

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

NATALIA LIDMAR VON RANKE

PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA NA BASE INTEGRITY EM
DOCUMENTOS DE PATENTES NA ÁREA DE BIOTECNOLOGIA COM
FOCO EM CÂNCER

Rio de Janeiro

2015

NATALIA LIDMAR VON RANKE

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado Profissional em Propriedade Intelectual e Inovação, Coordenação de Programas de Pós-graduação e Pesquisa, Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI, como parte dos requisitos necessários à obtenção de título de Mestre em Propriedade Intelectual e Inovação.

Orientadora: Adelaide Maria de Souza Antunes, D. Sc.

Co-orientadora: Iolanda Margherita Fierro, D. Sc.

Rio de Janeiro

2015

NATALIA LIDMAR VON RANKE

PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA NA BASE INTEGRITY EM
DOCUMENTOS DE PATENTES NA ÁREA DE BIOTECNOLOGIA COM
FOCO EM CÂNCER

Rio de Janeiro, 15 de Junho de 2015.

Adelaide Maria de Souza Antunes, D. Sc.
Instituto Nacional da Propriedade Industrial - INPI

Iolanda Margherita Fierro, D. Sc.
Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI

Cristina d'Urso de Souza Mendes Santos, D. Sc.
Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI

Eduardo Winter, D. Sc.
Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me dado saúde e força.

As minhas orientadoras Prof^a. Adelaide e Prof^a. Iolanda, pelo tempo de dedicação, suporte e por terem aceitado me orientar.

Ao meu marido pela paciência e apoio.

Aos meus pais pela força e incentivo.

E a todos que direta ou indiretamente me ajudaram, o meu muito obrigada.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Portal de acesso da base Thomson Integrity.....	43
Figura 2: Campos disponíveis para serem preenchidos da base Thomson Integrity.....	44
Figura 3: Opções de valores para preenchimento dos campos da base Thomson Integrity.....	45
Figura 4: Imagem da base Integrity apresentando o período temporal de publicação das patentes.....	46
Figura 5: Imagem da base Integrity apresentando os possíveis valores a serem selecionados para caracterizar o objeto de busca.....	47
Figura 6: Imagem da base Integrity apresentando o vocabulário limitado disponibilizado, dentro da opção <i>product category</i>	48
Figura 7: Imagem da base Integrity, indicando a opção escolhida <i>biotechnology medicines</i>	49
Figura 8: Imagem da base Integrity apresentando os conjuntos de tecnologias que o termo <i>biotechnology medicines</i> envolve.....	50
Figura 9: Imagem da base Integrity apresentando a estratégia de busca montada.....	52
Figura 10: Imagem da base Integrity apresentando o resultado da estratégia da busca.....	53
Figura 11: Diagrama esquemático da metodologia desenvolvida e aplicada.....	54

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Atividades biotecnológicas e exemplos de aplicação.....	21
Quadro 2: Relação entre a patenteabilidade das matérias e assuntos biotecnológicos nos EUA, Europa, Japão, Índia e Brasil.....	31
Quadro 3: Classes de produtos biotecnológicos com respectivos exemplos.....	35
Quadro 4: Tecnologias consideradas pela base Integrity no campo de <i>biotechnology medicines</i> e respectivas definições.....	51
Quadro 5: Exemplos de documentos que apresentam anticorpos com uma nova sequência de aminoácidos que se ligam em um epítopo.....	67
Quadro 6: Exemplo de pedidos de anticorpos multiespecíficos com seus respectivos depositantes.....	68
Quadro 7: Número de pedidos de patente depositados e os receptores mais utilizados pelos anticorpos no tratamento de câncer.....	71

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Distribuição do número de pedidos de patentes de produtos biotecnológicos para saúde por países.....	55
Gráfico 2: Distribuição do número de pedidos de patentes por depositantes de produtos biotecnológicos para saúde.....	57
Gráfico 3: Distribuição do número de pedidos de patentes por foco terapêutico.....	58
Gráfico 4: Distribuição do número de pedidos de patentes de produtos de origem biotecnológica relacionados ao câncer por países.....	59
Gráfico 5: Distribuição do número de pedidos de patentes de produtos biotecnológicos relacionados ao câncer por entidades depositantes.....	60
Gráfico 6: Distribuição do número de pedidos de patentes por tipo de câncer.....	61
Gráfico 7: Distribuição do número de pedidos de patentes entre as matérias mais citadas nos 3.033 pedidos de produtos de origem biotecnológica relacionados ao câncer.....	62
Gráfico 8: Número de mAbs quimérico, humanizado e humano atualmente na fase de testes biológicos, na qual dados preliminares farmacológicos e síntese devem estar disponíveis.....	64
Gráfico 9: Distribuição dos pedidos de patentes de produtos biotecnológicos relacionados a anticorpos para tratamento de câncer.....	66

Gráfico 10: Mecanismos de ação mais citados nos pedidos referentes a anticorpos para tratamento de câncer.....	70
Gráfico 11: Distribuição dos pedidos de patentes entre os dez maiores depositantes de proteínas terapêuticas.....	73
Gráfico 12: Distribuição dos pedidos de patentes entre os dez maiores depositantes de matérias relacionadas à terapia gênica para tratamento de câncer.....	78
Gráfico 13: Distribuição dos pedidos de patentes entre os dez maiores depositantes de produtos biotecnológicos para tratamento de câncer relacionado a vacinas.....	82
Gráfico 14: Distribuição dos pedidos de patentes entre os dez maiores depositantes de proteínas de fusão para tratamento de câncer.....	85

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CIP	Classificação Internacional de patentes
Fc	Fragmento Cristalizado
HHS	<i>Department of Health and Human Services</i>
ICT	Instituição de Ciência e Tecnologia
INPI	Instituto Nacional da Propriedade Industrial
Integrity	Thomson Reuters Integrity
mAb	Anticorpos monoclonais
MTS	Modulação da Transdução de Sinal
OCDE	Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico
OTS	OncoTherapy Science
RNAi	RNA de interferência
SIMM	Shanghai Institute of Materia Medica
TCR	Receptor de células T

RESUMO

LIDMAR VON RANKE, Natalia. Prospecção tecnológica na base Integrity em documentos de patentes na área de biotecnologia com foco em câncer. Dissertação (Mestrado Profissional em Propriedade Intelectual e Inovação) – Coordenação de Programas de Pós-graduação e Pesquisa – Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI, Rio de Janeiro, 2015.

A biotecnologia está presente na vida do homem desde 6.000 a.C, quando se tem os primeiros registros de produção de alimentos como pão e cerveja que requerem aplicação de processos fermentativos. Já no século XIX e XX, os avanços científicos na área da genômica e proteômica e avanços tecnológicos têm impulsionado e modelado a biotecnologia na forma que hoje se conhece. A biotecnologia, que promoveu revoluções em diversas áreas, gera grandes expectativas para o futuro, principalmente no setor farmacêutico no tratamento de diversas doenças, especialmente o câncer. O câncer é uma das principais causas de morte em todo o mundo e, devido a sua complexidade e singularidade, há uma série de desafios para o desenvolvimento de novos fármacos para terapias antitumorais, fazendo a busca de tratamento para o câncer uma das mais exploradas na área médica. Cabe então a pergunta: Como a biotecnologia impactará no tratamento do câncer? Para tanto procurou-se detectar as tendências de avanços biotecnológicos que podem ter aplicação na melhoria de tratamentos para a doença. Os dados utilizados foram obtidos através de documentos de patentes na base Integrity no período de 2010 a 2014. Foi aplicada uma estratégia de busca que resultou na seleção de 10.706 documentos. O estudo desse material forneceu um panorama de possibilidades de uso da biotecnologia para o tratamento de câncer. Concluiu-se que há um futuro promissor na contribuição de novas alternativas para o tratamento do câncer ou até mesmo na cura da doença.

Palavras-chave: biotecnologia, câncer, prospecção, patente.

ABSTRACT

Biotechnology is present in human's life since 6.000 BC, when it was found the first records regarding the production of food applying fermentation processes such as bread and beer. In the XIX and XX century scientific advances in genomics and proteomics and technological advances have spurred and modeled biotechnology in which we know today. Biotechnology, which was able to promote revolutions in many fields, generates great expectations for the future, mainly in the pharmaceutical sector for the treatment of many diseases, especially cancer. Cancer is a leading cause of death worldwide and due to its complexity and singularity there are a number of challenges that limit the development of new drugs for antitumor therapies, making the research for cancer treatment one of the most exploited in the medical field. The question is then: How will biotechnology impact in cancer treatment? Therefore efforts were made to detect trends of biotechnological advances that may have application in improving cancer treatment. The data were obtained from the Integrity database using patent documents from 2010 to 2015. A research strategy was developed which, when applied, resulted in the selection of 10,706 documents. The study of those documents has provided an overview of biotechnology possibilities for use in cancer treatment, suggesting a promising future in the contribution of new alternatives for the treatment or even the cure of cancer.

Keywords: biotechnology, cancer, prospectives, patent.

SUMÁRIO

Introdução.....	14
1. Biotecnologia.....	19
1.1. Fundamentos.....	19
1.2. Evolução histórica.....	25
1.3. O patenteamento na biotecnologia.....	28
1.4. Biotecnologia no setor farmacêutico.....	32
1.5. Biotecnologia no tratamento do câncer.....	38
2. Metodologia de busca dos documentos de patentes.....	41
3. Resultados parte 1: Análise macro.....	55
3.1 Pedidos de patentes de produtos biotecnológicos para saúde.....	55
3.2. Pedidos de patentes de produtos biotecnológicos para câncer.....	58
4. Resultados parte 2: Análise micro dos pedidos de patentes de produtos biotecnológicos para câncer.....	63
4.1. Anticorpos.....	63
4.2. Proteínas terapêuticas.....	72
4.3. Terapia gênica.....	76
4.4. Vacina.....	81

4.5. Proteínas de fusão.....	84
5. Conclusão.....	89
6. Referencias.....	93
7. Apêndice.....	100

INTRODUÇÃO

Existem vários estágios de desenvolvimento da biotecnologia de acordo com o amadurecimento tecnológico da pesquisa. Contudo, a evolução histórica da biotecnologia pode ser dividida em três gerações: a biotecnologia antiga, clássica e moderna (ANTUNES, 2008; VERMA, 2011).

A primeira geração, também conhecida como biotecnologia antiga, que data desde os primórdios da humanidade até o século XIX, é marcada pelas atividades de cruzamento de espécies de plantas e animais e pelo desenvolvimento de técnicas de fermentação para produzir pão e bebidas alcoólicas (ANTUNES, 2008; VERMA, 2011; BUCHHOLZ, 2013).

Já a segunda geração da biotecnologia, também conhecida como biotecnologia clássica, que existiu a partir do início do século XIX até o final do século XX, é marcada pela utilização de microorganismos para a produção de produtos de interesse como, por exemplo, vacinas e antimicrobianos. Contudo, o maior marco desse período foi a identificação do DNA como material genético e, posteriormente, a elucidação da estrutura do DNA por Watson e Crick em 1953 (ANTUNES, 2008; VERMA, 2011; BUCHHOLZ, 2013).

Por último, a terceira geração da biotecnologia, também conhecida como biotecnologia moderna, é marcada pelo desenvolvimento da recombinação gênica, sendo possível, desta forma, produzir diversas macromoléculas recombinantes, como proteínas e hormônios, a partir de um organismo vivo. O primeiro medicamento produzido a partir da recombinação gênica foi a insulina humana, em 1982, que passou

a ser produzida industrialmente em uma cultura da bactéria *Escherichia coli* (ANTUNES, 2008; INTERFARMA, 2012; VERMA, 2011).

A biotecnologia, que foi capaz de promover revoluções em diversos setores, gera grandes expectativas para o futuro, principalmente no setor farmacêutico, com desenvolvimento de novos medicamentos de base biotecnológica promissores para o tratamento de diversas doenças.

Justificativa

No mundo, por mais de três décadas, a biotecnologia teve um impacto extraordinário na ciência, saúde, legislação, meio ambiente e negócios. Durante esse período, mais de 260 novos produtos biotecnológicos foram aprovados. As vendas globais desses produtos ultrapassaram 175 bilhões dólares em 2013, o que representa aproximadamente 19% do total da receita de produtos vendidos mundialmente, ajudando a sustentar um setor de ciências da vida vibrante, que inclui mais de 4.600 empresas de biotecnologia em todo o mundo (EVENS, 2015).

Na área da saúde a biotecnologia também gerou grandes mudanças, em 2013 dos 124 medicamentos considerados como *blockbusters* 48 eram de origem biotecnológica (EVENS, 2015). As proteínas terapêuticas, anticorpos monoclonais, vacinas e proteínas de fusão têm proporcionado aos pacientes opções de tratamento com alto grau de seletividade e efetividade, o que não seria possível se fossem utilizados somente os medicamentos de origem sintética. Além disso, terapias com base em DNA, como terapia gênica e RNA de interferência (RNAi), têm ganhado

interesse com o avanço da medicina e com grande potencial de se tornarem novos enfoques da indústria farmacêutica (ESPIRITU, 2014).

O câncer é uma das principais causas de morte em todo o mundo e, devido a sua complexidade e singularidade, há uma série de desafios que limitam o desenvolvimento de novos fármacos para terapias antitumorais. Assim, pesquisas para o tratamento do câncer são bem exploradas na área médica (MARR, 2011; TANG, 2014).

Devido a grande relevância do câncer na sociedade moderna, e a constante busca por tratamentos eficazes que melhorem a qualidade de vida dos pacientes ou até mesmo a cura da doença, o câncer foi escolhido para esta dissertação para levantamento e análise dos pedidos de patentes em biotecnologia depositados pelas instituições de pesquisa e empresas, com o intuito de determinar os tipos de tecnologias com potencial de promover impactos no seu tratamento.

Objetivo

Identificar as tecnologias com potencial impacto¹ no tratamento do câncer nos pedidos de patentes de produtos farmacêuticos biotecnológicos.

Objetivos específicos

- Identificar os países, depositantes e focos terapêuticos com maior número de pedidos de patentes de produtos farmacêuticos biotecnológicos.

¹ Nesta dissertação foram consideradas como *tecnologias com potencial impacto* no tratamento do câncer as tecnologias capazes de promover mudanças na qualidade de vida de pacientes com câncer ou até mesmo a cura da doença.

- Identificar as matérias mais citadas nos pedidos de patentes de produtos farmacêuticos biotecnológicos referentes a câncer.
- Analisar o conteúdo dos pedidos de patentes das matérias mais citadas nos pedidos de produtos farmacêuticos biotecnológicos referentes a câncer.

Estrutura do trabalho

A presente dissertação está organizada em 4 capítulos.

O capítulo 1 é dividido em cinco subitens. No primeiro são abordados os fundamentos da biotecnologia, tratando das definições sobre o termo biotecnologia e definições sobre empresas biotecnológicas, assim como alguns produtos e aplicações biotecnológicas. O subitem 2 traça a evolução histórica da biotecnologia, descrevem-se as suas primeiras aplicações e os avanços científicos e tecnológicos que impulsionaram a biotecnologia para diversas áreas do conhecimento. No subitem 3 é discutida a questão das patentes no setor da biotecnologia, e a importância da proteção sob a forma de patentes para este setor tecnológico. O subitem 4 trata da biotecnologia no setor farmacêutico, estabelecendo os conceitos de medicamentos biotecnológicos, assim como suas principais características. São apontados também classes e exemplos de medicamentos biotecnológicos e apresentados os conceitos de biofármacos de primeira, segunda e terceira geração e biossimilares. Neste subitem é também feita uma comparação com medicamentos sintéticos. O último subitem aborda a questão da

biotecnologia no tratamento do câncer, descreve os desafios para a cura da doença e aponta as perspectivas para o tratamento.

De posse dos conceitos sobre biotecnologia, história, questões sobre o patenteamento, aplicações no setor farmacêutico e, mais especificamente, no tratamento de câncer, passa-se então, para o capítulo 2, que descreve a metodologia. Este capítulo apresenta a estratégia de busca de pedidos de patentes de produtos na área da biotecnologia para tratamento do câncer utilizando a base de dados *Thomson Reuters Integrity*.

O capítulo 3 apresenta os resultados obtidos, que são divididos em duas partes. A primeira referente à análise macro, que envolve as patentes da área biotecnológica com aplicação na saúde a segunda referente à análise micro, que envolve somente os pedidos de patentes da área biotecnológica para tratamento do câncer.

Por último o capítulo 4 apresenta as conclusões. Destacam-se aí o futuro promissor da biotecnologia na contribuição de novas alternativas para o tratamento do câncer. Encontram-se também nesse capítulo algumas sugestões de trabalhos futuros.

CAPÍTULO 1. BIOTECNOLOGIA

1.1 FUNDAMENTOS

A biotecnologia é uma das tecnologias portadoras de futuro que tem contribuído com a estruturação de novos sistemas econômicos e sociais, e tem ganhado grande importância e significância nas últimas duas décadas. Esta atenção dada à biotecnologia é devida, principalmente, ao seu potencial ilimitado de beneficiar e servir à sociedade. No entanto, além dos aspectos positivos da sua aplicação, a biotecnologia pode apresentar um potencial destrutivo, como, por exemplo, o bioterrorismo (ANTUNES, 2008; VERMA, 2011).

O termo biotecnologia foi usado pela primeira vez pelo engenheiro húngaro Karl Erkey quando publicou, em Berlim, em 1919, o livro intitulado: *Biotechnologie der Fleisch-, Fett- und Milcherzeugung im landwirtschaftlichen Grossbetriebe* (Biotecnologia da produção da carne, gordura e leite na agricultura em grande escala). Entretanto, neste período, a palavra biotecnologia já podia ser encontrada em dicionários como o alemão, britânico e americano (FÁRI, 2006).

As Nações Unidas definiram o termo biotecnologia na Convenção sobre a Diversidade Biológica (CDB), em 1992, como: “Qualquer aplicação tecnológica que utilize sistemas biológicos, organismos vivos, ou seus derivados, para fabricar ou modificar produtos ou processos para utilização específica.” (Nações Unidas, 1992). No que tange à aplicação da biotecnologia em saúde, as Nações Unidas colocaram em evidência o seu potencial neste novo milênio, principalmente na redução dos índices de

mortalidade de doenças ainda sem cura, bem como na melhoria na qualidade de vida (ANTUNES, 2008).

Outra definição revelante para biotecnologia é a da revista Nature que reuniu especialistas da área e definiu o termo como “uma disciplina ampla em que os processos biológicos, organismos, células ou componentes celulares são explorados para desenvolver novas tecnologias. Novas ferramentas e produtos desenvolvidos pelos biotecnologistas são úteis na pesquisa, agricultura, indústria e clínica.” (NATURE, 2015).

A Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE, 2013) definiu, de forma geral, biotecnologia como a “aplicação da ciência e tecnologia nos organismos vivos, ou parte destes, com o intuito de modificar materiais vivos e não vivos para o desenvolvimento de produtos, conhecimento ou serviços”. Contudo, a OCDE recomenda que a definição geral do termo biotecnologia seja acompanhada por uma lista específica que abrange cada atividade dentro do contexto da biotecnologia (OCDE, 2013), como pode ser visto no quadro 1.

Quadro 1. Lista de atividades biotecnológicas e exemplos de aplicação

Atividade biotecnológica	Exemplos de aplicação
DNA/RNA	Genômica; farmacogenômica; sondas genéticas; engenharia genética; sequenciação/síntese/amplificação do RNA/DNA; perfil de expressão gênica e tecnologia <i>antisense</i>
Proteínas e outras macromoléculas	Proteômica; sequenciamento/síntese/engenharia de proteínas; melhoramentos no <i>drug delivery</i> das macromoléculas; isolamento e purificação de proteínas; sinalização; identificação de receptores celulares
Células e tecidos	Cultura de células e tecidos; engenharia de tecidos; fusão celular; vacina; manipulação embrionária
Processamentos biotecnológicos	Fermentação usando biorreatores; bioprocessamento; biolixiviação; biobranqueamento; biodesulfurização e biofiltração
Vetores genéticos e RNA	Terapia gênica e vetores virais
Bioinformática	Construção de bases de dados genômicas e proteômicas; modelagem molecular
Nanobiotecnologia	Ferramentas e processos de nano/microfabricação para construir dispositivos para o estudo de biosistemas; melhoramento do <i>drug delivery</i> ; diagnósticos

Fonte: ARUNDEL, 2009.

