

# MONITORAMENTO DAS APLICAÇÕES TECNOLÓGICAS DA ENZIMA ACETILCOLINESTERASE OBTIDAS NA PLATAFORMA PATENTINSPIRATION®

Francisco Carlos de Medeiros Filho <sup>1</sup>  
Rodrigo Ribeiro Alves Caiana <sup>2</sup>  
Nilton Ferreira Frazão <sup>3</sup>  
Universidade Federal de Campina Grande, Campina Grande, PB, Brasil

## RESUMO

Este trabalho tem como objetivo o monitoramento da geração de tecnologias utilizando a enzima *acetilcolinesterase* (*AChE*) no qual buscou os principais bancos de patentes para obtenção das informações. Esse levantamento foi gerado através da plataforma PatentInspiration®, aplicando critérios de busca da palavra-chave. Foram realizadas análises “macro”, “meso” e “micro”, considerando-se as principais características que fazem relação a enzima *acetilcolinesterase* ao desenvolvimento tecnológico. De acordo com os resultados da pesquisa, a análise da distribuição de patentes por ano de depósito, pode-se verificar que houve uma quantidade significativa ao longo dos 20 anos (1999 a 2019) sobre as tecnologias referentes a *acetilcolinesterase*. A tendência de estudos sobre essa enzima é de crescimento nos anos recentes 2016 a 2019. O Brasil e Estados Unidos são os que mais se destacam em quantidades de patentes depositadas referente a enzima *AChE*. Já a Espanha, Itália e Bélgica encontram-se no grupo de “países baixos” com apenas um documento (1 patente). Esse trabalho é relevante pois apresenta contribuições significativas no estudo de inibição dessa enzima com a utilização de fármacos para o tratamento de doenças neurodegenerativas, como a doença do Alzheimer e Parkinson.

**Palavras-chave:** Monitoramento, Acetilcolinesterase, PatentInspiration.

## INTRODUÇÃO

A *acetilcolinesterase* (*AChE*) é uma enzima pertencente da família colinesterases, sendo responsável por romper a comunicação neurotransmissora da *acetilcolina* (*ACh*) nas sinapses colinérgicas. Durante esse processo, a acetilcolina efetua a transmissão de informações de um neurônio a outro (WESTFALL; WESTFALL, 2006). As sinapses colinérgicas apresentam diversas funções fisiológicas no indivíduo, na região do sistema nervoso central e periférico. O sistema nervoso central é responsável pelo controle motor, cognição e memória, já o sistema nervoso periférico tem a função de modular os impulsos nervosos que controlam os batimentos cardíacos.

<sup>1</sup> Mestrando do Curso de Ciências Naturais e Biotecnologia da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, [carlosfilho1202@gmail.com](mailto:carlosfilho1202@gmail.com) ;

<sup>2</sup> Mestrando do Curso de Ciências Naturais e Biotecnologia da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, [rodrigoriibeiroalves@hotmail.com](mailto:rodrigoriibeiroalves@hotmail.com);

<sup>3</sup> Doutor em Física pela UFRN e Professor da UFCG, [niltonfrazao@gmail.com](mailto:niltonfrazao@gmail.com);

A ACh é um neurotransmissor que se constitui no espaço terminal dos neurônios considerada axônio terminal, que se integra em vesículas sinápticas e, quando chega um impulso nervoso é liberada pelo neurônio na região sináptica, que é atraído pelos receptores colinérgicos que estão localizados próximos aos neurônios (STANDAERT, D. G.; YOUNG, 2006). Quando entra em contato com esses receptores, regenera um impulso nervoso no neurônio, levando assim as informações cognitivas. Para aumentar a função da ACh é necessário inibir a função da enzima acetilcolinesterase. Já existe alguns fármacos inibidores da AChE que são utilizadas no tratamento de doenças neurodegenerativas, como a doença Alzheimer (DA) leve e moderada, sendo eles, Rivastigmina, Donepezil, Tacrina e Galantamina.

Os fármacos que atuam como inibidor dessa enzima, apresentam propriedades semelhantes, apesar de alguns componentes farmacocinéticos e farmacodinâmicos se diferirem entre eles, os efeitos contribuem para manutenção da comunicação sináptica da acetilcolina.

Existem diversos fármacos que atuam como alvo as sinapses colinérgicas, podendo ativar na enzima AChE, inibindo-a ou reativando-a, como também manifestar em receptores de ACh como agonista ou antagonista. Esses fármacos que apresentam atividade de inibição são considerados anticolinérgicos. A AChE quando inibida ativa a função de não hidrolisar a ACh promovendo uma interrupção na fenda sináptica. O inibidor da AChE no sistema nervoso central como a Rivastigmina tem função de promover o tratamento específico em paciente portadores de doenças neurodegenerativas, como a doença Alzheimer (INOUE; OLIVEIRA, 2004).

A inibição da acetilcolinesterase tem várias importantes aplicações em tratamentos médicos, principalmente no que se refere as doenças neurodegenerativas, como a doença Alzheimer (DA), uma das mais recorrentes em pessoas com idade avançada, afetando mais de 35,6 milhões de pessoas em todo o mundo. Esta doença pode causar diversos problemas, pode causar a diminuição da atividade dos neurônios colinérgicos, no entanto, pode ser tratado aumentando a quantidade do neurotransmissor acetilcolina (STANDAERT, D. G.; YOUNG, 2006).

