.*, 2012).

A empresa terminou um estudo clínico de fase III comparando o composto à levofloxacina para tratamento de pneumonia adquirida na comunidade e submeteu uma aplicação de nova droga (*new drug application*) a formulação oral do composto no Taiwan *Food and Drug Administration* e na China *Food and Drug Administration*. (TAIGEN BIOTECHNOLOGY, 2000b; BEINING, XIAOJIE *et al.*, 2012; TAIGEN BIOTECHNOLOGY, 2013a; b). O composto também está em desenvolvimento para tratamento de infecções de pé diabético, para o qual a empresa completou um estudo clínico de fase II (TAIGEN BIOTECHNOLOGY, 2000a).

A Ferrer Internacional (espanhola) completou testes clínicos de fase III para avaliar a formulação de uso tópico da Ozenoxacina para tratamento de impetigo (FERRER INTERNACIONAL, 2000).

A Dong Wha Pharmaceutical (sul coreana) desenvolve a zabofloxacina, um antibiótico de amplo espectro com atividade aumentada contra cepas de *Streptococcus pneumonia* tanto às susceptíveis e as resistentes a quinolonas (KOSOWSKA-SHICK, CREDITO *et al.*, 2006; PARK, KIM *et al.*, 2006). O composto está em desenvolvimento para o tratamento de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). A empresa atualmente está recrutando pacientes para a fase III do desenvolvimento clínico da zabofloxacina oral comparada a moxifloxacina (DONG WHA PHARMACEUTICAL ; DONG WHA PHARMACEUTICAL CO. LTD, 2000).

A Rib-X Pharmaceuticals (americana) desenvolve a delafloxacina, uma fluoroquinolona de amplo espectro com atividade melhorada contra bactérias Gram-positivas, quando comparadas a outras quinolonas do mercado. A potência antibacteriana da delafloxacina aumenta quando o pH é pouco reduzido, ao contrário de

outras quinolonas como a ciprofloxacina e moxifloxacina cujos valores de Concentração Inibitória Mínima (CIM) aumentam quando pH diminui. Esta característica aumenta a atividade antibacteriana em locais que contém células inflamatórias. O composto é ativo contra cepas de MRSA resistentes e susceptíveis às quinolonas. A atividade contra bactérias Gram-negativas é similar à da ciprofloxacina (REMY, TOW-KEOGH *et al.*, 2012).

A empresa está recrutando pacientes para um estudo clínico de fase III para avaliar a delafloxacina comparada com a vancomicina e aztreonam no tratamento de infecções de pele e tecidos moles (OTSUKA PHARMACEUTICAL 2000; REMY, TOW-KEOGH *et al.*, 2012; RIB-X PHARMACEUTICALS 2013).

Existem 3 fluoroquinolonas em fase II de desenvolvimento clínico: avarofloxacina, da Furiex Pharmaceuticals (USA); a finafloxacina da MerLion Pharmaceuticals (Singapura); e o WCK 2349, da Wockhardt (indiana).

A Furiex Pharmaceuticals (americana) desenvolve a avarofloxacina uma nova 4 quinolona fluorinada de amplo-espectro. Quando comparada com outras fluoroquinolonas no mercado, o composto mostra atividade *in vitro* melhorada contra bactérias Gram-positivas, inclusive MRSA resistentes fluoroquinolona. A atividade da avarofloxacina foi equivalente à da moxifloxacina contra bactérias Gram-negativas (MORROW, HE *et al.*, 2010; COVINGTON, DAVENPORT *et al.*, 2011; BIEDENBACH, FARRELL *et al.*, 2012).

Em dezembro de 2011, a Furiex Pharmaceuticals completou um estudo de fase II para avaliar a avarofloxacina comparada a linezolida para tratamento de infecções complexas de pele. O composto está pronto para fase III e recebeu designação de "*Qualified Infectious Disease Product and Fast Track"* do FDA, a empresa etá buscando parceiros para continuar o desenvolvimento da Avarofloxacin (FURIEX PHARMACEUTICALS, 2000a; b; COVINGTON, DAVENPORT *et al.*, 2011; FURIEX, 2011; BIEDENBACH, FARRELL *et al.*, 2012; FURIEX, 2013).

A MerLion Pharmaceuticals (Singapura) desenvolve a finafloxacina nova fluoroquinolona que, sob condições neutras de pH, demonstra atividade *in vitro* equivalente à da ciprofloxacina. No entanto sob um pH um pouco ácido (5.8) o composto mostra potência aumentada. Outras fluroquinolonas no mercado como a ciprofloxacina,

levofloxacina e moxifloxacina, exibem atividade reduzida em pH ligeiramente ácido (5.0–6.5). Esta característica da finafloxacina faz com que o composto seja adequado para uso no tratamento de infecções locais ligeiramente ácidos como as infecções do trato urinário (EMRICH, HEISIG *et al.*, 2010; LEMAIRE, VAN BAMBEKE *et al.*, 2011; STUBBINGS, LEOW *et al.*, 2011).

A MerLion Pharmaceuticals anunciou que o recebeu do FDA a designação de *"Qualified Infectious Disease Product Designation and Fast Track Status"* para a finafloxacina. A empresa atualmente está recrutando pacientes para a fase II dos testes clínicos do composto para comparação com a ciprofloxacina no tratamento de Infecções do trato urinário e/ou pielonefrite aguda (MERLION PHARMA, 2011; 2013).

A Wockhandt (indiana) desenvolve a WCK 2349, uma pró-droga do WCK 771, que é o hidrato do sal de arginina da S-(_)-nadifloxacina. WCK 771 é uma fluoroquinolona de amplo espectro com atividade melhorada contra Staphylococcus resistentes a quinolonas, particularmente cepas de MRSA resistentes a quinolonas (BHAGWAT, MUNDKUR *et al.*, 2006; BHAGWAT, MCGHEE *et al.*, 2009).

Em junho de 2013 a Wockhardt completou a fase II dos testes clínicos na Índia do WCK 2349 para o tratamento de infecções complicadas de peles e tecidos moles (WOCKHARDT; WOCKHARDT LIMITED 2007; APPELBAUM, 2012). Os resultados ainda não foram publicados.

A Kyorin (japonesa) desenvolve outra quinolona não fluorinada em fase I de testes clínicos, a KRP-AM1977, da A formulação oral do composto (KRP-AM1977X) está sendo testada para tratamento de infecções respiratórias e a formulação intravenosa para tratamento de infecções por MRSA (KYORIN; 2013).

A Daiichi Sankyo (japonesa), desenvolve o DS-8587, uma fluoroquinolona em fase I de desenvolvimento clínico com atividade melhorada contra bactérias Gram-negativas e Gram-positivas. O composto é especialmente eficaz contra *A. baumannii* (HIGUCHI, ONODERA *et al.*, 2013; SANKYO, 2013) mas também tem atividade melhorada contra estreptoccocos, estafilococos, enterococos, *E. coli*, e anaeróbios (D. ZHU, 2012; SANKYO, 2013).

8.3.2 Metoxiquinolinas

A GlaxoSmithKline (Reino Unido) desenvolve o GSK'944, um análogo estrutural do GSK299423 pertencente a uma nova classe de inibidores de DNA topoisomerase tipo II com um modo de ligação único e diferente dos das fluoroquinolonas, fazendo com que seja ativo contra cepas resistentes aos antibacterianos estabelecidos(MOIR, D. T., OPPERMAN, T. J. *et al.*, 2012).

O composto demonstrou atividade *in vitro* contra ampla gama de bactérias associadas a infecções de trato respiratório inferior e a infecções da pele, inclusive cepas de MRSA resistentes a levofloxacina e *S. pneumoniae* resistentes a quinolonas (levofloxacina) e macrolídeos (BOUCHILLON, HACKEL *et al.*, 2013).

A empresa completou um estudo clínico de fase I com resultados positivos. Outros dois estudos de fase I estão em andamento (GLAXOSMITHKLINE; MOIR, D. T., OPPERMAN, T. J. *et al.*, 2012; GLAXOSMITHKLINE, 2013). Um estudo de fase II está previsto para começar em março de 2014.

8.4 ANTIBIÓTICOS QUE AGEM SOBRE A MEMBRANA CITOPLASMÁTICA BACTERIANA

Atualmente existem duas classes de agentes antibacterianos que agem sobre a membrana bacteriana: os lipopeptídeos cíclicos e as polimixinas.

Todos os compostos identificados são peptídeos ou peptídeos miméticos. A Tabela 19 a seguir mostra os compostos em fase de desenvolvimento clínicos em novas classes e classes conhecidas.

Tabela 19: Antibióticos que agem sobre a membrana externa bacteriana e fase de testes clínicos

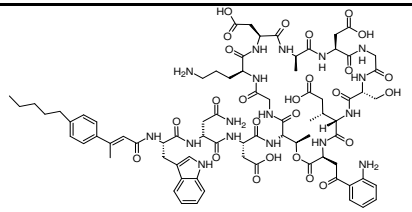
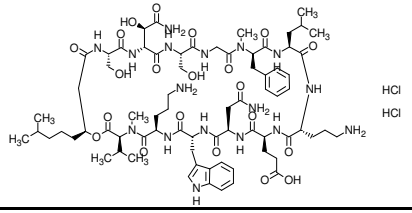
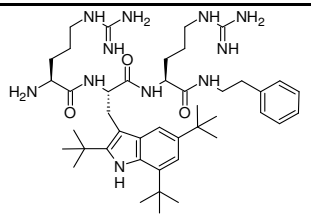
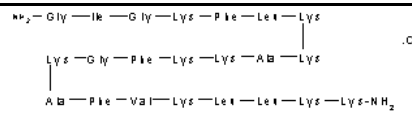
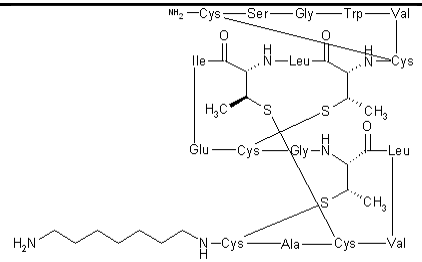
Classe	Composto (subclasse)	Empresa (País)	Fase de Desenvolvimento	Atividade	Estrutura química	Vantagem
Lipopeptídeos cíclicos						
	Surotomycin	Cubist Pharmaceuticals (EUA)	Fase III	*C. difficile*		**Atividade** •*C. difficile*
	WAP-8294A2 (lotilibcin)	Green Cross (Coréia do Sul)	Fase I	*S. aureus*		**Atividade** • *S. aureus*
Peptidomimetics						
	Lytixar™ (LTX-109) - (Cell Membrane)	Lytix Biopharma (Noruega)	Fase II	*S. aureus*		**Atividade** • *S. aureus*
	POL7080 (inibidor de LptD)	Polyphor Roche (Suíça)	Fase II	Pseudomonas spp	ND	**Atividade** • *Pseudomonas spp*
Peptídeos Antimicrobianos						
	Locilex (uso tópico)	Dipexium Pharmaceuticals (EUA)	Fase III	Broad spectrum		**Atividade** *S. aureus*
	Recombinant Lysostaphin (topical)	Bharat Biotech (Índia)	Fase II	*S. aureus*	ND	**Atividade** *S. aureus*

Tabela 19: Continuação

Classe	Composto (subclasse)	Empresa (País)	Fase de Desenvolvimento	Atividade	Estrutura química	Vantagem
	NVB302 (lipid II at an alternative site)	Novacta - part of the Celtic Pharma Holdings group (Reino Unido)	Fase I	*C. difficile*		**Atividade** *C. difficile*

8.4.1 Lipopeptídeos cíclicos

Os lipopeptídeos cíclicos são ativos somente contra bactérias Gram-positivas. Esta representa uma nova classe de antibióticos cuja a daptomicina, lançada em 2003 é o primeiro e único antibiótico nesta classe. O composto age ligando-se à membrana da bacteriana causando em despolarização e perda do potencial de membrana. Esta perda de potencial causa inibição de síntese de proteína, DNA e RNA o que resulta na morte das células (CHAMBERS, 2011).

Outros dois lipopeptídeos cíclicos estão em fase clínica de desenvolvimento a Surotomicina, da Cubist Pharmaceuticals (americana), e WAP-8294A2 (lotilibcin), da Green Cross (sul coreana).

A Cubist Pharmaceuticals (americana) desenvolve a Surotomicina, é estruturalmente relacionada a daptomicina e tem o mesmo mecanismo de ação contra *Clostridium difficile* (MASCIO, MORTIN *et al.*, 2012). O composto apresenta atividade melhorada contra *C. difficile* em relação à vancomicina e ao metronidazol incluindo cepas resistentes a fluoroquinolonas. Outra vantagem do composto é sua ação limitada contra outros microrganismos presentes no intestino.

A empresa atualmente está recrutando pacientes para estudo clínico de fase III para comparar a eficácia e segurança do composto à vancomicina no tratamento de diarreia associada ao *Clostridium difficile* (CUBIST PHARMACEUTICALS; CUBIST PHARMACEUTICALS; 2000b; MASCIO, MORTIN *et al.*, 2012).

A Green Cross (sul coreana) está conduzindo testes clínicos de fase I para determinar a segurança do novo composto WAP-8294A2 (lotilibcin), em desenvolvimento para tratamento de infecções causadas por *S. aureus* (KATO, NAKAYA *et al.*, 1997; aRigen licenses novel anti-MRSA to GCC in South Korea, 2011; KATO, HIRATA *et al.*, 2011).

8.4.2 Antibióticos peptídeomiméticos

A Lytix Biopharma (norueguesa) completou testes clínicos de fase II do LTX-109 para descolonização nasal do *S. aureus* (inclusive MRSA) e está recrutando pacientes para um estudo clínico de fase II para avaliar o uso tópico do LTX-109 para tratamento

de impetigo (LYTIX BIOPHARMA 2000b; a; SARAVOLATZ, PAWLAK *et al.*, 2012; LYTIX BIOPHARMA, 2013).

A Polyphor (sueca) completou um estudo clínico de fase I para testar a segurança do POL7080, um novo peptídeomimético que age sobre um novo alvo. O composto é especificamente ativo contra bactérias de espécies Pseudomonas spp e inibe a biogênese da membrana externa a partir da inibição da proteína LptD (POLYPHOR; SRINIVAS, JETTER *et al.*, 2010; MOIR, D. T., OPPERMAN, T. J. *et al.*, 2012).

8.4.3 Peptídeos antimicrobianos

A Dipexium Pharmaceuticals (americana) está desenvolvendo o Locilex (acetato pexiganan) um peptídeo antimicrobiano de uso tópico, baseado em uma proteína da pele da rã, para o tratamento tópico de infecções de pé diabético. A empresa recebeu do FDA um protocolo especial de avaliação para os ensaios clínicos de fase III (DIPEXIUM PHARMACEUTICALS; DIPEXIUM PHARMACEUTICALS, 2000).

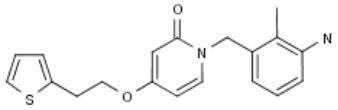
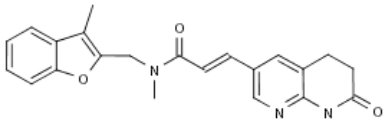
A Bharat Biotech (indiana) está realizando ensaios clínicos de Fase II para testar uso tópico de lisostafina recombinante para tratar infecções de pele e estruturas moles não complicadas (*S. aureus*). O composto é uma bacteriocina (AMP procariótica) e tem como alvo a endopeptidase glicilglicina que cliva o esqueleto peptidoglicano da *S. aureus* causando a lise da parede celular (BHARAT BIOTECH; SHARMA, SHARMA *et al.*, 2006; BHARAT BIOTECH INTERNATIONAL LTD 2007).

A Novacta (Reino Unido) está conduzindo testes clínicos de fase I do NVB302 um peptídeo antimicrobiano lantibiótico (AMP). O composto está em desenvolvimento para tratamento de infecções por *C. difficile* (NOVACTA BIOSYSTEMS LIMITED; 2010; CROWTHER, BAINES *et al.*, 2013).

8.5 INIBIDORES DE SÍNTESE DE ÁCIDOS GRAXOS

Foram identificados dois novos compostos em duas novas classes de inibidores de ácidos graxos, os dois com atividade melhoradas contra *S. aureus.* Os dois compostos atuam sobre a proteína carreadora de enoyl-acyl dos estafilococus (enoyl-ACP) reductase (FabI) é ume enzima importante e necessária para a biossíntese de ácidos graxos bacterianos (FASII) uma via essencial para *S. aureus*. Foram identificadas duas novas classes de inibidores de FabI em desenvolvimento clínico os análogos do triclosan e as Benzofuranas naftiridinonas.

Tabela 20: Inibidores de síntese de ácidos graxos em fase de testes clínicos

MoA	Classe	Composto (subclasse)	Empresa (País)	Fase de Desenvolvimento	Estrutura	Vantagem
Inibidores de biossíntese de ácido graxo						
	Triclosan análogos	CG400549	Crystal Genomics (South Korea)	Fase II		**Atividade** *S. aureus*.
	Benzofuran naftiridinona	AFN-12520000 (AFN-1252)	Affinium Pharmaceuticals (Canadá)	Fase II		**Atividade** *S. aureus*.

8.5.1.1 Classes dos análogos de triclosano

A Cristal Genomics (sul coreana) completou recentemente um ensaio clínico de fase II do CG400549 para o tratamento de infecções de pele e estruturas moles complicadas causadas por MRSA. A empresa registrou bons resultados, porém, não está claro quando os outros testes começarão (CRYSTAL GENOMICS ; BOGDANOVICH, CLARK *et al*., 2007; JONG, CHANG *et al.*, 2007; PARK, YOON *et al.*, 2007; MOIR, D. T., OPPERMAN, T. J. *et al*., 2012).

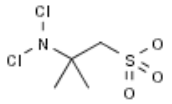
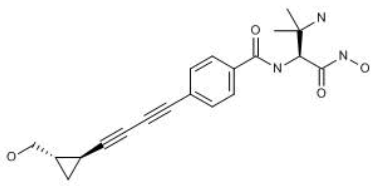
8.5.1.2 Classes dos Benzofuran naftiridinona

A Affinium Pharmaceuticals (canadense) está desenvolvendo o AFN-1252 para o tratamento de infecções por *S. aureus*. A companhia anunciou resultados positivos para o ensaio de Fase II, em agosto de 2012 (AFFINIUM PHARMACEUTICALS; AFFINIUM PHARMACEUTICALS; PHARMACEUTICALS, A., 2000; KARLOWSKY, KAPLAN *et al.*, 2009; MOIR, D. T., OPPERMAN, T. J. *et al.*, 2012).

8.6 ANTIBIÓTICOS COM NOVOS MECANISMOS DE AÇÃO

O estudo identificou novos antibióticos com novos mecanismos de ação, antibióticos que causam inativação das proteínas de superfície bacteriana, e amtibióticos que inibem a formação da camada de lipopolissacarídeos em Gram-negativos. A Tabela 21 apresenta estes compostos e as empresas que o estão desenvolvendo.

Tabela 21: Antibióticos em fase clínica de desenvolvimento com novos mecanismos de ação.

Inativação de proteínas de superfície					
Aganocide (clorotaurinos) – uso tópico	NVC-422	NovaBay Pharmaceuticals (EUA)/Galderma	Fase II		**Atividade** Impetigo
Inibidores da formação da camada de lipolissacarídeos (inibidores de Lpxc)					
Derivados do ácido hidroxâmico	ACHN-975	Achaogen (EUA)	Fase I		**Atividade Gram-negativa (*P.aeruginosa)***

ND- Não divulgados

8.6.1 Inibidores de superfícies de proteína

8.6.1.1 Aganocídeos

A Novabay Pharmaceuticals (americana) está desenvolvendo uma nova classe de antibióticos, os aganocideos. Estes compostos de amplo espectro são úteis para aplicação tópica e agem através da oxidação dos grupos que contêm enxofre em resíduos de aminoácidos da proteína. O composto de chumbo NVC-422 está em uma fase IIb desenvolvimento clínico para o tratamento tópico de impetigo (GALDERMA, 2000; BUTLER e COOPER, 2011; IOVINO, KRANTZ *et al.*, 2011; WANG, BELISLE *et al.*, 2011; GALDERMA, 2012; NOVABAY PHARMA, 2013). O composto também está sendo testado para o tratamento de conjuntivite bacteriana e bloqueio do cateter urinário e incrustação.

8.6.2 Inibidores da formação da camada de lipolissacarídeos (inibidores de Lpxc)

8.6.2.1 Derivados do ácido hidroxâmico

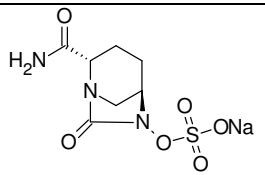
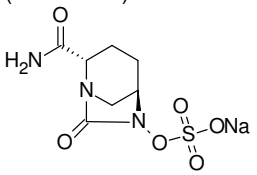
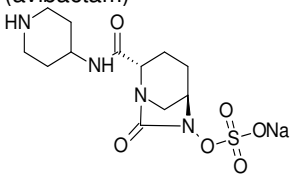
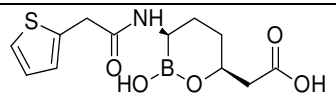
A Achaogen (americana) atua na descoberta e desenvolvimento de novos inibidores de LpxC e o composto mais avançado é o ACHN-975. A empresa completou um estudo clínico de fase I para avaliar a segurança, tolerabilidade, e farmacocinética do ACHN-975. A empresa não anunciou ainda quando irá começar novos testes clínicos (ACHAOGEN, 2000a; 2012; EAST e SILVER, 2013).

LpxC [UDP-3-O-(R-3-hydroxymyristoyl)-GlcNAc deacetilase] é uma metalloamidase que catalisa o primeiro passo na biossíntese do lipídeo A, um componente da membrana externa de lipopolissacarídeo de bactérias Gram-negativas e que foi reconhecido como um novo alvo para antibacterianos contra os patógenos Gram-negativos (MDLULI, WITTE *et al.*, 2006).