O quadro 1 é de caráter indicativo e não tem como objetivo esgotar todas as tecnologias biotecnológicas, assim como está sujeita às mudanças conforme a evolução da biotecnologia (OCDE, 2013).

Empresas biotecnológicas foram definidas pela OCDE como sendo empresas que aplicam pelo menos uma das atividades biotecnológicas, listadas na tabela 1, para desenvolver produtos ou serviços.

A OCDE classificou as empresas biotecnológicas em dois subgrupos:

- I. Empresas biotecnológicas dedicadas à biotecnologia: empresas nas quais a principal atividade envolve a aplicação de técnicas biotecnológicas para produzir produtos e serviços e/ou realizar atividades de pesquisa e desenvolvimento (P&D).
- II. Empresas de P&D biotecnológicas: empresas focadas em realizar P&D utilizando a biotecnologia.

A biotecnologia moderna tem diversas aplicações em diferentes setores. Assim, existem cores para cada área da biotecnologia com o intuito de definir o principal campo de aplicação de cada uma (BRANDUARDI, 2012). Seguem as referidas cores, seguidas das suas definições.

Biotecnologia azul: Aplicação da tecnologia em organismos marinhos e de água doce. Trata-se, principalmente, do uso de organismos aquáticos, e seus derivados, para propósitos como o aumento da oferta de frutos do mar. Além de também envolver o controle da proliferação de organismos nocivos da água e desenvolvimento de novos materiais ou medicamentos a partir de organismos aquáticos.

Biotecnologia verde: Aplicação da tecnologia em plantas e processos agrícolas. As áreas abrangidas incluem cultura de tecidos vegetais, engenharia genética de plantas, hibridação de plantas, biofertilizantes e biopesticidas.

Biotecnologia vermelha: Aplicação da tecnologia para o desenvolvimento de qualquer insumo para a saúde humana. Como exemplo pode-se citar: engenharia de tecidos e órgãos, *drug delivery*, produção de medicamentos, terapia gênica e meios para diagnóstico.

Biotecnologia branca: Pode ser também denominada biotecnologia industrial, já que compreende todos os usos da biotecnologia relacionados com processos industriais e é dedicada, principalmente, ao desenvolvimento de produtos sustentáveis ou de produtos e processos que apresentem baixo consumo dos recursos naturais, tornando-os energeticamente mais eficientes e menos poluentes do que os tradicionais. Pode-se citar como exemplo a utilização de microorganismos para a produção de produtos de química fina, produção de novos materiais para uso diário como plásticos e têxteis. Assim como o desenvolvimento de novas fontes de energia sustentável, como os biocombustíveis. Estão incluída ainda na biotecnologia branca a produção de antibióticos e outros fármacos.

Biotecnologia cinza: Aplicações biotecnológicas diretamente relacionadas ao meio ambiente; estas aplicações podem ser divididas em dois ramos principais, a manutenção da biodiversidade e a remoção de contaminantes.

Biotecnologia amarela: Também conhecida como biotecnologia de ouro, envolve o uso de técnicas computacionais para predizer ou mimetizar o comportamento de

moléculas e sistemas biológicos, ou seja, é a utilização da bioinformática para o desenvolvimento de novos produtos e processos.

A biotecnologia vermelha, que é a aplicação da biotecnologia na saúde humana, abriu novos setores como as empresas biofarmacêuticas que estão constantemente inovando e explorando novas abordagens científicas e biotecnológicas para combater doenças, resultando em melhoramentos sem precedentes para a saúde humana. O crescente entendimento molecular e genético das doenças está abrindo novas janelas de oportunidades para desenvolvimento de tratamentos direcionados a um alvo específico, que atuam de forma mais precisa e eficiente (PHRMA, 2013).

Os principais produtos e aplicações derivados da biotecnologia são grandes moléculas de proteínas; peptídeos; anticorpos monoclonais; terapia gênica e celular; lipossomas; polímeros e vacinas (EVENS, 2015).

1.2. EVOLUÇÃO HISTÓRICA DA BIOTECNOLOGIA

A biotecnologia é utilizada pelos homens desde a pré-história, cruzamentos entre espécies de animais ou plantas podem ser citados como uma das mais antigas aplicações da biotecnologia (ANTUNES, 2008; VERMA, 2011).

A levedura é um dos mais antigos microorganismos explorados pelo homem. O primeiro documento escrito sobre o uso de leveduras para a fermentação foi na Suméria e data de 4.000 anos a.C. (BUCHHOLZ, 2013). Uma das primeiras aplicações da levedura é para a produção de alimentos como cerveja, vinho, pão e, mais tarde, para a produção de vinagre que, devido ao seu pH baixo, era utilizado para conservar os alimentos. Outros alimentos mais elaborados, como o queijo, eram produzidos através da adição de coalho em leites azedos. Todas as aplicações da biotecnologia, desde a pré-história até a Idade Média, foram com base em observações da natureza, contudo sem o entendimento científico dos processos (OZEN, 2014; VERMA, 2011).

Os agentes causadores da fermentação ficaram ocultos por quase sete milênios. Foi somente em 1876 que Louis Pasteur, estudando a causa dos vinhos azedos, provou que microorganismos, no caso leveduras, presentes no vinho causam a fermentação (OZEN, 2014; BUCHHOLZ, 2013). Pasteur também desenvolveu o, até hoje utilizado, método de tratamento por calor (pasteurização), que permitiu a eliminação de microorganismos do leite, o qual passou a não mais transmitir tuberculose ou febre tifoide.

Os princípios da transferência do material genético, que é a base para a biotecnologia moderna, foram decifrados pela primeira vez em meados do século XIX

por Gregor John Mendel, um monge austríaco, que estudando as plantas da ervilha propôs que unidades internas invisíveis de informação eram passadas de geração para geração. O termo “gene”, contudo, ainda não era conhecido na época, e foi definido pela primeira vez por Wilhelm Johannsen em 1909, que também definiu os termos genótipo e fenótipo (VERMA, 2011; BUCHHOLZ, 2013).

Ainda no século XIX, Robert Brown descobriu a presença de núcleo nas células, e em 1868 Fredrich Miescher identificou o ácido nucleico presente nos núcleos de células brancas. Em 1888, o cientista alemão Waldeyer-Hartz definiu o termo cromossomo como sendo uma estrutura organizada de DNA e proteínas (VERMA, 2011; BUCHHOLZ, 2013).

No início do século XX, Alexander Fleming descobriu os antibióticos quando estudava colônias de bactérias do gênero *Staphylococcus* e notou que estas morriam quando expostas a penicilina, produzida por fungos do gênero *Penicillium*. Juntamente com as vacinas, os antibióticos foram a descoberta médica que mais salvou vidas humanas. Contudo, apesar dos grandes avanços nas ciências biológicas, no início do século XX começaram a ocorrer algumas interpretações erradas da genética como a eugenia, que se intensificou na Alemanha nazista durante a segunda guerra mundial (VERMA, 2011; BUCHHOLZ, 2013).

No entanto, o princípio da biotecnologia moderna se desenvolveu com os avanços científicos nas áreas da proteômica e genômica, como o descobrimento da estrutura do DNA por Watson e Crick em 1953, quando foi possível explicar vários fenômenos relacionados ao DNA, como a replicação e seu papel na hereditariedade; a

descoberta de métodos para a síntese do DNA em tubos de ensaio por Hargobind Khorana, que posteriormente teve sua invenção aprimorada por Karl Mullis que descobriu uma técnica para amplificação do DNA em tubo de ensaio (técnica hoje conhecida como PCR - reação em cadeia da polimerase). Estes avanços tecnológicos possibilitaram outros cientistas a realizarem transferência de material genético entre organismos, como Berg, Cohen e Boyer que, em 1972, desenvolveram a tecnologia do DNA recombinante (DNAr) produzindo os primeiros plasmídeos² e vírus recombinantes que foram introduzidos em células bacterianas e animais, respectivamente (VERMA, 2011; BUCHHOLZ, 2013).

Além dos avanços científicos, outros esforços como a finalização do Projeto Genoma Humano, em 2001, que teve como objetivo o mapeamento de todo do genoma humano, e avanços tecnológicos como o desenvolvimento da espectrometria de massa, do HPLC (do inglês *high-performance liquid chromatography*), da RMN (ressonância magnética nuclear), cristalografia de raio X, e a ascensão da bioinformática têm fortalecido e modelado a biotecnologia na forma que conhecemos hoje (ESPIRITU, 2014).

² Pequena molécula de DNA circular a qual é fisicamente separada do DNA cromossomal e pode se reproduzir de forma independente. Os plasmídeos são normalmente encontrados nas células bacterianas e veiculam informações genéticas não encontradas no “cromossomo” bacteriano.

1.3. PATENTEAMENTO NO SETOR DE BIOTECNOLOGIA

A intensa pesquisa, desenvolvimento e inovação são as principais características das indústrias biotecnológicas, que procuram agregar valor corporativo comercializando seus resultados. Logo, a propriedade industrial (PI), especialmente as patentes, são peças chave para estas indústrias (HUANG, 2015).

O crescimento da indústria biotecnológica tem se refletido no aumento da taxa de pedidos e de concessões de patentes relacionadas a estas invenções (HAEUSSLER, 2014).

O principal motivo para as indústrias de base biotecnológica valorizarem a PI é o fato de investirem grandes valores em P&D. Comparado com outras indústrias, como, por exemplo, a indústria química, que investe cerca de 5%, ou a farmacêutica, que investe aproximadamente 10%, alguns autores como Burrone (2006) citam que a indústria de base biotecnológica investe cerca de 40% de seu faturamento em P&D. Logo, a proteção dos resultados da pesquisa se faz muito relevante.

O segundo motivo pelo qual as indústrias biotecnológicas valorizam a PI está no alto custo para o desenvolvimento de uma nova tecnologia e produto, em contrapartida com os baixos custos relativos para imitação. Deste modo, as patentes oferecem uma importante ferramenta de segurança para estas empresas. Além disso, deve-se considerar que para muitas empresas biotecnológicas, as patentes são, na realidade, o produto final. É comum encontrar indústrias biotecnológicas que desenvolvem produtos

e processos inovadores somente para patentear-los e, em seguida, licenciá-los para empresas de grande porte que têm capacidade de levar o produto até o mercado (BURRONE, 2006).

As empresas farmacêuticas inovadoras normalmente depositam o pedido de patente do produto na fase de pesquisa básica ou pré-clínica, assim, quando o produto é aprovado para comercialização pelas agências reguladoras, restam poucos anos de proteção pela patente, visto que a descoberta de um fármaco até sua comercialização demora, em média, 15 anos (YOUSSOUFIAN, 2013). No período entre a concessão da patente e a entrada do produto no mercado, as empresas inovadoras sustentam altos risco e custosos processos, não só com a manutenção da patente, mas também com procedimentos para demonstrar que o produto é eficaz e seguro para as autoridades reguladoras (GRABOWSKI, 2008).

Outra ferramenta complementar ao sistema de patentes que as empresas farmacêuticas inovadoras utilizam para proteger seus investimentos é o período de sigilo de dados pelas agências reguladoras. Este é o período de tempo entre a aprovação do produto pela agência reguladora, que no caso do Brasil é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), e o acesso aos dados dos testes de eficácia, segurança, dentre outros, pelas empresas de genéricos (no caso de medicamentos sintéticos) ou biossimilares (no caso de medicamentos biotecnológicos e outros) (GRABOWSKI, 2008; BARBOSA, 2009). Devido ao curto período de tempo que o produto farmacêutico fica protegido pela patente, quando este é finalmente aprovado para o mercado, alguns autores como Grabowski (2008) afirmam que, sem o período de

sigilo de dados, existiria menos incentivo para as empresas farmacêuticas investirem em P&D de novos produtos.

Saber que tipo de produto tecnológico está sendo depositado na área da biotecnologia é um assunto de grande relevância para estas empresas, não só no momento de redigir as patentes como também para definir as estratégias de P&D. Contudo, dominar o que pode ser patenteável na biotecnologia é extremamente complexo e depende de cada jurisdição (BURRONE, 2006).

Assim como todas as tecnologias emergentes, a biotecnologia gera novos desafios para o sistema de patentes, visto que este deve se moldar de acordo com a evolução tecnológica. Deste modo, muitos países têm produzido novas diretrizes, legislações e guias com o intuito de esclarecer e definir a questão das patentes em biotecnologia (BURRONE, 2006).

Como em qualquer área do conhecimento, invenções na área de biotecnologia devem preencher os três requisitos básicos de: novidade, atividade inventiva e aplicação industrial para serem contempladas com a patente (GRABOWSKI, 2008). Entretanto, o principal questionamento da maioria dos escritórios de propriedade intelectual é como aplicar estes requisitos em invenções biotecnológicas. Debates sobre o assunto têm ocorrido em diversas partes do mundo e divergências têm surgido, como, por exemplo, a questão da patenteabilidade de sequências gênicas; de microorganismos geneticamente modificados; e a questão se isolar ou purificar material biológico de um organismo seria ou não suficiente para satisfazer a atividade inventiva (BURRONE, 2006).

No quadro 2 pode-se ver um comparativo entre o patenteamento das principais matérias relacionadas à biotecnologia nos EUA, Europa, Japão, Índia e Brasil.

Quadro 2. Relação entre a patenteabilidade das matérias e assuntos biotecnológicos nos EUA, Europa, Japão, Índia e Brasil

Matérias e assuntos biotecnológicos	Patenteabilidade				
	EUA	Europa	Japão	Índia	Brasil
Microorganismos e materiais biológicos, isolados ou extraídos da natureza	Sim	Sim	Sim	Não	Não
Microorganismos geneticamente modificados	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Genes ou fragmentos de RNA e DNA de humanos, microorganismos e plantas isolados ou extraídos da natureza	Sim	Sim	Sim	Não	Não
Genes ou fragmentos de RNA e DNA de microorganismos geneticamente modificados	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Sequência de aminoácidos, polipeptídeos e enzimas geneticamente modificadas	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Método terapêutico; métodos cirúrgicos, de diagnóstico e tratamento de doenças	Sim	Não	Não	Não	Não

Fonte: IPEA, 2013

No entanto alguns aspectos do patenteamento em biotecnologia têm sido definidos com o amadurecimento da tecnologia, como no caso de pedidos relacionados a microorganismos que, para obter a suficiência descritiva, necessitam ter o microorganismo depositado em uma instituição de depósito reconhecida. Outro aspecto

que pode ser citado é sobre o requisito da aplicação industrial. Tendo em vista o grande número de pedidos de patentes reivindicando sequências de DNA e proteínas com utilidade ainda não definida, alguns escritórios de patentes têm exigido que os pedidos apresentem uma aplicação industrial bem definida (BURRONE, 2006).

1.4. BIOTECNOLOGIA NO SETOR FARMACÊUTICO

A biotecnologia tem impacto em diversos setores como o da agricultura, alimentício, químico e, em especial, o farmacêutico, que demonstra dinâmica e interação cada vez maior com a biotecnologia. O desenvolvimento de medicamentos biotecnológicos vem facilitando o tratamento de doenças, principalmente aquelas nas quais os medicamentos sintéticos não tiveram êxito, como o câncer e a doença de Alzheimer (ESPIRITU, 2014).

Medicamentos de origem sintética, produzidos através da síntese orgânica, tem sido o pilar da indústria farmacêutica nas últimas décadas, contudo, desde o início da década de 1980, pequenas empresas *start-up* de biotecnologia começaram a realizar pesquisas em grandes moléculas, derivadas ou modificadas a partir de sistemas biológicos. Os produtos biológicos são atualmente o foco de muitas empresas farmacêuticas em termos de P&D e vendas de produtos. A importância destes produtos pode ainda ser ilustrada pelo fato de que 190 empresas de biotecnologia foram adquiridas por grandes empresas farmacêuticas nas últimas três décadas, a um custo de 393,3 bilhões de dólares (EVENS, 2015)

Na área da saúde os produtos biotecnológicos podem ser considerados como “produtos inteligentes” pois podem proporcionar novos mecanismos de ação, novas

opções de tratamentos, menos efeitos adversos, melhoramento da qualidade de vida de paciente e ainda uma alta taxa de retorno dos investimentos para as empresas. A aplicação da biotecnologia na área da saúde é relativamente recente, o primeiro medicamento biotecnológico aprovado foi a insulina humana, em 1982, antes desta data a insulina era obtida do pâncreas de vacas e porcos, e depois purificada, logo era muito comum que provocasse reações alérgicas. Contudo, devido aos avanços científicos, principalmente na área da genômica, foi possível desenvolver, através da engenharia genética, bactérias que produzissem uma insulina idêntica à humana e assim menos provável de causar reações alérgicas. Apesar do primeiro medicamento biotecnológico ter sido aprovado apenas há 33 anos, atualmente, existem mais de 200 produtos biotecnológicos disponíveis no mercado e mais de 900 em fase de testes clínicos (INTERFARMA, 2013; EVENS, 2014).

No Brasil, a ANVISA considera que os medicamentos biotecnológicos “são moléculas complexas de alto peso molecular, obtidos a partir de fluidos biológicos, tecidos de origem animal ou procedimentos biotecnológicos por meio de manipulação ou inserção de outro material genético (tecnologia do DNA recombinante) ou alteração dos genes que ocorre devido à irradiação, produtos químicos ou seleção forçada” (ANVISA, 2013).

Como muitos medicamentos podem ser classificados como biotecnológicos, devido à abrangência do termo, a ANVISA definiu sete categorias:

- a) Alérgenos: são substâncias, geralmente de origem proteica, existentes em animais ou vegetais que podem induzir uma resposta IgE e/ou uma reação alérgica do tipo I;

- b) Anticorpos monoclonais: são imunoglobulinas derivadas de um mesmo clone de linfócito B, cuja clonagem e propagação efetuam-se em linhagens de células contínuas;
- c) Biomedicamentos: são medicamentos obtidos a partir de fluidos biológicos ou de tecidos de origem animal ou medicamentos obtidos por procedimentos biotecnológicos;
- d) Hemoderivados: são produtos farmacêuticos obtidos a partir do plasma humano, submetidos a processos de industrialização e normatização que lhes conferem qualidade, estabilidade, atividade e especificidade;
- e) Probióticos: são preparações que contêm microorganismos 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;
- f) Vacinas: são 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).

Os medicamentos biotecnológicos envolvem diversas classes de produtos que são apresentados no quadro 3 com seus respectivos exemplos.

Quadro 3. Classes de produtos biotecnológicos com respectivos exemplos

Classes	Exemplos
Hormônios	Insulina, Hormônio do crescimento
Citocinas	Interferonas, Interleucinas
Fatores de crescimento	Eritropoietina, Fator de crescimento de leucócitos
Fatores de coagulação	Fatores anti-hemofílicos A e B
Heparinas	Heparina, Enoxaparina, Dalteparina
Trombolíticos	Alteplase, Reteplase
Anticorpos monoclonais	Trastuzumabe, Bevacizumabe
Proteínas de fusão	Etanercepte, Abatacepte

Fonte: Interfarma, 2014.

Os medicamentos biotecnológicos diferem dos sintéticos, não só na origem, mas em muitos outros aspectos. Os medicamentos sintéticos tradicionais são, em geral, moléculas pequenas, têm estrutura química bem definida e são obtidos através da síntese orgânica, passando por processos ordenados com adição de reagentes químicos específicos. Desta forma, podem ser reproduzidos de forma idêntica. (INTERFARMA, 2014; NICOLAOU, 2014).

Por outro lado, os medicamentos biotecnológicos são formados por moléculas grandes, complexas, e o fato de serem obtidos através de sistemas vivos que envolvem diversos fatores variáveis e interrelacionados, como, por exemplo, regulação de mecanismos de *feedback*, correta distribuição dos organismos ou material biológico no espaço, meio orgânico, entre outros, tornam estes medicamentos muito sensíveis a

qualquer variação do processo fazendo com que estas moléculas sejam difíceis de serem reproduzidas de forma idêntica. Deste modo, o domínio de conhecimentos sobre processos e manufatura são cruciais para o sucesso dos medicamentos de origem biotecnológica (GRABOWSKI, 2008; NEUMANN, 2010; INTERFARMA, 2014; SOCINSKI, 2015).