A doença do Alzheimer (DA) pode ser considerada neurodegenerativa, caracterizada basicamente por deterioração cognitiva e perda de memória, que ocorre de forma insidiosa, lenta e progressiva (WANNMACHER, 2005). Nos Estados Unidos, avaliou-se que cerca de 5,4 milhões de pessoas apresentam DA, sendo esta a sexta causa de morte no país (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2011). Além da idade, perda de memória, outros fatores de risco são constatemente associados à DA. Fatores genéticos como mutações são

relacionados ao desenvolvimento da doença, verificando-se ainda um aumento de risco considerável para pessoas com histórico familiar de demência (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2011).

As alterações nos níveis de DA estão associadas por meio de diversas doenças tais como a doença de Parkinson (WARREN et al., 2017), esquizofrenia (EDDY, 2017), distúrbios bipolares (KWIATKOWSKI et al., 2017), discinesia tardia (VASAN; PADHY, 2017), Síndrome de Tourette (EDDY, 2017), autismo (BISSONETTEET; ROESCH, 2016), distúrbios alimentares (VOLKOW; WISE; BALER, 2017).

Os efeitos colaterais desses medicamentos (donepezil, rivastigmina, galantamina) podem atuar também de forma semelhante no indivíduo, como: náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, considerando os efeitos gastrointestinais; variações de pressão arterial, arritmia, bradicardia, considerando os efeitos cardiovasculares; entre outros sintomas como tontura, câimbras, insônias sudorese (INOUYE; OLIVEIRA, 2004).

As novas perspectivas são o desenvolvimento de novos fármacos ou melhoramento desses para atuar na inibição da enzima AChE com intuito da promoção de resultados significativos. Drogas que sejam capazes de modificar o desenvolvimento natural da doença, com antecedentes no diagnóstico, fármacos com propriedades antiamilóides.

A análise de patentes tem como função investigar tecnologias referente ao estado da técnica que tenha gerado algum tipo de tecnologia, seja ela, relacionada a um produto ou processo. É no estado da técnica que identifica-se as aplicações tecnológicas que são geradas no decorrer dos anos, por inventores, seja por pessoa física, empresa ou instituições federais e que geram contribuição de algo novo para qualidade de vida das pessoas a partir do conhecimento obtido sobre diversas áreas do conhecimento.

O monitoramento tem a função de mapear as tecnologias que são desenvolvidas com o passar dos anos, descobrindo os inventores, os detentores, os países depositantes, as aplicações nas diversas áreas do conhecimento, como também, permite um análise mais detalhada e criteriosa da patente.

O trabalho teve como objetivo o monitoramento da geração de tecnologias utilizando a enzima acetilcolinesterase no qual buscou os principais bancos de patentes para obtenção das informações. Esse levantamento das informações foram gerados através da plataforma PatentInspiration®

## **METODOLOGIA**

O método utilizado de monitoramento tecnológico para este trabalho foi obtida a partir das informações estabelecidas na plataforma PatentInspiration®. Esse estudo de busca possibilitou informações dos bancos de patentes, dispondo de outros bancos de dados.

A proposta metodológica da pesquisa, foi filtrar informações no banco de patentes, no contexto de aplicação tecnológica a partir da utilização do termo *acetilcolinesterase* possibilitando a busca de dados através de palavra-chave como: “acetilcolinesterase”. Os campos marcados foram título e resumo com intuito de obter o maior número de documentos de patentes no período estabelecido entre 1999 a 2019. Foram obtidos 68 documentos de patentes a partir das palavras-chave da pesquisa. No que se refere a leitura da patente, foram realizadas análises mais detalhadas a fim de obter informações em três níveis diferentes: macro, meso e micro.

A análise macro refere-se ao estudo dos documentos que são depositados a partir de uma série histórica, os países envolvidos, número de depósitos por ano, os inventores, as empresas que se comprometem com as pesquisas científicas e tecnológicas com parcerias a nível nacional e internacional.

Já na análise meso, os documentos foram selecionados a partir de aplicações mais relevantes em torno da “*acetilcolinesterase*” considerando critérios, como: Tipos de tecnologia, matéria-prima e análise de caracterização. Nos tipos de tecnologia são destacadas nos documentos etapas e tecnologias aplicadas. Na matéria-prima, quando são identificados nos documentos de patentes as principais matérias-primas. E por fim, na análise de caracterização considera o produto final, aplicação do material e suas características.