8.7 COMPOSTOS QUE INIBEM RESISTÊNCIA BACTERIANA (INIBIDORES DE BETA-LACTAMASE)

O mecanismo de resistência mais comum de desativação dos antibióticos beta-lactâmicos é a produção beta-lactamases, enzimas que hidrolisam o antibiótico causando a abertura do anel e perda de atividade antibacteriana. Para reverter esta situação são utilizados compostos inibidores de beta-lactamases junto aos beta-lactâmicos, cabe que ressaltar que estes compostos não apresentam atividade antibacteriana específica mas potencializam a atividade de outros compostos beta-lactâmicos no mercado.

Tabela 22: Inibidores de beta-lacatamase em fase de testes clínicos

Classe	Composto (subclasse)	Empresa (País)	Fase de Desenvolvimento	Atividade	Estrutura Química	Vantagem
Inibidores de Beta-lactamase - Diazobiciclooctanos (DBOs)						
	Ceftazidime/Avibactam (CAZ AVI)[e]	Forest Laboratories (EUA)/ Astrazeneca (Reino Unido)	Fase III	Gram-negativas	 (avibactam)	**Atividade** •**Gram-negativas (***P. aeruginosa,* MDR Enterobacteriaceae)
	Ceftaroline /Avibactam (CXL) [e]	Forest Laboratories (EUA)/ Astrazeneca (Reino Unido)	Fase II	Gram-negativas	 (avibactam)	**Atividade** •**Gram-negativas** (MDR Enterobacteriaceae) •**Gram-positivas** (*S. aureus* – MRSA)
	MK-7655 + Imipenem/Cilastatin	Merck & Co., Inc (EUA)	Fase II	Gram-negativas	 (MK-7655)	**Atividade** •**Gram-negativas** (*P. aeruginosa*, Enterobacteriaceae)
Inibidores de Beta-lactamase - Boronate β-lactamase						
	Carbavance (biapenem+ RPX7009)	Rempex Pharmaceuticals (Suécia)	Fase I	Gram-negativas	 (RPX7009)	**Atividade** •**Gram-negativas** (algumas Enterobacteriaceae)

8.7.1 Inibidores de Beta-lactamase - Diazabiciclooctanos (DBOs)

Os Diazabiciclooctanos (DBOs) são uma rica fonte de inibidores β-lactamase (BLI). Dois membros desta nova série estão em desenvolvimento clínico, o avibactam e o MK-7655. Ambos inibidores de beta-lactamase de largo espectro e mais potentes que o tazobactam (COLEMAN, 2011; SHLAES, 2013)

A Forest Laboratories (americana) e a Astrazeneca (Reino Unido) estão desenvolvendo o avibactam em combinação com a ceftazidima e com a ceftarolina para o tratamento de infecções por bactérias Gram-negativas. O avibactam demonstrou atividade inibitória *in vitro* contra as classes ambler A e C de beta-lactamases, incluindo KPC, e algumas enzimas de classe D (LUCASTI, POPESCU *et al.*, 2013).

O uso de avibactam com a ceftazidima melhora a atividade do composto contra a maioria das espécies de Enterobacteriaceae produtoras de beta-lactamase e contra *Pseudomonas aeruginosa* (ZHANEL, LAWSON *et al.*, 2013).

Esta característica faz com que a combinação ceftazidima/avibactam seja adequada para o tratamento de infecções por bactérias Gram-negativas resistentes como aquelas por bacilos produtoras de beta-lactamases BLEE, KPC e / ou AmpC e para o tratamento de infecções provocadas por *P. aerug*inosa (ZHANEL, LAWSON *et al.*, 2013).

Cinco ensaios clínicos de fase III estão recrutando pacientes para avaliar o uso da combinação ceftazidima/avibactam no tratamento de infecções do trato urinário complicadas, infecções intra-abdominais complicadas, pneumonia nosocomial e pneumonia associada à ventilação mecânica (ASTRAZENECA, 2000; ASTRAZENECA; CEREXA, Inc, 2000; ASTRAZENECA; CEREXA, Inc., 2000a; b; COLEMAN, 2011; ASTRAZENECA, 2012b; SHLAES, 2013).

A combinação ceftarolina/avibactam mostrou atividade equivalente à da ceftazidima/avibactam com duas exceções, a atividade contra MRSA e atividade limitada contra *P. aeruginosa* (PUCCI e BUSH, 2013).

Em julho de 2012, as empresas completaram o estudo clínico de fase II da formulação intravenosa do Ceftaroline Fosamil/Avibactam em comparação com doripenem intravenosa para tratamento de adultos com infecção do trato urinário complicadas. A fase III até o momento ainda não começou. (FOREST

LABORATORIES; CEREXA, 2000; ASTRAZENECA, 2012b; CASTANHEIRA, SADER *et al.*, 2012; RICCOBENE, SU *et al.*, 2013).

A Merck & Co., Inc (americana) está desenvolvendo o MK-7655 para ser utilizado em combinação com a imipenema/cilastatina. O composto demonstrou potente inibição *in vitro* de β-lactamases de classe A e classe C(HIRSCH, Elizabeth B., LEDESMA, Kimberly R. *et al.*, 2012).

O composto melhora a atividade da imipinema contra *Enterobacteriaceae* produtora de KPC carbapenemases ou combinações de beta-lactamase e impermeabilidade. O composto não aumenta a atividade do imipenem contra Enterobacteriaceae produtoras de metallo-carbapenemases. A atividade da imipenema contra against *P. aeruginosa* em geral é aumentada, particularmente contra mutantes OprD (LIVERMORE, WARNER *et al.*, 2013).

Dois estudos clínicos de fase II estão recrutando pacientes para avaliar a combinação de MK-7655 + Imipinema/Cilastatina em relação a atividade de Imipinema/Cilastatina sozinhos no tratamento de infecções do trato urinário complicadas e infecções intra-abdominais complicadas (MERCK & CO. INC, 2000a; b; HIRSCH, E. B., LEDESMA, K. R. *et al.*, 2012; MERCK CO, 2013).

8.7.2 Inibidores de beta-lactamase - boronato

Rempex Pharmaceuticals (SUÍÇA) está desenvolvendo o carbavance, uma combinação de biapeném e um novo inibidor de beta-lactamase, o RPX7009, para tratamento de infecções por Gram-negativos. A combinação está em fase I de desenvolvimento clínico (REMPEX; REMPEX PHARMACEUTICALS, 2000; M., 2012).

9 CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

A presente tese identificou, a partir de uma revisão bibliográfica, as bactérias de maior preocupação no mundo, a saber: *C. difficile*. *Enterobacteriaceae resistentes; N. gonorrhoeae;* Salmonella spp. multidroga resistentes; *S. aureus* resistentes a meticilina (MRSA); *P. aeruginosa* multidroga resistente; Espécies de Shigella; Acinetobacter spp multidroga resistente, Campylobacter resistente, Enterococos resistentes à Vancomicina (VRE), *S. pneumoniae* resistente *e M. tuberculosis* resistente.

A análise do pipeline de novos antibióticos foi realizada sob o aspecto da estrutura química, mecanismo de ação e atividade dos antibióticos em cada etapa do desenvolvimento.

Para esta análise foi desenvolvida uma metodologia de mapeamento do pipeline de novos antibióticos, apresentada no capítulo 5. Esta metodologia baseia-se na identificação das empresas que atuam em P&D de novos antibióticos e na identificação e análise dos pedidos de patente primários, com atividade antibacteriana.

Analisando-se as estratégias das empresas que atuam na descoberta de novos antibióticos observa-se que a busca por novos fármacos em classes conhecidas ainda é uma estratégia muito importante no desenvolvimento de novos antibióticos. No que diz respeito a novas classes de antibióticos, as estratégias mais observadas são triagem na natureza e estratégias de síntese onde bibliotecas de compostos são testados contra enzimas/proteínas essenciais para bactérias patogênicas.

Observou-se que, para cada tipo de estratégia, existem gargalos a serem superados. Para a estratégia de triagem na natureza é conseguir rapidamente identificar os compostos em análise e descartar os inúmeros compostos que já foram descobertos e testados no passado (técnicas de derreplicação). Nas estratégias de síntese é importante analisar os mecanismos de entrada na célula bacteriana. No caso das estratégias por modificação de classes existentes é imperativo que se descubram novas classes para que este tipo de estratégia continue a ser efetivo.

A partir dos pedidos de patentes primários conclui-se que as estratégias de descoberta por novos antibióticos geraram, principalmente, novos compostos em classes químicas já existentes na prática médica (principalmente macrolídeos, oxazolidinonas, aminoglicosídeos, cefalosporinas, carbapenemas, glicopeptídoes e quinolonas).

A busca por novas classes de antibióticos é principalmente voltada para a identificação de peptídeos antibacterianos em: microrganismos, plantas ou animais, quer por extração de compostos quer modificação genética para produção de novos compostos. A maioria destes não apresenta o mecanismo de ação definido na patente.

Compostos em novas classes químicas, testados sobre enzimas essenciais para as bactérias patogênicas e com mecanismo de ação definidos também foram identificados, onde se destacam os inibidores de síntese de proteínas que atuam sobre alvos não explorados.

Dos antibióticos de novas classes químicas com novos mecanismos de ação destacam-se os inibidores da formação de lipopolissacarídeos em bactérias Gram-negativas.

Ao analisar a atividade dos novos compostos presentes em documentos de patente observa-se um número maior de pedidos voltados exclusivamente para o combate a bactérias Gram-positivas, sendo que estes são principalmente de novas classes. O número de patentes de novos compostos voltados exclusivamente para bactérias Gram-negativas é muito menor.

Em fase de testes clínicos verifica-se que a maior parte (30 compostos) é voltada para bactérias Gram-positivas (principalmente *S. aureus* e VRE) e para bactérias que afetam o trato respiratório (principalmente *S pneumoniae*). No entanto, para *C. dificille* o desenvolvimento de novos fármacos é mais limitado em função das características específicas para tratamento de infecções por esta bactéria, já que o composto não pode ser absorvido pelo trato intestinal.

Em relação às bactérias Gram-negativas, observa-se uma deficiência de novas classes nas etapas de testes clínicos, somente foram identificados 9 compostos sendo que todos são em classes existentes com exceção do POL080 específico para pseudomonas e do ACHN-975, inibidors de Lpxc.

Destes 9 compostos que apresentam melhorias em relação à atividade contra os Gram-negativos, nenhum apresenta vantagem contra todos os microrganismos presentes nas listas de prioridade do OMS e do CDC. É importante ressaltar que os novos compostos desta área são principalmente novas cefalosporinas junto a novos ou antigos inibidores de bata-lactamase.

Para tratamento de infecções por Enterobacteriaceae, grande parte dos novos produtos em fase de desenvolvimento clínico não tem atividade antibacteriana

específica, e sim são compostos inibidores de beta-lactamases, ou seja compostos voltados para inibir mecanismos de resistência das bactérias. Para *P. aeruginosa* isto é mais evidente pois não existem classes de antibióticos não beta-lactâmicos em fase II ou III de desenvolvimento.

Apenas 1 aminoglicosídeo (plazomicin) e duas tetraciclinas são classes não beta-lactâmicos com atividade aprimorada contra bactérias Gram-negativas. Apenas 1 novo antibiótico, a solitromicina, está em desenvolvimento clínico para tratamento de infecções por *N. gonorrhoea*.

As Tabela 23 e 24 apresentam uma visão geral dos novos antibióticos em cada fase de desenvolvimento para as as bactérias de maior preocupação da OMS e do CDC (identificadas no capítulo 4).

Tabela 23: Avaliação da P&D de antibióticos para os microrganismos Gram-positivos de maior preocupação

	Pedidos de Patente	Testes Clinicos Fase I	Testes Clinicos Fase II	Testes Clinicos Fase III
MRSA	518 (síntese química 226, natural ou biotecnologia 149, classes existentes 143)	6 (2 oxazalidinona; 1 pleuromutilina, 1 quinolona; 1 lipopeptídeos; 1 novas classes)	12 (1 beta-lactâmico/inibidor de beta-lactamase; 1 oxazalidinona; 1 pleuromutilina, 4 quinolonas;5 novas classes)	9 (1 aminoglicosídeo, 1 macrolídeo, 1 oxazolidinona, 1 tetraciclina, 2 lipoglicopeptídeo, 3 quinolonas)
S. pneumoniae	181 (síntese química 87; natural ou biotecnologia 30, classes existentes 64)	4 (2 oxazolidinona, 1 quinolona, 1 nova)	7 (3 oxazolidinona, 1 pleuromutilina, 2 quinolona, 1 nova)	7 (1 macrolídeo, 1 oxazolidinona, 1 tetraciclina, 2 lipoglicopeptídeos, 2 quinolonas,)
VRE	221 (síntese química 107; natural ou biotecnologia 51, classes existentes 63)	2 (1 oxazolidinona, 1 quinolona)	4 (1 oxazolidinona, 2 quinolona, 1 nova)	4 (1 macrolídeo, 1 oxazolidinona,1 tetraciclina, 1 quinolonas)
C. dificille	72 (síntese química 33, natural ou biotecnologia 21, classes existentes 18)	1 nova	3 (1 oxazolidinona, 2 nova)	1 lipeptídeo

Tabela 24: Avaliação da P&D de antibióticos para os microrganismos Gram-negativos de maior preocupação

Bactéria	Pedidos de Patente	Testes Clinicos Fase I	Testes Clinicos Fase II	Testes Clinicos Fase III
Enterobacteriaceae (CRE, ESBL)*	307 (síntese química 107, natural ou biotecnologia 103, classes existentes 69)	6 (4 beta-lactâmicos, 1 fluoroquinolona)	1 (Beta-lactâmico/inibidor-beta lactamase)	5 (1 aminoglocosídeo, 2 tetraciclinas, 2 Beta-lactâmico/inibidor beta-lactamase)
P. aeruginosa	191 (síntese química 82, natural ou biotecnologia 66, classes existentes 43)	2 (1 beta-lactâmico, 1 novo)	1 (Beta-lactâmico/inibidor-beta lactamase)	2 (2 Beta-lactâmicos/inibidor beta-lactamase)
N. gonorrhoeae	74 (síntese química 41, natural ou biotecnologia 19, classes existentes 14)	0	0	1 (solitromicina – cetolídeo)

Analisando o processo de P&D como um todo se observa que em um futuro próximo as opções para combate aos Gram-negativos serão cada vez mais limitadas, pois o pipeline em fase de testes clínicos é cada vez menor.

Apesar da grande necessidade por novas classes de antibióticos, a busca por novos compostos ainda é fortemente voltada para a modificação química de classes existentes.

Existem pedidos de patente de novos compostos, com novos mecanismos de ação, no entanto estes ainda devem caminhar no processo de desenvolvimento de novos fármacos para que se saiba a segurança e eficácia real dos mesmos. Portanto, políticas para o desenvolvimento desses fármacos para Gram-negativos são urgentes, pois, apesar de existirem moléculas que podem vir a ser compostos úteis no combate a infecções, o pipeline de testes clínico é cada vez menor. Tem que haver o salto da descoberta para as fases de desenvolvimento.

Possíveis desdobramentos da presente tese englobam a análise dos outros tipos de tecnologia para o combate a infecções por bactérias resistentes (como vacinas e terapias adjuvantes etc.) em todas as fases de desenvolvimento e o uso da metodologia desenvolvida para análise de outras classes terapêuticas.

10 REFERÊNCIAS

ACHAOGEN. A Phase 1, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Intravenous (IV) ACHN-975 in Normal Healthy Volunteers. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- 04 nov. 2013. Disponível em: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01597947 NLM Identifier: NCT01597947

_____. A Study of plazomicin compared with colistin in patients with infection due to carbapenem-resistant enterobacteriaceae (CRE). In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- 16 jun. 2014. Disponível em: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01970371 NLM Identifier: NCT01970371.

_____. Achaogen Announces All Objectives Met in Phase 2 Plazomicin Complicated Urinary Tract Infections Study and Start of First-in-Human Study with ACHN-975. 2012. Disponível em: < http://www.achaogen.com/uploads/news/id148/Achaogen_PressRelease_2012-05-15.pdf >. Acesso em: 04 out. 2013.

_____. Achaogen Awarded $60M Contract Option by BARDA for the Clinical Development of Plazomicin. 2013. Disponível em: < http://www.achaogen.com/news/151/15 >. Acesso em: 19 jun. 2013.

ACTELION. ACT-179811 in Patients with Clostridium Difficile Infection (CDI). In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- 15 out. 2013. Disponível em: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01222702 NLM Identifier: NCT01222702.

ACTELION PHARMACEUTICALS. Cadazolid. 2013. Disponível em: < http://www1.actelion.com/en/scientists/development-pipeline/phase-3/cadazolid.page >. Acesso em: 10 ago. 2013.

AFFINIUM PHARMACEUTICALS. AFN–1252 Anti-Staphylococcal Program. Disponível em: < http://www.afnm.com/programs/afn-1252.htm >. Acesso em: 12 abr. 2013.

_____. FabI Inhibitor Program. Disponível em: < http://www.afnm.com/programs/fab1inhibitor.htm >. Acesso em: oct. 2012.

AG, N. T. Study Comparing the Safety and Efficacy of Two Doses of BC-3781 vs Vancomycin in Patients With Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection (ABSSSI). In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- 13 abr. 2013. Disponível em: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01119105 NLM Identifier: NCT01119105

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA [ANVISA]. Manual de microbiologia clínica para o controle de infecção em serviços de saúde 2004.

Disponível em: < http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/manuais/microbiologia.asp >.

_____. **Considerações e definições para Pesquisa Clínica.** Disponível em: < http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Pesquisa+clinica/Consideracoes+e+definicoes+para+Pesquisa+Clinica > Acesso em maio de 2014.

ALANIS, A. J. Resistance to Antibiotics: Are We in the Post-Antibiotic Era? **Archives of Medical Research,** v. 36, n. 6, p. 697-705 2005.

ALVAN, G.; EDLUND, C.; HEDDINI, A. The global need for effective antibiotics-A summary of plenary presentations. **Drug Resistance Updates,** v. 14, n. 2, p. 70-76 2011.

An antibiotic comeback? **Nature Reviews Drug Discovery,** v. 13, n. 3, p. 165-165 2014.

APFEL, C. M. et al. Peptide Deformylase as an Antibacterial Drug Target: Target Validation and Resistance Development. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy,** v. 45, n. 4, p. 1058-1064 2001.

APPELBAUM, P. C. 2012 and beyond: potential for the start of a second pre-antibiotic era? **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, 2012.

aRigen licenses novel anti-MRSA to GCC in South Korea. **Pharma Japan**, 2011. Disponível em: < http://www.pharma-japan.com/ >. Acesso em: 31 Jan. 2011.

ASTRAZENECA. Compare Ceftazidime-Avibactam and Doripenem Followed by Oral Therapy for Hospitalized Adults With Complicated UTIs (Urinary Tract Infections). In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- 15 abr. 2013. Disponível em: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01599806 NLM Identifier: NCT01599806.

_____. New Tuberculosis drug trial begins in South Africa. 2012a. Disponível em: < http://www.astrazeneca.com/Research/news/Article/20121210--new-tuberculosis-drug-trial-begins-in-south-africa >. Acesso em: 12 Abr. 2013.

_____. Our pipeline - Development Pipeline as at 31 December 2012 2012b. Disponível em: < http://www.astrazeneca.com/Research/Our-pipeline-summary >. Acesso em: 12 abr. 2013.

ASTRAZENECA; CEREXA, I. Ceftazidime-Avibactam Compared With Doripenem Followed by Oral Therapy for Hospitalized Adults With Complicated UTIs (Urinary Tract Infections). In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- 15 abr. 2013. Disponível em: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01595438 NLM Identifier: NCT01595438.

ASTRAZENECA; CEREXA, I. Ceftazidime-Avibactam for the Treatment of Infections Due to Ceftazidime Resistant Pathogens. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- 15 abr. 2013. Disponível em: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01644643 NLM Identifier: NCT01644643

ASTRAZENECA; CEREXA, I. A Study Comparing Ceftazidime-Avibactam+Metronidazole Versus Meropenem in Adults With Complicated Intra-abdominal Infections. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- 15 abr. 2013. Disponível em: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01500239 NLM Identifier: NCT01500239.

BARRETT, J. Can biotech deliver new antibiotics? **Current Opinion in Microbiology,** v. 8, n. 5, p. 498-503 2005.

BARTON, J.; EMANUEL, E. The patents-based pharmaceutical development process: Rationale, problems, and potential reforms. **Jama-Journal of the American Medical Association** [S.l.], v. 294, n. 16, p. 2075-2082, out. 2005.

BASILEA PHARMACEUTICA. Basilea Pharmaceutica Ltd. Annual Report 2012. 2012. Disponível em: < http://annualreport.basilea.com/downloads/Basilea_AR12_E.pdf >. Acesso em: 11 abr. 2013.

BASILEA PHARMACEUTICA LTD. Basilea awarded contract by BARDA of up to USD 89 million for the development of its novel antibiotic BAL30072. Basel, Switzerland, 2013. Disponível em: < http://www.basilea.com/chameleon/public/40899351-928d-39f4-aac0-a1ac4fee8a21/567944.pdf >. Acesso em: 26 jun 2013.

BEALE, J. M. Antibacterial Antibiotics. In: TROY, D. B. (Ed.). **Wilson and Gisvald's textbook of organic medicinal and pharmaceutical chemistry.** . Filadélfia: Linppincott Williams & Wilkins, 2004. cap. 10,

BEINING, G. et al. Safety and Clinical Pharmacokinetics of Nemonoxacin, a Novel Non-Fluorinated Quinolone, in Healthy Chinese Volunteers Following Single and Multiple Oral Doses. **Clinical Drug Investigation,** v. 32, n. 7, p. 475-486 2012.

BELL, M. ; PAVITT, K. **Technological Accumulation and Industrial Growth: contrasts between developed and developing countries**. Industrial and Corporate Change, v.2 (2), p.157-210,1993.

BHAGWAT, S. S. et al. In Vitro Activity of the Quinolone WCK 771 against Recent U.S. Hospital and Community-Acquired *Staphylococcus aureus* Pathogens with Various Resistance Types. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy,** v. 53, n. 2, p. 811-813 2009.

BHAGWAT, S. S. et al. The Anti-Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Quinolone WCK 771 Has Potent Activity against Sequentially Selected Mutants, Has a Narrow Mutant Selection Window against Quinolone-Resistant Staphylococcus

aureus, and Preferentially Targets DNA Gyrase. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy,** v. 50, n. 11, p. 3568-3579 2006.