Assim, quando protótipos biotecnológicos chegam até a fase de testes clínicos correm mais riscos de não serem aprovados do que os protótipos sintéticos. As principais barreiras dos medicamentos biotecnológicos incluem dificuldades de obtenção de formulações estáveis, “scale up” da produção e doses não apropriadas. A probabilidade de sucesso, depois que um medicamento biotecnológico entra em fase clínica, é de, aproximadamente, 30%. Apesar desta baixa taxa de aprovação, quando estes medicamentos entram no mercado apresentam, em geral, mais sucesso que os medicamentos sintéticos em diversos tratamentos (GRABOWSKI, 2008).

A expiração das patentes de medicamentos gera oportunidades para empresas farmacêuticas concorrentes produzirem o mesmo medicamento, além de contribuir para um mercado mais competitivo com produtos a preços mais acessíveis para a população. Contudo, para reprodução dos medicamentos inovadores, é necessário que as cópias passem por testes para comprovar equivalência com os medicamentos inovadores. Deste modo, as cópias dos medicamentos sintéticos são denominadas “medicamentos genéricos”, em princípio idênticos ao original e, logo, equivalentes. Contudo, cópias de medicamentos biotecnológicos não são, em princípio, idênticas, sendo então denominadas “biossimilares”. Dada a complexidade e especificidade do

processo de obtenção dos produtos biotecnológicos, é difícil que estes apresentem exatamente as mesmas características do medicamento de referência, ainda que sejam desenvolvidos no intuito de serem o mais similar possível ao produto biotecnológico de referência (TSIFTSOGLOU, 2013; INTERFARMA, 2014; SOCINSKI, 2015).

Recentemente, as patentes de muitos produtos biotecnológicos têm expirado e muitas empresas têm investido em produtos biossimilares. O primeiro biossimilar aprovado na Europa foi a somatropina³ em 2006 (TSURUTA, 2015). A avaliação de produtos biossimilares tem se tornado um assunto relevante, tanto para as indústrias farmacêuticas, quanto para as agências reguladoras, e diversos artigos têm surgido para contribuir com as análises de equivalência entre os biossimilares e os inovadores (HSIEH, 2012; CHOW, 2010).

Os medicamentos biotecnológicos podem ser divididos em primeira, segunda e terceira geração. Aqueles considerados como sendo de primeira geração são preparados através da transferência de genes humanos para um sistema vivo, em geral células bacterianas. Já os de segunda geração podem ser produzidos com atividades planejadas, ou seja, o gene que é transferido para o sistema vivo é previamente alterado, garantindo as modificações no produto a ser gerado. Outra forma de produzir medicamentos biotecnológicos de segunda geração é realizar a alteração após a síntese, ou seja, a alteração é feita nos produtos já purificados, possibilitando assim obter maior atividade biológica, estabilidade, modificações na farmacocinética, entre outros. Já a terceira geração é representada por medicamentos biotecnológicos obtidos a partir de mais de uma fonte genética, assim cada gene transcreve um fragmento

³ Hormônio do crescimento.

diferente da proteína, de forma que a proteína apresente partes funcionais de cada gene que a originou. Dentro deste grupo inclui-se o anticorpo conjugado com um agente tóxico ou qualquer proteína de fusão (INTERFARMA, 2013; CARREIRA, 2013).

1.5. BIOTECNOLOGIA NO TRATAMENTO DO CÂNCER

O câncer é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), aproximadamente 14 milhões de novos casos e 8,2 milhões de mortes associadas ao câncer ocorreram em 2012, sendo esperado um aumento de 70% de novos casos nas próximas duas décadas. É estimado que os custos associados aos tratamentos de novos cânceres em 2010 foram de 310 bilhões de dólares, com projeção de aumentar a cada ano (SOCINSKIA, 2015; OMS, 2015).

O câncer é uma doença caracterizada pelo crescimento descontrolado de células que adquiriram características anormais, devido a mutações. Se estas células invadem outros tecidos, diretamente ou pela circulação, este processo é chamado metástase, sendo a maior causa de morte por câncer no mundo (OMS, 2015). As mortes mais comuns por tipo de câncer são respectivamente: pulmão (1,59 milhões), fígado (745.000), estômago (723.000), colorretal (694.000), mama (521.000), orofaringe (400.000) (OMS, 2015).

A pesquisa para o tratamento do câncer é uma das mais exploradas da medicina e, devido a sua complexidade e singularidade, há uma série de desafios que limitam o desenvolvimento de novos fármacos para terapias antitumorais, como, por exemplo, a identificação de um alvo específico nas células cancerosas e o domínio do sistema

imune para o tratamento do câncer. As terapias mais comuns utilizadas atualmente, como a quimioterapia e radioterapia, normalmente não alcançam resultados satisfatórios e são muito limitadas devido aos seus efeitos adversos. Além do mais, apesar de uma resposta positiva ao tratamento inicial, muitos pacientes, eventualmente, desenvolvem recorrência do tumor e metástases (MARR, 2011; TANG, 2014; SOCINSKIA, 2015).

A frequente resistência do câncer frente a maioria das terapias, quando usadas isoladamente, faz com que a estratégia para o tratamento envolva uma combinação de terapias e medicamentos. Desta forma, apesar dos significativos recursos disponíveis para uma grande empresa farmacêutica, esta é capaz de explorar somente uma fração de possíveis estudos de associação de medicamentos. Com a finalidade de aumentar os estudos de combinações de medicamentos e, desta forma, impulsionar o desenvolvimento de novas terapias para o câncer, em 2010 foi lançada a Combinations Alliance, uma iniciativa de colaboração entre centros de pesquisas e empresas farmacêuticas, como AstraZeneca, Eli Lilly, Astex Pharmaceuticals, e MedImmune (RITCHIE, 2015).

Os “medicamentos inteligentes”, direcionados para o alvo específico, tem melhorado a qualidade de vida dos pacientes com câncer, oferecendo uma alternativa eficaz para o tratamento e novas possibilidades para tratamento de metástase e tumores inoperáveis. Contudo, a escolha do melhor medicamento no futuro terá como base as características genéticas de cada paciente, levando em consideração ainda a capacidade deste de tolerar ou não os efeitos adversos, ou seja, será aplicado um tratamento personalizado (CANONGIA, 2007).

O câncer é foco de muitas pesquisas, principalmente na área da biotecnologia, assim esta doença foi escolhida para o detalhamento dos depósitos de pedidos de patentes.

CAPÍTULO 2. METODOLOGIA DE BUSCA DOS DOCUMENTOS DE PATENTES

Para avaliar os produtos farmacêuticos biotecnológicos como potenciais portadores de tecnologia futura para a saúde, serão analisadas as publicações em patentes.

Segundo a Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE), o documento de patente pode ser usado como fonte de informação para medir as atividades de ciência e tecnologia, já que apresenta informações estratégicas como, por exemplo: país depositante, data de depósito, entidade depositante e Classificação Internacional de Patente (CIP), que é uma ferramenta que permite a recuperação de documentos de patentes de acordo com a área tecnológica.

Além disso o documento de patente apresenta a informação tecnológica mais recente em relação ao estado da técnica, visto que o pedido de patente é, em geral, solicitado nos estágios iniciais de pesquisa e desenvolvimento, apresentando produtos ou processos que ainda não estão no mercado.

Para o levantamento das tecnologias protegidas foi utilizada a base de dados *Thomson Reuters Integrity*, uma base específica para a área farmacêutica, que integra as informações biológicas e químicas dos medicamentos. As fontes de informação desta base incluem documentos de patentes, artigos apresentados em congressos, comunicação de empresa, e artigos publicados em revista científica. A base também apresenta ferramentas de busca que facilitam a recuperação de documentos específicos para produtos farmacêuticos produzidos através da biotecnologia, que é o foco principal deste trabalho.

É válido ressaltar que a base *Integrity* apresenta como cobertura os principais mercados farmacêuticos do mundo, que são, os Estados Unidos, Japão, China, Coréia, Índia além das patentes depositadas no Escritório Europeu e através do PCT⁴.

Deste modo, uma das limitações da dissertação é o fato da base *Integrity* não apresentar cobertura para as patentes depositadas nos demais países, inclusive no Brasil. Contudo podem ser analisados os pedidos de patentes nos países mais dinâmicos em termos de depósitos de patentes e no caso do Brasil os depósitos através do PCT.

O acesso à base *Thomson Reuters Integrity* foi realizado através do Portal Capes (capes.gov.br).

A estratégia de prospecção para este trabalho se deu em duas etapas, a primeira consistiu em realizar o levantamento e análise dos depósitos de pedidos de patentes de medicamentos biotecnológicos por países, depositantes e focos terapêuticos, apresentando uma visão geral dos medicamentos biotecnológicos.

A segunda etapa consistiu em analisar o conteúdo dos documentos das quatro matérias⁵ mais citadas dentro do foco terapêutico *câncer*, já que esta classe apresentou cerca de 30% do total dos depósitos de patentes para medicamentos biotecnológicos.

⁴ Tratado de Cooperação em Matéria de Patentes ou PCT - foi um tratado concluído em 1970 em Washington, que teve como objetivo implementar um sistema de patentes eficaz e econômico, permitindo a validação da proteção de uma invenção por patente simultaneamente em um grande número de países mediante o depósito de um pedido de patente PCT (WIPO, 2015).

⁵ Nesta dissertação foi considerada como matéria as tecnologias protegidas pelas patentes.

O escopo definido excluiu da análise os depósitos com fins de diagnóstico e focou nas patentes para tratamento.

Como estratégia de busca foi selecionada, na base Integrity, a opção *Patents* (patentes) a partir das opções disponíveis *Knowledge Areas* (áreas do conhecimento) . A figura 1 apresenta esta etapa, e indica, através das marcações em vermelho, as opções selecionadas.



Figura 1. Portal de acesso da base Thomson Integrity, com as marcações em vermelho, indicando as opções escolhidas para montar a estratégia de busca. Fonte: Thomson Reuters Integrity.

Após a seleção das *patents* a partir do *Knowledge Areas*, a base do Integrity disponibiliza dois tipos de campos a serem preenchidos, um em relação aos dados dos documentos de patentes e outro em relação aos dados do tipo de produto que se deseja focar na busca. A figura 2 apresenta o formato destes dois tipos de campo.

THOMSON REUTERS
IntegritySM Patents

Knowledge Areas Quick Search go Home Support/Help Query Manager/Alert Center Reports

276019 Records in Patents

Click below to display the most recent patent information for each Condition, updated each Monday

Conditions

- ▶ AIDS
- ▶ Cancer
- ▶ Cardiovascular Disorders
- ▶ Dermatological Disorders
- ▶ Disorders of Sexual Function, Breast and Reproduction
- ▶ Endocrine Disorders
- ▶ Eye Disorders
- ▶ Gastrointestinal Disorders
- ▶ Genetic Disorders
- ▶ Genitourinary Disorders
- ▶ Immunological Disorders
- ▶ Infections
- ▶ Metabolic Diseases
- ▶ Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders
- ▶ Neurological Disorders
- ▶ Other disorders (Systemic disorders)

Advanced Search Session History Clear Form Start

Patent

Select Value ▶ Index AND ▶

Optional Value ▶ Index AND ▶

Optional Value ▶ Index AND ▶

Product Structure Search

Lead Compounds Under Active Development

Select Value ▶ Index AND ▶

Optional Value ▶ Index AND ▶

Optional Value ▶ Index AND ▶

Figura 2. Campos disponíveis para serem preenchidos da base Thomson Integrity. Fonte: Thomson Reuters Integrity.

A partir do campo do documento de patente é possível selecionar diversos campos, como por exemplo: título da patente, resumo, inventores, detentores, tipo do assunto tratado, foco terapêutico, a data de publicação dos documentos de patentes dentre outros. No caso optou-se pela data de publicação sendo possível definir o período temporal. A figura 3 apresenta esta etapa:

The screenshot displays the Thomson Reuters Integrity Patents search interface. At the top, the 'Integrity' logo is prominent, followed by 'Patents' and a search bar. Below the search bar, there are navigation links for 'Home', 'Support/Help', 'Query Manager/Alert Center', and 'Reports'. The main content area is titled 'Patent' and features a 'Select Value' dropdown menu. The dropdown menu is open, showing a list of search criteria: 'Title', 'Integrity Abstract', 'Original Abstract', 'Title/Abstracts', 'Condition', 'Subject Matter', 'Applicant Data', 'Inventor', 'Patent', 'Priority', 'Last Updated', and 'Available Since'. The 'Patent' option is selected, and a sub-menu is open, showing options: 'Patent Number', 'Publication Date', 'Expiration Date', and 'Basic Patent (Y/N)'. The left sidebar shows a list of 'Conditions' with 276019 records in Patents. The interface also includes 'Advanced Search' and 'Session History' tabs, and 'Clear Form' and 'Start' buttons.

Figura 3. Opções de valores para preenchimento dos campos da base Thomson Integrity. Fonte: Thomson Reuters Integrity.

A figura 4 apresenta o campo da patente já preenchido, com o período de publicação das patentes delimitado para esta busca, a saber: 01/01/2010 a 01/01/2015. Este intervalo de tempo de 5 anos foi escolhido para se analisar as tecnologias mais recentes e também pelo fato de a biotecnologia ser uma área dinâmica com muitas mudanças tecnológicas em curto espaço de tempo. Soma-se a isto o número significativo de patentes obtidos para este horizonte temporal, mais de 10.000 patentes.

THOMSON REUTERS
IntegritySM Patents

Knowledge Areas Quick Search Home Support/Help Query Manager/Alert Center Reports

287636 Records in Patents

Click below to display the most recent patent information for each Condition, updated each Monday

Conditions

- ▶ AIDS
- ▶ Cancer
- ▶ Cardiovascular Disorders
- ▶ Dermatological Disorders
- ▶ Endocrine Disorders
- ▶ Eye Disorders
- ▶ Gastrointestinal Disorders
- ▶ Genetic Disorders
- ▶ Hematologic Diseases
- ▶ Immunological Disorders
- ▶ Infections
- ▶ Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders
- ▶ Neurological Disorders
- ▶ Other disorders (Systemic disorders)
- ▶ Pain
- ▶ Psychiatric Disorders
- ▶ Renal Disorders
- ▶ Respiratory Disorders
- ▶ All Conditions

Advanced Search Session History Clear Form Start

Patent

Publication Date (Patent) ▶ from 20100101 to 20150101 Index AND ▶

Optional Value ▶ Index AND ▶

Optional Value ▶ Index AND ▶

Product Structure Search

Lead Compounds Under Active Development

Product Category ▶ Index AND ▶

Optional Value ▶ Index AND ▶

Optional Value ▶ Index AND ▶

Figura 4. Imagem da base Integrity apresentando o período temporal de publicação das patentes selecionado para este tipo de busca. Fonte: Thomson Reuters Integrity.

A partir do campo dos produtos é possível escolher diversos outros campos como, por exemplo: peso molecular, ano de lançamento, classe terapêutica, nome do medicamento, nome químico, categoria de produtos dentre outros. A figura 5 demonstra os possíveis campos a serem selecionados.

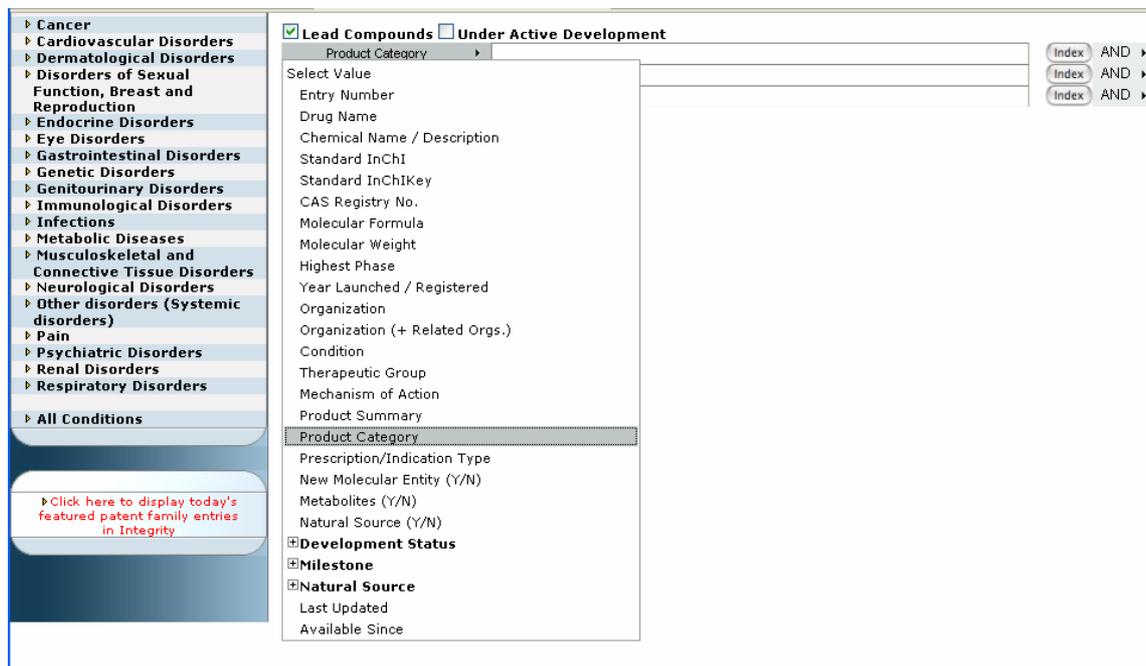


Figura 5. Imagem da base Integrity apresentando os possíveis valores a serem selecionados para caracterizar o objeto de busca. Fonte: imagens do Thomson Reuters Integrity.

Para fins deste trabalho foi escolhido como campo: *product category* (categoria de produto), na qual a base dispõe um vocabulário limitado que descreve os vários grupos no qual cada composto bioativo pode ser, como: hormônios, fatores biológicos, enzimas, suplementos alimentares dentre outros. Como o objetivo desta dissertação é recuperar e analisar os documentos de patentes que protegem produtos para a saúde obtidos através da biotecnologia, se ateu em focar na *categoria de produto* que fizesse menção exatamente a tal tecnologia. A figura 6 apresenta as opções disponíveis dentro do *product category*, e indica, através da seta vermelha, a opção escolhida: *biological products* (produtos biológicos).

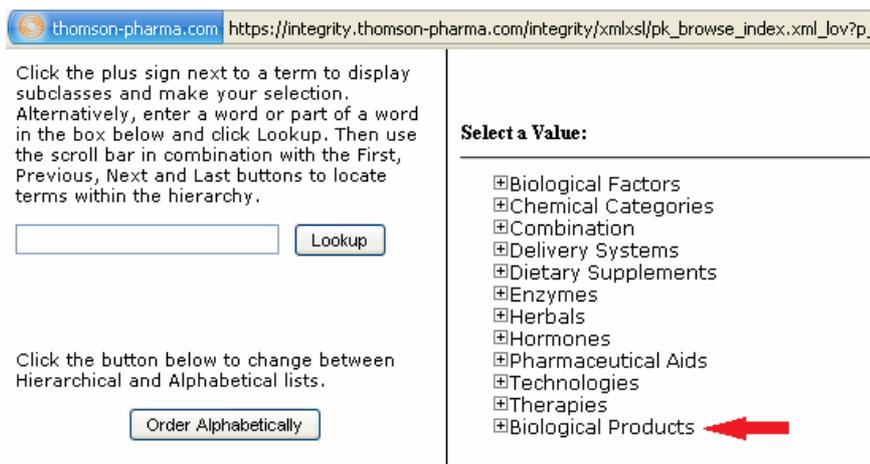


Figura 6. Imagem da base Integrity apresentando o vocabulário limitado disponibilizado, dentro da opção *categoria de produto*. E ainda a seta indicando a opção selecionada. Fonte: Thomson Reuters Integrity.

Dentro da opção de *biological products*, é possível selecionar ainda a opção *biotechnology medicines* (medicamentos biotecnológicos), a qual é exatamente o foco do presente trabalho, já que se refere a produtos farmacêuticos biotecnológicos. A figura 7 apresenta esta etapa.

Patentes na área farmacêutica podem reivindicar além de novos compostos, fármacos, novas formulações, processos, e métodos de uso, dependendo das legislações dos países. É comum encontrar nas patentes de produtos biotecnológicos reivindicações relacionadas ao processo de obtenção de tais produtos.