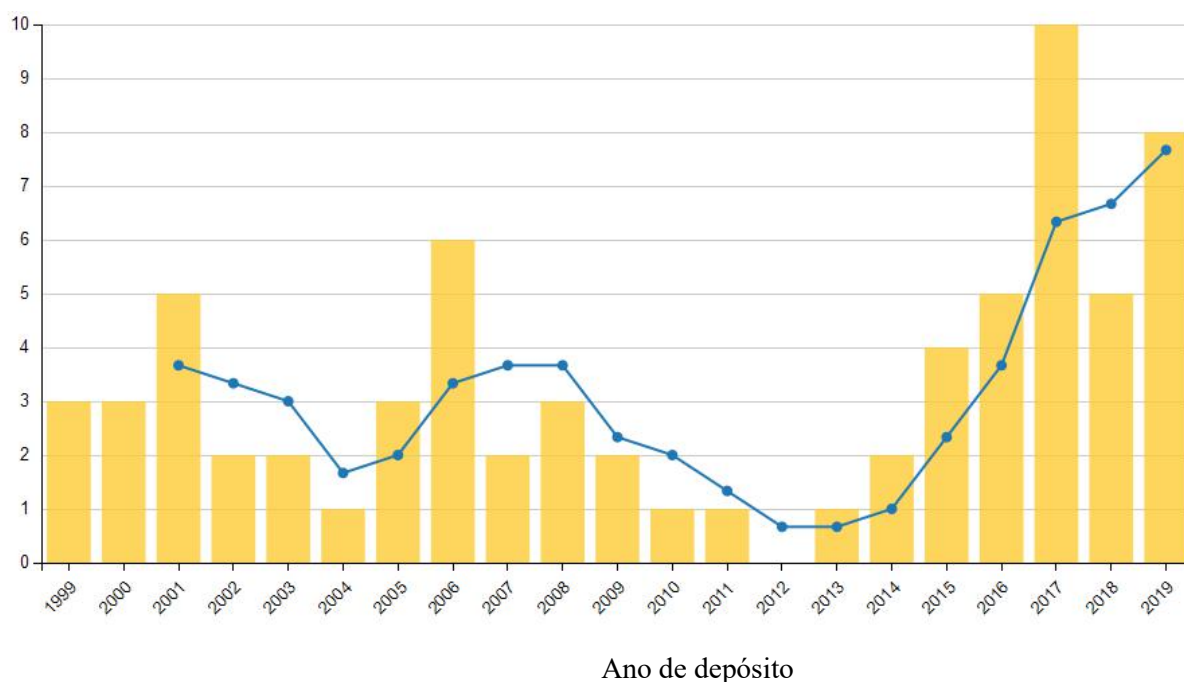
A análise nível micro, foram identificadas as particularidades e detalhamentos das tecnologias de interesse.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

No que se refere a distribuição de documentos de patente foram registradas 68 patentes com a palavra-chave citada acima. Esse estudo possibilitou a verificação do número de patentes que já foram registrados por ano de depósito e a tendência de crescimento ao longo dos 20 anos. A seguir, foi demonstrado apenas o número de patentes no contexto geral de toda as palavras-chave atribuídas na plataforma.

A **figura 1** demonstrou a distribuição de patentes publicadas no período entre 1999 a 2019 que está relacionada a evolução tecnológica em quantidades por ano depositada. É possível notar que houve uma tendência de crescimento significativo com o passar dos anos, destacando-se o ano de 2017 com 10 patentes registradas com relação a enzima. Já o que obteve nenhum depósito foi no ano de 2012. Vale salientar que no ano de 2004, 2010, 2011 e 2013 apenas 1 registro relacionado às palavras-chaves aqui citadas.

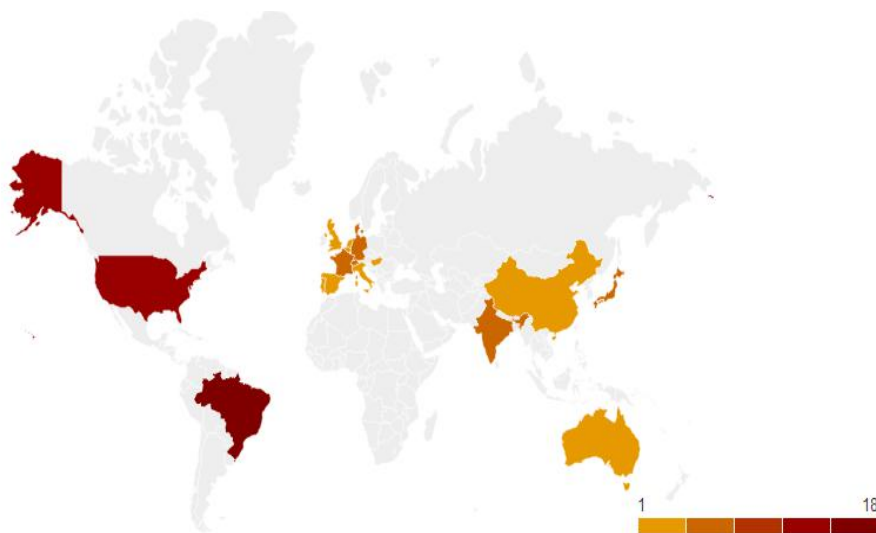
**Figura 1.** Distribuição de patente por ano de publicação.



**Fonte:** PatentInspiration® (2019)

De acordo com a distribuição da palavra-chave: “*acetilcolinesterase*”, destaca-se os países depositantes sendo o Brasil com o maior número de depósitos com 26,47% e Estados Unidos como segundo país depositante com 20,58%. Alguns países como Bélgica, Austrália, Alemanha, Itália e Espanha ficaram com apenas 1 patente depositada com percentual de 1,47% , ou seja, dentro do bloco de países que pouco deposita patentes.

**Figura 2.** Distribuição de patentes por países depositantes



**Fonte:** PatentInspiration® (2019)

A **figura 2** demonstra no mapa o número de patentes depositadas por países desenvolvidos e subdesenvolvidos no contexto de prospecção tecnológica a partir da enzima acetilcolinesterase considerando as regiões de coloração vermelha são os países que mais se destacaram no número de patentes. No Brasil, a Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) foi a instituição nacional que mais depositou patentes no INPI em 2017, com 77 pedidos, revela o estudo do INPI “Indicadores de Propriedade Industrial 2018”. (INPI, 2018)

De acordo com o Instituto Nacional de Propriedade Industrial (2018): No ano de 2016, a Unicamp havia ocupado a segunda posição do ranking, com 62 pedidos. Outras instituições também, respectivamente, a Universidade Federal de Campina Grande (UFCG); Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG); Universidade Federal da Paraíba e Universidade de São Paulo (USP).