BHARAT BIOTECH. Research areas. Disponível em: < http://www.bharatbiotech.com/rd/research-areas/ >. Acesso em: 12 abr. 2013.

BHARAT BIOTECH INTERNATIONAL LTD Recombinant lysostaphin in subjects with uncomplicated *Staphylococcus aureus* skin and skin structure infections. In: Clinical Trials Registry India [Internet]. New Delhi: National Institute of Medical Statistics (Indian Council of Medical Research). 2000- 04/12/2013. Disponível em: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=3339 CTRI Number : CTRI/2011/12/002193.

BIEDENBACH, D. J. et al. Activity of JNJ-Q2, a new fluoroquinolone, tested against contemporary pathogens isolated from patients with community-acquired bacterial pneumonia. **International Journal of Antimicrobial Agents,** v. 39, n. 4, p. 321-325 2012.

BLAIS, J. et al. Antistaphylococcal activity of TD-1792, a multivalent glycopeptide-cephalosporin antibiotic. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy,** v. 56, n. 3, p. 1584-1587 2012.

BOGDANOVICH, T. et al. Antistaphylococcal activity of CG400549, a new experimental FabI inhibitor, compared with that of other agents. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy,** v. 51, n. 11, p. 4191-4195 2007.

BOUCHER, H. W. et al. 10 × '20 progress - Development of new drugs active against gram-negative bacilli: An update from the infectious diseases society of America. **Clinical Infectious Diseases,** v. 56, n. 12, p. 1685-1694 2013.

BOUCHER, H. W. et al. Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases,** v. 48, n. 1, p. 1-12 2009.

BOUCHILLON, S. K. et al. In vitro Activity of GSK2140944, A Novel Topoisomerase Inhibitor, Against Isolates Associated with Lower Respiratory Tract and Skin Infections. In: MICROBIOLOGY, A. S. F., 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents 2013, Denver. Omnipress.

BRAGONZI, A. Fighting Back: Peptidomimetics as a New Weapon in the Battle Against Antibiotic Resistance. **Science Translational Medicine,** v. 2, n. 21, p. 21ps9 2010.

BROWN, E. D. et al. MurA (MurZ), the enzyme that catalyzes the first committed step in peptidoglycan biosynthesis, is essential in Escherichia coli. **Journal of Bacteriology,** v. 177, n. 14, p. 4194-7 1995.

BUSH, K.; PUCCI, M. New antimicrobial agents on the horizon. **Biochemical Pharmacology,** v. 82, n. 11, p. 1528-1539 2011.

BUTLER, M.; COOPER, M. Antibiotics in the clinical pipeline in 2011. **Journal of Antibiotics,** v. 64, n. 6, p. 413-425 2011.

BUTLER, M. S.; BLASKOVICH, M. A.; COOPER, M. A. Antibiotics in the clinical pipeline in 2013. **J Antibiot**, 2013.

CARLET, J. et al. Society's failure to protect a precious resource: antibiotics. **Lancet,** v. 378, n. 9788, p. 369-371 2011.

CASS, R. T. et al. Pharmacokinetics and Safety of Single and Multiple Doses of ACHN-490 Injection Administered Intravenously in Healthy Subjects. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy,** v. 55, n. 12, p. 5874-5880 2011.

CASTANHEIRA, M. et al. Activity of Ceftaroline-Avibactam Tested against Gram-Negative Organism Populations, including Strains Expressing One or More β-Lactamases and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Carrying Various Staphylococcal Cassette Chromosome mec Types. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy,** v. 56, n. 9, p. 4779-4785 2012.

CEMPRA PHARMACEUTICALS. Solithromycin (CEM-101). Disponível em: < http://www.cempra.com/products/Solithromycin-cem-101/ >. Acesso em: 04 jun. 2013.

_____. Efficacy and Safety Study of Oral Solithromycin (CEM-101) Compared to Oral Moxifloxacin in Treatment of Patients With Community-Acquired Bacterial Pneumonia. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- 04/15/2013. Disponível em: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01756339 NLM Identifier: NCT01756339.

CENTRO PARA CONTROLE E PREVENÇÃO DE DOENÇAS DO ESTADOS UNIDOS [CDC]. **Antibiotic resistance threats in the United States, 2013**. 2013

CEREXA, I. Comparative Study of Coadministered Ceftaroline Fosamil and NXL104 vs. Intravenous Doripenem in Adult Subjects With Complicated Urinary Tract Infections. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- 13 abr. 2013. Disponível em: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01281462 NLM Identifier: NCT01281462

CHAMBERS, H. F. Princípios gerais da terapia antimicrobiana. In: BRUNTON, L. L.;LAZO, J. S.*, et al* (Ed.). **Goodman & Gilman As bases farmacológicas de terapêutica**. 11. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2011. cap. 42, p.1821. ISBN 0-07-142280-3.

CHEN, L. F.; CHOPRA, T.; KAYE, K. S. Pathogens Resistant to Antibacterial Agents. **Medical Clinics of North America,** v. 95, n. 4, p. 647-676 2011.

CHILTON, C. H. et al. In vitro activity of cadazolid against clinically relevant Clostridium difficile isolates and in an in vitro gut model of C. difficile infection. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, 2013.

CITRON, D. M. et al. Comparative in vitro activities of LFF571 against Clostridium difficile and 630 other intestinal strains of aerobic and anaerobic bacteria. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy,** v. 56, n. 5, p. 2493-2503 2012.

COATES, A. et al. The future challenges facing the development of new antimicrobial drugs. **Nature Reviews Drug Discovery,** v. 1, n. 11, p. 895-910 2002.

COLEMAN, K. Diazabicyclooctanes (DBOs): a potent new class of non-beta-lactam beta-lactamase inhibitors. **Curr Opin Microbiol,** v. 14, n. 5, p. 550-5 2011.

COLLIER, J.; IHEANACHO, I. The pharmaceutical industry as an informant. **Lancet,** v. 360, n. 9343, p. 1405-1409 2002.

COVINGTON, P. et al. Randomized, Double-Blind, Phase II, Multicenter Study Evaluating the Safety/Tolerability and Efficacy of JNJ-Q2, a Novel Fluoroquinolone, Compared with Linezolid for Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy,** v. 55, n. 12, p. 5790-5797 2011.

CRESTONE INC. Novel antibiotic for Clostridium difficile infections., Disponível em: < http://www.crestonepharma.com/ >. Acesso em: 11 abr. 2013.

CRITCHLEY, I. A. et al. Spectrum of activity and mode of action of REP3123, a new antibiotic to treat Clostridium difficile infections. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy,** v. 63, n. 5, p. 954-963 2009.

CROWTHER, G. S. et al. Evaluation of NVB302 versus vancomycin activity in an in vitro human gut model of Clostridium difficile infection. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy,** v. 68, n. 1, p. 168-176 2013.

CRYSTAL GENOMICS CG400549, First-in-Class Antibiotic for MRSA Infection. Disponível em: < http://www.crystalgenomics.com/en/clinical/antibiotic.html >. Acesso em: 13 abr. 2013.

CUBIST PHARMACEUTICALS. **Cubist Announces Submission of New Drug Application for Investigational Antibiotic Tedizolid for Treatment of Serious Skin Infections**. Lexington, MA.

_____. Cubist Products & Pipeline. Disponível em: < http://www.cubist.com/products/ >. Acesso em: 15 abr. 2013.

_____. Study of CB-183,315 in Patients With Clostridium Difficile Associated Diarrhea. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- 04/15/2013. Disponível em: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01597505 NLM Identifier:NCT01597505.

_____. Study Comparing the Safety and Efficacy of Intravenous CXA-201 and Intravenous Meropenem in Complicated Intraabdominal Infections. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000-

04/15/2013. Disponível em: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01445678 NLM Identifier:NCT01445678.

_____. A Study of CB-183,315 in Patients With Clostridium Difficile Associated Diarrhea. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- 04/15/2013. Disponível em: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01598311 NLM Identifier:NCT01598311.

D. ZHU, Y. K., K. HOSHINO. **DS-8587, A New Generation of Broad Spectrum Quinolone: In Vitro Antibacterial Activities Against Chinese Clinical Isolates**. 52nd International Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy - 2012. San Francisco 2012.

DAVIES, J.; DAVIES, D. Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. **Microbiology and Molecular Biology Reviews,** v. 74, n. 3, p. 417-433 2010.

DIALOG LLC. Chemical Business NewsBase (CBNB) - Bluesheet. **Dialog Bluesheets**, 2012. Disponível em: < http://library.dialog.com/bluesheets/html/bl0319.html >. Acesso em: 17 fev. 2013.

DICKSON, M.; GAGNON, J. Key factors in the rising cost of new drug discovery and development. **Nature Reviews Drug Discovery** [S.l.], v. 3, n. 5, p. 417-429, maio 2004.

DIMASI, J. A. *et al*. The price of innovation: new estimates of drug development costs. **Journal of Health Economics** [S.l.], v. 22, n. 2, p. 151-185, março 2003.

DIMASI, J. A.; GRABOWSKI, H. G. The cost of biopharmaceutical R&D: Is biotech different? **Managerial and Decision Economics**, n. 28, p. 469-479, 2007.

DIPEXIUM PHARMACEUTICALS. About Locilex™. Disponível em: < http://dipexiumpharmaceuticals.com/aboutLocilex.html >. Acesso em: 04/15/2013.

DIPEXIUM PHARMACEUTICALS, L. Pexiganan Versus Placebo Control for the Treatment of Mild Infections of Diabetic Foot Ulcers. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- 15 abr. 2013. Disponível em: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01594762 NLM Identifier: NCT01594762.

DONG WHA PHARMACEUTICAL A New Quinolone Antibiotic. Disponível em: < http://www.dong-wha.co.kr/english/rnd/rnd02_03.asp >. Acesso em: 15 abr. 2013.

DONG WHA PHARMACEUTICAL CO. LTD. A Study to Evaluate Efficacy and Safety Profile of Zabofloxacin Tablet 400mg and Moxifloxacin Tablet 400mg. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- 07/15/2013. Disponível em: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01658020 NLM Identifier:NCT01658020.

DRLICA, K. et al. Quinolones: action and resistance updated. **Current Topics In Medicinal Chemistry,** v. 9, n. 11, p. 981-998 2009.

DURATA THERAPEUTICS. Efficacy and Safety of Dalbavancin for the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- 04/13/2013. Disponível em: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01339091 NLM Identifier: NCT01339091.

_____. Efficacy and Safety of Dalbavancin for the Treatment of ABSSSI. In: EU Clinical Trials Register [Internet]. European Medicines Agency (EMA). 2000- 04/14/2013. Disponível em: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-024042-30/DE/ EudraCT Number: 2010-024042-30.

_____. Durata Therapeutics Announces Preliminary, Topline Phase 3 Clinical Trial Results for Dalbavancin in the Treatment of ABSSSI. February 25, 2013 2013a. Disponível em: < http://content.stockpr.com/_news/duratatherapeutics/2013-02-25_Durata_Therapeutics_Announces_Preliminary_Topline_364.pdf >. Acesso em: 04/15/2013.

_____. Durata Therapeutics Meets Primary Endpoints for EMA Review in Phase 3 Clinical Trial. January 4, 2013 2013b. Disponível em: < http://content.stockpr.com/_news/duratatherapeutics/2013-01-04_Durata_Therapeutics_Meets_Primary_Endpoints_for_EM_343.pdf >. Acesso em: 04/15/2013.

_____. Product Pipeline Dalbavancin Overview. February 14 2013 2013c. Disponível em: < http://www.duratatherapeutics.com/product-pipeline/dalbavancin/overview >. Acesso em: 04/15/2013.

EAST, S. P.; SILVER, L. L. Multitarget ligands in antibacterial research: Progress and opportunities. **Expert Opinion on Drug Discovery,** v. 8, n. 2, p. 143-156 2013.

EMRICH, N.-C. et al. Antibacterial activity of finafloxacin under different pH conditions against isogenic strains of Escherichia coli expressing combinations of defined mechanisms of fluoroquinolone resistance. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy,** v. 65, n. 12, p. 2530-2533 2010.

FERNANDES, P. Antibacterial discovery and development - the failure of success? **Nature Biotechnology,** v. 24, n. 12, p. 1497-1503 2006.

FERNANDES, P. et al. Solithromycin. Macrolide antibiotic. **Drugs of the Future,** v. 36, n. 10, p. 751-758 2011.

FERRER INTERNACIONAL. Efficacy and Safety of Ozenoxacin 1% Cream Versus Placebo in the Treatment of Patients With Impetigo. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- 04/13/2013. Disponível em: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01397461 NLM Identifier: NCT01397461.

FISCHBACH, M.; WALSH, C. Antibiotics for Emerging Pathogens. **Science,** v. 325, n. 5944, p. 1089-1093 2009.

FONSECA, A. L. D. **Antibióticos na Clinica Diária**. 6ed. Rio de Janeiro: Editora de Publicações Biomédicas, EPUB, 1999. 468 ISBN 85-87098-03-9.

FOREST LABORATORIES. Our Pipeline: Solid, And Set For Further Growth. Disponível em: < http://www.frx.com/research/pipeline.aspx >. Acesso em: 13 abr. 2013.

FURIEX. JNJ-Q2 best-in-class, broad-spectrum fluoroquinolone with potent MRSA coverage., 2011. Disponível em: < http://www.furiex.com/wp-content/uploads/2011/07/JNJ-Q2_Info-Sheet-JUNE-2011.pdf >. Acesso em: 13 abr. 2013.

_____. Furiex Receives Qualified Infectious Disease Product and Fast Track Designations from the U.S. Food and Drug Administration for Avarofloxacin (JNJ-Q2). 2013. Disponível em: < http://investor.furiex.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=742926 >. Acesso em: 13 abr. 2013.

FURIEX PHARMACEUTICALS. Efficacy and Safety Study of JNJ-32729463 Compared With Moxifloxacin for the Treatment of Subjects Requiring Hospitalization for Community-Acquired Bacterial Pneumonia. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- 04/13/2013. Disponível em: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01198626 NLM Identifier: NCT01198626

_____. Efficacy and Safety Study of JNJ-32729463 for Treating Complicated Skin and Skin Structure Infections Compared to Linezolid (Zyvox). In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- 07/22/2013. Disponível em: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01128530 NLM Identifier: NCT01128530

GALANI, I. G. Plazomicin. **Drugs of the future,** v. 039, n. 01, p. 25 2014.

GALDERMA. Vehicle Controlled Efficacy and Safety Study of Two Dose Regimens of CD07223 1.5% Topical Gel in Impetigo. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- 04/14/2013. Disponível em: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01670032 NLM Identifier: NCT01670032.

_____. Galderma and NovaBay Enroll First Patients in Phase 2b Clinical Study of NVC-422 for Impetigo. 2012. Disponível em: < http://www.galderma.com/PressRoom/PressReleases/tabid/85/articleType/ArticleView/articleId/35/Galderma-and-NovaBay-Enroll-First-Patients-in-Phase-2b-Clinical-Study-of-NVC-422-for-Impetigo.aspx >. Acesso em: 14 abr. 2013.

GARCÍA-REY, C. The role of the pharmaceutical industry. Why aren't new antibiotics being marketed? **El papel de la industria farmacéutica. ¿por qué no se comercializan nuevos antibióticos?,** v. 28, n. SUPPL. 4, p. 45-49 2010.

GARCÍA-SÁNCHEZ, J. E. et al. Antibiotheraphy in the 21st century, antibacterials for the second decade. Posibilities or realities in the future? **Revista espanola de**

quimioterapia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola de Quimioterapia, v. 25, n. 2, p. 100-121 2012.

GIANNAKAKI, V.; MIYAKIS, S. Novel antimicrobial agents against multi-drug-resistant gram-positive bacteria: An overview. **Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery,** v. 7, n. 3, p. 182-188 2012.

GLAXOSMITHKLINE. Protocol Summary for 115198. Disponível em: < http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/protocol_detail.jsp?protocolId=115198&studyId=29707DCB-E076-4AA4-8414-2BB4AE0B29E7&compound=GSK2140944 >. Acesso em: 11 abr. 2013.

_____. Versus Linezolid in the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- 04/14/2013. Disponível em: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01209078 NLM Identifier: NCT01209078

_____. GlaxoSmithKline Product development pipeline 2013. 2013. Disponível em: < http://www.gsk.com/content/dam/gsk/globals/documents/pdf/GSK%202013%20Pipeline.pdf >. Acesso em: 11 abr. 2013.

GUIMARAES, D.; MOMESSO, L.; PUPO, M. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Quimica Nova,** v. 33, n. 3, p. 667-679 2010.

GUO, R. T. et al. Crystal structures of undecaprenyl pyrophosphate sintase in complex with magnesium, isopentenyl pyrophosphate, and farnesyl thiopyrophosphate: roles of the metal ion and conserved residues in catalysis. **J Biol Chem,** v. 280, n. 21, p. 20762-74 2005.

HEADS OF MEDICINES AGENCIES - HMA. HMA definitions of the terms “Antibiotic” and “Antimicrobial” 2012. Disponível em: < http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Veterinary_medicines/00-HMA_Vet/02-HMA_Task_Force/03_HMA_vet_TF_AMR/2012_11_HMA_agreed_AB_AM_definitions.pdf >. Acesso em: 05 abr. 2014.

HIGUCHI, S. et al. Potent in vitro antibacterial activity of DS-8587, a new generation of broad spectrum quinolone, against Acinetobacter baumannii. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, 2013.

HIRSCH, E. B. et al. In Vitro Activity of MK-7655, a Novel β-Lactamase Inhibitor, in Combination with Imipenem against Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy,** v. 56, n. 7, p. 3753-3757 2012.

HIRSCH, E. B. et al. In vitro activity of MK-7655, a novel β-lactamase inhibitor, in combination with imipenem against carbapenem-resistant gram-negative bacteria. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy,** v. 56, n. 7, p. 3753-3757 2012.

HOGBERG, L. D.; HEDDINI, A.; CARS, O. The global need for effective antibiotics: challenges and recent advances. **Trends in Pharmacological Sciences,** v. 31, n. 11, p. 509-515 2010.

HORNSEY, M. et al. In vitro activity of the novel monosulfactam BAL30072 alone and in combination with meropenem versus a diverse collection of important Gram-negative pathogens. **International Journal of Antimicrobial Agents,** v. 42, n. 4, p. 343-346 2013.

INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA. Combating Antimicrobial Resistance: Policy Recommendations to Save Lives. **Clinical Infectious Diseases,** v. 52, n. suppl 5, p. S397-S428 2011.

IFPMA - International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Association. **The pharmaceutical innovation platform: sustaining better health for patients worldwide**. Out 2004. Disponível em: <http://www.ifpma.org/documents/NR1916/PIP_final.pdf>. Acesso em: 20/05/2010.

_____.**The Pharmaceutical Innovation Platform Meeting Essential Global Health Needs**. Dez 2007. Disponível em: http://www.ifpma.org/documents/NR8908/IFPMA-PharmaInnovPlatform-Final-Nov2007.pdf. Acesso em 20/05/2010.

INSTITUTO NACIONAL DE PROPRIEDADE INDUSTRIAL [INPI]. Diretrizes de exames de pedidos de patente. 2011. Disponível em: < http://www.inpi.gov.br/images/stories/Diretrizes_de_Exame_de_Patentes.pdf >. Acesso em: jun. 2014.

IOVINO, S. M. et al. NVC-422 topical gel for the treatment of impetigo. **International Journal of Clinical and Experimental Pathology,** v. 4, n. 6, p. 587-595 2011.

JEONG, J.-W. et al. In Vitro and In Vivo Activities of LCB01-0371, a New Oxazolidinone. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy,** v. 54, n. 12, p. 5359-5362 2010.

JOHNSON, A. P. New antibiotics for selective treatment of gastrointestinal infection caused by Clostridium difficile. **Expert opinion on therapeutic patents,** v. 20, n. 10, p. 1389-1399 2010.

JOHNSON, K. W.; LOFLAND, D.; MOSER, H. E. PDF inhibitors: An emerging class of antibacterial drugs. **Current Drug Targets - Infectious Disorders,** v. 5, n. 1, p. 39-52 2005.

JONG, H. Y. et al. In vitro activities of CG400549, a novel FabI inhibitor, against recently isolated clinical staphylococcal strains in Korea. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy,** v. 51, n. 7, p. 2591-2593 2007.

KAPCZYNSKI, A.; PARK, C.; SAMPAT, B. Polymorphs and Prodrugs and Salts (Oh My!): An Empirical Analysis of “Secondary” Pharmaceutical Patents. **PLoS ONE,** v. 7, n. 12, p. e49470 2012.

KAPLAN, W. et al. **Priority Medicines for Europe and the World 2013 Update**. 9 Jul 2013. 2013

KARAOUI, L. R.; EL-LABABIDI, R.; CHAHINE, E. B. Oritavancin: An investigational lipoglycopeptide antibiotic. **American Journal of Health-System Pharmacy,** v. 70, n. 1, p. 23-33 2013.

KARLOWSKY, J. A. et al. AFN-1252, a FabI Inhibitor, Demonstrates a Staphylococcus-Specific Spectrum of Activity. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy,** v. 53, n. 8, p. 3544-3548 2009.

KARRAS, G. et al. Novel antimicrobial agents against multi-drug-resistant gram-negative bacteria: An overview. **Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery,** v. 7, n. 3, p. 175-181 2012.

KATO, A. et al. A new anti-MRSA antibiotic complex, WAP-8294A II. Structure characterization of minor components by ESI LCMS and MS/MS. **Journal of Antibiotics,** v. 64, n. 5, p. 373-379 2011.

KATO, A. et al. WAP-8294A2, A Novel Anti-MRSA Antibiotic Produced by Lysobacter sp. **Journal of the American Chemical Society,** v. 119, n. 28, p. 6680-6681 1997.

KOHANSKI, M. A.; DWYER, D. J.; COLLINS, J. J. How antibiotics kill bacteria: From targets to networks. **Nature Reviews Microbiology,** v. 8, n. 6, p. 423-435 2010.

KOROLKOVAS, A.; BURCKHALTER, J. H. **Essentials of Medicinal Chemistry**. Nova York: Wiley-Interscience Publication, 1988. 1204.

KOSOWSKA-SHICK, K. et al. Antipneumococcal Activity of DW-224a, a New Quinolone, Compared to Those of Eight Other Agents. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy,** v. 50, n. 6, p. 2064-2071 2006.