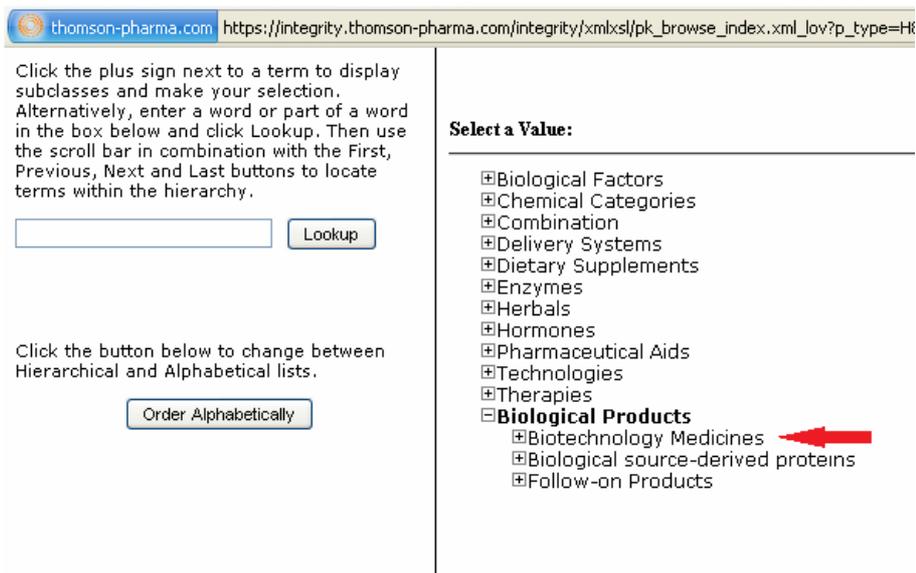


Figura 7. Imagem da base Integrity, indicando, através da seta vermelha, a opção escolhida: *biotechnology medicines*. Fonte: Thomson Reuters Integrity.

O termo *biotechnology medicines* selecionado para a busca dos documentos de patentes, envolve diversos tipos de produtos dentro deste contexto, é possível ver por meio da figura 8. É válido notar que as opções que apresentam o símbolo “+” indicam que mais valores podem ser refinados.

thomson-pharma.com https://integrity.thomson-pharma.com/integrity/xmlxsl/pk_browse_index.xml_lov?p_type=H&p_subsystem

Click the plus sign next to a term to display subclasses and make your selection. Alternatively, enter a word or part of a word in the box below and click Lookup. Then use the scroll bar in combination with the First, Previous, Next and Last buttons to locate terms within the hierarchy.

Click the button below to change between Hierarchical and Alphabetical lists.

Select a Value:

- Biological Factors
- Chemical Categories
- Combination
- Delivery Systems
- Dietary Supplements
- Enzymes
- Herbals
- Hormones
- Pharmaceutical Aids
- Technologies
- Therapies
- Biological Products**
 - Biotechnology Medicines**
 - * Live Yeast
 - * Antisense Therapy
 - * Aptamers
 - Cell Therapy
 - * DNAzymes
 - Gene Therapy
 - Immunoglobulins
 - * mRNA
 - * Oncolytic Bacteria
 - Oncolytic Virus
 - * Promoters
 - Recombinant proteins
 - * Ribozymes
 - RNA Interference
 - * Vaccine Adjuvants
 - Vaccines
 - Engineered Nucleases
- Biological source-derived proteins
- Follow-on Products

Figura 8. Imagem da base Integrity apresentando os produtos que o termo *medicamentos biotecnológicos* envolve. Fonte: Thomson Reuters Integrity.

Neste caso as tecnologias que a base *Integrity* considera como sendo de *biotechnology medicines*, assim como suas definições, são apresentadas no quadro 4.

Quadro 4. Tecnologias consideradas pela base Integrity no campo de *biotechnology medicines* e respectivas definições

Tecnologia de medicamentos biotecnológicos	Definições
Terapia Antisense	Desenvolvimento de fitas de nucleotídeos complementares à fita de RNAm que se deseja silenciar
Aptameros	Oligonucleotídeos capazes de se ligar a alvos específicos e inibir a sua atividade
Terapia Celular	Células dendríticas, células T ou células bacterianas geneticamente modificadas para expressar antígenos tumorais e estimular o sistema imune contra células cancerosas
Terapia Gênica	Terapia baseada na transferência de material genético para células
Imunoglobulinas	Anticorpos ou fragmentos de anticorpos que se ligam a células cancerosas
Bactérias Oncolíticas	Bactérias geneticamente modificadas capazes de se multiplicar seletivamente nas células cancerosas, inibindo o crescimento do tumor. Podem ser usadas também como meio para transferir toxinas para as células cancerosas
Vírus Oncolíticos	Vírus que infectam preferencialmente as células cancerosas, inibindo o crescimento do tumor
Proteínas Recombinantes	Proteínas obtidas a partir da engenharia genética, por exemplo anticorpos monoclonais
Ribozimas	Moléculas de RNA com capacidade de atuar como catalizadores
Vacinas	São em geral polipeptídeos que estimulam o sistema imune
Nucleases geneticamente modificadas	Enzimas programadas para romper uma determinada ligação entre nucleotídeos

A estratégia de busca construída esta representada na figura 9.

THOMSON REUTERS
IntegritySM Patents

Knowledge Areas Quick Search Home Support/Help Query Manager/Alert Center Reports

287636 Records in Patents

Click below to display the most recent patent information for each Condition, updated each Monday

Conditions

- ▶ AIDS
- ▶ Cancer
- ▶ Cardiovascular Disorders
- ▶ Dermatological Disorders
- ▶ Endocrine Disorders
- ▶ Eye Disorders
- ▶ Gastrointestinal Disorders
- ▶ Genetic Disorders
- ▶ Hematologic Diseases
- ▶ Immunological Disorders
- ▶ Infections
- ▶ Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders
- ▶ Neurological Disorders
- ▶ Other disorders (Systemic disorders)
- ▶ Pain
- ▶ Psychiatric Disorders
- ▶ Renal Disorders
- ▶ Respiratory Disorders
- ▶ All Conditions

Advanced Search Session History Clear Form Start

Patent

Publication Date (Patent) ▶ from 20100101 to 20150101 Index AND ▶
Optional Value ▶ Index AND ▶
Optional Value ▶ Index AND ▶

Product Structure Search

Lead Compounds Under Active Development

Product Category ▶ "Biotechnology Medicines" Index AND ▶
Optional Value ▶ Index AND ▶
Optional Value ▶ Index AND ▶

Figura 9. Imagem da base Integrity apresentando a estratégia de busca montada. Fonte: Thomson Reuters Integrity.

Nota-se, na figura 9, que a opção *Lead Compound* não foi marcada. Esta opção permite recuperar, dentre um volume grande de dados, somente um produto representativo de uma série, em geral o composto mais avançado nos testes farmacológicos, contudo este tipo de estratégia não é de interesse para o foco de busca do presente trabalho. A opção *Under Active Development* permite recuperar somente os produtos que ainda estão em fase de desenvolvimento, aqueles que, nos últimos 18 meses, tiveram o estágio de desenvolvimento de produto publicado por parte das empresas ou, ainda, em qualquer outra fonte, como, por exemplo, revistas científicas e congressos. Além disso, esta opção não inclui os compostos que estão em estágio inicial de desenvolvimento, excluindo do resultado final muitos documentos de patentes. Desta forma, as opções *Under Active Development* e *Lead Compound* não foram

escolhidas. Para obtenção do resultado final desta pesquisa foi acionada a opção *start*, que se localiza na parte direita superior, conforme a figura 9. O resultado final da busca pode ser visto na figura 10.

Records Retrieved 10706 in Patents

Patent Search Results

Query > Publication Date = from 20100101 to 20150101 AND Product Category = "Biotechnology Medicines"

Patents (Applicants)	Title	Subject Matter	Condition	Lead Compound
<input type="checkbox"/> US 2015004691 * (Gradalis, Inc.)	Novel shRNA molecules and methods of use thereof	Processes RNA interference	Cancer	809620
<input type="checkbox"/> WO 2014207063 * (Alligator Bioscience AB)	CD86 variants with improved affinity for CTLA-4	Drug Substances Therapeutic Proteins	Cancer	904
<input type="checkbox"/> WO 2014207199 * (CSL Behring GmbH)	Combination therapy using a factor XII inhibitor and a C1-inhibitor	Combination Products Antibodies Fusion Proteins Therapeutic Proteins	Edema Fibrosis, pulmonary Interstitial lung diseases Ischemia-reperfusion injury Neuroinflammation Thrombotic Disorders	CSL-930 rHA-infestin-4
<input type="checkbox"/> WO 2014208760 * (Kyushu University)	Anticancer monoclonal antibody and method for producing same	Antibodies Drug Substances	Allergy Arteriosclerosis Atrophy, muscle Cancer Diagnostics Inflammation Obesity	ESM-16
<input type="checkbox"/> WO 2014206899 * (Assistance Publique - Hopitaux de Paris (AP-HP) Institut du Cerveau et de la Moelle Epiniere (ICM) Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) INSERM (Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale) Universite Pierre et Marie Curie - Paris 6 (UPMC))	Boosting Treg cells for treating Alzheimer disease and related disorders	Methods of Use Therapeutic Proteins	Dementia, Alzheimer's type	Aldesleukin
<input type="checkbox"/> WO 2014207173 * (INSERM (Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale))	Interleukin 15 (IL-15) antagonists and uses thereof for the treatment of autoimmune diseases and inflammatory diseases	Drug Substances Fusion Proteins	Autoimmune disease Diabetes type 2 Graft-versus-host disease Inflammatory bowel	IL-15AN-Fc

Filter by Statistics

- Applicant/Assignee
- Inventor
- Priority Date
- Applicant Country
- Applicant State or Province (U.S. + Canada)
- Basic Patent Publication Year
- Expiration Date
- Subject Matter
- Condition
- Compound Mechanism of Action

Figura 10. Imagem da base Integrity apresentando o resultado da estratégia da busca. Fonte: Thomson Reuters Integrity.

Para realizar a distribuição dos depósitos de patentes por países, depositantes, assuntos mais citados e mecanismos de ação, foi utilizada uma barra de ferramenta disponível na base Integrity, que se localiza do lado direito dos resultados, como apresentado em destaque, pelo círculo vermelho, na figura 10.

As informações contidas nos documentos de patentes recuperados da base Integrity foram analisadas e organizadas por especialistas técnicos.

Na figura 11 pode ser visto um diagrama esquemático da metodologia desenvolvida e aplicada.

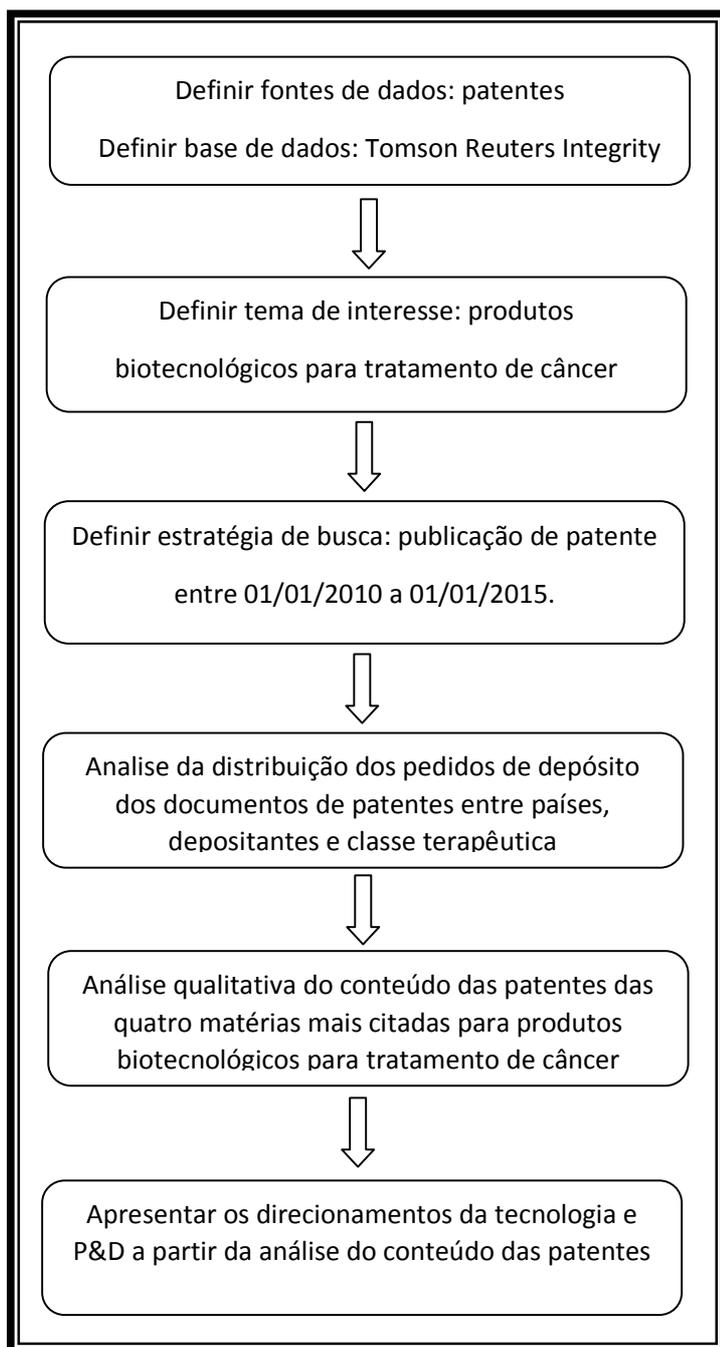


Figura 11. diagrama esquemático da metodologia desenvolvida e aplicada.

3. RESULTADOS PARTE 1: ANÁLISE MACRO

3.3. PEDIDOS DE PATENTES DE PRODUTOS BIOTECNOLÓGICOS PARA A SAÚDE

A aplicação da metodologia descrita para a recuperação dos documentos de patentes resultou em uma amostra de 10.706 documentos, obtidos para um horizonte temporal de cinco anos.

A partir desta amostra foi possível realizar a distribuição destes documentos por país do depositante. O resultado desta distribuição pode ser visto no gráfico 1.

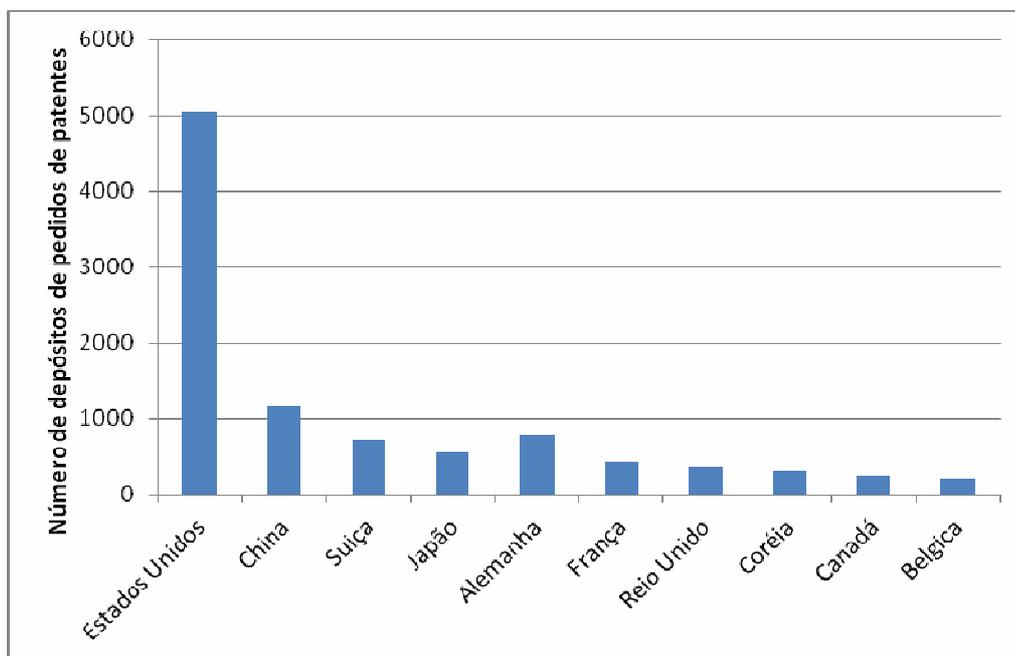


Gráfico 1. Distribuição do número de pedidos de patentes de produtos biotecnológicos para saúde por países, para o período de 01/01/2010 a 01/01/2015. Foram considerados somente os países com mais

de 200 depósitos. Fonte: Elaboração própria com dados do Thomson Reuters Integrity em 5 de mar. de 2015.

Com base no gráfico 1 foi possível observar a hegemonia dos Estados Unidos, indicando que este país é a principal sede de inovações para produtos biotecnológicos para saúde.

O Brasil aparece na 27ª posição com 22 pedidos que foram depositados nesta área do conhecimento. Os maiores depositantes no Brasil são instituições brasileiras de pesquisa como a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) que depositou nove pedidos e a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) que depositou seis. Três instituições estadunidenses depositaram, cada uma, um pedido no Brasil: Department of Health and Human Services (HHS), Wisconsin Alumni Research Foundation e Ludwig Cancer Research. Todos os pedidos depositados no Brasil podem ser vistos no Apêndice 1.

A distribuição dos pedidos de patentes entre os dez maiores depositantes de produtos biotecnológicos para saúde pode ser vista no gráfico 2.

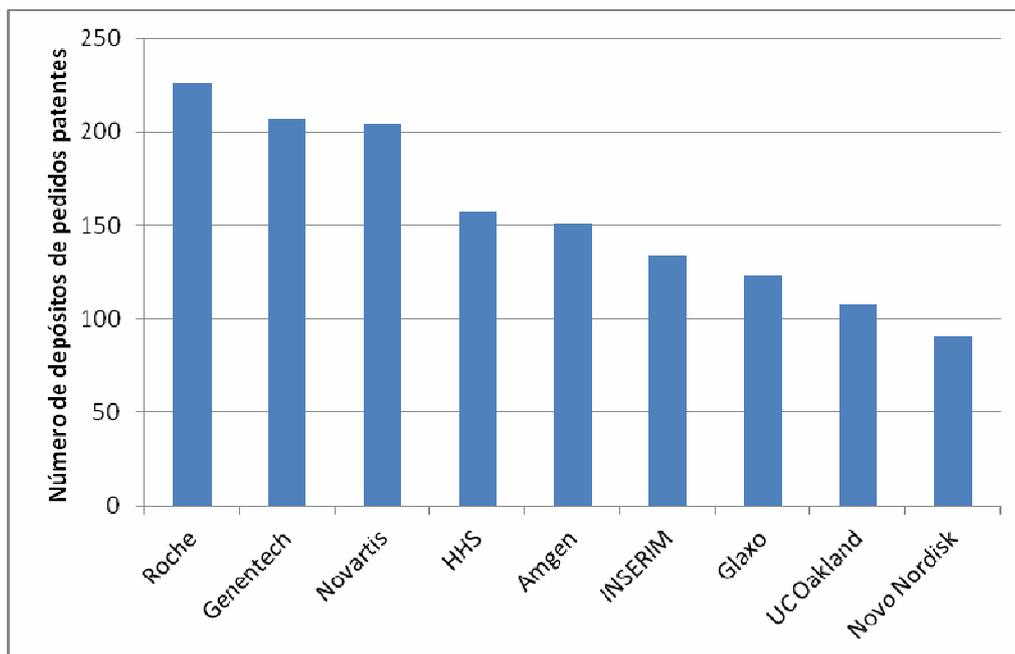


Gráfico 2. Distribuição do número de pedidos de patentes por depositantes de produtos biotecnológicos para saúde para o período de 01/01/2010 a 01/01/2015. Foram considerados os depositantes com mais de 90 pedidos. Fonte: Elaboração própria com dados da Thomson Reuters Integrity em 5 de mar. de 2015.

Não foi observada concentração entre os depositantes, indicando pulverização e especialização técnica. Contudo, observa-se que as duas maiores depositantes, Roche e Genentech, fazem parte do mesmo grupo, já que a Genentech, de origem estadunidense, foi comprada pela Roche, uma empresa suíça, em 2009 (POLLACK, 2009).

Apesar da Genentech fazer parte do grupo Roche, esta manteve a sua unidade de pesquisa e testes clínicos de forma independente, para preservar a sua cultura de inovação criativa e modo de fazer pesquisa, o qual se baseia em entender a fundo a causa biológica da doença para então desenvolver os medicamentos (COPLEY, 2012).

A distribuição do total de pedidos de patentes de produtos biotecnológicos para saúde entre os principais focos terapêuticos pode ser vista no gráfico 3, com uma maior concentração de depósitos relacionados ao câncer, em um total de 3.033 documentos, refletindo um grande interesse na área.