**Tabela 1** - Distribuição do número de patentes por países, *acetilcolinesterase*

País	Número de patentes	Porcentagem
Brasil	18	26,47%
Estados Unidos	14	20,58%
Dinamarca	5	7,35%

Índia	5	7,35%
Alemanha	4	5,88%
França	4	5,88%
Japão	3	4,41%
Suíça	3	4,41%
Reino Unido	2	2,94%
Portugal	2	2,94%
China	2	1,47%
Austrália	1	1,47%
Bélgica	1	1,47%
Itália	1	1,47%
Espanha	1	1,47%
Hungria	1	1,47%
Países baixos	1	1,47%

**Fonte:** PatentInspiration® (2019)

Na **figura 3** destaca-se a distribuição por número de patentes por inventor da *acetilcolinesterase* depositadas. Os inventores são destacados por pessoa física, empresas ou instituições que patenteiam com relação a enzima AChE no contexto de monitoramento tecnológica. Dentre vários, foram evidenciados apenas 10 inventores mais atuante com relação as essas pesquisas, que são geradas novas tecnologias.

Os inventores que desenvolveram tecnologias dessa enzima foram classificadas de acordo com as patentes depositadas com seus respectivos nomes. Entre eles, destacam-se Bhyrapuneni Gopinadh, Jasti Venkateswarlu, Jayarajan Pradeep com o maior número de depósito relacionado aos outros inventores. Em segundo os inventores Bolzani Vanderlan da Silva e Castro Newton G.

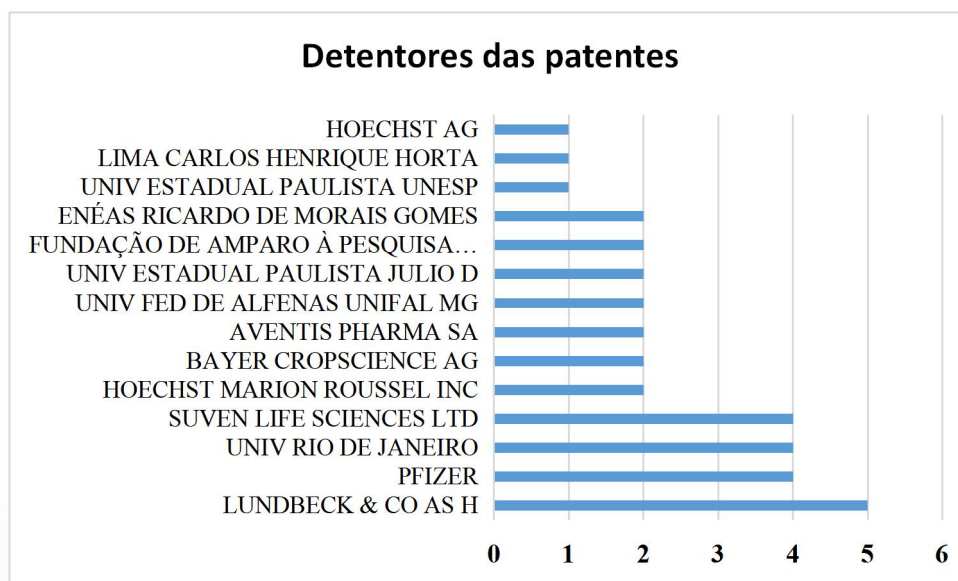
**Figura 3.** Distribuição do número de patentes por inventor, *acetilcolinesterase*

Inventor	Patents
BHYRAPUNENI GOPINADH	4
BOLZANI VANDERLAN DA SILVA	3
CASTRO NEWTON G	2
CHESSON SUSAN M	2
JASTI VENKATESWARLU	4
JAYARAJAN PRADEEP	4
NIROGI RAMAKRISHNA	4
O'MALLEY GERARD J	2
PALERMO MARK G	2
SHINDE ANIL KARBHARI	4

**Fonte:** PatentInspiration® (2019)

No que se refere aos detentores das patentes registradas pode-se verificar que foram selecionadas 15 instituições dentre várias que estão no bloco aplicante, utilizando o termo *acetilcolinesterase*. Destacando-se a empresa Lundbeck e CO AS H, Pfizer, Universidade Federal do Rio de Janeiro e Suven Life Sciences LTD como a maiores detentoras de números de patentes relacionadas ao estudo e produtos fornecidos (empresas) a essa enzima . Alguns detentores, como: Lima Carlos Henrique Horta e Enéas Ricardo de Moraes Gomes que se destacaram como aplicantes por pessoa física.