KRESSE, H.; BELSEY, M.; ROVINI, H. The antibacterial drugs market. **Nature Reviews Drug Discovery,** v. 6, n. 1, p. 19-20 2007.

KYORIN. Drug Discovery, Development, and LCM with Medical Professionals and Patients in Mind. Disponível em: < http://www.kyorin-gr.co.jp/en/business/gensen/r_and_d.shtml >. Acesso em: 04 nov. 2013.

_____. Kyorin - Main R&D Activities -1 (Feb 4 , 2013 Release) Feb 4 , 2013 2013. Disponível em: < http://www.kyorin-pharm.co.jp/en/business/pdf/main_rd_activities_20130204_en.pdf >. Acesso em: 04 nov. 2013.

LAMARCHE, M. J. et al. Discovery of LFF571: An investigational agent for Clostridium difficile infection. **Journal of Medicinal Chemistry,** v. 55, n. 5, p. 2376-2387 2012.

LEEDS, J. A. et al. Mechanism of action of and mechanism of reduced susceptibility to the novel anti-Clostridium difficile compound LFF571. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy,** v. 56, n. 8, p. 4463-4465 2012.

LEGOCHEM BIOSCIENCES. Multiple Ascendoing Dose Study for LCB01-0371. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- 15 out. 2013. Disponível em: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01842516 NLM Identifier:NCT01842516.

LEMAIRE, S.; VAN BAMBEKE, F.; TULKENS, P. M. Activity of finafloxacin, a novel fluoroquinolone with increased activity at acid pH, towards extracellular and intracellular *Staphylococcus aureus*, Listeria monocytogenes and Legionella pneumophila. **International Journal of Antimicrobial Agents,** v. 38, n. 1, p. 52-59 2011.

LEVY, S.; MARSHALL, B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. **Nature Medicine,** v. 10, n. 12, p. S122-S129 2004.

LEWIS, K. Platforms for antibiotic discovery. **Nature Reviews Drug Discovery,** v. 12, n. 5, p. 371-387 2013.

LIVERMORE, D. M.; WARNER, M.; MUSHTAQ, S. Activity of MK-7655 combined with imipenem against Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy,** v. 68, n. 10, p. 2286-2290 2013.

LUCASTI, C. et al. Comparative study of the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults: results of a randomized, double-blind, Phase II trial. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy,** v. 68, n. 5, p. 1183-1192 2013.

LYTIX BIOPHARMA A Phase I/IIa Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of Topical LTX-109 in Subjects Nasally Colonized With Methicillin-resistant/-Sensitive *Staphylococcus Aureus* (MRSA/MSSA). In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- 14 abr. 2013. Disponível em: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01158235 NLM Identifier: NCT01158235

_____. A Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Two Doses of LTX-109 in Impetigo. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- 14 abr. 2013. Disponível em: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01803035 NLM Identifier: NCT01803035

LYTIX BIOPHARMA. Pipeline. 2013. Disponível em: < http://www.lytixbiopharma.com/pipeline/ >. Acesso em: 14 abr. 2013.

M., S. D. Antibiotics, ICAAC and Bronchitis. 2012. Disponível em: < http://antibiotics-theperfectstorm.blogspot.com.br/2012/09/antibiotics-icaac-and-bronchitis.html >. Acesso em: 12 abr. 2013.

MACDOUGALL, C. Protein Synthesis Inhibitors and Miscellaneous Antibacterial Agents. In: LL, B.;BA, C.*, et al* (Ed.). **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.** 12. New York: McGraw-Hill, 2012.

MAFFIOLI, S. I. A Chemist's Survey of Different Antibiotic Classes. In: (Ed.). **Antibiotics**: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2013. p.1-22. ISBN 9783527659685.

MARSHALL, C. G. et al. d-Ala-d-Ala ligases from glycopeptide antibiotic-producing organisms are highly homologous to the enterococcal vancomycin-resistance ligases VanA and VanB. **Proceedings of the National Academy of Sciences,** v. 94, n. 12, p. 6480-6483 1997.

MASCIO, C. T. M. et al. In vitro and in vivo characterization of CB-183,315, a novel lipopeptide antibiotic for treatment of Clostridium difficile. **Antimicrob. Agents Chemother.,** v. 56, n. 10, p. 5023-5030 2012.

MDLULI, K. E. et al. Molecular Validation of LpxC as an Antibacterial Drug Target in Pseudomonas aeruginosa. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy,** v. 50, n. 6, p. 2178-2184 2006.

MENDES, C. D. S. **Mapeamento do Mercado Brasileiro de Antibióticos**. 2004. Dissertação (Mestrado em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos) - Universidade Federal do Rio de Janeiro. Orientadores Adelaide Maria de Souza Antunes e Nei Pereira Junior.

MERCK & CO. INC. Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of MK-7655 + Imipenem/Cilastatin Versus Imipenem/Cilastatin Alone for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infection (cUTI) (MK-7655-003 AM4). In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- 04/14/2013. Disponível em: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01505634 NLM Identifier: NCT01505634.

_____. Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of MK-7655 + Imipenem/Cilastatin Versus Imipenem/Cilastatin Alone to Treat Complicated Intra-Abdominal Infection [cIAI] (MK-7655-004 AM2). In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- 04/14/2013. Disponível em: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01506271 NLM Identifier: NCT01506271.

MERCK CO. Merck Pipeline February 22,2013. 2013. Disponível em: < http://www.merck.com/research/pipeline/home.html >. Acesso em: 14 abr. 2013.

MERLION PHARMA. A Multi-Dose, Double-Blind, Double-Dummy, Active Control, Randomized Clinical (Phase II) Study of Two Dosing Regimens of Finafloxacin for the Treatment of cUTI and/or Acute Pyelonephritis. In: EU Clinical Trials Register [Internet]. European Medicines Agency (EMA). 2000- 04/14/2013. Disponível em:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-006041-14/PL/ EudraCT Number: 2011-006041-14.

_____. **FDA Grants Qualified Infectious Disease Product Designation and Fast Track Status for MerLion Pharma's Lead Antibacterial Candidate Finafloxacin**. Singapore: Merlion Pharma. 2013 2013.

MICHALSKA, K. et al. Recent development of potent analogues of oxazolidinone antibacterial agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry,** v. 21, n. 3, p. 577-591 2013.

MicuRx and Shanghai Zhangjiang Biomedical Industry Venture Capital Partner to Develop Next-generation Antibiotic MRX-I for Chinese Market. Biotech Week**:** 210 p. 2012.

MICURX PHARMACEUTICALS. Discovery And Development. Disponível em: < http://www.micurx.com/d1.htm >. Acesso em: 07/12/2012.

MOELLERING JR, R. C. Discovering new antimicrobial agents. **International Journal of Antimicrobial Agents,** v. 37, n. 1, p. 2-9 2011.

MOIR, D. et al. New classes of antibiotics. **Current Opinion in Pharmacology,** v. 12, n. 5, p. 535-544 2012.

MOIR, D. T. et al. New classes of antibiotics. **Current Opinion in Pharmacology,** v. 12, n. 5, p. 535-544 2012.

MORROW, B. J. et al. In Vitro Antibacterial Activities of JNJ-Q2, a New Broad-Spectrum Fluoroquinolone. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy,** v. 54, n. 5, p. 1955-1964 2010.

NABRIVA. Pleuromutilins. Disponível em: < http://www.nabriva.com/programs/pleuromutilins/ >. Acesso em: 12 jul. 2012.

_____. **Nabriva Therapeutics Retains BC-3781 Rights as Forest Collaboration Elapses** Vienna, Austria: Nabriva. 2013 2013.

NADERER, O. J. et al. Single-dose safety, tolerability, and pharmacokinetics of the antibiotic GSK1322322, a novel peptide deformylase inhibitor. **Antimicrob. Agents Chemother.,** v. 57, n. 5, p. 2005-2009 2013.

NARDI, N. B.; TEIXEIRA, L. A. K.; SILVA, E. F. Á. D. Terapia gênica. **Ciência & Saúde Coletiva,** v. 7, p. 109-116 2002.

NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY AND INFECTIOUS DISEASES [NIAID]. Phase 2a EBA Trial of AZD5847. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- 12 abr. 2013. Disponível em: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01516203 NLM Identifier: NCT01516203

_____. Phase I Trial of a Single Dose of CRS3123. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- 04 nov. 2013. Disponível em: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01551004 NLM Identifier: NCT01551004

NOEL, G. J. et al. A Randomized, Evaluator-Blind, Phase 2 Study Comparing the Safety and Efficacy of Omadacycline to Those of Linezolid for Treatment of Complicated Skin and Skin Structure Infections. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy,** v. 56, n. 11, p. 5650-5654 2012.

NORDBERG, P.; MONNET, D. L.; CARS, O. **Priority Medicines for Europe and the World "A Public Health Approach to Innovation" Background Paper 6.1 Antimicrobial resistance** World Health Organization - WHOAbr 2013. 2013

NOVABAY PHARMA. Novabay Pipeline Highlights. 2013. Disponível em: < http://novabay.com/technology/pipeline >. Acesso em: 14 abr. 2013.

NOVACTA BIOSYSTEMS LIMITED. Product pipeline. Disponível em: < http://www.novactabio.com/careers.php >. Acesso em: 12 abr. 2013.

_____. A phase I, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose escalating study to assess the safety, tolerability, and pharmacokinetics of single and multiple doses of NVB302 administered orally to healthy volunteers. In: ISRCTN register [Internet]. London: Current Controlled Trials, c/o BioMed Central. 2000- 04/11/2013. Disponível em: http://www.controlled-trials.com/ISRCTN40071144/ ISRCTN identifier: ISRCTN40071144.

NOVAK, R. Are pleuromutilin antibiotics finally fit for human use? **Annals of the New York Academy of Sciences,** v. 1241, n. 1, p. 71-81 2011.

NOVARTIS. Novartis Annual Report - 2012. Disponível em: < http://www.novartis.com/downloads/investors/reports/novartis-annual-report-2012-en.pdf >. Acesso em: 14 abr. 2013.

_____. Safety and Efficacy of Multiple Daily Dosing of Oral LFF571 in Patients With Moderate Clostridium Difficile Infections. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- 04/11/2013. Disponível em: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01232595 NLM Identifier: NCT01232595

O'DWYER, K. et al. Comparative analysis of the antibacterial activity of a novel peptide deformylase inhibitor, GSK1322322. **Antimicrob. Agents Chemother.,** v. 57, n. 5, p. 2333-2342 2013.

OLDACH, D. et al. Randomized, Double-Blind, Multicenter Phase 2 Study Comparing the Efficacy and Safety of Oral Solithromycin (CEM-101) to Those of Oral Levofloxacin in the Treatment of Patients with Community-Acquired Bacterial Pneumonia. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy,** v. 57, n. 6, p. 2526-2534 2013.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE [OMS]. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Disponível em: < http://www.who.int/ictrp/en/ >. Acesso em: 30 dez. 2012.

_____. International language for drug utilization research - ATC/DDD. Disponível em: < http://www.whocc.no/ >. Acesso em: 10 jun. 2014.

_____. Antimicrobial resistance. 2012. Disponível em: < http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/index.html >. Acesso em: 12 dez. 2012.

_____. **Antimicrobial resistance: global report on surveillance.** Organização Mundial de Saúde [OMS]. Genebra: abr. 2014, p.257. 2014

OTSUKA PHARMACEUTICAL Delafloxacin Versus Vancomycin and Aztreonam for the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000-04/15/2013. Disponível em: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01811732 NLM Identifier:NCT01811732.

PAGE, M. G. P.; DANTIER, C.; DESARBRE, E. In Vitro Properties of BAL30072, a Novel Siderophore Sulfactam with Activity against Multiresistant Gram-Negative Bacilli. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy,** v. 54, n. 6, p. 2291-2302 2010.

PAL, M.; BEARNE, S. L. Inhibition of glutamate racemase by substrate–product analogues. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters,** v. 24, n. 5, p. 1432-1436 2014.

PARATEK PHARMACEUTICALS. Form S-1 registration statement under the securities act of 1933 - Paratek Pharmaceuticals, Inc., Disponível em: < http://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1037643/000119312512406909/d386058ds1.htm#toc386058_10 >. Acesso em: 08 mai. 2013.

PARK, H.-S. et al. In Vitro and In Vivo Antibacterial Activities of DW-224a, a New Fluoronaphthyridone. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy,** v. 50, n. 6, p. 2261-2264 2006.

PARK, H. S. et al. Antistaphylococcal activities of CG400549, a new bacterial enoyl-acyl carrier protein reductase (FabI) inhibitor. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy,** v. 60, n. 3, p. 568-574 2007.

PAYNE, D.; TOMASZ, A. Antimicrobials - The challenge of antibiotic resistant bacterial pathogens: the medical need, the market and prospects for new antimicrobial agents. **Current Opinion in Microbiology,** v. 7, n. 5, p. 435-438 2004.

PAYNE, D. J. et al. Drugs for bad bugs: confronting the challenges of antibacterial discovery. **Nat Rev Drug Discov,** v. 6, n. 1, p. 29-40 2007.

PEI, D. Peptide deformylase: A target for novel antibiotics? **Expert Opinion on Therapeutic Targets,** v. 5, n. 1, p. 23-24 2001.

PHARMACEUTICALS, A. A Study of Safety, Tolerability, and Efficacy of AFN-12520000 in the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections Due to Staphylococci. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- 04/11/2013. Disponível em: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01519492 NLM Identifier: NCT01519492

PHARMACEUTICALS, C. Safety and Efficacy of Intravenous CXA-201 and Intravenous Meropenem in Complicated Intraabdominal Infections. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- 04/15/2013. Disponível em: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01445665 NLM Identifier:NCT01445665.

_____. Study Comparing the Safety and Efficacy of Intravenous CXA-201 and Intravenous Levofloxacin in Complicated Urinary Tract Infection, Including Pyelonephritis. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- 04/15/2013. Disponível em: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01345955 NLM Identifier:NCT01345955.

PHRMA - The Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. **Drug discovery and development: understanding the R&D process**. Washington. 2007. Disponível em: http://www.innovation.org/drug_discovery/objects/pdf/RD_Brochure.pdf Acesso em: 20/05/2010.

_____ **Pharmaceutical Industry Profile 2010**, Washington. 2010. Disponível em: http://www.phrma.org/files/2008%20Profile.pdf. Acesso em: 20/05/2010.

PIERONI, J. P. et al. **Terceirização da P&D de Medicamentos: Panorama do Setor de Testes Pré-Clínicos no Brasil.** Rio de Janeiro. 29**:** 359-392 p. 2009.

POLYPHOR. Antibiotic POL7080. 02/04/2013 Disponível em: < http://www.polyphor.com/pol7080.html >. Acesso em: 12 abr. 2013.

PROKOCIMER, P. et al. Tedizolid phosphate vs linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: The establish-1 randomized trial. **JAMA,** v. 309, n. 6, p. 559-569 2013.

PUCCI, M. J.; BUSH, K. Investigational Antimicrobial Agents of 2013. **Clinical Microbiology Reviews,** v. 26, n. 4, p. 792-821 2013.

REMPEX. Abstracts were published as part of the 52nd ICAAC, September 2012, San Francisco, CA. Disponível em: < http://www.rempexpharma.com/pubs/icaac2012abstracts >. Acesso em: 11 abr 2013.

REMPEX PHARMACEUTICALS. Safety Study of Intravenous Biapenem (RPX2003) and RPX7009 Given Alone and in Combination. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- 04/12/2013. Disponível em: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01772836 NLM Identifier: NCT01772836

REMY, J. M. et al. Activity of delafloxacin against methicillin-resistant Staphylococcus aureus: resistance selection and characterization. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy,** v. 67, n. 12, p. 2814-2820 2012.

RIB-X. Radezolid. Disponível em: < http://www.rib-x.com/pipeline/radezolid.php#development >. Acesso em: 14 abr. 2013.

RIB-X PHARMACEUTICALS Delafloxacin. 2013. Disponível em: < http://www.rib-x.com/pipeline/delafloxacin.php >. Acesso em: 15 abr. 2013.

RIB-X PHARMACEUTICALS INC. Safety and Efficacy Study of Oxazolidinone to Treat Pneumonia. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- 04/14/2013. Disponível em: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00640926 NLM Identifier: NCT00640926

_____. Safety and Efficacy Study of Oxazolidinones to Treat Uncomplicated Skin Infections. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- 04/14/2013. Disponível em: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00646958 NLM Identifier: NCT00646958

RICCOBENE, T. A.; SU, S. F.; RANK, D. Single- and multiple-dose study to determine the safety, tolerability, and pharmacokinetics of ceftaroline fosamil in combination with avibactam in healthy subjects. **Antimicrob. Agents Chemother.,** v. 57, n. 3, p. 1496-1504 2013.

RICE, L. B. Do we really need new anti-infective drugs? **Current Opinion in Pharmacology,** v. 3, n. 5, p. 459-463 2003.

SADER, H. S. et al. Antimicrobial activity of the investigational pleuromutilin compound BC-3781 tested against Gram-positive organisms commonly associated with acute bacterial skin and skin structure infections. **Antimicrob. Agents Chemother.,** v. 56, n. 3, p. 1619-1623 2012a.

_____. Antimicrobial Activity of the Investigational Pleuromutilin Compound BC-3781 Tested against Gram-Positive Organisms Commonly Associated with Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy,** v. 56, n. 3, p. 1619-1623 2012b.

SADER, H. S. et al. Antimicrobial activity of the novel pleuromutilin antibiotic BC-3781 against organisms responsible for community-acquired respiratory tract infections (CARTIs). **Journal of Antimicrobial Chemotherapy,** v. 67, n. 5, p. 1170-1175 2012.

SADER, H. S. et al. Antimicrobial Activity of CXA-101, a Novel Cephalosporin Tested in Combination with Tazobactam against Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, and Bacteroides fragilis Strains Having Various Resistance Phenotypes. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy,** v. 55, n. 5, p. 2390-2394 2011.

SANKYO, D. Major R&D Pipeline As of July, 2013. July 2013 2013. Disponível em: < http://www.daiichisankyo.com/rd/pipeline/pdf/Pipeline_EN.pdf >. Acesso em: 28 set. 2013.

SARAVOLATZ, L. D. et al. In vitro activities of LTX-109, a synthetic antimicrobial peptide, against methicillin-resistant, vancomycin-intermediate, vancomycin-resistant, daptomycin-nonsusceptible, and linezolid-nonsusceptible Staphylococcus aureus. **Antimicrob. Agents Chemother.,** v. 56, n. 8, p. 4478-4482 2012.

SHAPIRO, S. Speculative strategies for new antibacterials: all roads should not lead to Rome. **Journal of Antibiotics,** v. 66, n. 7, p. 371-386 2013.

SHARMA, R. et al. Cytoplasmic expression of mature glycylglycine endopeptidase lysostaphin with an amino terminal hexa-histidine in a soluble and catalytically active form in Escherichia coli. **Protein Expression and Purification,** v. 45, n. 1, p. 206-215 2006.

SHAW, K. J.; BARBACHYN, M. R. The oxazolidinones: past, present, and future. **Annals of the New York Academy of Sciences,** v. 1241, n. 1, p. 48-70 2011.

SHIONOGI. Pipeline (as of August 2013). 2013a. Disponível em: < http://www.shionogi.co.jp/en/company/pmrltj0000000u4v-att/e_kaihatsu.pdf >. Acesso em: 04 out. 2013.

_____. Research and Development at Shionogi. 2013b. Disponível em: < http://www.shionogi.com/pdf/RDmeeting2012.pdf >. Acesso em: 04/12/2013.

SHLAES, D. M. New β-lactam–β-lactamase inhibitor combinations in clinical development. **Annals of the New York Academy of Sciences,** v. 1277, n. 1, p. 105-114 2013.

SHLAES, D. M.; SPELLBERG, B. Overcoming the challenges to developing new antibiotics. **Current Opinion in Pharmacology,** v. 12, n. 5, p. 522-526 2012.

SILVER, L. L. Challenges of antibacterial discovery. **Clinical Microbiology Reviews,** v. 24, n. 1, p. 71-109 2011.

SIMMONS, E. Prior art searching in the preparation of pharmaceutical patent applications. **Drug Discovery Today** [S.l.], v. 3, n. 2, p. 52-60, fev. 1998.

SINGH, S. B. Natural Products in the 21st Century. In: DOUGHERTY, T. J. e PUCCI, M. (Ed.). **Antibiotic discovery and development**. 1. Nova York: Springer, 2012. cap. capítulo 25, p.821-848. ISBN 978-1-4614-1399-8.

SMITH, L. Trius: Clinical Trials Show Important Differentiation of Tedizolid from Zyvox (TSRX, $6.48). 2013. Disponível em: < http://smithonstocks.com/trius-clinical-trials-show-important-differentiation-of-tedizolid-from-zyvox-tsrx-6-48/ >. Acesso em: 15 abr. 2014.

SOUTHAN, C.; WILLIAMS, A. J.; EKINS, S. Challenges and recommendations for obtaining chemical structures of industry-provided repurposing candidates. **Drug Discovery Today,** v. 18, n. 1-2, p. 58-70 2013.

SRINIVAS, N. et al. Peptidomimetic Antibiotics Target Outer-Membrane Biogenesis in Pseudomonas aeruginosa. **Science,** v. 327, n. 5968, p. 1010-1013 2010.

STERNITZKE, C. An exploratory analysis of patent fencing in pharmaceuticals: The case of PDE5 inhibitors. **Research Policy,** v. 42, n. 2, p. 542-551 2013.

STUBBINGS, W. et al. In Vitro Spectrum of Activity of Finafloxacin, a Novel, pH-Activated Fluoroquinolone, under Standard and Acidic Conditions. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy,** v. 55, n. 9, p. 4394-4397 2011.

SUTCLIFFE, J. A. Antibiotics in development targeting protein synthesis. **Annals of the New York Academy of Sciences,** v. 1241, n. 1, p. 122-152 2011.

TAIGEN BIOTECHNOLOGY. Safety and Efficacy Study of TG-873870 (Nemonoxacin) in Diabetic Foot Infections. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- 15 jul. 2013. Disponível em: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00685698 NLM Identifier:NCT00685698.