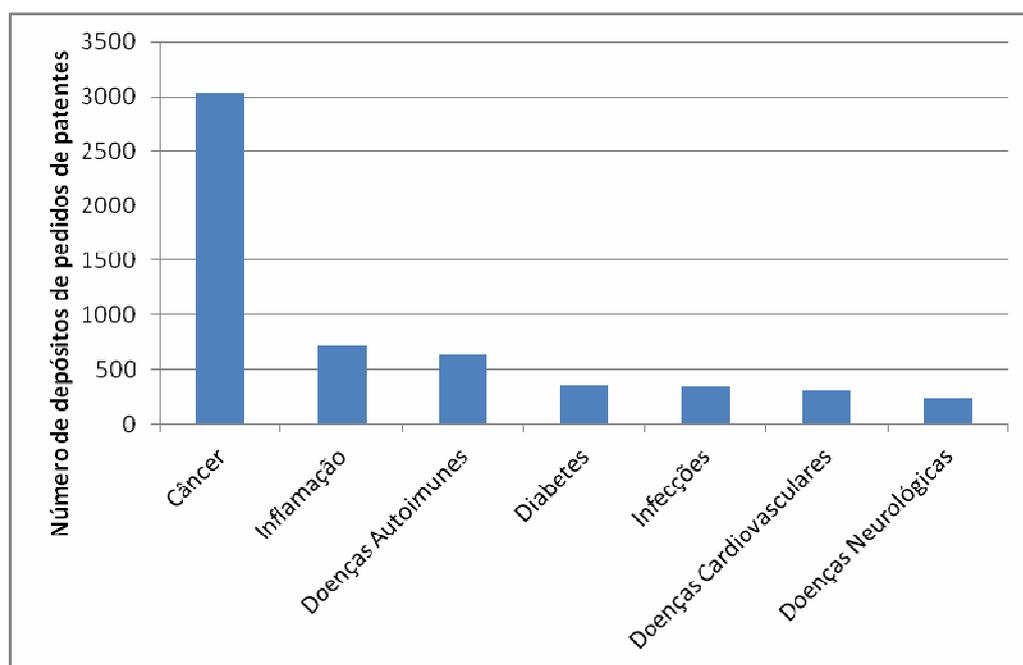


Gráfico 3. Distribuição do número de pedidos de patentes por foco terapêutico, para o período de 01/01/2010 a 01/01/2015. Foram considerados os focos terapêuticos com mais de 200 pedidos.

Fonte: Elaboração própria com dados do Thomson Reuters Integrity em 5 de mar. de 2015.

3.2. PEDIDOS DE PATENTES DE PRODUTOS BIOTECNOLÓGICOS PARA CÂNCER

A partir do total de pedidos de produtos biotecnológicos relacionados ao câncer foi realizada a distribuição por país do depositante conforme é apresentado no gráfico

4.

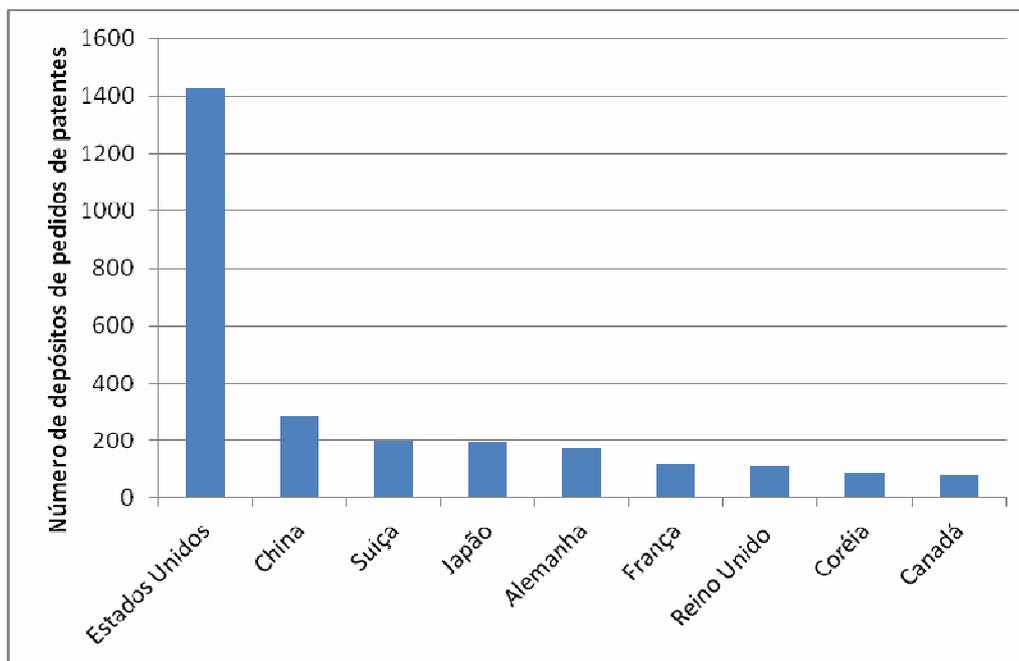


Gráfico 4. Distribuição do número de pedidos de patentes de produtos de origem biotecnológica relacionados ao câncer por países, para o período de 01/01/2010 a 01/01/2015. Foram considerados somente os países com mais de 80 depósitos. Fonte: Elaboração própria com dados do Thomson Reuters Integrity em 5 de mar. de 2015.

Pode-se notar que a distribuição do número de depósitos segue o mesmo comportamento do gráfico 1, apresentando os Estados Unidos como principal país do depositante, dado que o depósito de pedidos de produtos biotecnológicos relacionados a câncer representa aproximadamente 30% do total de produtos biotecnológicos.

A distribuição das empresas ou entidades depositantes dos pedidos de patente de produtos de origem biotecnológica relacionados ao câncer pode ser vista no gráfico 5. Semelhante ao observado no gráfico 2, há uma pulverização destes pedidos entre diversos depositantes.

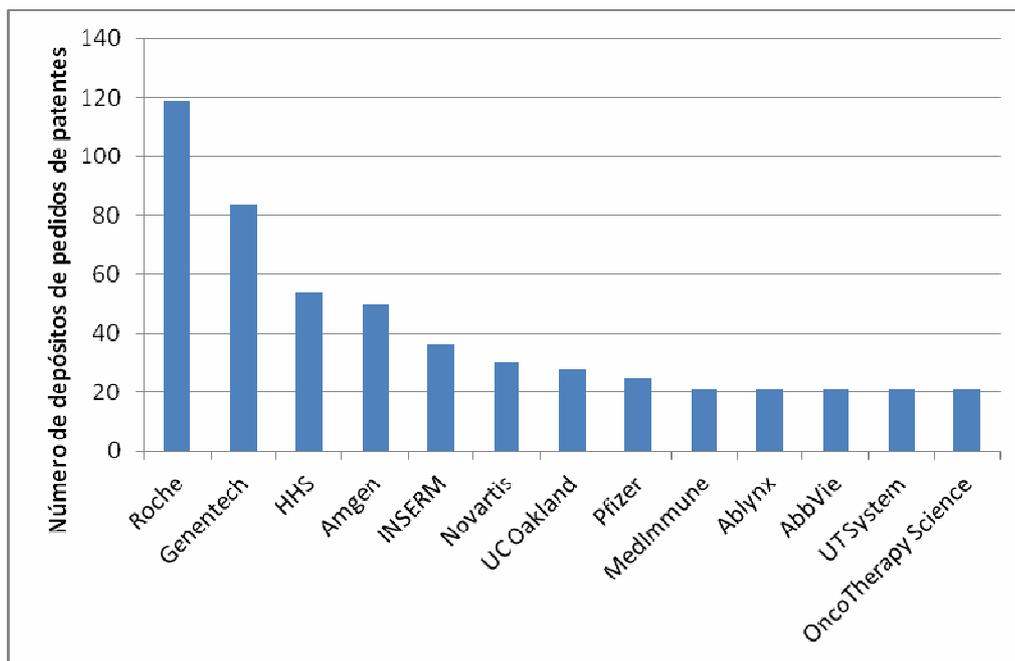


Gráfico 5. Distribuição do número de pedidos de patentes de produtos biotecnológicos relacionados ao câncer por entidades depositantes, para o período de 01/01/2010 a 01/01/2015. Foram considerados mais de 20 depósitos. Fonte: Elaboração própria com dados do Thomson Reuters Integrity em 5 de mar. de 2015.

A distribuição de pedidos de patentes por tipo de câncer pode ser vista no gráfico 6. O câncer de mama aparece como o tipo de câncer mais citado nos pedidos. Entretanto, é válido ressaltar que a maior parte dos documentos cita mais de um tipo de câncer em suas reivindicações.

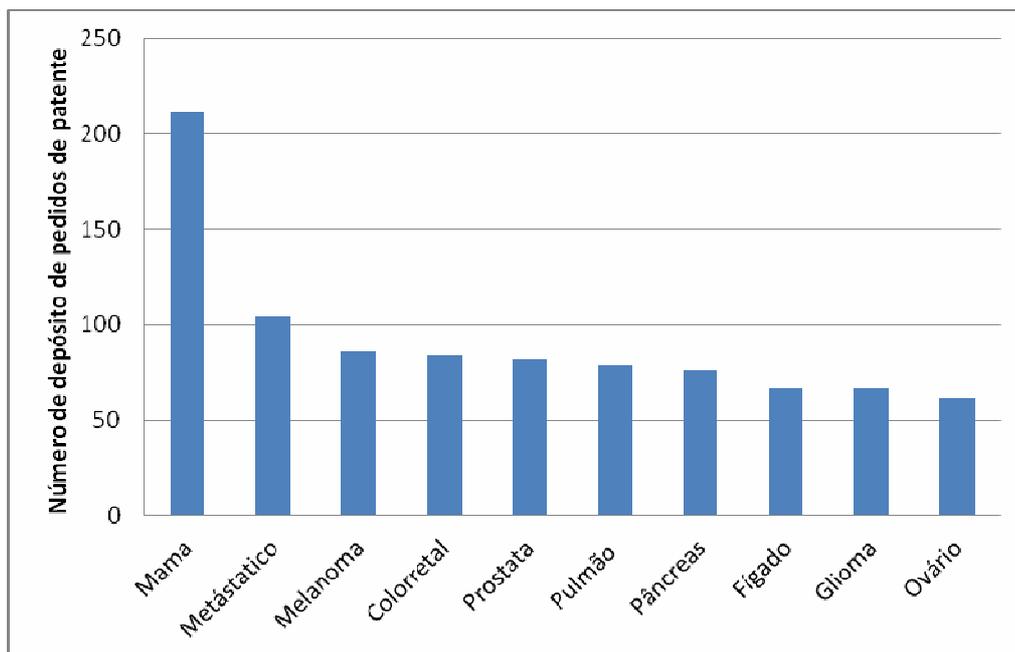


Gráfico 6. Distribuição do número de pedidos de patentes por tipo de cancer, para o período de 01/01/2010 a 01/01/2015. Foram considerados somente os tipos de câncer com mais de 60 pedidos. Fonte: Elaboração própria com dados do Thomson Reuters Integrity em 5 de mar. de 2015.

É válido notar que os principais tipos de câncer reivindicados nas patentes não apresentam relação com o número de mortes, já que o câncer de pulmão é claramente a principal causa de morte por câncer no mundo. Um dos motivos para isto podem ser as dificuldades enfrentadas pelos pesquisadores quando estudam alguns tipos de câncer. No caso do câncer de pulmão, por exemplo, o fato desta doença não apresentar sintomas iniciais para a sua detecção nas primeiras fases faz com que seja identificada apenas em estágios mais avançados, e, portanto, os pacientes, em geral, estão muito debilitados para participar de estudos e ensaios clínicos (SPIRO, 2005; HAMANN, 2013).

As matérias mais citadas nos pedidos de patentes de produtos biotecnológicos relacionados ao câncer são mostradas no gráfico 7.

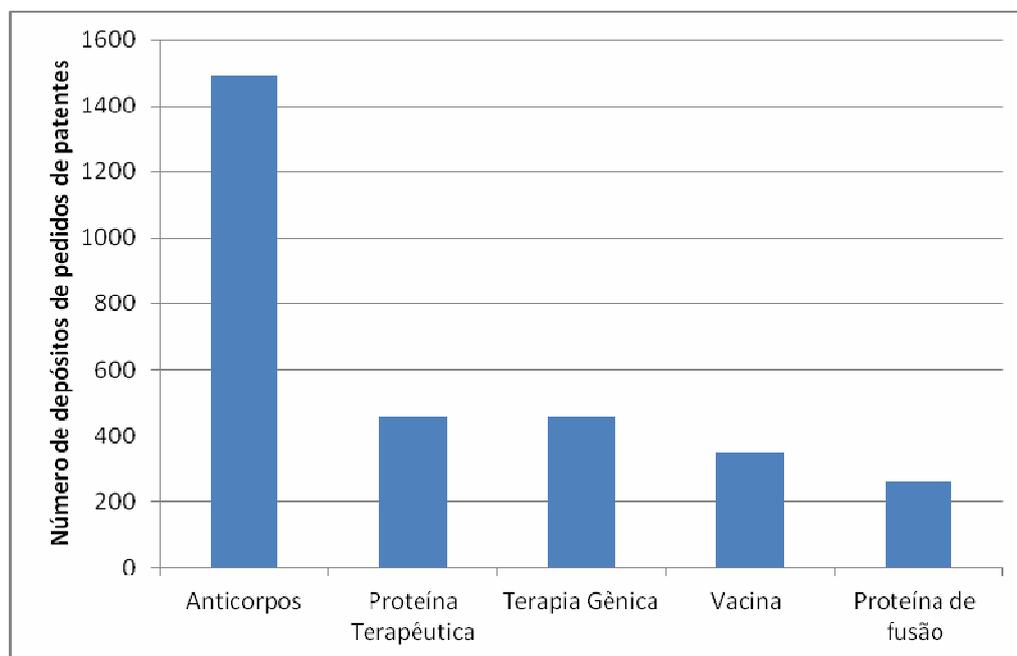


Gráfico 7. Distribuição do número de pedidos de patentes entre as matérias mais citadas nos 3.033 pedidos de produtos de origem biotecnológica relacionados ao câncer, para o período de 01/01/2010 a 01/01/2015. Fonte: Elaboração própria com dados do Thomson Reuters Integrity em 5 de mar. de 2015.

O uso de anticorpos aparece como a matéria dominante nos pedidos de patentes de produtos biotecnológicos para tratamento de câncer. Isto pode ser devido à principal característica dos anticorpos, sua habilidade de se ligar exatamente no alvo desejado, no caso as células cancerosas, uma característica que torna os anticorpos peça chave no tratamento do câncer.

4. RESULTADO PARTE 2: ANÁLISE MICRO DOS PEDIDOS DE PATENTES DE PRODUTOS BIOTECNOLÓGICOS PARA CÂNCER

4.1. ANTICORPOS

Os anticorpos monoclonais ou mAbs (derivado do inglês *monoclonal antibody*) são anticorpos produzidos a partir de uma única célula, sendo, portanto, idênticos em relação às suas propriedades físico-químicas e biológicas (JANEWAY, 2008).

O método para a produção inicial de mAbs foi descrito pela primeira vez em 1975, por Georges Kohler e Cesar Milstein, “que desenvolveram uma técnica para produzir uma população homogênea de anticorpos com uma especificidade antigênica conhecida. Isso foi possível pela fusão de células esplênicas de um camundongo imunizado com células de um mieloma de camundongo, resultando em células híbridas, que tanto proliferam indefinidamente como secretam anticorpos específicos contra o antígeno usado para imunizar o doador das células esplênicas” (JANEWAY, 2008, p.697).

Assim, o primeiro mAb produzido foi o mAb de camundongo, que tem 100% de origem animal, contudo, a aplicação dos mAbs de camundongo no tratamento de câncer foi em grande parte ineficaz, pois apresentavam a meia vida muito curta e muitas vezes provocavam reações indesejáveis. Entretanto os avanços da engenharia genética têm proporcionado inúmeras maneiras de desenvolver novos mAbs mais eficazes em comparação com o original de camundongo, como, por exemplo, os mAbs

quimérico⁶, humanizado⁷ e humano⁸, estes dois últimos desenvolvidos em meados das décadas de 1980 e 1990, respectivamente (REICHERT, 2007).

A base Integrity possibilita o levantamento dos produtos biotecnológicos para câncer com base em anticorpos que estão ainda em fase de testes.

No gráfico 8 são apresentados os tipos de mAbs quimérico, humanizado e humano que atualmente estão em fase de testes biológicos, o que representa aproximadamente 70% dos pedidos de patentes de anticorpos relacionados a câncer.

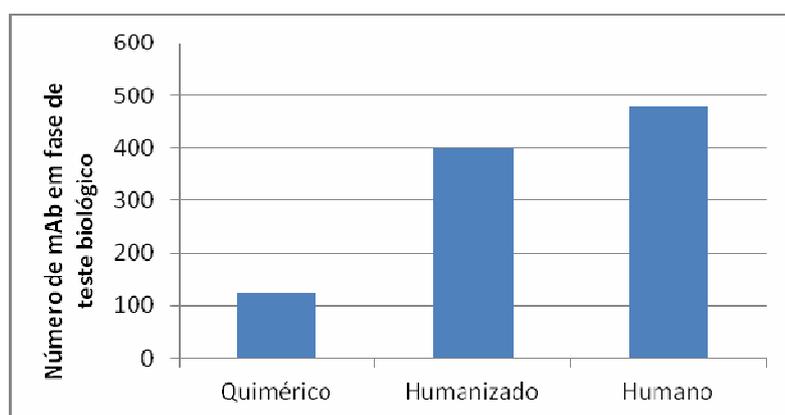


Gráfico 8. Número de mAbs quimérico, humanizado e humano atualmente na fase de testes biológicos, no qual dados preliminares farmacológicos e síntese devem estar disponíveis. Fonte: Elaboração própria com dados do Thomson Reuters Integrity.

Os mAbs humanizados e totalmente humanos se mostram superiores aos mAbs de camundongos. Assim as empresas e instituições de pesquisa apresentam

⁶mAb quimérico: anticorpo constituído de 30% de fonte animal e 70% de fonte humana.

⁷mAb humanizado: anticorpo constituído de 10% de fonte animal e 90% de fonte humana.

⁸mAb humano: anticorpo derivado totalmente de fonte humana.

preferência pelos mAbs humanizados e humanos, mostrando uma tendência de aumento do interesse de desenvolver mAb humanos.

Existem duas formas principais de utilizar os mAbs para tratar o câncer, uma é utilizá-los de forma combinada com partículas radioativas, agentes quimioterapêuticos e toxinas que destroem diretamente as células cancerosas e a outra, que é a mais comum no tratamento de câncer, é utilizar o mAb “nú”, ou seja, isolado, que age de forma indireta, ativando o sistema imune para destruir as células cancerosas (REICHERT, 2007).

A distribuição dos pedidos de patentes entre os dez maiores depositantes de produtos biotecnológicos relacionados a anticorpos para tratamento do cancer, é apresentada no gráfico 9. Os dez maiores depositantes apresentam aproximadamente 24% do total de pedidos para esta área do conhecimento.