**Figura 4.** Detentores das patentes registradas, *acetilcolinesterase*



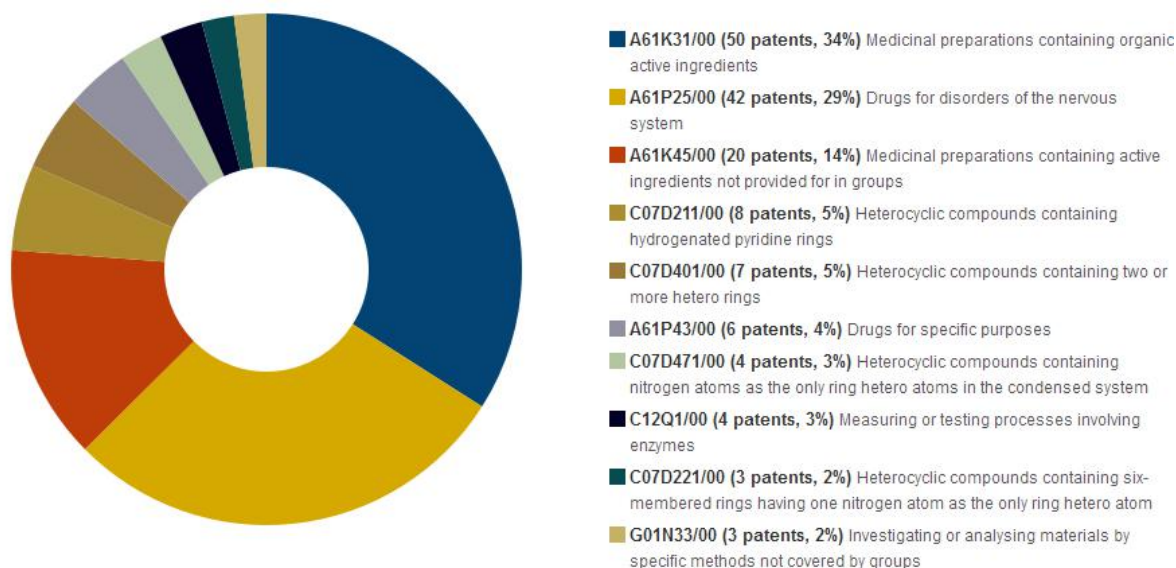
**Fonte:** PatentInspiration® (2019)



## CARACTERÍSTICAS TECNOLÓGICAS

Na plataforma foram selecionadas as 10 áreas tecnológicas que mais se destacaram a partir da palavra-chave enzima “*acetilcolinesterase*” que são classificados por código IPC (Classificação Internacional de Patentes), demonstrados no **gráfico 1**. Todos essas aplicações podem ser classificada em mais de uma categoria por código IPC, dependendo de cada documento da patente, pode ser selecionado por vários códigos.

**Gráfico 1** - Classificação por código IPC, *acetilcolinesterase*



**Fonte:** PatentInspiration® (2019)

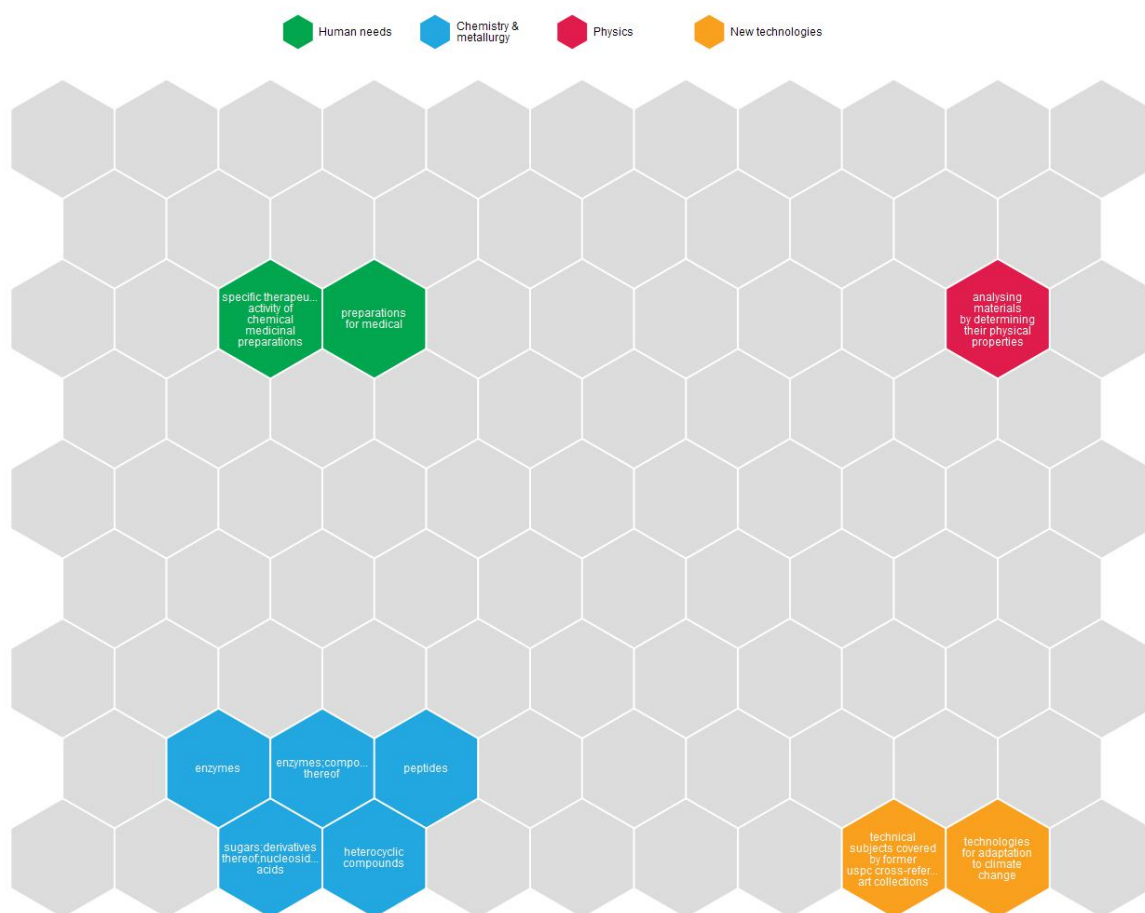
Com relação às características tecnológicas das patentes foi analisada em termos de verificação por código do IPC. Todos os pedidos de patentes publicados são classificados na área tecnológica a que pertencem. “O Instituto Nacional de Propriedade Industrial INPI adota a Classificação Internacional de Patentes (IPC, na sigla em inglês) e, desde 2014, a Classificação Cooperativa de Patentes (CPC, na sigla em inglês) para classificar os pedidos.” (INPI, 2017)