_____. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral Administration With Nemonoxacin and Levofloxacin in Patients With CAP. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- 15 abr. 2013. Disponível em: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01529476 NLM Identifier:NCT01529476.

_____. Nemonoxacin: Once-a-day oral and IV, with excellent activity toward MRSA and VRSA. 2013a. Disponível em: < http://www.taigenbiotech.com.tw/research.html >. Acesso em: 15 abr 2013.

_____. TaiGen Biotechnology Announces Submission of New Drug Application for Nemonoxacin in Taiwan and China. 2013b. Disponível em: < http://www.taigenbiotech.com.tw/news.html#25 >. Acesso em: 15 jul. 2013.

TALBOT, G. et al. Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America (vol 42, pg 657, 2006). **Clinical Infectious Diseases,** v. 42, n. 5, p. 1065-1065 2006.

TAVARES, W. ***Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Antiinfecciosos***. 3. São Paulo: Atheneu, 2001a.

_____. **Antibióticos e quimioterápicos para o clínico**. São Paulo: Editora Ateneu, 2009. 1216.

TETRAPHASE PHARMACEUTICALS. Efficacy and Safety Study of Eravacycline Compared With Ertapenem in Complicated Intra-abdominal Infections. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000-

10/10/2013. Disponível em: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01844856 NLM Identifier: NCT01844856.

_____. **Tetraphase Outlines Plans for Phase 3 Clinical Trial of Eravacycline IV/oral in Complicated Urinary Tract Infections**. WATERTOWN, MA 2013.

THE MEDICINES COMPANY. Oritavancin Versus IV Vancomycin for the Treatment of Patients With Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection (SOLO I). In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- 15 abr. 2013. Disponível em: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01252719 NLM Identifier:NCT01252719.

THE MEDICINES COMPANY Oritavancin Versus IV Vancomycin for the Treatment of Patients With Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection (SOLO II). In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- 15 abr. 2013. Disponível em: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01252732 NLM Identifier:NCT01252732.

THE MEDICINES COMPANY. Evaluation of the effect of an investigational antibiotic (oritavancin) in the treatment of skin and skin structure infections compared to a commonly used antibiotic. In: EU Clinical Trials Register [Internet]. European Medicines Agency (EMA). 2000- 15 abr. 2013. Disponível em: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-021720-10/GB/ EudraCT Number: 2010-021720-10.

_____. Product development is innovation. 2013. Disponível em: < http://www.themedicinescompany.com/page/pipeline >. Acesso em: 15 abr. 2013.

THE PHARMACEUTICAL RESEARCH AND MANUFACTURERS OF AMERICA [PHRMA]. Drug discovery and development: understanding the R&D process., Washington, 2007. Disponível em: < http://www.innovation.org/drug_discovery/objects/pdf/RD_Brochure.pdf >. Acesso em: 20 Mai. 2010.

THERAVANCE. Antibiotic Product Candidate — TD-1792. Disponível em: < http://www.theravance.com/bacterial >. Acesso em: 14 abr. 2012.

THERAVANCE INC. TD-1792 in Gram-positive Complicated Skin and Skin Structure Infection. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- 06/26/2013. Disponível em: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00442832 NLM Identifier: NCT00442832.

THEURETZBACHER, U. Future antibiotics scenarios: is the tide starting to turn? **International Journal of Antimicrobial Agents,** v. 34, n. 1, p. 15-20 2009.

_____. Accelerating resistance, inadequate antibacterial drug pipelines and international responses. **International Journal of Antimicrobial Agents,** v. 39, n. 4, p. 295-299 2012.

THOMSON REUTERS. Derwent World Patent Index - CPI Manual codes. Disponível em: < http://ip-science.thomsonreuters.com/m/pdfs/cpi_manualcodes.pdf >. Acesso em: jun. 2014.

_____. Searching the Derwent Chemistry Resource Number Field. Disponível em: < http://images.webofknowledge.com/WOKRS59B4/help/DII/hs_derwent_chemistry_resource_number.html >. Acesso em: jun. 2014.

TILLOTSON, G. S. GAIN Act legislation: is it enough? **The Lancet Infectious Diseases,** v. 12, n. 11, p. 823-824 2012.

TING, L. S. L. et al. A first-in-human, randomized, double-blind, placebo-controlled, single- and multiple-ascending oral dose study to assess the safety and tolerability of LFF571 in healthy volunteers. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy,** v. 56, n. 11, p. 5946-5951 2012.

TRIUS THERAPEUTICS. TR-701 FA vs Linezolid for the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- 04/15/2013. Disponível em: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01421511 NLM Identifier:NCT01421511.

_____. TR-701 FA vs. Linezolid for the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- 04/15/2013. Disponível em: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01170221 NLM Identifier:NCT01170221.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO [USP]. Glossário imunológico. Disponível em: < http://www.unicamp.br/cipoi/lic/glossrio.htm >. Acesso em: jun. 2014.

US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION [FDA]. Battle of the Bugs: Fighting Antibiotic Resistance. 2011. Disponível em: < http://www.fda.gov/drugs/resourcesforyou/consumers/ucm143568.htm >. Acesso em: 15 Jan. 2013.

VARLEY, A. J.; SULE, J.; ABSALOM, A. R. Principles of antibiotic therapy. **Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain,** v. 9, n. 6, p. 184-188 2009.

WALSH, C. Molecular mechanisms that confer antibacterial drug resistance. **Nature,** v. 406, n. 6797, p. 775-781 2000.

WALSH, C.; TIMOTHY, A. W. Prospects for new antibiotics: a molecule-centered perspective. **Journal of Antibiotics**, 2013.

_____. Prospects for new antibiotics: a molecule-centered perspective. **Journal of Antibiotics,** v. 67, n. 1, p. 7-22 2014.

WANG, L. et al. Chemical Characterization and Biological Properties of NVC-422, a Novel, Stable N-Chlorotaurine Analog. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy,** v. 55, n. 6, p. 2688-2692 2011.

WHITE, R. J. Early History of Antibiotic Discovery: Empiricism Ruled. In: DOUGHERTY, T. J. e PUCCI, M. J. (Ed.). **Antibiotic Discovery and Development**. Nova York: Springer US, v.1, 2012. cap. 1, p.3-32. ISBN 978-1-4614-1399-8.

WILSON, D. N. Ribosome-targeting antibiotics and mechanisms of bacterial resistance. **Nat Rev Micro,** v. 12, n. 1, p. 35-48 2014.

WOCKHARDT. New Chemical Entity Pipeline. Disponível em: < http://www.wockhardt.com/how-we-touch-lives/new-drug-discover.aspx >. Acesso em: 15 jun. 2013.

WOCKHARDT LIMITED Phase II open label, multi-centeric clinical trial of oral wck 2349(1000 mg bid and 1200 mg bid)to evaluate safety and efficacy in the treatment of complicated skin and soft tissue infections caused by gram positive bacteria. In: Clinical Trials Registry India [Internet]. New Delhi: National Institute of Medical Statistics (Indian Council of Medical Research). 2000- 04/15/2013. Disponível em: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=1797 CTRI Number:CTRI/2011/09/002012.

WORKING GROUP ON NEW TB DRUGS. AZD5847 Oxazolidinone. 2012. Disponível em: < http://www.newtbdrugs.org/project.php?id=174 >. Acesso em: 12 abr. 2013.

WRIGHT, G. The antibiotic resistome: the nexus of chemical and genetic diversity. **Nature Reviews Microbiology,** v. 5, n. 3, p. 175-186 2007.

YONEYAMA, H.; KATSUMATA, R. Antibiotic resistance in bacteria and its future for novel antibiotic development. **Bioscience Biotechnology and Biochemistry,** v. 70, n. 5, p. 1060-1075 2006.

ZHANEL, G. et al. Ceftazidime-Avibactam: a Novel Cephalosporin/β-lactamase Inhibitor Combination. **Drugs,** v. 73, n. 2, p. 159-177 2013.

ZHANEL, G. G. et al. New Lipoglycopeptides: A Comparative Review of Dalbavancin, Oritavancin and Telavancin. **Drugs,** v. 70, n. 7, p. 859-886 2010.

ANEXO I: ESTRATÉGIA DE BUSCA DE PEDIDOS DE PATENTE DE BIOLÓGICOS

Tipo	Definição (ANVISA, 2013)	Estratégia de Seleção	N. de Documentos
Anticorpos e Anticorpos monoclonais	Anticorpo: Imunoglobulinas formadas em resposta à introdução de material dentro do corpo que é por ele reconhecido como estranho. Sua propriedade característica é combinar-se com o material indutor (antígeno) em condições fisiológicas (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO [USP]) Anticorpo monoclonal: são imunoglobulinas derivadas de um mesmo clone de linfócito B, cuja clonagem e propagação efetuam-se em linhas de células contínuas (ANVISA,2013)	•Palavra-chave: Antibody ou immunoglobulin (552) - Título: 301 - Use: 401 - Novelty: 310 - Mechanism of action: 55 •Manual Code: 922 - B04-G01 a B04-G11 - B04-G21 a B04-G24 - C04-G01 a C04-G11 - C04-G21 a C04-G24 - D05-H15 - D05-H17C1 •CIP: 799 - A61K39/00* - A61K-039/395 a A61K-039/44	1311
Vacinas ou antígenos	medicamentos imunobiológicos que contêm uma ou mais substâncias antigênicas que, quando inoculadas, são capazes de induzir imunidade específica ativa a fim de proteger contra, reduzir a severidade ou combater a(s) doença (s) causada(s) pelo agente que originou o(s) antígeno(s). (fonte ANVISA - medicamentos biológicos)	•Palavra-chave:Vaccine (898) - Título: 366 - Use: 482 - Novelty: 107 - Mechanism of action: 829 •Manual Code: 877 - B14-S11 e subclasses - C14-S11 e subclasses - D05-H07 •CIP: 854 - A61K39/00*: 323 - A61K39/02 a A61K-039/39: 804	1138
Terapia Gênica:	procedimento médico que envolve a modificação genética de células como forma de tratar doenças (NARDI; TEIXEIRA; SILVA, 2002).	•Palavra-chave: Gene Therapy (253) - Título: 5 - Use: 30 - Novelty: 0 - Mechanism of action: 245 •Manual Code: 266 - B14-S03 - C14-S03 •CIP: 316 - A61K-048/00	529
Probióticos:	são preparações ou que contêm microrganismos definidos e viáveis em quantidade suficiente para alterar a microbiota, por implantação ou colonização, de um compartimento do hospedeiro e, assim, exercer efeito benéfico sobre a saúde desse hospedeiro;(ANVISA,2013)	•Palavra-chave: Probiotic (49) - Título: 32 - Use: 42 - Novelty: 12 - Mechanism of action: 0 •Manual Code: 88 - D03-H01T2A •CIP: Sem Classe específica •	122

* Os documentos na classe A61K-039/00 - Preparações medicinais contendo antígenos ou anticorpos foram inseridos nos grupos de anticorpos e vacinas (os dois grupos foram retirados da amostra)

Fonte: Elaboração Própria e busca efetuada na base *Derwent Innovation Index,* 2008- Nov 2013

ANEXO II: ANTIBIÓTICOS NA PRÁTICA MÉDICA E RESPECTIVA CLASSIFICAÇÃO QUÍMICA

1st level, anatomical main group	2nd level, therapeutic subgroup	3rd level, pharmacological subgroup	4th level, chemical subgroup	5th level, chemical substance - código ATC	Nome do composto (inglês)	Classificação Química
A ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM						
	A01 STOMATOLOGICAL PREPARATIONS					
		A01A STOMATOLOGICAL PREPARATIONS				
			A01AB Antiinfectives and antiseptics for local oral treatment			
				A01AB08	neomycin	Aminoglicosídeos
				A01AB13	tetracycline	Tetraciclinas
				A01AB17	metronidazole	Nitroimidazólicos
				A01AB21	chlortetracycline	Tetraciclinas
				A01AB22	doxycycline	Tetraciclinas
				A01AB23	minocycline	Tetraciclinas
	A02 DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS					
		A02B DRUGS FOR PEPTIC ULCER AND GASTRO-OESOPHAGEAL REFLUX DISEASE (GORD)				
			A02BD Combinations for eradication of Helicobacter pylori			
				A02BD01	omeprazole, amoxicillin and metronidazole	Combinations
				A02BD02	lansoprazole, tetracycline and metronidazole	Combinations
				A02BD03	lansoprazole, amoxicillin and metronidazole	Combinations
				A02BD04	pantoprazole, amoxicillin and clarithromycin	Combinations
				A02BD05	omeprazole, amoxicillin and clarithromycin	Combinations
				A02BD06	esomeprazole, amoxicillin and clarithromycin	Combinations
				A02BD07	lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin	Combinations
				A02BD08	bismuth subcitrate, tetracycline and metronidazole	Combinations
	A07 ANTIDIARRHEALS, INTESTINAL ANTIINFLAMMATORY/ANTIINFECTIVE AGENTS					
		A07A INTESTINAL ANTIINFECTIVES				
			A07AB Sulfonamides			
				A07AB02	phthalylsulfathiazole	Sulfonamidas

1st level, anatomical main group	2nd level, therapeutic subgroup	3rd level, pharmacological subgroup	4th level, chemical subgroup	5th level, chemical substance - código ATC	Nome do composto (inglês)	Classificação Química
				A07AB03	sulfaguanidine	Sulfonamidas
				A07AB04	succinylsulfathiazole	Sulfonamidas
A ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM						
	A07 ANTIDIARRHEALS, INTESTINAL ANTIINFLAMMATORY/ANTIINFECTIVE AGENTS					
		A07A INTESTINAL ANTIINFECTIVES				
			A07AA Antibiotics			
				A07AA01	neomycin	Aminoglicosídeos
				A07AA04	streptomycin	Aminoglicosídeos
				A07AA05	polymyxin B	Polipeptídeos cíclicos - Polimixinas
				A07AA08	kanamycin	Aminoglicosídeos
				A07AA09	vancomycin	Glicopeptídeos
				A07AA10	colistin	Polipeptídeos cíclicos - Polimixinas
				A07AA11	rifaximin	Rifamicinas
				A07AA12	fidaxomicin	Macrolídeos
				A07AA51	neomycin, combinations	Aminoglicosídeos
				A07AA54	streptomycin, combinations	Aminoglicosídeos
D DERMATOLOGICALS						
	D06 ANTIBIOTICS AND CHEMOTHERAPEUTICS FOR DERMATOLOGICAL USE					
		D06A ANTIBIOTICS FOR TOPICAL USE				
			D06AA Tetracycline and derivatives			
				D06AA01	demeclocycline	Tetraciclinas
				D06AA02	chlortetracycline	Tetraciclinas
				D06AA03	oxytetracycline	Tetraciclinas
				D06AA04	tetracycline	Tetraciclinas
			D06AX Other antibiotics for topical use			
				D06AX01	fusidic acid	Outros
				D06AX02	chloramphenicol	Anfenicóis
				D06AX04	neomycin	Aminoglicosídeos
				D06AX05	bacitracin	Polipeptídeos cíclicos - Bacitracinas
				D06AX07	gentamicin	Aminoglicosídeos
				D06AX08	tyrothricin	Polipeptídeos - Tirotricinas
				D06AX09	mupirocin	Outros
				D06AX10	virginiamycin	Polipeptídeos - Estreptograminas
				D06AX11	rifaximin	Rifamicinas
				D06AX12	amikacin	Aminoglicosídeos
				D06AX13	retapamulin	Pleuromutilinas

1st level, anatomical main group	2nd level, therapeutic subgroup	3rd level, pharmacological subgroup	4th level, chemical subgroup	5th level, chemical substance - código ATC	Nome do composto (inglês)	Classificação Química
		D06B CHEMOTHERAPEUTICS FOR TOPICAL USE				
			D06BA Sulfonamides			
				D06BA01	silver sulfadiazine	Sulfonamidas
				D06BA02	sulfathiazole	Sulfonamidas
				D06BA03	mafenide	Sulfonamidas
				D06BA04	sulfamethizole	Sulfonamidas
				D06BA05	sulfanilamide	Sulfonamidas
				D06BA06	sulfamerazine	Sulfonamidas
				D06BA51	silver sulfadiazine, combinations	Sulfonamidas
	D10 ANTI-ACNE PREPARATIONS					
		D10A ANTI-ACNE PREPARATIONS FOR TOPICAL USE				
			D10AF Antiinfectives for treatment of acne			
				D10AF01	clindamycin	Lincosamidas
				D10AF02	erythromycin	Macrolídeos
				D10AF03	chloramphenicol	Anfenicóis
				D10AF04	meclocycline	Tetraciclinas
				D10AF51	clindamycin, combinations	Lincosamidas
				D10AF52	erythromycin, combinations	Macrolídeos
G GENITO URINARY SYSTEM AND SEX HORMONES						
	G01 GYNECOLOGICAL ANTIINFECTIVES AND ANTISEPTICS					
		G01A ANTIINFECTIVES AND ANTISEPTICS, EXCL. COMBINATIONS WITH CORTICOSTEROIDS				
			G01AA Antibiotics			
				G01AA05	chloramphenicol	Anfenicóis
				G01AA07	oxytetracycline	Tetraciclinas
				G01AA08	carfecillin	Beta-lactâmicos (Penicilinas)
				G01AA10	clindamycin	Lincosamidas
			G01AF Imidazole derivatives			
				G01AF01	metronidazole	Nitroimidazólicos
J ANTIINFECTIVES FOR SYSTEMIC USE						
	J01 ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE					
		J01A TETRACYCLINES				
			J01AA Tetracyclines			
				J01AA01	demeclocycline	Tetraciclinas
				J01AA02	doxycycline	Tetraciclinas
				J01AA03	chlortetracycline	Tetraciclinas
				J01AA04	lymecycline	Tetraciclinas
				J01AA05	metacycline	Tetraciclinas

1st level, anatomical main group	2nd level, therapeutic subgroup	3rd level, pharmacological subgroup	4th level, chemical subgroup	5th level, chemical substance - código ATC	Nome do composto (inglês)	Classificação Química
				J01AA06	oxytetracycline	Tetraciclinas
				J01AA07	tetracycline	Tetraciclinas
				J01AA08	minocycline	Tetraciclinas
				J01AA09	rolitetracycline	Tetraciclinas
				J01AA10	penimepicycline	Tetraciclinas
				J01AA11	clomocycline	Tetraciclinas
				J01AA12	tigecycline	Tetraciclinas
				J01AA20	combinations of tetracyclines	Tetraciclinas
				J01AA56	oxytetracycline, combinations	Tetraciclinas
		J01B AMPHENICOLS				
			J01BA Amphenicols			
				J01BA01	chloramphenicol	Anfenicóis
				J01BA02	thiamphenicol	Anfenicóis
				J01BA52	thiamphenicol, combinations	Anfenicóis
		J01C BETA-LACTAM ANTIBACTERIALS, PENICILLINS				
			J01CA Penicillins with extended spectrum			
				J01CA01	ampicillin	Beta-lactâmicos (Penicilinas)
				J01CA02	pivampicillin	Beta-lactâmicos (Penicilinas)
				J01CA03	carbenicillin	Beta-lactâmicos (Penicilinas)
				J01CA04	amoxicillin	Beta-lactâmicos (Penicilinas)
				J01CA05	carindacillin	Beta-lactâmicos (Penicilinas)
				J01CA06	bacampicillin	Beta-lactâmicos (Penicilinas)
				J01CA07	epicillin	Beta-lactâmicos (Penicilinas)
				J01CA08	pivmecillinam	Beta-lactâmicos (Penicilinas)
				J01CA09	azlocillin	Beta-lactâmicos (Penicilinas)
				J01CA10	mezlocillin	Beta-lactâmicos (Penicilinas)
				J01CA11	mecillinam	Beta-lactâmicos (Penicilinas)
				J01CA12	piperacillin	Beta-lactâmicos (Penicilinas)
				J01CA13	ticarcillin	Beta-lactâmicos (Penicilinas)
				J01CA14	metampicillin	Beta-lactâmicos (Penicilinas)

1st level, anatomical main group	2nd level, therapeutic subgroup	3rd level, pharmacological subgroup	4th level, chemical subgroup	5th level, chemical substance - código ATC	Nome do composto (inglês)	Classificação Química
				J01CA15	talampicillin	Beta-lactâmicos (Penicilinas)
				J01CA16	sulbenicillin	Beta-lactâmicos (Penicilinas)
				J01CA17	temocillin	Beta-lactâmicos (Penicilinas)
				J01CA18	hetacillin	Beta-lactâmicos (Penicilinas)
				J01CA19	aspoxicillin	Beta-lactâmicos (Penicilinas)
				J01CA20	combinations	Beta-lactâmicos (Penicilinas)
				J01CA51	ampicillin, combinations	Beta-lactâmicos (Penicilinas)
			J01CE Beta-lactamase sensitive penicillins			
				J01CE01	benzylpenicillin	Beta-lactâmicos (Penicilinas)
				J01CE02	phenoxymethylpenicillin	Beta-lactâmicos (Penicilinas)
				J01CE03	propicillin	Beta-lactâmicos (Penicilinas)
				J01CE04	azidocillin	Beta-lactâmicos (Penicilinas)
				J01CE05	pheneticillin	Beta-lactâmicos (Penicilinas)
				J01CE06	penamecillin	Beta-lactâmicos (Penicilinas)
				J01CE07	clometocillin	Beta-lactâmicos (Penicilinas)
				J01CE08	benzathine benzylpenicillin	Beta-lactâmicos (Penicilinas)
				J01CE09	procaine benzylpenicillin	Beta-lactâmicos (Penicilinas)
				J01CE10	benzathine phenoxymethylpenicillin	Beta-lactâmicos (Penicilinas)
				J01CE30	combinations	Beta-lactâmicos (Penicilinas)
			J01CF Beta-lactamase resistant penicillins			
				J01CF01	dicloxacillin	Beta-lactâmicos (Penicilinas)
				J01CF02	cloxacillin	Beta-lactâmicos (Penicilinas)
				J01CF03	meticillin	Beta-lactâmicos (Penicilinas)
				J01CF04	oxacillin	Beta-lactâmicos (Penicilinas)
				J01CF05	flucloxacillin	Beta-lactâmicos (Penicilinas)
				J01CF06	nafcillin	Beta-lactâmicos (Penicilinas)