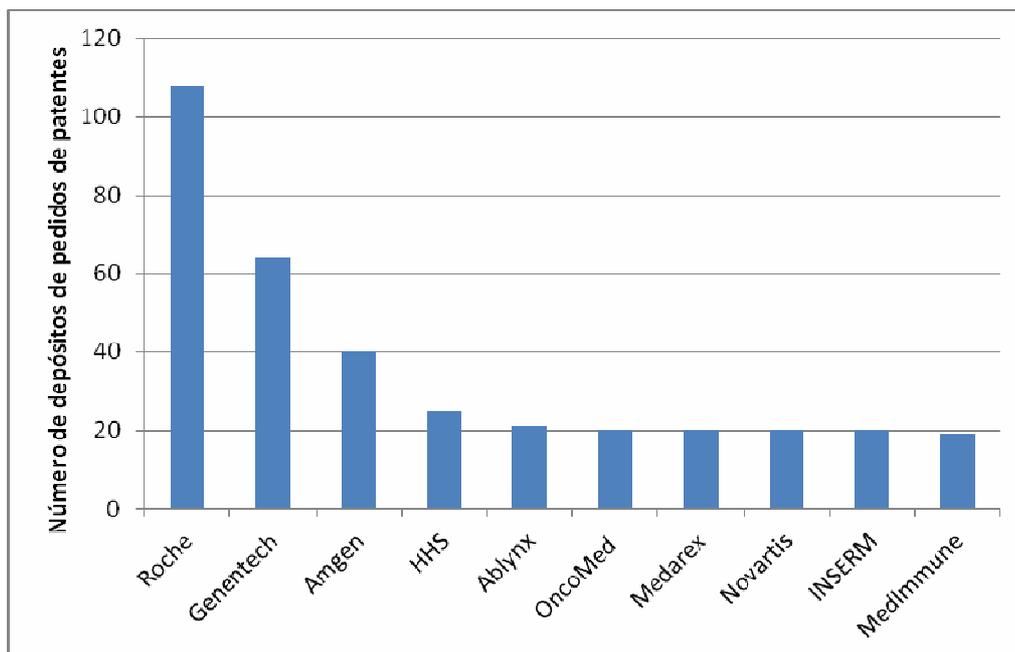


Gráfico 9. Distribuição dos pedidos de patentes de produtos biotecnológicos relacionados a anticorpos para tratamento de câncer, entre o período de 01/01/2010 a 01/01/2015. Foram considerados como maiores depositantes os que apresentaram mais de 18 pedidos. Fonte: Elaboração própria com dados do Thomson Reuters Integrity.

Assim, com o intuito de identificar as tecnologias de interesse para proteção nesta área do conhecimento, foi analisado o conteúdo dos documentos de pedidos de patente dos três maiores depositantes, Roche, Genentech e Amgen, que apresentaram como principal foco de proteção novas sequências de nucleotídeos para obtenção de novas estruturas de anticorpos ou fragmentos destes.

Anticorpos “com uma nova sequência de aminoácidos que se ligam em um epítipo⁹ específico” foi o conteúdo do maior número de pedidos, para as três empresas. Em geral estes pedidos protegem anticorpos que apresentam uma maior afinidade pelo

⁹ É a área da molécula do antígeno que se liga aos receptores celulares e/ou anticorpos.

seu epítipo. O quadro 5 apresenta exemplos de documentos PCT com esta tecnologia, assim como os seus respectivos depositantes.

Quadro 5. Exemplos de documentos que apresentam anticorpos com uma nova sequência de aminoácidos que se ligam em um epítipo e os respectivos depositantes

Depositante	Total de pedidos	Exemplos de patentes
Roche	38	WO2014072306 (HER3 antigen binding proteins binding to the beta-hairpin of HER3)
		WO2011161119 (Antibodies against insulin-like growth factor I receptor and uses thereof)
		WO2013025853 (Neuregulin antibodies and uses thereof)
Genentech	30	WO2011159980 (Anti-axl antibodies and methods of use)
		WO2012138975 (Anti-FGFR4 antibodies and methods of use)
		WO2013022848 (Anti-polyubiquitin antibodies and methods of use)
Amgen	19	US2011223165 (Humanized C-Kit Antibody)
		WO2013012855 (Apelin antigen-binding proteins and uses thereof)
		US2014099325 (Human monoclonal antibodies to CTLA-4)

Fonte: Elaboração própria.

O conteúdo com o segundo maior número de pedidos de patentes para a Roche foi “anticorpos multiespecíficos”, que se ligam em dois ou mais sítios de antígenos distintos. A Amgen e a Genentech também apresentaram pedidos referentes a

anticorpos multiespecíficos, ainda que em menor número. O quadro 6 apresenta exemplos destes pedidos, assim como os seus respectivos depositantes.

Quadro 6. Exemplo de pedidos de anticorpos multiespecíficos com seus respectivos depositantes

Depositantes	Número de pedidos	Exemplos de patentes
Roche	20	US2013078250 (Bispecific t cell activating antigen binding molecules)
		WO2013026835 (Fc-free antibodies comprising two fab fragments and methods of use);
Amgen	7	WO2010037837 (Bispecific single chain antibodies with specificity for high molecular weight target antigens)
		WO2013041687 (Bispecific binding molecules for 5T4 and CD3)
Genentech	5	WO2008027236 (Multispecific antibodies)
		WO2010108127 (Bispecific anti-HER antibodies)

Fonte: Elaboração própria.

A Genentech teve também um grande número de pedidos para métodos de tratamento para câncer, em geral através de uma nova combinação de anticorpos. Como exemplo destes documentos podem ser citados: US2014044704 (*Treatment of metastatic breast cancer*) e WO2013096812 (*Articles of manufacture and methods for co-administration of antibodies*).

O conteúdo com o terceiro maior número de pedidos para a Genentech e a Amgen foi “novas formulações compreendendo anticorpos”, em geral para alcançar uma maior estabilidade (ambas apresentaram cinco pedidos). Como exemplo dos

pedidos da Genentech podem ser citados: US2013309226 (*High-concentration monoclonal antibody formulations*), WO2013003680 (*Anti-c-met antibody formulations*) e WO2011084750 (*Antibody formulation*). E como exemplo dos pedidos da Amgen podem ser citados: US2013071387 (*Pharmaceutical formulations*), WO2008051363 (*Stable polypeptide formulations*).

Para a Roche o conteúdo com o terceiro maior número de pedidos (10) foi “anticorpo com modificação na porção Fc¹⁰”, para melhorar sua função ou/e promover maior estabilidade. Em geral para este tipo de modificação, altera-se a taxa de glicosilação da porção Fc. Como exemplo destes tipos de pedidos podem ser citados: WO2013026832 (*Anti-MCSP antibodies*) e US2011293609 (*Antibody glycosylation variants having increased antibody-dependent cellular cytotoxicity*). Já a Genentech apresentou poucos pedidos relacionados a modificações na porção Fc, mas mesmo assim pode ser citados: WO2010045193 (*Immunoglobulin variants and uses thereof*) e WO2008008482 (*Altered BR3-binding polypeptides*).

Com nove pedidos, “imunoconjugados” foi o conteúdo com o quarto maior número de pedidos para a Roche. Imunoconjugados são anticorpos ligados a uma molécula, em geral um medicamento. Como exemplo destes tipos de pedidos podem ser citados: WO2012107416 (*Improved immunotherapy*) e WO2012146628 (*Novel immunoconjugates*).

Pedidos referentes a métodos de tratamento de câncer utilizando anticorpos também foram encontrados, tendo a Roche e Amgen como depositante, ainda que em

¹⁰ Fc (Fragmento Cristalizado) é a porção do anticorpo responsável por modular a resposta imune celular.

menor quantidade (cinco pedidos pela Roche e quatro pela Amgen). Estes tipos de pedidos em geral envolvem uma nova combinação dos anticorpos. Como exemplo podem ser citados: WO2013019906 (*Methods of treating cancer using pd-1 axis binding antagonists and mek inhibitors*) e US2013183292 (*Tumor therapy with an anti-vegf antibody*) para a Roche e WO2013012414 (*Dosing regimens for treatment of cea-expressing cancers*), WO2008108986 (*Methods and compositions for treating tumor diseases*), WO2010033315 (*Method of treatment*) para Amgen.

Foi realizada uma análise para identificar os mecanismos de ação mais citados nos pedidos referentes a anticorpos, como pode ser visto no gráfico 10.

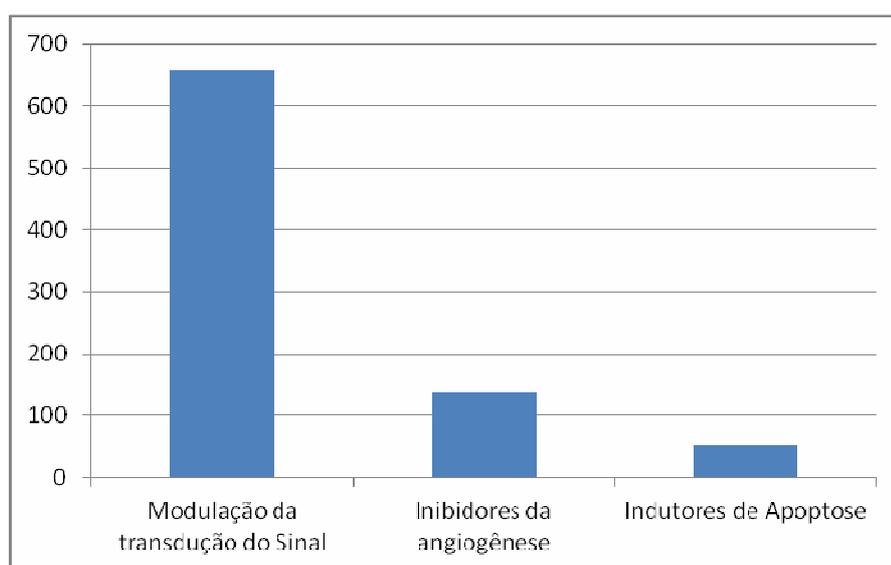


Gráfico 10. Mecanismos de ação mais citados nos pedidos referentes a anticorpos para tratamento de câncer. Foram considerados mais de 50 pedidos de patentes, entre o período de 01/01/2010 a 01/01/2015. Fonte: Elaboração própria com dados do Thomson Reuters Integrity.

O mecanismo de ação mais citado dentro da matéria anticorpos para tratamento do câncer é a modulação da transdução de sinal (MTS). A interação de uma

determinada molécula com um receptor de membrana da célula desencadeia uma cascata de reações bioquímicas em seu interior, levando a uma resposta celular específica. Nas células cancerosas, quando comparadas com células funcionais, estes receptores são freqüentemente alterados ou superexpressados, deste modo o desenvolvimento de novas moléculas que interajam com especificidade com estes receptores é de grande interesse.

Nos pedidos de patente envolvendo a MTS, os receptores mais utilizados para o desenvolvimento de anticorpos para tratamento de câncer são apresentados no quadro 7.

Quadro 7. Número de pedidos de patente depositados e os receptores mais utilizados pelos anticorpos no tratamento de câncer

Receptores	Número de pedidos
Anti-HER2/neu/ErB2	88
Anti-EGFR	84
Anti-VEGF	77
Anti-CD20	47
Anti-CD3	45
Anti-HER3/ErB3	43

Fonte: Elaboração própria.

O segundo mecanismo de ação mais mencionado nos pedidos da matéria anticorpos é a inibição da angiogênese, quando há bloqueio ou redução da formação de vasos sanguíneos para o crescimento do câncer. Esta estratégia terapêutica é muito

útil, já que uma das características mais destacadas nas células cancerosas é a sua alta exigência de suprimento sanguíneo, através do processo de angiogênese, e neste processo existe uma grande variedade de alvos que podem ser explorados no tratamento do câncer.

O terceiro mecanismo de ação mais citado nos pedidos de patente para tratamento de câncer utilizando anticorpos é a indução da apoptose. A apoptose é a morte programada da célula, que envolve um mecanismo de alta organização para destruir as células danificadas. No caso do câncer, ocorre um desequilíbrio nas taxas de divisão e morte celular, levando à proliferação desordenada de células. Deste modo a indução da apoptose nas células cancerosas é muito útil para o tratamento do câncer.

4.2. PROTEÍNAS TERAPÊUTICAS

A segunda matéria mais citada nos pedidos de patentes referentes ao câncer foram as proteínas terapêuticas, um vasto grupo que inclui enzimas, citocinas, toxinas, proteínas com base em anticorpos, e proteínas obtidas através da engenharia genética, entre outros. O modo de ação destas proteínas pode ser diverso, como, por exemplo: reposição de proteínas deficientes ou anormais; direcionamento para uma determinada rota de ação; proporcionar uma nova atividade ou função; interferência com outras moléculas; carreador de outros componentes ou medicamentos (DIMITROV, 2012).

A distribuição dos pedidos de patentes entre os dez maiores depositantes de proteínas terapêuticas para tratamento do câncer, é apresentada no gráfico 11. Os dez maiores depositantes apresentam aproximadamente 16% total de pedidos para esta área do conhecimento.

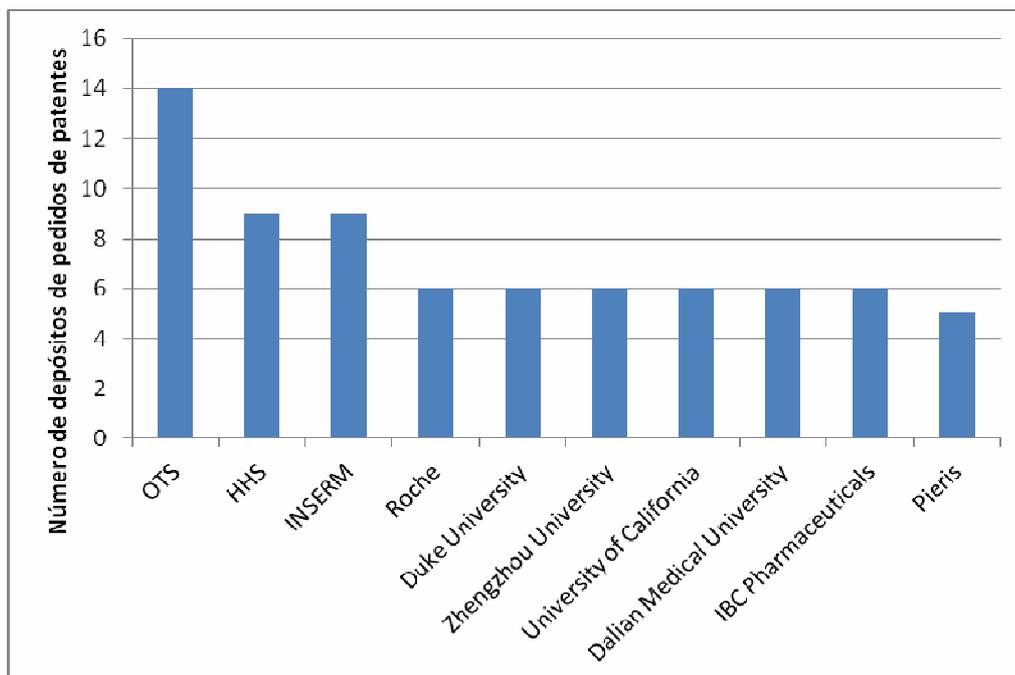


Gráfico 11. Distribuição dos pedidos de patentes entre os dez maiores depositantes de proteínas terapêuticas, entre o período de 01/01/2010 a 01/01/2015. Para este gráfico foram considerados acima de 5 patentes para os depositantes. Fonte: Elaboração própria com dados do Thomson Reuters Integrity.

Com o intuito de identificar os focos de proteção nesta área do conhecimento, foi analisado o conteúdo dos documentos de patentes das três maiores depositantes: OncoTherapy Science (OTS), United States Department of Health & Human Services (HHS) e INSERM.

A OTS é uma empresa japonesa de capital privado, fundada em 2001, que tem como meta principal o desenvolvimento de medicamentos para câncer. A HHS é uma agência federal norte americana que tem por objetivo promover a saúde da população. Já o INSERM, fundado em 1964, é um instituto público científico e tecnológico, ligado aos Ministérios da Saúde e de Pesquisa da França.

A OTS apresentou como foco de proteção polipeptídeos que ativam os linfócitos T citotóxicos, promovendo a liberação de citotoxinas que causam a morte das células cancerosas.

O desenvolvimento dos polipeptídeos da OTS se dá a partir de uma sequência de aminoácidos, em geral derivada do gene de proteínas envolvidas no ciclo de divisão celular, como a cinetócoro, assim como versões modificadas desta sequência, com adição, deleção ou substituição de aminoácidos. Como exemplos, podem ser citados os pedidos: WO2014141683 (*KNTC2 peptides and vaccines containing the same*) e WO2011125334 (*CDCA5 peptides and vaccines including the same*).

Diferentemente da OTS, a HHS apresenta diversos focos de proteção para proteínas terapêuticas, contudo o foco principal são proteínas modificadas, com adição, deleção ou substituição de aminoácidos, a partir de toxinas oriundas de microorganismos, de modo que estas toxinas apresentem baixa imunogenicidade e alta toxicidade para as células cancerosas. Como exemplo destes pedidos podem ser citados: WO2011112599 (*Immunogenic pote peptides and methods of use*) e WO2009017823 (*A fold-back diabody diphtheria toxin immunotoxin and methods of use*).

Dentre os demais focos de proteção da HHS podem ser citadas, por exemplo, sequências de aminoácidos de parte de anticorpos: WO2012071216 (*Antibodies for tumor gangliosides*). E ainda sequências de aminoácidos do TCR (receptor de células T), assim como versões modificadas, com adição, deleção ou substituição de aminoácidos, tendo o TCR e suas variações uma afinidade específica para uma

molécula de superfície expressa somente em células cancerosas. As células T são utilizadas na terapia de transferência adotiva de células¹¹. Como exemplo deste tipo de pedido pode ser citado: WO2013177247 (*Murine anti-ny-eso-1 t cell receptors*).

Já o INSERM apresentou diversos focos de proteção, e, apesar dos pedidos tratarem do câncer e proteínas terapêuticas, estes são dispersos em relação aos tipos, origem e modo de atuação das proteínas.

Como exemplo de pedidos do INSERM podem ser citados: WO2014013032 (*HIP/PAP protein and derivatives thereof for use in treating cancer*), que revela o uso de proteínas HIP/PAP¹² modificadas, com adição, deleção ou substituição de aminoácidos que atuam na diminuição das células malignas. Já o pedido WO2012172074 (*Polypeptides isolated from brevibacterium aurantiacum and their use for the treatment of cancer*) revela o uso de proteína, derivada de um microorganismo, que metaboliza a metionina¹³, o que induz a morte das células cancerosas. E o pedido WO2011120994 (*Pharmaceutical compositions comprising a polypeptide comprising at least one cxxc motif and heterologous antigens and uses thereof*) revela uma nova estrutura de proteína que pode ser administrada oralmente, já que esta tem afinidade pelas células epiteliais do intestino além de ser resistente à degradação enzimática e química.

¹¹ Terapia de transferência adotiva de células consiste na remoção de parte das células imunes do paciente para serem ativadas e expandidas, in vitro, sendo, em seguida, reintroduzidas no paciente.

¹² Hepatocarcinoma-intestino e pâncreas / proteína associada a pancreatite (HIP / PAP) é tipo de proteína que é expressa nas células epiteliais do trato digestivo e do pâncreas (HERVIEU, 2006).

¹³ É um aminoácido essencial, necessário em maior quantidade para o desenvolvimento das células cancerosas. A depleção da metionina induz a apoptose nestas células.

4.3. TERAPIA GÊNICA

Conforme visto no gráfico 7, a terapia gênica aparece na terceira posição de número de pedidos de patentes para tratamento do câncer. A terapia gênica é o tratamento de doenças baseado na transferência de material genético. Há mais de 40 anos há uma expectativa de se usar este tipo de terapia para tratar doenças causadas por genes defeituosos, principalmente o câncer (FISCHER, 2014).

A terapia gênica é usada para alterar genes defeituosos através de sua substituição ou deleção ou da adição de genes funcionais nas células usando um vetor para transportar as cópias do DNA para células cancerosas (FISCHER, 2014).

Como exemplo da aplicação da terapia gênica, pode-se citar o gene *p53*, um gene ativado em resposta a sinais de dano, que controla a divisão celular. Mutações neste gene favorecem o desenvolvimento de câncer, assim se for possível substituir o gene defeituoso pode-se evitar a multiplicação celular descontrolada (MEYN, 1999).

O vetor mais usado para transportar o material genético para dentro da célula é o vírus, sem o seu material genético que causa doença e com os genes funcionais para alterar o DNA das células-alvo do paciente. Contudo o uso de vírus como vetores pode gerar certos riscos, como reações imunológicas indesejáveis, ligação nas células erradas, infecções causadas pelos vírus, visto que podem recuperar suas habilidades de causar doenças, e, ainda, há a possibilidade destes vetores causarem outros tumores, já que é possível que os novos genes sejam inseridos em um fragmento errado do DNA da célula, ocasionando assim possíveis mutações (VILE, 2000).

Outros exemplos de vetores usados na terapia gênica podem ser as células tronco e lipossomos, já que estas partículas lipídicas tem a habilidade de carrear e transferir o material genético para as células (VILE, 2000).

Um outro tratamento que tem sido desenvolvido, e também é portador de grandes expectativas para o futuro, é o chamado RNA de interferência¹⁴ (RNAi), capaz de silenciar os genes envolvidos na proliferação da célula cancerosa e nos processos de metástase, angiogênese e quimioresistência (WANG, 2011). Contudo, ainda existem certas barreiras técnicas que devem ser superadas como, por exemplo: o método de transferência do RNA para dentro da célula alvo, reações imunológicas indesejáveis, capacidade de provocar citotoxicidade e ainda a possibilidade de silenciar genes errados (WANG, 2011).