O IPC é considerado um sistema de classificação de patentes criado desde 1971 por acordo Estraburgo, cujas áreas são divididas em classes de A a H. **Seção A** - necessidades humanas; **Seção B** - Operações de processamento, transporte; **Seção C** - Química e Metalúrgica; **Seção D** - Têxteis e Papel; **Seção E** - construções fixas; **Seção F** - Engenharia mecânica; Aquecimento; Iluminação; Armas; **Seção G** - Física; **Seção H** - novas tecnologias;

Dentro de cada classe, há subclasses, grupos principais através de um sistema hierárquico.

Na Classificação Internacional de Patente (IPC) aplicou-se um filtro, 68 documentos de patentes foram agrupadas de acordo com a aplicação. Verificando com mais detalhe por porcentagem, temos: Preparações medicinais que contém ingredientes ativos orgânicos com 50 patentes (34%), medicamento para distúrbios do sistema nervoso com 42 patentes (29%), preparações medicinais contendo ingredientes ativos não previstos em grupos com 20 patentes (14%), compostos heterocíclicos contendo anéis de piridina hidrogenada com 8 patentes (5%) e entre outras áreas tecnológicas. A importância dessas aplicações na área medicinal é ampla e são as que mais se destacaram, na área biotecnológica fazem uso de produto ou novos processos para minimizarem o comportamento de doenças neuro-degenerativas do tipo Alzheimer e Parkinson.

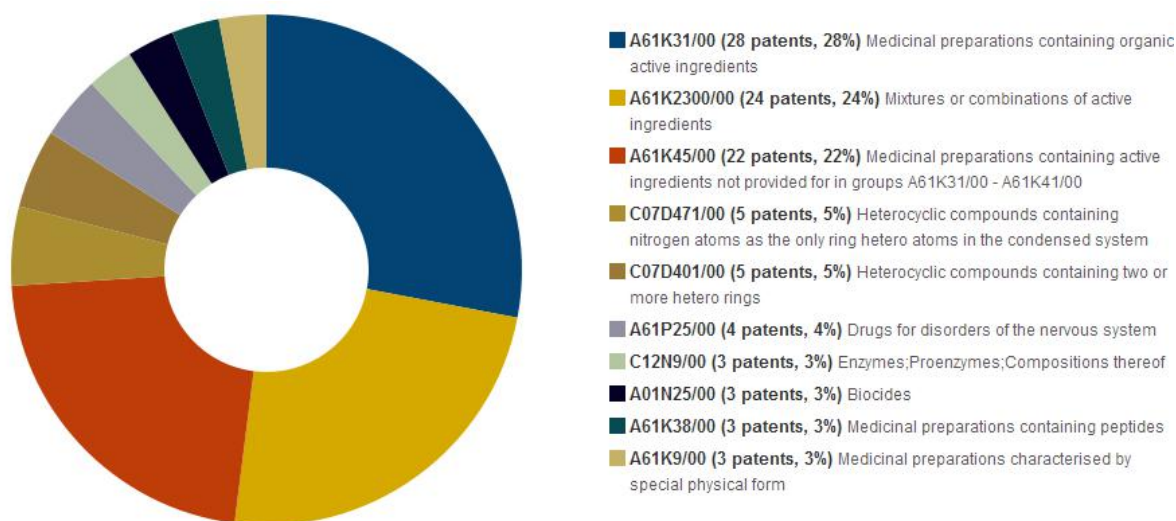
**Figura 5.** Análise da Classificação dos domínios de patentes ou Classificação Cooperativa de Patentes (CPC).



Fonte: PatentInspiration® (2019)

De acordo com a **figura 5** permitiu analisar dos domínios de classificação de patentes que são distribuídos por códigos e relacionadas às diversas áreas do conhecimento, destacando as principais como: necessidades humanas, química e metalúrgica, física e novas tecnologias. Esse resultado está relacionado ao número de patentes por área e discussão dos blocos de patentes sobre cada código CPC. Nas necessidades humanas destacamos: atividade terapêutica específica das preparações químicas dos medicamentos e preparações de medicamentos. No domínio de Química e metalúrgica: enzimas, peptídeos, compostos heterocíclicos e entre outros. Já no domínio física: análise de materiais determinando suas propriedades físicas. E no que se refere as novas tecnologias: novas tecnologias adaptada a mudanças climáticas;

**Gráfico 2** - Classificação por código Classificação Cooperativa de Patentes, *acetilcolinesterase*



Fonte: PatentInspiration® (2019)

No contexto de classificação cooperativa de patentes por códigos, é organizado por áreas tecnológicas aplicadas em blocos de estudos semelhantes.