1st level, anatomical main group	2nd level, therapeutic subgroup	3rd level, pharmacological subgroup	4th level, chemical subgroup	5th level, chemical substance - código ATC	Nome do composto (inglês)	Classificação Química
			J01CG Beta-lactamase inhibitors			
				J01CG01	sulbactam	Beta-lactâmicos (Penicilinas)
				J01CG02	tazobactam	Beta-lactâmicos (Penicilinas)
			J01CR Combinations of penicillins, incl. beta-lactamase inhibitors			
				J01CR01	ampicillin and enzyme inhibitor	Beta-lactâmicos (Penicilinas)
				J01CR02	amoxicillin and enzyme inhibitor	Beta-lactâmicos (Penicilinas)
				J01CR03	ticarcillin and enzyme inhibitor	Beta-lactâmicos (Penicilinas)
				J01CR04	sultamicillin	Beta-lactâmicos (Penicilinas)
				J01CR05	piperacillin and enzyme inhibitor	Beta-lactâmicos (Penicilinas)
				J01CR50	combinations of penicillins	Beta-lactâmicos (Penicilinas)
		J01D OTHER BETA-LACTAM ANTIBACTERIALS				
			J01DB First-generation cephalosporins			
				J01DB01	cefalexin	Beta-lactâmicos (cefalosporinas)
				J01DB02	cefaloridine	Beta-lactâmicos (cefalosporinas)
				J01DB03	cefalotin	Beta-lactâmicos (cefalosporinas)
				J01DB04	cefazolin	Beta-lactâmicos (cefalosporinas)
				J01DB05	cefadroxil	Beta-lactâmicos (cefalosporinas)
				J01DB06	cefazedone	Beta-lactâmicos (cefalosporinas)
				J01DB07	cefatrizine	Beta-lactâmicos (cefalosporinas)
				J01DB08	cefapirin	Beta-lactâmicos (cefalosporinas)
				J01DB09	cefradine	Beta-lactâmicos (cefalosporinas)
				J01DB10	cefacetrile	Beta-lactâmicos (cefalosporinas)
				J01DB11	cefroxadine	Beta-lactâmicos (cefalosporinas)
				J01DB12	ceftezole	Beta-lactâmicos (cefalosporinas)
			J01DC Second-generation cephalosporins			
				ATC code	Name	
				J01DC01	cefoxitin	Beta-lactâmicos (cefamicinas)

1st level, anatomical main group	2nd level, therapeutic subgroup	3rd level, pharmacological subgroup	4th level, chemical subgroup	5th level, chemical substance - código ATC	Nome do composto (inglês)	Classificação Química
				J01DC02	cefuroxime	Beta-lactâmicos (cefalosporinas)
				J01DC03	cefamandole	Beta-lactâmicos (cefalosporinas)
				J01DC04	cefaclor	Beta-lactâmicos (cefalosporinas)
				J01DC05	cefotetan	Beta-lactâmicos (cefamicinas)
				J01DC06	cefonicid	Beta-lactâmicos (cefalosporinas)
				J01DC07	cefotiam	Beta-lactâmicos (cefalosporinas)
				J01DC08	loracarbef	Beta-lactâmicos (carbacefema)
				J01DC09	cefmetazole	Beta-lactâmicos (cefamicinas)
				J01DC10	cefprozil	Beta-lactâmicos (cefalosporinas)
				J01DC11	ceforanide	Beta-lactâmicos (cefalosporinas)
				J01DC12	cefminox	Beta-lactâmicos (cefamicinas)
				J01DC13	cefbuperazone	Beta-lactâmicos (cefamicinas)
				J01DC14	flomoxef	Beta-lactâmicos (oxacefema ou moxalactam)
			J01DD Third-generation cephalosporins			
				J01DD01	cefotaxime	Beta-lactâmicos (cefalosporinas)
				J01DD02	ceftazidime	Beta-lactâmicos (cefalosporinas)
				J01DD03	cefsulodin	Beta-lactâmicos (cefalosporinas)
				J01DD04	ceftriaxone	Beta-lactâmicos (cefalosporinas)
				J01DD05	cefmenoxime	Beta-lactâmicos (cefalosporinas)
				J01DD06	latamoxef	Beta-lactâmicos (oxacefema ou moxalactam)
				J01DD07	ceftizoxime	Beta-lactâmicos (cefalosporinas)
				J01DD08	cefixime	Beta-lactâmicos (cefalosporinas)
				J01DD09	cefodizime	Beta-lactâmicos (cefalosporinas)
				J01DD10	cefetamet	Beta-lactâmicos (cefalosporinas)
				J01DD11	cefpiramide	Beta-lactâmicos (cefalosporinas)
				J01DD12	cefoperazone	Beta-lactâmicos (cefalosporinas)

1st level, anatomical main group	2nd level, therapeutic subgroup	3rd level, pharmacological subgroup	4th level, chemical subgroup	5th level, chemical substance - código ATC	Nome do composto (inglês)	Classificação Química
				J01DD13	cefpodoxime	Beta-lactâmicos (cefalosporinas)
				J01DD14	ceftibuten	Beta-lactâmicos (cefalosporinas)
				J01DD15	cefdinir	Beta-lactâmicos (cefalosporinas)
				J01DD16	cefditoren	Beta-lactâmicos (cefalosporinas)
				J01DD17	cefcapene	Beta-lactâmicos (cefalosporinas)
				J01DD54	ceftriaxone, combinations	Beta-lactâmicos (cefalosporinas)
				J01DD62	cefoperazone, combinations	Beta-lactâmicos (cefalosporinas)
			J01DE Fourth-generation cephalosporins			
				J01DE01	cefepime	Beta-lactâmicos (cefalosporinas)
				J01DE02	cefpirome	Beta-lactâmicos (cefalosporinas)
				J01DE03	cefozopran	Beta-lactâmicos (cefalosporinas)
			J01DF Monobactams			
				J01DF01	aztreonam	Beta-lactâmicos (monobactamas)
				J01DF02	carumonam	Beta-lactâmicos (monobactamas)
			J01DH Carbapenems			
				J01DH02	meropenem	Beta-lactâmicos (carbapenemas)
				J01DH03	ertapenem	Beta-lactâmicos (carbapenemas)
				J01DH04	doripenem	Beta-lactâmicos (carbapenemas)
				J01DH05	biapenem	Beta-lactâmicos (carbapenemas)
				J01DH51	imipenem and enzyme inhibitor	Beta-lactâmicos (carbapenemas)
				J01DH55	panipenem and betamipron	Beta-lactâmicos (carbapenemas)
			J01DI Other cephalosporins and penems			
				J01DI01	ceftobiprole medocaril	Beta-lactâmicos (cefalosporinas)
				J01DI02	ceftaroline fosamil	Beta-lactâmicos (cefalosporinas)
				J01DI03	faropenem	Beta-lactâmicos (penemas)
	J01E SULFONAMIDES AND TRIMETHOPRIM					
			J01EA Trimethoprim and derivatives			
				J01EA01	trimethoprim	Trimetopim e derivados
				J01EA02	brodimoprim	Trimetopim e derivados

1st level, anatomical main group	2nd level, therapeutic subgroup	3rd level, pharmacological subgroup	4th level, chemical subgroup	5th level, chemical substance - código ATC	Nome do composto (inglês)	Classificação Química
				J01EA03	iclaprim	Trimetopim e derivados
			J01EB Short-acting sulfonamides			
				J01EB01	sulfaisodimidine	Sulfonamidas
				J01EB02	sulfamethizole	Sulfonamidas
				J01EB03	sulfadimidine	Sulfonamidas
				J01EB04	sulfapyridine	Sulfonamidas
				J01EB05	sulfafurazole	Sulfonamidas
				J01EB06	sulfanilamide	Sulfonamidas
				J01EB07	sulfathiazole	Sulfonamidas
				J01EB08	sulfathiourea	Sulfonamidas
				J01EB20	combinations	Sulfonamidas
			J01EC Intermediate-acting sulfonamides			
				J01EC01	sulfamethoxazole	Sulfonamidas
				J01EC02	sulfadiazine	Sulfonamidas
				J01EC03	sulfamoxole	Sulfonamidas
				J01EC20	combinations	Sulfonamidas
			J01ED Long-acting sulfonamides			
				J01ED01	sulfadimethoxine	Sulfonamidas
				J01ED02	sulfalene	Sulfonamidas
				J01ED03	sulfametomidine	Sulfonamidas
				J01ED04	sulfametoxydiazine	Sulfonamidas
				J01ED05	sulfamethoxypyridazine	Sulfonamidas
				J01ED06	sulfaperin	Sulfonamidas
				J01ED07	sulfamerazine	Sulfonamidas
				J01ED08	sulfaphenazole	Sulfonamidas
				J01ED09	sulfamazone	Sulfonamidas
				J01ED20	combinations	Sulfonamidas
			J01EE Combinations of sulfonamides and trimethoprim, incl. Derivatives			
				J01EE01	sulfamethoxazole and trimethoprim	Combinations
				J01EE02	sulfadiazine and trimethoprim	Combinations
				J01EE03	sulfametrole and trimethoprim	Combinations
				J01EE04	sulfamoxole and trimethoprim	Combinations
				J01EE05	sulfadimidine and trimethoprim	Combinations
				J01EE06	sulfadiazine and tetroxoprim	Combinations

1st level, anatomical main group	2nd level, therapeutic subgroup	3rd level, pharmacological subgroup	4th level, chemical subgroup	5th level, chemical substance - código ATC	Nome do composto (inglês)	Classificação Química
				J01EE07	sulfamerazine and trimethoprim	Combinations
		J01F MACROLIDES, LINCOSAMIDES AND STREPTOGRAMINS				
			J01FA Macrolides			
				J01FA01	erythromycin	Macrolídeos
				J01FA02	spiramycin	Macrolídeos
				J01FA03	midecamycin	Macrolídeos
				J01FA05	oleandomycin	Macrolídeos
				J01FA06	roxithromycin	Macrolídeos
				J01FA07	josamycin	Macrolídeos
				J01FA08	troleandomycin	Macrolídeos
				J01FA09	clarithromycin	Macrolídeos
				J01FA10	azithromycin	Macrolídeos
				J01FA11	miocamycin	Macrolídeos
				J01FA12	rokitamycin	Macrolídeos
				J01FA13	dirithromycin	Macrolídeos
				J01FA14	flurithromycin	Macrolídeos
				J01FA15	telithromycin	Macrolídeos
			J01FF Lincosamides			
				J01FF01	clindamycin	Lincosamidas
				J01FF02	lincomycin	Lincosamidas
			J01FG Streptogramins			
				J01FG01	pristinamycin	Polipeptídeos - Estreptograminas
				J01FG02	quinupristin/dalfopristin	Polipeptídeos - Estreptograminas
		J01G AMINOGLYCOSIDE ANTIBACTERIALS				
			J01GA Streptomycins			
				J01GA01	streptomycin	Aminoglicosídeos
				J01GA02	streptoduocin	Aminoglicosídeos
			J01GB Other aminoglycosides			
				J01GB01	tobramycin	Aminoglicosídeos
				J01GB03	gentamicin	Aminoglicosídeos
				J01GB04	kanamycin	Aminoglicosídeos
				J01GB05	neomycin	Aminoglicosídeos
				J01GB06	amikacin	Aminoglicosídeos
				J01GB07	netilmicin	Aminoglicosídeos
				J01GB08	sisomicin	Aminoglicosídeos
				J01GB09	dibekacin	Aminoglicosídeos
				J01GB10	ribostamycin	Aminoglicosídeos
				J01GB11	isepamicin	Aminoglicosídeos

1st level, anatomical main group	2nd level, therapeutic subgroup	3rd level, pharmacological subgroup	4th level, chemical subgroup	5th level, chemical substance - código ATC	Nome do composto (inglês)	Classificação Química
				J01GB12	arbekacin	Aminoglicosídeos
				J01GB13	bekanamycin	Aminoglicosídeos
		J01M QUINOLONE ANTIBACTERIALS				
			J01MA Fluoroquinolones			
				J01MA01	ofloxacin	Quinolonas - Fluoroquinolonas
				J01MA02	ciprofloxacin	Quinolonas - Fluoroquinolonas
				J01MA03	pefloxacin	Quinolonas - Fluoroquinolonas
				J01MA04	enoxacin	Quinolonas - Fluoroquinolonas
				J01MA05	temafloxacin	Quinolonas - Fluoroquinolonas
				J01MA06	norfloxacin	Quinolonas - Fluoroquinolonas
				J01MA07	lomefloxacin	Quinolonas - Fluoroquinolonas
				J01MA08	fleroxacin	Quinolonas - Fluoroquinolonas
				J01MA09	sparfloxacin	Quinolonas - Fluoroquinolonas
				J01MA10	rufloxacin	Quinolonas - Fluoroquinolonas
				J01MA11	grepafloxacin	Quinolonas - Fluoroquinolonas
				J01MA12	levofloxacin	Quinolonas - Fluoroquinolonas
				J01MA13	trovafloxacin	Quinolonas - Fluoroquinolonas
				J01MA14	moxifloxacin	Quinolonas - Fluoroquinolonas
				J01MA15	gemifloxacin	Quinolonas - Fluoroquinolonas
				J01MA16	gatifloxacin	Quinolonas - Fluoroquinolonas
				J01MA17	prulifloxacin	Quinolonas - Fluoroquinolonas
				J01MA18	pazufloxacin	Quinolonas - Fluoroquinolonas
				J01MA19	garenoxacin	Quinolonas - Fluoroquinolonas
				J01MA21	sitafloxacin	Quinolonas - Fluoroquinolonas
			J01MB Other quinolones			
				J01MB01	rosoxacin	Quinolonas
				J01MB02	nalidixic acid	Quinolonas
				J01MB03	piromidic acid	Quinolonas
				J01MB04	pipemidic acid	Quinolonas
				J01MB05	oxolinic acid	Quinolonas

1st level, anatomical main group	2nd level, therapeutic subgroup	3rd level, pharmacological subgroup	4th level, chemical subgroup	5th level, chemical substance - código ATC	Nome do composto (inglês)	Classificação Química
				J01MB06	cinoxacin	Quinolonas
				J01MB07	flumequine	Quinolonas
		J01R COMBINATIONS OF ANTIBACTERIALS				
			J01RA Combinations of antibacterials			
				J01RA01	penicillins, combinations with other antibacterials	Combinations
				J01RA02	sulfonamides, combinations with other antibacterials (excl. trimethoprim)	Combinations
				J01RA03	cefuroxime, combinations with other antibacterials	Combinations
				J01RA04	spiramycin, combinations with other antibacterials	Combinations
		J01X OTHER ANTIBACTERIALS				
			J01XA Glycopeptide antibacterials			
				J01XA01	vancomycin	Glicopeptídeos
				J01XA02	teicoplanin	Glicopeptídeos
				J01XA03	telavancin	Glicopeptídeos
				J01XA04	dalbavancin	Glicopeptídeos
				J01XA05	oritavancin	Glicopeptídeos
			J01XB Polymyxins			
				J01XB01	colistin	Polipeptídeos cíclicos - Polimixinas
				J01XB02	polymyxin B	Polipeptídeos cíclicos - Polimixinas
			J01XC Steroid antibacterials			
				J01XC01	fusidic acid	Outros
			J01XD Imidazole derivatives			
				J01XD01	metronidazole	Nitroimidazólicos
				J01XD02	tinidazole	Nitroimidazólicos
				J01XD03	ornidazole	Nitroimidazólicos
			J01XE Nitrofuran derivatives			
				J01XE01	nitrofurantoin	Nitroimidazólicos
				J01XE02	nifurtoinol	Nitroimidazólicos
			J01XX Other antibacterials			
				J01XX01	fosfomycin	Outros
				J01XX02	xibornol	Outros
				J01XX03	clofoctol	Outros
				J01XX04	spectinomycin	Aminociclitol
				J01XX05	methenamine	Outros

1st level, anatomical main group	2nd level, therapeutic subgroup	3rd level, pharmacological subgroup	4th level, chemical subgroup	5th level, chemical substance - código ATC	Nome do composto (inglês)	Classificação Química
				J01XX06	mandelic acid	Outros
				J01XX07	nitroxoline	Outros
				J01XX08	linezolid	Oxazolidinonas
				J01XX09	daptomycin	Polipeptídeos - lipopeptídeos
				J01XX10	bacitracin	Polipeptídeos cíclicos - Bacitracinas
	J04 ANTIMYCOBACTERIALS					
		J04A DRUGS FOR TREATMENT OF TUBERCULOSIS				
			J04AA Aminosalicylic acid and derivatives			
				J04AA01	4-aminosalicylic acid	Antituberculostáticos - Ácido aminossalicílico e derivados
				J04AA02	sodium aminosalicylate	Antituberculostáticos - Ácido aminossalicílico e derivados
				J04AA03	calcium aminosalicylate	Antituberculostáticos - Ácido aminossalicílico e derivados
			J04AB Antibiotics			
				J04AB01	cycloserine	Oxazolidinonas
				J04AB02	rifampicin	Rifamicinas
				J04AB03	rifamycin	Rifamicinas
				J04AB04	rifabutin	Rifamicinas
				J04AB05	rifapentine	Rifamicinas
				J04AB30	capreomycin	Polipeptídeos cíclicos - Capreomicina
			J04AC Hydrazides			
				J04AC01	isoniazid	Antituberculostáticos - Isonicotinic Acids
				J04AC51	isoniazid, combinations	Antituberculostáticos - Isonicotinic Acids
			J04AD Thiocarbamide derivatives			
				J04AD01	protionamide	Antituberculostáticos - Isonicotinic Acids
				J04AD02	tiocarlide	Antituberculostáticos - Isonicotinic Acids
				J04AD03	ethionamide	Antituberculostáticos - Isonicotinic Acids
			J04AK Other drugs for treatment of tuberculosis			
				J04AK01	pyrazinamide	Antituberculostáticos - Pirazinas
				J04AK02	ethambutol	Antituberculostáticos - Diamines
				J04AK03	terizidone	Oxazolidinonas

1st level, anatomical main group	2nd level, therapeutic subgroup	3rd level, pharmacological subgroup	4th level, chemical subgroup	5th level, chemical substance - código ATC	Nome do composto (inglês)	Classificação Química
				J04AK04	morinamide	Antituberculostáticos - Pyrazinas
			J04AM Combinations of drugs for treatment of tuberculosis			
				J04AM01	streptomycin and isoniazid	Combinations
				J04AM02	rifampicin and isoniazid	Combinations
				J04AM03	ethambutol and isoniazid	Combinations
				J04AM04	thioacetazone and isoniazid	Combinations
				J04AM05	rifampicin, pyrazinamide and isoniazid	Combinations
				J04AM06	rifampicin, pyrazinamide, ethambutol and isoniazid	Combinations
		J04B DRUGS FOR TREATMENT OF LEPRA				
			J04BA Drugs for treatment of lepra			
				J04BA01	clofazimine	Outros para lepra
				J04BA02	dapsone	Outros para lepra
				J04BA03	aldesulfone sodium	Outros para lepra
R RESPIRATORY SYSTEM						
	R01 NASAL PREPARATIONS					
		R01A DECONGESTANTS AND OTHER NASAL PREPARATIONS FOR TOPICAL USE				
			R01AX Other nasal preparations			
				R01AX05	ritiometan	Outros
				R01AX06	mupirocin	Outros
				R01AX08	framycetin	Aminoglicosídeos
	R02 THROAT PREPARATIONS					
		R02A THROAT PREPARATIONS				
			R02AB Antibiotics			
				R02AB01	neomycin	Aminoglicosídeos
				R02AB02	tyrothricin	Polipeptídeos - Tirotricinas
				R02AB03	fusafungine	Outros
				R02AB04	bacitracin	Polipeptídeos cíclicos - Bacitracinas
				R02AB30	gramicidin	Polipeptídeos - Tirotricinas
S SENSORY ORGANS						
	S01 OPHTHALMOLOGICALS					
		S01A ANTIINFECTIVES				

1st level, anatomical main group	2nd level, therapeutic subgroup	3rd level, pharmacological subgroup	4th level, chemical subgroup	5th level, chemical substance - código ATC	Nome do composto (inglês)	Classificação Química
			S01AA Antibiotics			
				S01AA01	chloramphenicol	Anfenicóis
				S01AA02	chlortetracycline	Tetraciclinas
				S01AA03	neomycin	Aminoglicosídeos
				S01AA04	oxytetracycline	Tetraciclinas
				S01AA05	tyrothricin	Polipeptídeos - Tirotricinas
				S01AA07	framycetin	Aminoglicosídeos
				S01AA09	tetracycline	Tetraciclinas
				S01AA11	gentamicin	Aminoglicosídeos
				S01AA12	tobramycin	Aminoglicosídeos
				S01AA13	fusidic acid	Outros
				S01AA14	benzylpenicillin	Beta-lactâmicos (Penicilinas)
				S01AA15	dihydrostreptomycin	Aminoglicosídeos
				S01AA16	rifamycin	Rifamicinas
				S01AA17	erythromycin	Macrolídeos
				S01AA18	polymyxin B	Polipeptídeos cíclicos - Polimixinas
				S01AA19	ampicillin	Beta-lactâmicos (Penicilinas)
				S01AA20	antibiotics in combination with other drugs	Combinations
				S01AA21	amikacin	Aminoglicosídeos
				S01AA22	micronomicin	Aminoglicosídeos
				S01AA23	netilmicin	Aminoglicosídeos
				S01AA24	kanamycin	Aminoglicosídeos
				S01AA25	azidamfenicol	Anfenicóis
				S01AA26	azithromycin	Macrolídeos
				S01AA27	cefuroxime	Beta-lactâmicos (cefalosporinas)
				S01AA30	combinations of different antibiotics	Combinations
			S01AB Sulfonamides			
				S01AB01	sulfamethizole	Sulfonamidas
				S01AB02	sulfafurazole	Sulfonamidas
				S01AB03	sulfadicramide	Sulfonamidas
				S01AB04	sulfacetamide	Sulfonamidas
				S01AB05	sulfafenazol	Sulfonamidas
			S01AE Fluoroquinolones			
				S01AE01	ofloxacin	Quinolonas - Fluoroquinolonas