A distribuição dos pedidos de patentes dos dez maiores depositantes de produtos biotecnológicos para tratamento de câncer relacionados à terapia gênica, pode ser vista no gráfico 12. Os dez maiores depositantes apresentam aproximadamente 18% do total de pedidos para esta área do conhecimento.

¹⁴ O RNAi é uma pequena sequência de nucleotídeos, em geral 5 a 50 unidades, complementar à sequência do RNAm que se deseja silenciar.

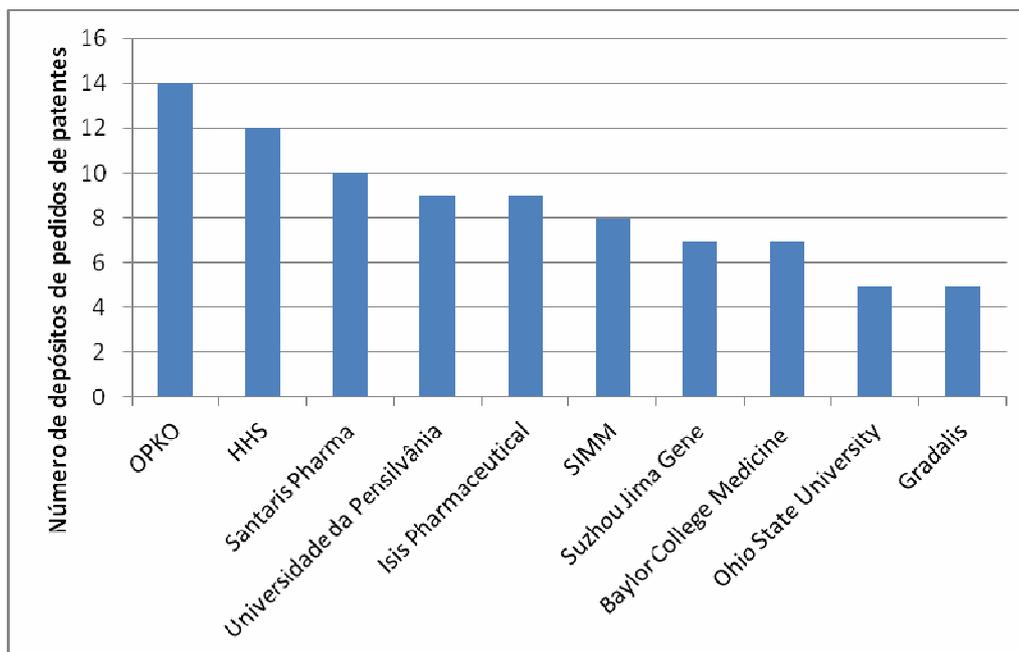


Gráfico 12. Distribuição dos pedidos de patentes entre os dez maiores depositantes de matérias relacionadas à terapia gênica para tratamento de câncer, entre o período de 01/01/2010 a 01/01/2015. Foram considerados os depositantes com mais de 5 pedidos. Fonte: Elaboração própria a partir de dados do Thomson Reuters Integrity.

Com o intuito de identificar os focos de proteção nesta área do conhecimento, foi analisado o conteúdo dos documentos das três maiores depositantes: OPKO, HHS e Santaris Pharma.

A OPKO é uma empresa farmacêutica multinacional com sede nos Estados Unidos e apresenta como foco principal de proteção pequenas sequências de nucleotídeos complementares às sequências alvos de RNAm que se deseja silenciar, ou seja, RNAi. Como exemplo destes pedidos podem ser citados: WO2011090741 (*Treatment of tumor protein 63 (p63) related diseases by inhibition of natural antisense transcript to p63*), WO2011069155 (*Compositions and methods for inhibition of VEGF*),

WO2011127337 (*treatment of fibroblast growth factor 21 (fgf21) related diseases by inhibition of natural antisense transcript to FGF21*) e WO2012071238 (*Treatment of nanog related diseases by inhibition of natural antisense transcript to nanog*).

A HHS apresenta como foco principal de proteção células T geneticamente modificadas, purificadas ou isoladas, com novas estruturas de TCR com afinidade para os antígenos apresentados nas células cancerosas, sendo estas células T utilizadas na terapia de transferência adotiva de células. Em geral estes tipos de invenção contemplam sequências de nucleotídeos, vetores para expressão das sequências de nucleotídeos e métodos de cultura das células T. Com exemplo, podem ser citados os pedidos: WO2014066137 (*Compositions and methods for enhancing cancer immunotherapy*), WO2014065961 (*M971 chimeric antigen receptors*) e US2014030806 (*Adoptive cell therapy with young T cells*).

Podem ser citadas também como tecnologias de interesse para proteção da HHS sequências de nucleotídeos que codificam um RNAi que inibe a expressão de proteínas específicas para o câncer: WO2012078586 (*Pharmaceutical composition comprising Nanog shrna, and method of usng Nanog shrna to treat cancer*).

Já a Santaris Pharma, que foi comprada pela Roche em agosto de 2014, o que combinou a expertise da Santaris em LNA¹⁵ com a experiência da Roche em química, biologia, segurança, formulação e desenvolvimento de medicamentos (ROCHE, 2014),

¹⁵ LNA (Locked Nucleic Acid): é uma fita sintética, análoga ao RNA, na qual o anel de ribose é "travado" por uma ponte de metileno, o que torna o LNA capaz de se parear com uma outra fita de nucleotídeo de forma mais rápida e estável. Esta habilidade faz o LNA ter diversas aplicações, como por exemplo RNAi (Exiqon, 2009). A Santaris Pharma é a detentora dos direitos da patente do LNA concedida em 1997 (WO 99/14226).

apresenta como foco de proteção sequências de nucleotídeos de LNA, em geral com ligações de fosforotioato¹⁶, de até 50 unidades, sendo esta sequência complementar à sequência alvo do RNAm que se deseja silenciar. Como exemplo destes pedidos podem ser citados: WO2012066093 (*Compounds for the modulation of PDZ-binding kinase (PBK) expression*), WO2012034942 (*Compounds for the modulation of aurora kinase B expression*) e WO2009071082 (*RNA antagonist compounds for the modulation of PIK3CA expression*).

Apesar da grande expectativa que a terapia gênica oferece, ainda existem muitas barreiras técnicas a serem superadas, incluindo a redução dos efeitos adversos, engenharia genética, desenvolvimento de vetores eficientes e direcionamento preciso dos vetores para as células alvo (WEBER, 2013). No entanto, o mais relevante fator limitante para a terapia genica é a etapa da transferência do material genético para as células (VERMA, 2013).

Os procedimentos envolvendo a terapia gênica vem amadurecendo em certos aspectos. O *National Institute of Health* (NIH), que é uma agência nacional Estadunidense de pesquisa médica, não mais deverá submeter todos os testes clínicos de terapia gênica para apreciação pelo *Recombinant DNA Advisory Committee* (RAC), que tem por tradição rever estes testes desde 1980. Atualmente o RAC só analisará os projetos que estão fora do padrão, como o uso de um novo vetor (SCIENCE, 2014).

¹⁶ Ligações de fosforotioato são ligações sintéticas que substituem as ligações fosfodiéster nos nucleotídeos, visto que as ligações fosforotioato são mais resistentes à ação das nucleases, enzimas capazes de clivar as ligações fosfodiéster dos nucleotídeos.

4.4. VACINA

As vacinas aparecem como a quarta matéria mais depositada como tratamento para o câncer. O avanço no entendimento do sistema imune tem gerado grandes expectativas para o avanço desta tecnologia no tratamento do câncer.

A maior diferença entre as vacinas contra microorganismos patogênicos e vacinas contra tumores é que as células cancerosas são derivadas do próprio organismo, logo, a maioria das suas macromoléculas são reconhecidas como “naturais” pelo sistema imune. Assim, para o sistema imune ser útil no combate ao cancer é necessário identificar os antígenos específicos nas células cancerosas, o que limita o número de antígenos disponíveis. Além disto, muitos dos potenciais antígenos encontrados nas células malignas não são expressos na superfície, e logo não conseguem se ligar aos anticorpos, o que torna o desenvolvimento de vacinas para câncer um tema complexo (BERZOFSKY, 2004; LAM, 2015).

A distribuição dos pedidos de patentes dos dez maiores depositantes de produtos biotecnológicos relacionados a vacina para tratamento de câncer, pode ser vista no gráfico 13. Os dez maiores depositantes apresentam aproximadamente 18% do total de pedidos para esta área do conhecimento.

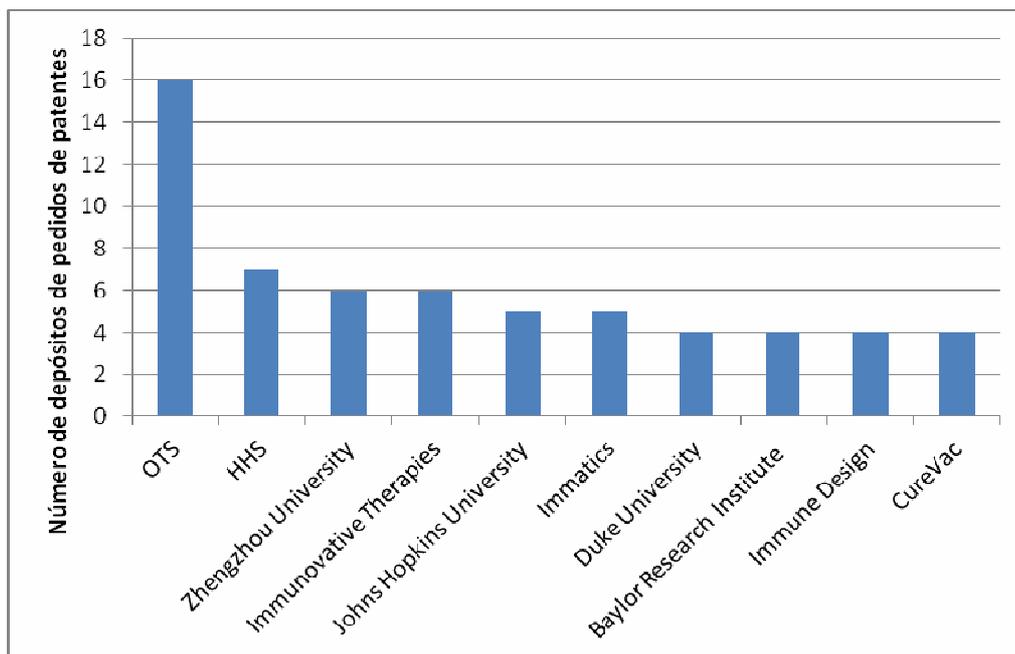


Gráfico 13. Distribuição dos pedidos de patentes entre os dez maiores depositantes de produtos biotecnológicos para tratamento de câncer relacionados a vacinas. Foram considerados os depositantes com mais de 4 pedidos. Fonte: Elaboração própria a partir de dados do Thomson Reuters Integrity.

Com a finalidade de identificar as tecnologias de interesse foi analisado o conteúdo dos pedidos dos quatro maiores depositantes, neste caso, já que os depositantes Zhengzhou University e Immunovative Therapies apresentam o mesmo número de depósitos.

É válido ressaltar que a terapia gênica apresenta entre os seus dez principais depositantes três universidades, indicando assim ser uma matéria incipiente, com pesquisa básica sobre o assunto ainda sendo explorada.

A OTS, a HHS e a Zhengzhou University apresentam como foco de proteção peptídeos com novas sequências de aminoácidos, assim como versões modificadas destes peptídeos, com adição, deleção e substituição de aminoácidos e suas

respectivas sequências de nucleotídeos, e em geral estes peptídeos são superexpressos nas células cancerosas e capazes de ativar as células T citotóxicas. Apesar das tecnologias depositadas pelas três instituições apresentarem o mesmo foco, estas tecnologias variam conforme a origem e método de obtenção dos peptídeos.

A OncoTherapy (OTS) apresenta como foco de proteção peptídeos derivados de proteínas envolvidas na divisão celular, como a cinetocoro, por exemplo: WO2014141683 (*KNTC2 peptides and vaccines containing the same*) e WO2013024582 (*MPHOSPH1 peptides and vaccines including the same*) .

A HHS tem como foco de proteção fungos capazes de produzir proteínas através da recombinação gênica, por exemplo: WO2013025972 (*YEAST-MUC1 immunotherapeutic compositions and uses thereof*) e WO2012125998 (*YEAST-brachyury immunotherapeutic compositions*).

A Zhengzhou University apresentou como preferência de depósitos de patentes os peptídeos derivados de proteínas associadas ao processo de metástase: CN103214556 (*Anti-tumor CTL - Cytotoxic T Lymphocyte - epitope peptide from MAT1-Metastasis Associated Gene1 and application thereof*) e CN102212112 (*MTA1-metastasis-associated gene derived anti-tumor CTL -cytotoxic T lymphocyte - epitope peptide and application thereof*).

Já a Immunovative Therapies apresentou uma estratégia diferente de vacina para tratar o câncer, o foco de proteção sendo o uso de células alogênicas¹⁷ capazes

¹⁷ Células alogênicas são células oriundas da mesma espécie, contudo distintas geneticamente.

de ativar o sistema imune para um alvo específico, no caso, as células cancerosas. Como exemplo destes pedidos podem ser citados: WO2011130249 (*Methods and compositions for inhibition of treg cells*) e WO2011084451 (*Methods and compositions for liquidation of tumors*).

Os maiores desafios no desenvolvimento de vacinas contra o câncer e que devem ser mais explorados são: a identificação de novos antígenos específicos das células cancerosas que serão reconhecidos pelo sistema imune, o desenvolvimento de novos métodos que induzam uma resposta imune suficiente para eliminar o câncer e a superação dos mecanismos através dos quais as células cancerosas escapam do sistema imune (BERZOFSKY, 2004; NALWA, 2014; LAM, 2015).

4.5. PROTEÍNAS DE FUSÃO

As proteínas de fusão aparecem como a quinta matéria mais citada nos pedidos de patentes referentes ao cancer. Estas proteínas são caracterizadas por serem derivadas de mais de uma fonte genética, assim cada gene transcreve um fragmento diferente da proteína, de forma que a proteína apresenta partes funcionais de cada gene que a originou.

Estas proteínas podem ser obtidas artificialmente através da recombinação gênica ou de forma natural no organismo, como no caso do câncer, quando ocorre a translocação cromossômica, com rearranjo de partes entre cromossomos não-homólogos, e assim um gene de fusão é criado resultando em uma proteína de fusão. As proteínas de fusão que ocorrem no caso do câncer podem ser úteis como

biomarcadores, para identificação e diagnóstico de um determinado tipo de câncer, sendo, então a sua exploração de grande utilidade terapêutica (COLON, 2013).

Já as proteínas de fusão obtidas artificialmente através da engenharia genética podem ter diversas utilizações para o tratamento do câncer, como receptores para se ligarem em outros fármacos ou para ativar o sistema imune (WEIDLE, 2012).

A distribuição dos pedidos de patentes entre os dez maiores depositantes de proteínas de fusão para tratamento de câncer estão apresentados no gráfico 14. Os dez maiores depositantes apresentam aproximadamente 22% do total de pedidos para esta área do conhecimento.

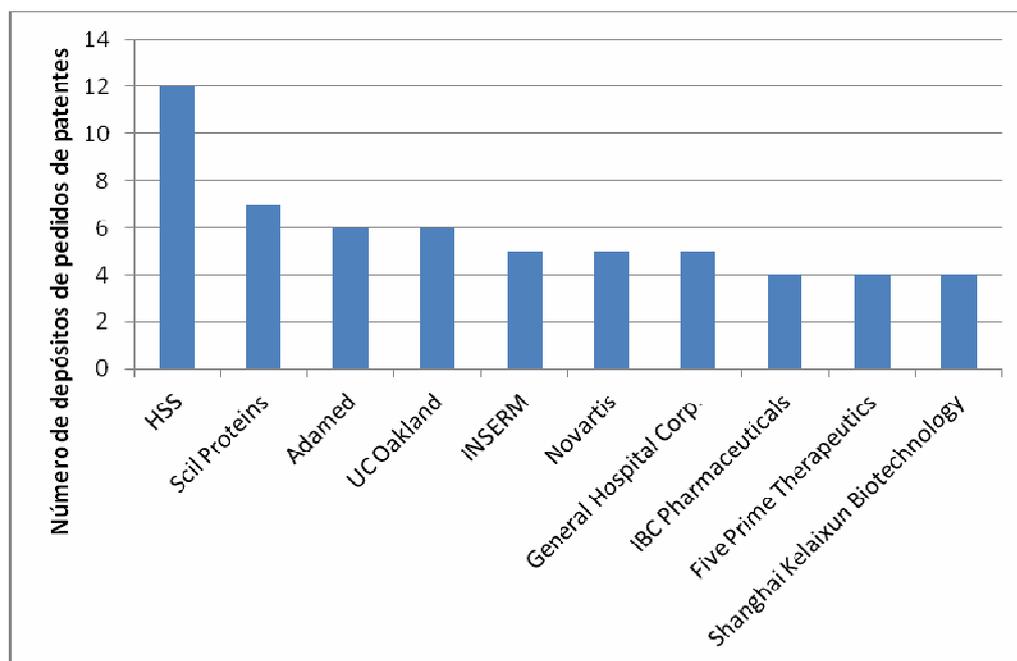


Gráfico 14. Distribuição dos pedidos de patentes entre os dez maiores depositantes de proteínas de fusão para tratamento de câncer, entre o período de 01/01/2010 a 01/01/2015. Foram considerados os depositantes com mais de quatro pedidos. Fonte: Elaboração própria a partir de dados do Thomson Reuters Integrity.

A partir do gráfico 14 foi analisado o conteúdo dos pedidos das quatro maiores depositantes, uma vez que a Adamed e a Universidade da Califórnia em Oakland apresentam o mesmo número de depósitos.

A HHS solicitou a proteção de diversos tipos de tecnologias, como: imunotoxinas biespecíficas, como exemplo deste tipo de patente pode ser citado US2013022598 (*Dual specific immunotoxin for brain tumor therapy*); proteínas híbridas que se ligam nas células cancerosas, como exemplo de patente pode ser citado WO2014052064 (*Mesothelin antibodies and methods for eliciting potent antitumor activity*), e receptores de células T, assim como suas variações, no qual pode ser citado a patente WO2013142034 (*Anti-mesothelin chimeric antigen receptors*). Contudo, a HHS apresenta como foco principal de proteção sequência de aminoácidos, assim como suas variações, de proteínas oriundas da exotoxina *Pseudomonas*, protegendo também imunocombinados envolvendo estas proteínas. Como exemplo destes tipos de pedidos de patentes podem ser citados: WO2013040141 (*Pseudomonas exotoxin a with less immunogenic B cell epitopes*), WO2012170617 (*Pseudomonas exotoxin a with less immunogenic T cell and/or b cell epitopes*), WO2012154530 (*Recombinant immunotoxin targeting mesothelin*).

Já a Scil Proteins, empresa de biotecnologia alemã, apresenta como foco de proteção proteínas recombinantes derivadas da ubiquitina¹⁸, estas proteínas têm a capacidade de se ligarem a alvos moleculares específicos, assim como os anticorpos,

¹⁸ Ubiquitina é uma proteína reguladora encontrada na maioria das células eucariontes, que liga-se a proteínas a serem degradadas.

contudo, os derivados da ubiquitina são estruturalmente diferente dos anticorpos, além de serem bem menores em relação ao tamanho. Os pedidos descrevem proteínas que, em geral, apresentam maior afinidade por um alvo específico, como exemplo podem ser citados: WO2013186329 (*Human fusion proteins comprising single chain tnfalpa and targeting domains*) e WO2012172055 (*Dimeric binding proteins based on modified ubiquitins*). Outras apresentam uma maior estabilidade na corrente sanguínea, como exemplo deste tipo de pedido pode ser citado o WO2014094799 (*Ubiquitin moieties as a means for prolonging serum half-life*).

A Adamed, empresa farmacêutica polonesa, apresenta como foco de proteção conjugados de proteínas recombinantes, derivadas do TRAIL¹⁹ e cadeias curtas de peptídeos que atuam em sinergia com o TRAIL. Como exemplo destes tipos de pedidos podem ser citados: WO2014141094 (*Anticancer conjugate*) e WO2013098755 (*Anticancer fusion protein*).