Ao fazer análise das 68 patentes da enzima acetilcolinesterase foi realizado um novo filtro de seis documentos de patentes de interesse. Essas seis patentes protegem a tecnologia referentes há: Preparações medicinais contendo ingredientes orgânicos, medicamentos para

distúrbios do sistema nervoso e preparações medicinais contendo ingredientes ativos não previstos em grupos.

A primeira tem autoria de Mohamed Abdul Rasheed, Shinde Anil Karbhari, Bhyrapuneni Golpinadh, Jayarajan Pradeep e Nirogi Ramakrishna que tem origem nos Estados Unidos e protege a tecnologia em 2019 que diz respeito as preparações medicinais contendo ingredientes orgânicos. Esse invento refere-se a uma combinação do inverso agonista do receptor de histamina-3 e do inibidor da acetilcolinesterase ou sal (s) farmacologicamente aceitável (s) do mesmo em combinação com ou como um adjunto para inibidor da acetilcolinesterase e o uso dos mesmos no tratamento de desordens cognitivas. A presente invenção fornece adicionalmente uma composição farmacêutica para o tratamento de doenças neurodegenerativas, com a doença do Alzheimer leve e moderada (RASHEED et al., 2019).

A segunda tecnologia tem autoria de Windfeld Kristian que tem origem nos Estados Unidos e protege a tecnologia em 2019 que se refere as preparações medicinais contendo ingredientes orgânicos. Essa patente apresenta o tratamento da doença de Alzheimer com um 5-HT<sub>6</sub> antagonista (idalopirdina) do receptor, como uma terapia adjunta para acetilcolinesterase, inibidores no grupo da doença do paciente subpopulação de Alzheimer, em que os pacientes são portadores quer um alelo APOE<sub>4</sub> (heterozigotos) ou dois alelos APOE<sub>4</sub> (homozigoto), que compreende a administração de uma dose eficaz de um 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonista para melhorar ou aumentar o efeito do tratamento com um inibidor da acetilcolinesterase, em particular no desempenho cognitivo (KRISTIAN, 2019).

A terceira tecnologia tem por autoria Andreia Medianeira Pedrolo Weber da Silva, Eduardo José Machado Dutra, Fabio Machado da Silva, Bonacorso Helio Gauze, Martins Marcos Antonio Pinto que tem origem no Brasil e protege a tecnologia em 2017 que se inclui no grupo IPC como medicamentos para distúrbios do sistema nervoso. Essa tecnologia descreve um método de tratamento de Alzheimer e outras doenças causadas pela diminuição da produção ou ação de acetilcolina. A utilização de 4 (6) trifluormetilpirimidin-2 (1h) como inibidoras da enzima acetilcolinesterase, buscando impedir a degradação do neurotransmissor acetilcolina, mantendo sua concentração central, que descreve situações nos campos de farmacologia e medicina (SILVA et al., 2017).

A quarta invenção tem por autoria Adriana Machado das Neves, Daniel Schuch da Silva, Gabriele dos Anjos Berwaldt, Mayara Sandrielly Pereira Soares, Roselia Maria Spanevello que tem origem no Brasil e protege a tecnologia de 2018 que inclui-se no grupo IPC como medicamentos para distúrbios do sistema nervoso. Seu uso refere-se a inibidores de

dor. A presente invenção refere-se a derivados de benzotiazinonas e seu uso como potenciais inibidores da enzima acetilcolinesterase (dor) na busca de novas possibilidades terapêuticas habilitadas e seguras para o tratamento da doença de alzheimer, seu processo de declaração refere-se a uma produção multicomponente de derivados de benzotiazinona (NEVES et al., 2018).

A quinta tecnologia tem como autoria Comércio Thomas Antony e Schechter Lee Erwin que tem origem nos Estados Unidos e protege a tecnologia de 2011 que no grupo IPC é destacado como preparações medicinais contendo ingredientes ativos não previstos em grupos. Apresenta um método para o tratamento de um distúrbio cognitivo, como um Alzheimer, que inclui o uso no paciente de uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma combinação de um inibidor de acetilcolinesterase e um antagonista de 5 - hidroxitriptamina-6. (ANTONY; ERWIN, 2011)

A sexta tecnologia tem autoria Marca de Campo John e Williams Richard Griffith que tem origem nos Estados Unidos e protege a tecnologia de 2006 que no grupo IPC é referenciado como preparações medicinais contendo ingredientes ativos não previstos em grupos. A presente invenção refere-se a uma combinação de um ligante alfa-2-delta e um inibidor da AChE para utilização em terapia, particularmente no tratamento de dor, especificamente, na neuropática. Os ligantes alfa-2-delta particularmente preferidos são gabapentina e pregabalina. Os inibidores de AChE são particularmente preferidos: donepezil (Aricept), tacrina (cognex), rivastigmina (Exelon), fisostigmina (Synapton), galantamina (Reminyl), metrifonato (Promem), neostigmina (Prostigmin) e icopezil (JOHN; GRIFFITH, 2006).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, considera-se o estudo de monitoramento das patentes que foram publicadas no PatentInspiration® no decorrer dos anos bastante relevante, tendo em vista a diversidade de aplicação da enzima acetilcolinesterase desenvolvida, observa-se também as seguintes conclusões:

A análise da distribuição de patentes por ano de depósito, pode-se verificar que houve uma quantidade significativa ao longo dos 20 anos (1999 a 2019) sobre a palavra-chave acetilcolinesterase. A tendência é de crescimento nos anos recentes 2016 a 2019. No entanto, apenas no ano de 2012 não foi identificado documento de patente relacionado ao tema de interesse na plataforma PatentInspiration®. Por outro lado, o ano de 2017 foi o ano que houve

um aumento expressivo de 10 patentes comparado aos outros anos depositados. No ano de 2019 também houve um crescimento de 8 patentes.