1st level, anatomical main group	2nd level, therapeutic subgroup	3rd level, pharmacological subgroup	4th level, chemical subgroup	5th level, chemical substance - código ATC	Nome do composto (inglês)	Classificação Química
				S01AE02	norfloxacin	Quinolonas - Fluoroquinolonas
				S01AE03	ciprofloxacin	Quinolonas - Fluoroquinolonas
				S01AE04	lomefloxacin	Quinolonas - Fluoroquinolonas
				S01AE05	levofloxacin	Quinolonas - Fluoroquinolonas
				S01AE06	gatifloxacin	Quinolonas - Fluoroquinolonas
				S01AE07	moxifloxacin	Quinolonas - Fluoroquinolonas
				S01AE08	besifloxacin	Quinolonas - Fluoroquinolonas
	S02 OTOLOGICALS					
		S02A ANTIINFECTIVES				
			S02AA Antiinfectives			
				02AA01	chloramphenicol	Anfenicóis
				S02AA07	neomycin	Aminoglicosídeos
				S02AA08	tetracycline	Tetraciclinas
				S02AA11	polymyxin B	Polipeptídeos cíclicos - Polimixinas
				S02AA12	rifamycin	Rifamicinas
				S02AA14	gentamicin	Aminoglicosídeos
				S02AA15	ciprofloxacin	Quinolonas - Fluoroquinolonas
				S02AA16	ofloxacin	Quinolonas - Fluoroquinolonas

Fonte: Classificação Anatômica Terapêutica e Química da Organização Mundial de Saúde (Anatomical Therapeutic Chemical Classification - ATC) (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE [OMS])

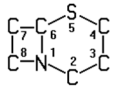
ANEXO III: CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE PATENTES, TERMOS DO MESH[16] E DO ATC/WHO[17] RELACIONADOS ÁS CLASSES QUÍMICAS DE ANTIBIÓTICOS IDENTIFICADAS

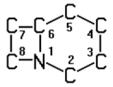
[16] MeSH - *Medical Subject Headings*

[17] ATC/WHO - Anatomical Terapeutical Chemical classification / World Health Organization

Classe	Palavras-chave	Compostos ATC/WHO (Novidade)	Compostos MESH relacionados com atividade antibiótica	Classificação Internacional (CIP)
Beta-lactâmicos (penicilinas ou penemas)				
	Penicillin Penam	amoxicillin ampicillin aspoxicillin azidocillin azlocillin bacampicillin benzylpenicillin carbenicillin carfecillin carindacillin clometocillin cloxacillin dicloxacillin epicillin flucloxacillin hetacillin mecillinam metampicillin meticillin mezlocillin nafcillin oxacillin penamecillin pheneticillin phenoxymethylpenicillin piperacillin pivampicillin pivmecillinam propicillin sulbactam* sulbenicillin sultamicillin talampicillin tazobactam* temocillin ticarcillin faropenem	Amdinocillin Cyclacillin Methicillin Nafcillin Oxacillin Cloxacillin Dicloxacillin Floxacillin Penicillanic Acid Penicillin G Ampicillin Amoxicillin Azlocillin Mezlocillin Piperacillin Pivampicillin Talampicillin Carbenicillin Carfecillin Penicillin G Sulbenicillin Penicillin V Sulbactam* Ticarcillin	C07D 499/00 Compostos heterocíclicos contendo sistemas de anéis 4-tia-1-azabiciclo [3.2.0] heptano, i.e., compostos contendo sistemas de anéis de fórmula : p. ex., penicilinas, penemas; Estando tais sistemas de anéis adicionalmente condensados, p. ex., 2,3-condensados com heteroanéis contendo oxigênio, nitrogênio ou enxofre [2]** C07D 499/21• com um átomo de nitrogênio diretamente fixado na posição 6 e um átomo de carbono tendo três ligações a heteroátomos, com no máximo uma ligação ao halogênio, p. ex., um radical de éster ou nitrila diretamente fixado na posição 2 [6] C07D 499/22• • Sais com bases orgânicas; Complexos com compostos orgânicos [2] C07D 499/24• • • com compostos acíclicos ou carbocíclicos contendo radicais amino [2] C07D 499/26• • • com compostos heterocíclicos [2] C07D 499/28• • com um grupo 2-carboxila modificado [2] C07D 499/30• • • Anidrido de ácido [2] C07D 499/32• • • Ésteres [2] C07D 499/34• • • Tio-ácidos; Seus ésteres [2] C07D 499/36• • • • -ésteres [2] C07D 499/38• • • • -ésteres [2] C07D 499/40• • • Amidas; Hidrazidas; Azidas [2] C07D 499/42• • Compostos com um radical amino primário livre ligado na posição 6 [2] C07D 499/44• • Compostos com um radical amino acilado por ácidos carboxílicos, ligados na posição 6 [2] C07D 499/46• • • com radicais de hidrocarbonetos acíclicos ou com tais radicais substituídos por anéis carbocíclicos ou heterocíclicos, ligados ao radical carboxamido [2] C07D 499/48• • • com uma cadeia de carbono, substituída por heteroátomos ou por átomos de carbono tendo três ligações a heteroátomos com no máximo uma ligação a halogênio, p. ex., radicais éster ou nitrila, ligados ao radical carboxamido [2] C07D 499/50• • • • substituída na posição b do radical carboxamido [2] C07D 499/52• • • • • por átomos de oxigênio ou enxofre [2] C07D 499/54• • • • • por átomos de nitrogênio [2] C07D 499/56• • • • • por átomos de carbono tendo três ligações a heteroátomos com no máximo uma ligação a halogênio [2] C07D 499/58• • • • substituídos na posição a do radical carboxamido [2] C07D 499/60• • • • • por átomos de oxigênio [2] C07D 499/62• • • • • por átomos de enxofre [2] C07D 499/64• • • • • por átomos de nitrogênio [2] C07D 499/66• • • • • • com anéis alicíclicos como substituintes adicionais na cadeia de carbono [2] C07D 499/68• • • • • • com anéis aromáticos como substituintes adicionais na cadeia de carbono [2] C07D 499/70• • • • • • com heteroanéis como substituintes adicionais na cadeia de carbono [2] C07D 499/72• • • • • por átomos de carbono tendo três ligações a heteroátomos [2] C07D 499/74• • • com anéis carbocíclicos diretamente ligados ao radical carboxamido [2] C07D 499/76• • • com heteroanéis diretamente ligados ao radical carboxamido [2] C07D 499/78• • Compostos com um radical amino, acilados por ácido carbônico, ou por seus análogos do nitrogênio ou do enxofre, ligados na posição 6 [2] C07D 499/80• • Compostos com um heteroanel contendo nitrogênio, ligado com o átomo de nitrogênio do anel na posição 6 [2] C07D 499/88 · Compostos com uma dupla ligação entre as posições 2 e 3 e um átomo de carbono tendo três ligações a heteroátomos, com no máximo uma ligação ao halogênio, p. ex., um radical de éster ou nitrila diretamente fixado na posição 2 [6]

Classe	Palavras-chave	Compostos ATC/WHO (Novidade)	Compostos MESH relacionados com atividade antibiótica	Classificação Internacional (CIP)
				C07D 499/881· · com um átomo de hidrogênio ou um radical hidrocarboneto insubstituível fixado na posição 3 [6] C07D 499/883· · com um radical hidrocarboneto substituído fixado na posição 3 [6] C07D 499/887· · com um heteroátomo ou um átomo de carbono tendo três ligações a heteroátomos, com no máximo uma ligação ao halogênio, p. ex., um radical de éster ou nitrila diretamente fixado na posição 3 [6] C07D 499/893· · com um sistema de heteroanel ou heteroanel condensado diretamente fixado na posição 3 [6]
Beta-lactâmicos (carbapenemas)				
	carbapenem	meropenem ertapenem doripenem biapenem imipenem panipenem	thienamycin imipenem	C07D 477/00Compostos heterocíclicos contendo sistemas de anéis 1-azobiciclo [3.2.0] do sistema de anéis heptano, i.e., composto contendo um sistema de anel de fórmula: p. ex., carbapenicilinas, tienamicinas; Estando tais sistemas de anéis adicionalmente condensados, p. ex., 2,3-condensados com heteroanéis contendo oxigênio, nitrogênio ou enxofre [5] C07D 477/10• com átomos de hidrogênio, radicais de hidrocarbonetos ou hidrocarbonetos substituídos diretamente fixados na posição 4, e com um átomo de carbono tendo três ligações a heteroátomos, com no máximo uma ligação ao halogênio, p. ex., um radical de éster ou nitrila diretamente fixado na posição 2 [6] C07D 477/12• • com átomos de hidrogênio, radicais de hidrocarbonetos ou hidrocarbonetos substituídos fixados na posição 6 [6] C07D 477/14• • • com átomos de hidrogênio, radicais de hidrocarbonetos ou hidrocarbonetos substituídos fixados na posição 3 [6] C07D 477/16• • • com heteroátomos ou átomos de carbono tendo três ligações a heteroátomos, com no máximo uma ligação ao halogênio, p. ex., um radical de éster ou nitrila diretamente fixado na posição 3 [6] C07D 477/18• • • • Átomos de oxigênio [6] C07D 477/20• • • • Átomos de enxofre [6] C07D 477/22• • • • Átomos de nitrogênio [6] C07D 477/26• com heteroátomos ou átomos de carbono tendo três ligações a heteroátomos, com no máximo uma ligação ao halogênio, p. ex., um radical de éster ou nitrila diretamente fixado na posição 4 [6]
Beta-lactâmicos (derivados do ácido clavulânico)*				
	clavulanic	--	Clavulanic clavulanate	C07D 503/00Compostos heterocíclicos contendo sistemas de anel 4-oxa-1-azabiciclo [3.2.0] heptano, i.e., compostos contendo um sistema de anel de fórmula: p. ex., oxapenicilinas, derivados de ácido clavulânico; Tais sistemas de anel sendo posteriormente condensados, p. ex., 2,3-condensado com um heteroanel contendo oxigênio, nitrogênio ou enxofre [6] C07D 503/10• com um átomo de carbono tendo três ligações a heteroátomos, com no máximo uma ligação ao halogênio, p. ex., um radical de éster ou nitrila diretamente fixado na posição 2 [6] C07D 503/12• • insubstituível na posição 6 [6] C07D 503/14• • • com átomos de hidrogênio, radicais de hidrocarbonetos ou hidrocarbonetos substituídos, diferentes de um átomo de carbono e tendo três ligações a heteroátomos, com no máximo uma ligação ao halogênio, fixado na posição 3 [6] C07D 503/16• • • • Radicais substituídos por heteroátomos ou átomos de carbono tendo três ligações a heteroátomos, com no máximo uma ligação ao halogênio, p. ex., um radical de éster ou nitrila [6] C07D 503/18• • • • • por átomos de oxigênio [6] C07D 503/20• • • • • por átomos de enxofre [6] C07D 503/22• • • • • por átomos de nitrogênio [6]
Beta-lactâmicos (cefalosporinas ou cefamicinas)				

Classe	Palavras-chave	Compostos ATC/WHO (Novidade)	Compostos MESH relacionados com atividade antibiótica	Classificação Internacional (CIP)
	cephalosporin cefalosporin cefamycin cefem cephem cephamycin	cefacetrile cefaclor cefadroxil cefalexin cefaloridine cefalotin cefamandole cefapirin cefatrizine cefazedone cefazolin cefcapene cefdinir cefditoren cefepime cefetamet cefixime cefmenoxime cefodizime cefonicid cefoperazone ceforanide cefotaxime cefotiam cefozopran cefpiramide cefpirome cefpodoxime cefprozil cefradine cefroxadine cefsulodin ceftaroline ceftazidime ceftezole ceftibuten ceftizoxime ceftobiprole ceftriaxone cefuroxime cefuroxime	cefaclor cefadroxil cefamandole cefatrizine cefazolin cefixime cefmenoxime cefonicid cefoperazone cefotaxime cefotiam cefsulodin ceftazidime ceftizoxime ceftriaxone cefuroxime cephacetrile cephalexin cephaloglycin cephaloridine cephalothin cephapirin cephradine cephamycins cefmetazole cefotetan cefoxitin	C07D 501/00Compostos heterocíclicos contendo sistemas de anéis de 5-tia-1-azabiciclo [4.2.0] octano, i.e., compostos contendo  sistemas de anéis da fórmula: p. ex., cefalosporinas; Estando tais sistemas de anéis adicionalmente condensados, p. ex., 2,3 condensados com anéis heterocíclicos contendo oxigênio ou nitrogênio [2] C07D 501/14 · Compostos tendo um átomo de nitrogênio diretamente ligado na posição 7 [2] C07D 501/16 · · com uma dupla ligação entre as posições 2 e 3 [2] C07D 501/18 · · · Ácidos 7-aminocefalosporânico ou ácidos 7-amino cefalosporânicos substituídos [2] C07D 501/20 · · · Ácidos 7-acilaminocefalosporânico ou ácidos 7-acilaminocefalosporânicos substituídos em que os radicais acila são derivados de ácidos carboxílicos [2] C07D 501/22 · · · · com radicais contendo apenas átomos de hidrogênio e de carbono, ligados na posição 3 [2] C07D 501/24 · · · · com radicais de hidrocarbonetos, substituídos por heteroátomos ou por hereo-anéis ligados na posição 3 [2] C07D 501/26 · · · · · Radicais metileno, substituídos por átomos de oxigênio; Suas lactonas com o grupo 2-carboxila [2] C07D 501/28 · · · · · · com o radical 7-amino acilado por um ácido carboxílico alifático, o qual é substituído por heteroátomos [2] C07D 501/30 · · · · · · com o radical 7-amino acilado por um ácido carboxílico aralifático [2] C07D 501/32 · · · · · · com o radical 7-amino acilado por um ácido carboxílico aralifático, o qual é substituído no radical alifático por heteroátomos [2] C07D 501/34 · · · · · · com o radical 7-amino acilado por ácidos carboxílicos contendo heteroanéis [2] C07D 501/36 · · · · · Radicais metileno, subsituídos por átomos de enxofre [2] C07D 501/38 · · · · · Radicais metileno, substituídos por átomos de nitrogênio; Suas lactamas com o grupo 2-carboxila; Radicais metileno substituídos por heteroanéis contendo nitrogênio ligados pelo átomo de nitrogênio do anel; Seus compostos quaternários [2] C07D 501/40 · · · · · · com o radical 7-amino acilado por um ácido carboxílico alifático, o qual é substituído por heteroátomos [2] C07D 501/42 · · · · · · com o radical 7-amino acilado por um ácido carboxílico arilifático [2] C07D 501/44 · · · · · · com o radical 7-amino acilado por um ácido carboxílico aralifático, o qual é substituído no radical alifático por heteroátomos [2] C07D 501/46 · · · · · · com o radical 7-amino acilado por ácidos carboxílicos contendo heteroanéis [2] C07D 501/48 · · · · · Radicais metileno, substituídos por heteroanéis (C07D 501/38-C07D 501/46 têm prioridade) [2] C07D 501/50 · · · · · · com o radical 7-amino acilado por um ácido carboxílico alifático, o qual é substituído por heteroátomo [2] C07D 501/52 · · · · · · com o radical 7-amino acila por um ácido carboxílico aralifático [2] C07D 501/54 · · · · · · com o radical 7-amino acilado por um ácido carboxílico aralifático, o qual é substituído no radical alifático por heteroanéis [2] C07D 501/56 · · · · · · com o radical 7-amino acilado por ácidos carboxilicos contendo heteroanéis [2] C07D 501/57 · · · · com substituinte adicional na posição 7, p. ex., cefamicinas [3] C07D 501/58 · · · com um átomo de nitrogênio que é um elemento do heteroanel, ligado na posição 7 [2] C07D 501/59 · · · com heteroátomos ligados diretamente na posição 3 [3] C07D 501/60 · · com uma dupla ligação entre as posições 3 e 4 [2] C07D 501/62 · Compostos condensados adicionalmente com anel ou sistema de anéis carbocíclicos [3]
Beta-lactâmicos (carbacefema)				

Classe	Palavras-chave	Compostos ATC/WHO (Novidade)	Compostos MESH relacionados com atividade antibiótica	Classificação Internacional (CIP)
	carbacefem carbacephem	loracarbef	loracarbef	C07D 463/00 Compostos heterocíclicos contendo sistemas de anéis 1-azabiciclo [4.2.0] octano, i.e., compostos contendo um sistema de anéis de fórmula:  p. ex., carbacefalosporinas; Estando tais sistemas de anéis adicionalmente condensados, p. ex., 2,3-condensados com heteroanéis contendo oxigênio, nitrogênio ou enxofre [5] C07D 463/10· com um átomo de carbono tendo três ligações a heteroátomos, com no máximo uma ligação ao halogênio, p. ex., um radical de éster ou nitrila diretamente fixado na posição 2 [6] C07D 463/12· · com átomos de hidrogênio, radicais de hidrocarbonetos ou hidrocarbonetos substituídos fixados na posição 7 [6] C07D 463/14· · com heteroátomos fixados diretamente na posição 7 [6] C07D 463/16· · · Átomos de nitrogênio [6] C07D 463/18· · · · posteriormente acilados por radicais derivados de ácidos carboxílicos ou com análogos de nitrogênio ou enxofre dos mesmos [6] C07D 463/20· · · · · com os radicais de acilação posteriormente substituídos por heteroátomos ou por átomos de carbono tendo três ligações a heteroátomos, com no máximo uma ligação ao halogênio [6] C07D 463/22· · · · · · posteriormente substituídos por átomos de nitrogênio [6]
Beta-lactâmicos (oxacefema)				
	oxacefem oxacephem	flomoxef latamoxef	latamoxef Moxalactam	C07D 505/00 Compostos heterocíclicos contendo sistemas de anel 5-oxa-1-azabiciclo [4.2.0] octano, i.e., compostos contendo um sistema de anel de fórmula: p. ex., oxacefalosporinas; Tais sistemas de anel sendo posteriormente condensados, p. ex., 2,3-condensado com um heteroanel contendo oxigênio, nitrogênio ou enxofre [6] C07D 505/10• com um átomo de carbono tendo três ligações a heteroátomos, com no máximo uma ligação ao halogênio, p. ex., um radical de éster ou nitrila diretamente fixado na posição 2 [6] C07D 505/12• • substituível na posição 7 [6] C07D 505/14• • • com heteroátomos diretamente fixados na posição 7 [6] C07D 505/16• • • Átomos de nitrogênio [6] C07D 505/18• • • • posteriormente acilados com radicais derivados de ácidos carboxílicos ou análogos de nitrogênio ou enxofre dos mesmos [6] C07D 505/20• • • • • com os radicais de acilação posteriormente substituídos por heteroátomos ou por átomos de carbono tendo três ligações a heteroátomos, com no máximo uma ligação ao halogênio [6] C07D 505/22• • • • • • posteriormente substituído por átomos de nitrogênio ligados por ligação simples [6] C07D 505/24• • • • • • posteriormente substituído por átomos de nitrogênio ligados por ligação dupla [6]
Beta-lactâmicos (monobactâmicos)				
	monobactam	aztreonam carumonam	aztreonam	C07D 205/00 Compostos heterocíclicos contendo anéis de quatro membros com um átomo de nitrogênio com o único heteroátomo do anel [2] C07D 205/02• não-condensados com outros anéis [2] C07D 205/04• • não tendo ligações duplas entre membros do anel ou entre membro do anel e não membros do anel [2] C07D 205/06• • tendo uma dupla ligação entre membros do anel ou entre membro do anel e um não membro do anel [2] C07D 205/08• • • com um átomo de oxigênio diretamente ligado na posição 2, p. ex., beta-lactamas [2] C07D 205/085• • • com um átomo de nitrogênio diretamente ligado na posição 3 [5] C07D 205/09• • • com um átomo de enxofre diretamente ligado na posição 4 [5]

Classe	Palavras-chave	Compostos ATC/WHO (Novidade)	Compostos MESH relacionados com atividade antibiótica	Classificação Internacional (CIP)
				C07D 205/095• • • • • com um átomo de nitrogênio diretamente ligado na posição 3 [5]
Beta-lactâmicos				
	beta lactam beta-lactam betalactam	--	--	C07D 507/00 Compostos heterocíclicos contendo um sistema de anel condensado de betalactama, não previstos pelos grupos C07D 463/00, C07D 477/00 ou C07D 499/00-C07D 505/00 ; Tais sistemas de anel sendo posteriormente condensados [6] C07D 507/02· contendo sistemas de anel 3-oxa-1-azabiciclo [3.2.0] heptano [6] C07D 507/04· contendo sistemas de anel 2-oxa-1-azabiciclo [4.2.0] octano [6] C07D 507/06· contendo sistemas de anel 3-oxa-1-azabiciclo [4.2.0] octano [6] C07D 507/08 · contendo sistemas de anel 4-oxa-1-azabiciclo [4.2.0] octano [6]
Glicopeptídeos				
	glycopeptide glicopeptide	vancomycin teicoplanin telavancin dalbavancin oritavancin	teicoplanin vancomycin	C07K 9/00 Peptídeos tendo até 20 aminoácidos, contendo radicais sacarídeos e tendo uma sequência totalmente definida; Derivados dos mesmos [6] A61K 38/14· · Peptídeos contendo radicais de sacarídeos; Seus derivados [6]
Tetraciclinas				
	tetracycline tetracicline glycylcycline	chlortetracycline clomocycline demeclocycline doxycycline lymecycline meclocycline metacycline minocycline oxytetracycline penimepicycline rolitetracycline tetracycline tigecycline	chlortetracycline demeclocycline doxycycline lymecycline methacycline minocycline oxytetracycline rolitetracycline tetracycline	A61K 31/65· Tetraciclinas [2] C07C 237/26· · de um anel que faz parte de um sistema de anéis condensados formado por pelo menos quatro anéis, p. ex., tetraciclina [5]
Aminoglicosídeos ou aminociclitóis				
	aminoglycoside aminoglycoside aminocyclitol	amikacin arbekacin bekanamycin dibekacin dihydrostreptomycin framycetin gentamicin isepamicin kanamycin micronomicin	amikacin butirosin sulfate dibekacin dihydrostreptomycin sulfate framycetin gentamicins hygromycin b kanamycin nebramycin	A61K 31/7036 - · · · · tendo pelo menos um grupo amino diretamente ligado ao anel carboxílico, p. ex., estreptomicina, gentamicina, amikacina, vaiidamicina, fortimicina [7] C07H 15/232· · · · · com pelo menos três radicais sacarídeos na molécula, p. ex., lividomicina, neomicina, paromomicina [4] C07H 15/234· · · · · ligados aos átomos de carbono do anel não adjacente dos anéis de ciclohexano, p. ex., canamicinas, tobramicina, nebramicina, gentamicina A2 [4] C07H 15/236· · · · · um radical sacarídeo sendo substituído por um radical alquilamino na posição 3 e por dois substituintes diferentes de hidrogênio na posição 4, p. ex., complexo de gentamicina, sisomicina, verdamicina [4] C07H 15/238· · Anéis de ciclohexano substituídos por dois radicais guanidina, p. ex., estreptomicinas [4]