Com relação aos países, o Brasil e Estados Unidos encontram-se na frente e são os que mais se destacam em quantidades de patentes depositadas referente a enzima AChE. Já a Espanha, Itália e Bélgica encontram-se no grupo de “países baixos” com apenas um documento (1 patente) e assim a mesma quantidade com outros países dentro desse grupo.

As aplicações da enzima AChE são amplas, principalmente no que diz respeito ao tratamento de doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer (DA) e Parkinson através de novas formulações de fármacos que inibem sua atividade melhorando a comunicação sináptica. Já existem diversos estudos referentes a inibidores da enzima AChE que são eficazes e podem contribuir no tratamento dessas doenças. Porém, algumas áreas ainda apresentam patentes ultrapassadas que podem servir, no futuro, como estudo mais aprimorado de patente.

## REFERÊNCIAS

1. ANTONY, T.; e ERWIN, L. S.; Método para tratamento de um transtorno cognitivo em um paciente necessário, composição farmacêutica, produto e uso. 2011. PatentInspiration.
2. BISSONETTE, G. B.; ROESCH, M. R. Development and function of the midbrain dopamine system: what we know and what we need to. Genes Brain Behav, USA, v. 15, n. 1, p. 62- 73, 2016. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26548362>>. Acesso em: 19 set. 2019.
3. EDDY, C. M. Social cognition and self-other distinctions in neuropsychiatry: Insights from schizophrenia and Tourette syndrome. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, Birmingham, v. 17, p. 30844-8, 2017. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29195921>>. Acesso em: 19 set. 2019.
4. INOUE, K.; OLIVEIRA, G. H. Avaliação crítica do tratamento farmacológico atual para Doença de Alzheimer. Infarma 2004, 15, 80. Acesso em: <<http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/84/i08-alzheimer.pdf>> Disponível em 10 de Setembro de 2019.

5. INPI. Unicamp lidera ranking de maiores depositantes de patente nacionais. Ministério da Economia. Instituto Nacional de Propriedade Intelectual. 2018. Disponível em: <<http://www.inpi.gov.br/noticias/unicamp-lidera-ranking-de-maiores-depositantes-de-patente-nacionais>> Acesso em: 20 de Set de 2019.
6. JOHN, M. C; e GRIFFITH, W. R.; Combinações de Ligantes alfa-2-delta e Inibidores de acetilcolinesterase. 06 nov de 2006. PatentInspiration.
7. KRISTIAN, W.; Combinação de um antagonista do receptor 5-ht6 e de um inibidor de acetilcolinesterase para uso no tratamento da doença de alzheimer em uma subpopulação de pacientes portadores de alelos de apoe4. 29 Abril de 2019. PatentInspiration.
8. KWIATKOWSKI, M. A., HELLEMANN, G.; SUGAR, C. A.; COPE, Z. A.; MINASSIAN, A.; PERRY, W.; GEYER, M. A.; YOUNG, J. W. Dopamine transporter knockdown mice in the behavioral pattern monitor: A robust, reproducible model for mania-relevant behaviors. Pharmacol Biochem Behav, USA, v. 17, p. 30545-2, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29289701>>. Acesso em: 16 mar. 2017.
9. NEVES, A. M.; SILVA, D. S.; BERWALDT, G. A; SOARES, M. S. P.; SPANEVELLO, R. M. Benzotiazinonas: utilizadas e ação anticolinesterásica. 17 dez. 2018. PatentInspiration.
10. RASHEED, M. A.; KARBHARI, S. A. GOLPINADH, B; PRADEEP, J.; e RAMAKRISHNA, N. Combinação, método para tratamento, composto e composição farmacêutica. 27 maio de 2019. PatentInspiration.
11. SILVA, A. M. P W. ; DUTRA, E. J. M. SILVA, F. M; GAUZE, B. H. PINTO, M. M. A. Uso de 4 (6) -trifluormetilpirimidin-2 (1h) -não-substituí no tratamento de alzheimer e outras doenças caracterizadas pelo decréscimo na produção ou na ação do neurotransmissor acetilcolina. 2017. PatentInspiration.
12. STANDAERT, D. G.; YOUNG, A. B. Em Goodman & Gilman. As bases farmacológicas da terapêutica, 10a. Ed.; Brunton, L. L.; Lazo, J. S.; Parker, K. L., eds.; Mc Graw Hill, 2006, cap. 20.

13. VASAN, S.; PADHY, R. K. Tardive Dyskinesia. Treasure Island: StatPearls, USA, 2017.  
Disponível em: . Acesso em: 20 set. 2019

14. WARREN, N.; O’GORMAN, C.; LEHN, A.; SISKIND, D. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease: a systematic review of published cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry, Austrália, v. 88, n. 12, p. 1060-1064, 2017. Disponível em:. Acesso em; 12 set 2019.

15. WESTFALL, T. C.; WESTFALL, D. P. Em Goodman & Gilman. As bases farmacológicas da terapêutica, 10a. Ed.; Brunton, L. L.; Lazo, J. S.; Parker, K. L., eds.; Mc Graw Hill, 2006, cap. 6.