Classe	Palavras-chave	Compostos ATC/WHO (Novidade)	Compostos MESH relacionados com atividade antibiótica	Classificação Internacional (CIP)
		neomycin netilmicin ribostamycin sisomicin streptoduocin streptomycin tobramycin spectinomycin	neomycin netilmicin paromomycin puromycin ribostamycin sisomicin streptomycin streptothricins streptozocin tobramycin spectinomycin	
Macrolídeos				
	Macrolide Azalide Ketolide	erythromycin spiramycin midecamycin oleandomycin roxithromycin josamycin troleandomycin clarithromycin azithromycin miocamycin rokitamycin dirithromycin flurithromycin telithromycin fidaxomicin	Erythromycin Azithromycin Clarithromycin Erythromycin Estolate Ketolide Roxithromycin fidaxomicin	C07H 17/08· ·Hetero rings containing eight or more ring members, e.g. erythromycins [2]
Polipeptídeos cíclicos (estreptograminas)				
	Streptogramin	Mikamycin Pristinamycin Streptogramin Vernamycin Virginiamycin	dalfopristin pristinamycin quinupristin virginiamycin	Sem classe específica
Lincosamidas				
	Lincosamide	clindamycin lincomycin	Lincosamides Lincomycin Clindamycin	C07H 15/16 · · · Lincomicina; Seus derivados
Anfenicóis				
	anfenicol amphenicol phenicol	Chloramphenicol Thiamphenicol azidamfenicol	Chloramphenicol Thiamphenicol	sem classe específica
Rifamicinas				

Classe	Palavras-chave	Compostos ATC/WHO (Novidade)	Compostos MESH relacionados com atividade antibiótica	Classificação Internacional (CIP)
	ansamycin rifamicin	Rifamycins Rifabutin Streptovaricin Rifampin	rifaximin rifaximin rifampicin rifamycin rifabutin rifapentine rifamycin rifamycin	sem classe específica
Quinolonas				
	Quinolone fluoroquinolone	ofloxacin ciprofloxacin pefloxacin enoxacin temafloxacin norfloxacin lomefloxacin fleroxacin sparfloxacin rufloxacin grepafloxacin levofloxacin trovafloxacin moxifloxacin gemifloxacin gatifloxacin prulifloxacin pazufloxacin garenoxacin sitafloxacin rosoxacin nalidixic acid piromidic acid pipemidic acid oxolinic acid cinoxacin flumequine besifloxacin	Quinolones 4-Quinolones Nalidixic Acid Nedocromil Oxolinic Acid Fluoroquinolones Ciprofloxacin Fleroxacin Enoxacin Norfloxacin Ofloxacin Levofloxacin Pefloxacin	sem classe específica
Polipeptídeos cíclicos (polimixinas)				
	polymyxin polymixin	polymyxin B colistin	polymyxin B colistin	C07K 7/62 · · · · Polimixinas; Peptídeos correlatos [4]
Polipeptídeos (lipopeptídeos)				
	ipopeptide	daptomycin	daptomycin	Sem classificação específica

Classe	Palavras-chave	Compostos ATC/WHO (Novidade)	Compostos MESH relacionados com atividade antibiótica	Classificação Internacional (CIP)
Polipeptídeos cíclicos (Bacitracinas)				
	bacitracin	bacitracin	bacitracin	C07K 7/58 · · · · Bacitracinas; Peptídeos correlatos [4]
Polipeptídeos (tirotricinas)				
	tyrothricin	Gramicidin Tyrocidine	Gramicidin Tyrocidine	C07K 7/28 · · Gramicidinas A, B, C; Peptídeos correlatos [4] C07K 7/66 · · Gramicidinas S, C; Tirocidinas A, B, C; Peptídeos correlatos [4]]
Polipeptídeos cíclicos (capreomicina)				
		capreomycin	capreomycin	Sem classificação específica
Sulfonamidas (Sulfanilamidas)				
	Sulfanilamide sulphanilamide sulfonamide	phthalylsulfathiazole sulfaguanidine succinylsulfathiazole silver sulfadiazine sulfathiazole mafenide sulfamethizole sulfanilamide sulfamerazine silver sulfadiazine sulfaisodimidine sulfamethizole sulfadimidine sulfapyridine sulfafurazole sulfanilamide sulfathiazole sulfathiourea combinations sulfamethoxazole sulfadiazine sulfamoxole sulfadimethoxine sulfalene sulfametomidine sulfametoxydiazine sulfamethoxypyridazine sulfaperin sulfamerazine sulfaphenazole sulfamazone combinations sulfamethizole	Sulfacetamide Sulfachlorpyridazine Sulfadiazine Silver Sulfadiazine Sulfadimethoxine Sulfadoxine Sulfaguanidine Sulfalene Sulfamerazine Sulfameter Sulfamethazine Sulfamethoxazole Sulfamethoxypyridazine Sulfamonomethoxine Sulfamoxole Sulfaphenazole Sulfapyridine Sulfaquinoxaline Sulfathiazoles Sulfamethizole Sulfisomidine Sulfisoxazole	A61K 31/63· Compostos contendo grupos para -N-benzeno-sulfonil-N, p. ex., sulfanilamida paranitrobenzeno-sulfonilhidrazona [2] A61K 31/635· · tendo um anel heterocíclico, p. ex., sulfasalazina [2]

Classe	Palavras-chave	Compostos ATC/WHO (Novidade)	Compostos MESH relacionados com atividade antibiótica	Classificação Internacional (CIP)
		sulfafurazole sulfadicramide sulfacetamide sulfafenazol		
Trimetopim e derivados				
	trimethoprim	trimethoprim brodimoprim iclaprim	trimethoprim	C07D 239/49· · · · · com radical arilalquila, ou radical arilalquila substituído, ligado na posição 5, p. ex., trimetroprim [3]
Nitroimidazólicos				
	nitroimidazole	metronidazole tinidazole ornidazole nitrofurantoin nifurtoinol	Dimetridazole Etanidazole Ipronidazole Metronidazole Misonidazole Nimorazole Ornidazole Ronidazole Tinidazole	Sem classificação específica
Oxazolidinonas				
	Oxazolidinones	linezolid cycloserine terizidone	Cycloserine Furazolidone Nifuratel	Sem classificação específica
Pleuromutilinas				
	pleuromutilin	retapamulin	retapamulin	Sem classificação específica
Outros antibióticos				
		fusidic acid mupirocin fosfomycin xibornol clofoctol methenamine mandelic acid nitroxoline ritiometan fusafungine	---	---
Antituberculostáticos - Ácido aminossalicílico e derivados				
	Aminosalicylic	4-aminosalicylic acid sodium aminosalicylate	Aminosalicylic Acid	não tem classificação específica

Classe	Palavras-chave	Compostos ATC/WHO (Novidade)	Compostos MESH relacionados com atividade antibiótica	Classificação Internacional (CIP)
		calcium aminosalicylate		
Antituberculostáticos - Ácidos Isonicotínicos				
	Isonicotinic Acid	isoniazid protionamide tiocarlide ethionamide	Ethionamide Iproniazid Isoniazid Prothionamide Pyridoxic Acid	A61K 31/4409· · · · · substituídas apenas na posição 4, p. ex., isoniazida, iproniazida [7]
Antituberculostáticos - Outros				
		pyrazinamide morinamide ethambutol	pyrazinamide ethambutol	não tem classificação específica
Fármacos para tratamento de lepra				
		clofazimine dapsone aldesulfone sodium	Clofazimine Dapsone Acedapsone	não tem classificação específica

ANEXO IV: LISTA DE BACTÉRIAS PATOGÊNICAS UTILIZADA PARA SELECIONAR OS PEDIDOS DE PATENTE DE ANTIBIÓTICOS

**Acinetobacter baumannii; A baumannii; A. baumannii

**Acinetobacter calcoaceticus; A calcoaceticus; A. calcoaceticus

**Acinetobacter radioresistans; A radioresistans; A. radioresistans

**Acinetobacter spp; A baumannii; A calcoaceticus; A radioresistans; A. baumannii; A. calcoaceticus; A. radioresistans; Acinetobacter

**Anaplasma phagocytophilum; A phagocytophilum; A. phagocytophilum;

**Bacillus anthracis; Anthrax; B anthracis; B. anthracis

**Bacillus cereus; B cereus; B. cereus

**Bacteroides fragilis; B fragilis; B. fragilis

**Bartonella henselae; B henselae; B. henselae

**Bartonella quintana; B quintana; B. quintana

**Bordetella pertussis; B pertussis; B. pertussis

**Borrelia burgdorferi; B burgdorferi; B. burgdorferi

**Brucella melitensis; B melitensis; B. melitensis; Brucella abortus; Brucella melitensis; Brucella melitensis biovar Abortus; Brucella melitensis biovar Canis; Brucella melitensis biovar Suis; Brucella suis

**Burkholderia cepacia; B cepacia; B. cepacia

**Burkholderia mallei; B mallei; B. mallei; Burkholderia mallei; Pseudomonas mallei

**Burkholderia pseudomallei; B pseudomallei; B. pseudomallei; Burkholderia pseudomallei; Pseudomonas pseudomallei

**Burkholderia spp; B cepacia; B mallei; B pseudomallei; B. cepacia; B. mallei; B. pseudomallei; Burkholderia; Pseudomonas mallei; Pseudomonas pseudomallei

**Campylobacter jejuni; C jejuni; C. jejuni

**Campylobacter spp; C jejuni; C. jejuni; Campylobacter

**Candidatus Liberibacter; C Liberibacter; C. Liberibacter; Candidatus Liberibacter; Candidatus Liberibacter africanus; Candidatus Liberibacter asiaticus

**Chlamydia trachomatis; C trachomatis; C. trachomatis

**Chlamydophila pneumoniae; C pneumoniae; C. pneumoniae

**Chlamydophila psittaci; C psittaci; C. psittaci

**Chryseobacterium meningosepticum; C meningosepticum; C. meningosepticum

**Citrobacter youngae; C youngae; C. youngae

**Clostridium baratii; C baratii; C. baratii

**Clostridium botulinum; C botulinum; C. botulinum;

**Clostridium butyricum; C butyricum; C. butyricum

**Clostridium difficile; C difficile; C. difficile; CDAD

**Clostridium perfringens; C perfringens; C. perfringens

**Clostridium tetani; C tetani; C. tetani; Clostridium tetani

**Corynebacterium amycolatum; C amycolatum; C. amycolatum

**Corynebacterium diphtheriae; C diphtheriae; C. diphtheriae

**Corynebacterium diptheriae; C diptheriae; C. diptheriae

**Corynebacterium xerosis; C xerosis; C. xerosis

**Coxiella burnetii; C burnetii; C. burnetii

**Ehrlichia canis; E canis; E. canis; Ehrlichia canis

**Ehrlichia chaffeensis; E chaffeensis; E. chaffeensis

**Ehrlichia ewingii; E ewingii; E. ewingii

**Ehrlichia ruminantium; E ruminantium; E. ruminantium

**Enterobacter cloacae; E cloacae; E. cloacae

**Enterobacter spp; E cloacae; E. cloacae; Enterobacter; Enterobacter cloacae

**Enterobacteriaceae (CRE ou ESBL; Klebsiella; E. coli); E coli ; E. coli ; Enterobacteriaceae; Escherichia coli ; K aerogenes; K pneumoniae; K. aerogenes; K.pneumoniae; Klebsiella

**Enterobacteriaceae spp; E coli ; E. coli ; Enterobacteriaceae; Escherichia coli ; K aerogenes; K pneumoniae; K. aerogenes; K.pneumoniae; Klebsiella; S boydii; S dysenteriae; S enteritidis; S flexneri; S paratyphi; S sonnei; S typhi; S typhimurium; S. boydii; S. dysenteriae; S. enteritidis; S. flexneri; S. paratyphi; S. sonnei; S. typhi; S. typhimurium; Salmonella; Shigella; Shigellosis; Y pestis; Y. pestis; Yersinia; salmonellosis

**Enterococcus faecalis; E faecalis; E. faecalis

**Enterococcus faecium; E faecium; E. faecium

**Enterococcus spp; E faecalis; E faecium; E. faecalis; E. faecium; Enteroccocci; Enterococcus; Enterococcus faecalis; Enterococcus faecium; VRE

**Escherichia coli; E coli ; E. coli

**Francisella tularensis; F tularensis; F.tularensis; Francisella tularensis; Tularaemia; tularemia

**Haemophilus aegyptius; H aegyptius; H. aegyptius

**Haemophilus ducreyi; H ducreyi; H. ducreyi

**Haemophilus influenzae; H influenzae; H. influenzae

**Helicobacter pylori; H pylori; H. pylori

**Klebsiella aerogenes; K aerogenes; K. aerogenes

**Klebsiella pneumoniae; K pneumoniae; K.pneumoniae

**Klebsiella spp; K aerogenes; K pneumoniae; K. aerogenes; K.pneumoniae; Klebsiella

**Kluyvera spp; Kluyvera

**Legionella pneumophila; L pneumophila; L. pneumophila

**Listeria monocytogenes; L monocytogenes; L. monocytogenes

**Moraxella catarrhalis; M catarrhalis; M. catarrhalis

**Mycobacterium abscessus; M abscessus; M. abscessus

**Mycobacterium avium; M avium; M. avium

**Mycobacterium bovis; M bovis; M. bovis

**Mycobacterium fortuitum; M fortuitum; M. fortuitum

**Mycobacterium haemophilum; M haemophilum; M. haemophilum

**Mycobacterium kansasii; M kansasii; M. kansasii

**Mycobacterium leprae; M leprae; M. leprae

**Mycobacterium marinum; M marinum; M. marinum

**Mycobacterium scrofulaceum; M scrofulaceum; M. scrofulaceum

**Mycobacterium scrofulaceum

**Mycobacterium tuberculosis; M tuberculosis; M. tuberculosis

**Mycobacterium ulcerans; M ulcerans; M. ulcerans

**Mycobacterium xenopi; M xenopi; M. xenopi

**Mycoplasma capricolum subsp. capripneumoniae; M capricolum; M. capricolum; Mycoplasma capricolum; capripneumoniae

**Mycoplasma mycoides; M mycoides; M. mycoides

**Mycoplasma pneumoniae; M pneumoniae; M. pneumoniae

**Neisseria gonorrhoeae; Gonorrhea; N gonorrhoeae; N. gonorrhoeae

**Neisseria meningitidis; N meningitidis; N. meningitidis; Neisseria meningitidis; meningococcal

**Neisseria spp; Gonorrhea; N gonorrhoeae; N meningitidis; N. gonorrhoeae; N. meningitidis; Neisseria; Neisseria gonorrhoeae; Neisseria meningitidis; meningococcal

**Neorickettsia sennetsu; N sennetsu; N. sennetsu

**Nocardia asteroides; N asteroides; N. asteroides

**Orientia tsutsugamushi; O tsutsugamushi; O. tsutsugamushi

**Parachlamydia acanthamoebae; P acanthamoebae; P. acanthamoebae

**Pasteurella multocida; P multocida; P. multocida

**Pseudomonas aeruginosa; P aeruginosa; P. aeruginosa

**Pseudomonas spp; P aeruginosa; P. aeruginosa; Pseudomonas

**Ralstonia solanacearum; R solanacearum; R. solanacearum

**Ralstonia spp; R solanacearum; R. solanacearum; Ralstonia

**Rhodococcus equi; R equi; R. equi

**Rickettsia conorii; R conorii; R. conorii

**Rickettsia prowazekii; R prowazekii; R. prowazekii

**Rickettsia rickettsii; R rickettsii; R. rickettsii

**Rickettsia typhi; R typhi; R. typhi

**Salmonella Non-typhoidal; S enteritidis; S typhimurium; S. enteritidis; S. typhimurium; Salmonella enteritidis

**Salmonella enteritidis; S enteritidis; S. enteritidis

**Salmonella spp; S enteritidis; S paratyphi; S typhi ; S typhimurium; S. enteritidis; S. paratyphi; S. typhi ; S. typhimurium; Salmonella; Salmonella enteritidis; Salmonella paratyphi; Salmonella typhi ; Salmonella typhimurium; salmonellosis

**Salmonella typhimurium; S typhimurium; S. typhimurium

**Salmonella-typhoidal ; S paratyphi; S typhi ; S. paratyphi; S. typhi ; Salmonella paratyphi; Salmonella typhi ; Typhoid fever

**Serratia marcescens; S marcescens; S. marcescens

**Serratia spp; S marcescens; S. marcescens; Serratia

**Shigella boydii; S boydii; S. boydii

**Shigella dysenteriae; S dysenteriae; S. dysenteriae

**Shigella flexneri; S flexneri; S. flexneri

**Shigella sonnei; S sonnei; S. sonnei

**Shigella spp; S boydii; S dysenteriae; S flexneri; S sonnei; S. boydii; S. dysenteriae; S. flexneri; S. sonnei; Shigella; Shigellosis

**Staphylococcus aureus; GiSA; MRSA; S aureus; S. aureus; Staphylococcus aureus; VISA; VRSA; aureus

**Staphylococcus spp; GiSA; MRSA; S aureus; S. aureus; Staphylococcus; Staphylococcus aureus; VISA; VRSA

**Stenotrophomonas maltophilia; S maltophilia; S. maltophilia

**Stenotrophomonas spp; S maltophilia; S. maltophilia; Stenotrophomonas

**Streptococcus agalactiae; S agalactiae; S. agalactiae

**Streptococcus pneumoniae; S pneumoniae; S. pneumoniae; Streptococcus pneumoniae; pneumococcus

**Streptococcus pyogenes; S pyogenes; S. pyogenes

**Streptococcus spp; S agalactiae; S pneumoniae; S pyogenes; S viridans; S. agalactiae; S. pneumoniae; S. pyogenes; S. viridans; Streptococcus

**Streptococcus viridans; S viridans; S. viridans

**Tatlockia micdadei; T micdadei; T. micdadei

**Treponema pallidum; T pallidum; T. pallidum

**Vibrio cholerae; V cholerae; V. cholerae

**Vibrio mimicus; V mimicus; V. mimicus

**Vibrio parahaemolyticus; V parahaemolyticus; V.parahaemolyticus

**Vibrio vulnificus; V vulnificus; V. vulnificus

**Xanthomonas oryzae pv. oryzicola; X oryzae; X. oryzae; Xanthomonas oryzae; oryzicola

**Xylella fastidiosa; X fastidiosa; X. fastidiosa

**Yersinia enterocolitica; Y enterocolitica; Y. enterocolitica

**Yersinia pestis; Y pestis; Y. pestis

ANEXO V: CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE PATENTES DOS PEDIDOS CONSIDERADOS BIOLÓGOS OU BIOTECNOLÓGICOS

Tipo de classificação (código)	Número de pedidos de patente
Biotecnologia - Células não diferenciadas de seres humanos, animais ou plantas, p. ex., linhagem de células; Tecidos; Sua cultura ou manutenção; Seus meios de cultura (C12N-003)	14
Biotecnologia - Microrganismos; Suas composições; Processos de propagação, manutenção ou conservação de micro-organismos ou suas composições; Processos de preparação ou isolamento de composições contendo um micro-organismo; Meios de cultura para tal (C12N-001)	78
Biotecnologia - Microrganismos utilizados nos processos (C12R-001)	43
Biotecnologia - Mutação ou engenharia genética; DNA ou RNA concernentes à engenharia genética, vetores, p. ex., plasmídeos ou seu isolamento, preparação ou purificação; Uso de seus hospedeiros (C12N-015)	105
Biotecnologia - Processos - Preparação de Químicos orgânicos por fermentação ou utilizando enzimas (C12P-001; C12P-007; C12P-009; C12P-011; C12P-013; C12P-015; C12P-017; C12P-019; C12P-021; C12P-029; C12P-033; C12P-035; C12P-037; C12P-041)	95
Biotecnologia - Produtos - Enzimas (C12N-009)	27
Medicamentos - Produtos - Ingrediente ativo - Material de mamíferos ou outros animais (exc. MOs) (A61K-035/16)	1
Medicamentos - Produtos - Ingrediente ativo - Material de microrganismos (A61K-035/74 ou A61K-035/66)	10
Medicamentos - Produtos - Ingrediente ativo - Oligonucleotídeos, RNA ou DNA (A61K-031/7088; A61K-031/7105; A61K-031/711; A61K-031/7115; A61K-031/7125; A61K-031/713)	5
Medicamentos - Produtos - Ingrediente ativo - Peptídeos - Grandes (A61K-038/16 ao A61K-038/57)	102
Medicamentos - Produtos - Ingrediente ativo - Peptídeos - Pequenos (A61K-038/03 ao A61K-038/15)	140
Medicamentos - Produtos - Ingrediente ativos - Derivados de algas, líquens, fungos ou plantas, ou derivados dos mesmos, p. ex.,medicamentos tradicionais à base de ervas (constituição indeterminada) (A61K-036)	3
Química Orgânica - Produtos - Açúcares - Nucleosídeos (C07H-019)	13
Química Orgânica - Produtos - Açúcares - ácidos nucleicos (C07H-021)	20
Química Orgânica - Produtos - Peptídeos (mais de 20 aminoácidos) (C07K-014)	118
Química Orgânica - Produtos - Peptídeos (menos de 20 aminoácidos) (C07K-002 ; C07K-004; C07K-005; C07K-007)	144
Química Orgânica - Produtos - Peptídeos - Imunoglobulinas, anticorpos (C07K-016)	2

Tipo de classificação (código)	Número de pedidos de patente
Química Orgânica - Produtos - Peptídeos - Peptídeos ou proteínas imobilizados ou ligados a carreador (C07K-017)	5
Química Orgânica - Produtos - Peptídeos Híbridos (C07K-019)	16