Os pedidos de patentes depositados pela Universidade da Califórnia em Oakland apresentaram diversos focos de proteção, incluindo polipeptídeos de anticorpos ou fragmentos destes fundidos com citocinas, alguns exemplos destes pedidos são: WO2011112935 (*Antibody fusion proteins with disrupted heparin-binding activity*), WO2009039409 (*Targeted interferon demonstrates potent apoptotic and anti-tumor activities*) e WO2014089354 (*CD138-targeted interferon demonstrates potent apoptotic and anti-tumor activities*). E ainda proteínas de fusão que atuam estimulando o sistema

¹⁹ TRAIL (Ligante indutor de apoptose relacionado ao TNF) é uma proteína que atua como ligante e induz a apoptose celular.

imune, como exemplo deste tipo de pedido pode ser citado: WO2011119628 (*Compositions and methods for self-adjuvanting vaccines against microbes and tumors*).

Assim, pode se afirmar que os pedidos de patentes de proteínas de fusão das quatro instituições analisadas nesta dissertação são fragmentos de proteínas com alta capacidade de se ligarem a células cancerosas fundidas com fragmentos de toxinas, deste modo nota-se que as proteínas de fusão contribuem para o desenvolvimento de "medicamentos inteligentes" que agem especificamente no câncer, diminuindo assim os efeitos adversos.

5. CONCLUSÕES

Tendo em vista o alto impacto da biotecnologia no setor farmacêutico, este trabalho contribui para a investigação das novas possibilidades do uso da biotecnologia na saúde realizando uma prospecção tecnológica utilizando documentos de patentes. O foco da busca foi produtos biotecnológicos para tratamento do câncer, dado que 30% das patentes relacionadas a produtos biotecnológicos para a saúde foram referentes ao câncer. A base de dados escolhida foi a Thomson Reuters Integrity, de renome internacional, disponível no Portal Capes (capes.gov.br).

O escopo definido excluiu da análise os produtos biotecnológicos com fins de diagnóstico e focou nos produtos para tratamento, devido ao entendimento de que novos medicamentos para tratamento de doenças, especialmente o câncer, podem resultar em grandes rupturas tecnológicas além de cura para a doença, já que, até o momento, não foi encontrada uma maneira eficaz de se erradicar o câncer.

Num horizonte temporal de 1 de janeiro de 2010 a 1 de janeiro de 2015 foram recuperadas 10.706 pedidos de patentes de produtos farmacêuticos biotecnológicos, o que mostra grande dinâmica tecnológica para esta área do conhecimento. Com base na distribuição destas patentes pode-se afirmar que:

- Os EUA se destacaram como país dos depositantes.
- Não houve concentração de pedidos de patentes entre as instituições depositantes.

A partir da recuperação dos pedidos de patentes de produtos biotecnológicos relacionados ao câncer pode-se afirmar que:

- O tipo de câncer mais citado nas reivindicações dos pedidos de patentes foi o câncer de mama, indicando ser este o principal foco de pesquisas para os depositantes.
- As matérias mais citadas nos pedidos de patentes foram: anticorpos, proteínas terapêuticas, terapia gênica, vacina e proteínas de fusão.

Deste modo, pode-se concluir que os anticorpos monoclonais, proteínas terapêuticas, terapia gênica, vacinas e proteínas de fusão, têm proporcionado aos pacientes opções de tratamento com alto grau de seletividade e efetividade, o que não seria possível se fossem utilizados somente os medicamentos de origem sintética. Com base na análise dos conteúdos dos documentos de patentes pode-se afirmar que há perspectiva de disponibilidade, em futuro próximo, de:

- Anticorpos monoclonais que apresentem uma maior afinidade pelas células cancerosas, minimizando assim efeitos adversos dos tratamentos de câncer.
- Terapia celular adotiva, que é uma nova alternativa de tratamento do câncer com base na modificações genética das células T dos próprios pacientes, com o intuito de gerar novas estruturas de TCR (Receptor de células T), que apresentam maior afinidade pelas células cancerosas.
- RNAi (RNA de interferência), que oferece um potente e específico mecanismo para silenciar genes e regular a expressão de proteínas. Enquanto a maioria dos

medicamentos tem como alvo proteínas, esta tecnologia aponta o RNA como alvo terapêutico.

- Novos peptídeos e proteínas recombinantes com capacidade de ativar o sistema imune contra as células cancerosas.

Assim, constata-se o futuro promissor da biotecnologia na contribuição de novas alternativas para o tratamento do câncer, dado que tecnologias como RNAi e terapia gênica ainda estão em fase de testes clínicos, mas devido ao grande número de pedidos de patentes depositados recentemente, pode-se concluir que há um interesse de investimento no desenvolvimento e melhoramento das referidas tecnologias, que resultará em melhorias na qualidade de vida de pacientes com câncer ou até mesmo na cura da doença com retorno para os investidores.

Nota-se também que as tecnologias em evidência como perspectivas futuras para o tratamento de câncer compõem terapias direcionadas para os alvos específicos, no caso células cancerosas, reduzindo assim a possibilidade de desenvolverem efeitos adversos e solidificando estas tecnologias como promissoras.

Atualmente a estratégia para o tratamento de câncer envolve a combinação de diversos métodos como cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Contudo, poucos pedidos de patentes foram encontrados protegendo combinações de métodos de tratamento, no entanto combinações de produtos, como por exemplo, anticorpos foram encontrados com frequência, com destaque para a Genentech como depositante. Em geral estes tipos de patentes se referem a métodos de tratamento.

Além das constatações importantes sobre o impacto da biotecnologia na saúde, mais especificamente no tratamento de câncer, o trabalho realizado teve também como objetivo demonstrar o grande potencial de uso do sistema de patentes como ferramenta de prospecção tecnológica. Ficou, portanto, para futuros trabalhos, estudos do impacto da biotecnologia no diagnóstico de câncer e em outros focos terapêuticos como o Alzheimer.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANTUNES A. M. S.; MAGAHLÃES J. L. **Patenteamento e prospecção tecnológica no setor farmacêutico**. 1ª ed. Rio de Janeiro, Interciência, 2008. 131 p.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Registro de Produtos Biológicos. A Regulação de Medicamentos no Brasil. 1ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2013. p. 71-72. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Produtos+Biologicos>. Acessado em: 07 de mai. 2015.

ARUNDEL, A.; BEUZEKOM, V. B.; OECD Biotechnology Statistics 2009. **OCDE**, Paris, 2009. Disponível em: <http://www.oecd.org/sti/42833898.pdf>. Acessado em: 18 de mar. 2015.

BARBOSA, D. Do sigilo dos testes para registro sanitário. 2009. Disponível em: <http://denisbarbosa.addr.com/93.doc>. Acessado em: 07 de abr. 2015.

BERZOFKY, A. J. *et al.* Progress on new vaccine strategies for the immunotherapy and prevention of cancer. **J. Clin. Invest**, v. 113, no. 11, Jun. 2004. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15173875>. Acessado em: 01 de mar. 2015.

BRANDUARDI, P; PORRO, D. Yeasts in Biotechnology. In *Yeast: Molecular and Cell Biology*. 2. ed. Weinheim, Germany: H. Feldmann, 2012.

BUCHHOLZ, K; COLLINS, J. The roots—a short history of industrial microbiology and biotechnology. **Appl Microbiol Biotechnol**, v. 97, no. 9, Mai. 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=The+roots%E2%80%94a+short+history+of+industrial+microbiology+and+biotechnology>. Acessado em: 10 de abr. 2015.

BURRONE, E. Patents at the Core: the Biotech Business. **WIPO**. 2006. Disponível em: http://www.wipo.int/sme/en/documents/patents_biotech_fulltext.html. Acesso em: 01 Jan. 2014.

CANONGIA, C. Synergy between Competitive Intelligence (CI), Knowledge Management (KM) and Technological Foresight (TF) as a strategic model of

prospecting: The use of biotechnology in the development of drugs against breast cancer. **Biotechnology Advances**, v. 25, no.1, p.57-74, 2007. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17156964>. Acesso em: 01 Jan. 2015.

CARREIRA, A. C.; LEVIN, G.; COELHO, T; BELCHIOR, G; SOGAYAR, M. Biofármacos: sua importância e as técnicas utilizadas em sua produção. **Sociedade Brasileira de Genética**, São Paulo, v. 8, no. 2, p. 169-177, 2013. Disponível em: http://media.wix.com/uqd/b703be_f9c3404a201f46d7afe84aa07ad3bd65.pdf. Acesso em: 21 jan. 2015.

COPLEY, C. Analysis: After Roche merger, biotech tail wags big pharma dog. **Reuters**, Zurich, Jul, 2012. Disponível em: <http://www.reuters.com/article/2012/07/03/us-roche-genentech-idUSBRE8620FY20120703>. Acesso em: 01 oct. 2014.

CONLON, K. P. *et al.* Fusion peptides from oncogenic chimeric proteins as putative specific biomarkers of cancer. **Molecular & Cellular Proteomics**, v.12, no. 10, p.2714-2723, Jul. 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23836920>. Acesso em: 25 mai. 2015.

DIMITROV, D. S. Therapeutic proteins. **Methods Molecular Biology**, v. 899, p. 1-26, 2012. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22735943>. Acesso em: 15 fev. 2015.

ESPIRITU, M. J. *et al.* A 21st-century approach to age-old problems: the ascension of biologics in clinical therapeutics. **Drug Discovery Today**, v. 19, no. 8, p.1109-1113, 2014. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24480607>. Acesso em: 20 mar. 2015.

EVENS, R.; KAITIN, K. The evolution of biotechnology and its impact on health care. **Health Affairs**, v. 34, n. 2, p. 201-219, 2015.

EVENS, R.; KAITIN, K. The biotechnology innovation machine: a source of intelligent biopharmaceuticals for the pharma industry--mapping biotechnology's success. **Clin Pharmacol Ther**, v. 95, no. 5, p. 528-532, 2014. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24480607>. Acesso em: 25 mar. 2015.

FÁRI, M. G; KRALOVÁNSZKY, U. P. The founding father of biotechnology: Károly (Karl) Ereky. **International Journal of Horticultural Science**. v.12, no.1, p. 9–12, 2006. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18403293>. Acesso em: 10 mar. 2015.

FISCHER, A. Gene Therapy: Repair and replace. **Nature**, v. 510, no. 7504. p. 226-227, Jun. 2014. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24870243>. Acesso em: 20 mar. 2015.

GRABOWSKI, H. Follow-on biologics: data exclusivity and the balance between innovation and competition. **Nature**, v. 10, no. 7 p. 479, 2008. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18469828>. Acesso em: 23 mar. 2015.

HAMANN H. A.; LEE J.; SCHILLER J. H. *et al.* Clinician Perceptions of Care Difficulty, Quality of Life, and Symptom Reports for Lung Cancer Patients: An Analysis from ECOG E2Z02 (Symptom Outcomes and Practice Patterns; SOAPP). **J Thorac Oncol** v.8, no.12, p. 1474–1483, 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24189514>. Acesso em: 22 mar. 2015

HAEUSSLER, C; HARHOFF, D; MUELLER, E. How patenting informs vc investors – the case of biotechnology. **Research Policy**, v. 43, p.1286–1298, 2014. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048733314000511>. Acesso em: 19 abr. 2015

HERVIEU, V.; *et al.* HIP/PAP, a member of the reg family, is expressed in glucagon-producing enteropancreatic endocrine cells and tumors. **Human Pathology**, v. 37, no. 8, p. 1066–1075, 2006. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16867870> Acesso em: 03 abr. 2015

HSIEH, T; CHOW, S; Yangb, L; CHIC, E. The evaluation of biosimilarity index based on reproducibility probability for assessing follow-on biologics. **Statistics in medicine**, v. 32, p. 406-414, 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22899403>. Acesso em: 03 mar. 2015

HUANG, C. HUANG, K. Evaluating the performance of biotechnology companies by causal recipes. **Journal of Business Research**, v. 68, no.4, p. 851–856, 2015.

Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0148296314003944>. Acesso em: 11 mar. 2015

INTERFARMA – Associação da indústria farmacêutica de pesquisa. **Medicamentos biológicos na prática médica**. Jun. 2013. Disponível em: <http://www.interfarma.org.br/uploads/biblioteca/35-livro-amb-site.pdf>. Acesso em: 01 abr. 2015

IPEA – Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. Propriedade Intelectual e aspectos regulatórios em biotecnologia. Rio de Janeiro. 2013. Disponível em: http://www.ipea.gov.br/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=20261. Acesso em: 06 mar. 2015.

JANEWAY, C. A.; *et al.* **Imunobiologia**: O sistema imune na saúde e na doença. 6ª Edição. Porto Alegre. Editora: Artmed. 2008. 823p.

LAM, S. S; ZHOU, F; HODE, T; NORDQUIST R. E; ALLERUZZO, L; RAKER. J; CHEN, W. R. Advances in strategies and methodologies in cancer immunotherapy. **Discov Med**. V. 19, n. 105, p. 293-301, 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25977192>. Acesso em: 17 mar. 2015.

LOBBEZOO M. W. *et al.* Signal Transduction Modulators for Cancer Therapy: From Promise to Practice. **The Oncologist**. v. 8, no.2, p. 210-213. 2003. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12697945>. Acessado em 21 de jun. de 2015

Locked Nucleic Acid (LNA™). **Exiqon**, ago. De 2009. Disponível em: http://www.exiqon.com/ls/documents/scientific/lna_folder.pdf Acessado em 23 dez. 2014.

MARZO, I.; Naval, J. Antimitotic drugs in cancer chemotherapy: Promises and pitfalls. **Biochemical Pharmacology**, v. 86, no.6, p. 703-710, 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23886991>. Acessado em 23 fev. 2015.

NALWA, H. S. A special issue on reviews in nanomedicine, drug delivery and vaccine development. **J Biomed Nanotechnol**, v. 10, no. 9, 2014. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25992435>. Acessado em 13 abr. 2015.

NATURE. Nature Publishing Group. A division of Macmillan Publishers Limited. Subject Areas. Biotechnological Sciences. Biotechnology. 2015. Disponível em: <http://www.nature.com/subjects/biotechnology>. Acessado 02 abr. 2015.

NEUMANN, H; NEUMANN-STAUBITZ, P. Synthetic biology approaches in drug discovery and pharmaceutical biotechnology. **Appl Microbiol Biotechnol**, v. 87, no.1, p. 75–86. 2010. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20396881>. Acessado 28 abr. 2015.

NICOLAOU, K. C. Organic synthesis: the art and science of replicating the molecules of living nature and creating others like them in the laboratory. **Proc Math Phys Eng Sci**. v. 470, no. 2163. 2014. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24611027>. Acessado 28 fev. 2015.

OECD. “Biotechnology”, in OECD Factbook 2013: Economic, Environmental and Social Statistics, OECD Publishing. 2013. Disponível em: http://www.oecd-ilibrary.org/economics/oecd-factbook_18147364. Acessado 12 jun. 2015.

OZEN, M.; DINLEYICI, E. C. The history of probiotics: the untold story. **Beneficial Microbes**. v.6, no.2, p. 1-7, 2014. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=The+history+of+probiotics%3A+the+untold>. Acessado 10 jun. 2015.

POLLACK, A. Roche Agrees to Buy Genentech for \$46.8 Billion. **The New York Times**. Mar. 2009. Disponível em: <http://www.nytimes.com/2009/03/13/business/worldbusiness/13drugs.html?module=Search&mabReward=relbias%3Ar%2C%7B%22%22%3A%22RI%3A14%22%7D>. Acessado em: 01 oct. 2014.

PhRMA. Washington, DC. The biopharmaceutical Pipeline: Evolving Science, Hope for Patients, p. 7, 2013. Disponível em: <http://www.phrma.org/sites/default/files/pdf/phrmapipelinereportfinal11713.pdf>. Acessado em 01 mar. 2015.

REICHERT, M. J; VALGE-ARCHER V. E.; Development trends for monoclonal antibody cancer therapeutics. **Nature Publishing Group**. v. 6, no. 5, p. 349. May. 2007. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17431406>. Acessado em 11 mar. 2015.

ROTH, J A.; MEYN, R. SWISHER, S. G. p53 tumor suppressor gene therapy for cancer. **Oncology**, New York, v. 10, no. 5, p. 148-154, 1999. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10550840>. Acessado em 26 mar. 2015.

Roche to acquire Santaris Pharma to expand discovery and development of RNA-targeting medicines. **Roche Midia Release**, Basel, 4 de ago. 2014. Disponível em: http://www.roche.com/media/media_releases/med-cor-2014-08-04.htm. Acessado em 23 dez. 2014

RITCHIE, J. W. A; WILLIAMS, R. J. Cancer Research UK Centre for Drug Development: translating 21st-century science into the cancer medicines of tomorrow. **Drug Discovery Today**, v. 00, no. 00, 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25794601>. Acessado em 23 mar. 2015.

SANTOS, R. V.; *et al.* Aplicações terapêuticas dos anticorpos monoclonais. **Rev. Brasileira de Imuno Patologia**, v. 29, no. 2. 2006. Disponível em <http://www.sbai.org.br/revistas/Vol292/aplicacoes.pdf>. Acessado em 13 fev. 2015.

SOCINSKIA, M. A; CURIGLIANO, G; JACOBSON, A; GUMBINGER, B; MACDONALDE, J; THOMAS, D. Clinical considerations for the development of biosimilars in oncology. **mAbs**, v. 7, no. 2, p. 286-293, 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25621390>. Acessado em 22 fev. 2015.

SPIRO, S. G; SILVESTRI, G. A; One Hundred Years of Lung Cancer. **Am J Respir Crit Care**; v.172, p.523–529, 2005. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15961694>. Acessado em 09 abr. 2015.

TANG, C; SETHI, G; KUO, P. Novel Medicines and Strategies in Cancer Treatment and Prevention, **BioMed Research International**, v. 214, no. 474078, 2014. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24971330>. Acessado em 19 abr. 2015.

TARAPHDAR, A. K. *et al.* Natural products as inducers of apoptosis: Implication for cancer therapy and prevention. **Current Science**, v. 80, no. 11, p.1387-1396, Jun. 2001. Disponível em: <http://www.iisc.ernet.in/currsci/jun102001/1387.pdf>. Acessado em 06 abr. 2015.

TSIFTSOGLU, A. S; RUIZ, S; SCHNEIDER, C. K. Development and Regulation of Biosimilars: Current Status and Future Challenges. **BioDrugs**, v. 27, no. 3, p. 203-211, 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23553340>. Acessado em 08 jun. 2015.

TSURUTA, L. R; SANTOS, M. L. Biosimilars Advancements: Moving on to the Future. **Biotechnol. Prog**, v.31, n. 05, 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25708573>. Acessado em 09 mar. 2015.

VERMA, M. I. Gene Therapy That Works. **Science**, Washington, v. 341, no. 6148, p. 853-855, Agu. 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23970689>. Acessado em 15 mar. 2015.

VERMA, S. A; AGRAHARI, S; RASTOGI, S; SINGH A. Biotechnology in the Realm of History. **J Pharm Bioallied Sci**. Jul-Set; v. 3, no. 3, p. 321–323, 2011. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21966150>. Acessado em 21 abr. 2015.

VILE, R. G. *et al.* Cancer gene therapy: hard lessons and new courses. **Gene therapy**, v. 7, no.1, p. 2-8, 2000. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10680008>. Acessado em 11 abr. 2015.

WEBER, G. F. Gene therapy – Why can it fail? **Medical Hypotheses**, Ohio, v. 80, no.5, p. 613-616, 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23484673>. Acessado em 21 mar. 2015.

WANG, Z; RAO, D. D; SENZER, N. *et al.* RNA Interference and Cancer Therapy. **Pharm Res**, v. 28, no.12, p. 2983–2995, 2011. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22009588>. Acessado em 13 mar. 2015.

WEIDLE, U. H; SCHNEIDER, B; GEORGES, G; BRINKMANN, U. *et al.* Genetically engineered fusion proteins for treatment of cancer. **Cancer genomics & proteomics**, v. 9, no. 6, p. 357-372, 2012. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23162075>. Acessado em 27 mai. 2015.

APÊNDICE

Título	Depositante	Número	Foco terapêutico
Composto ligante de HSP70, composição farmacêutica anti-tumoral, seus processos de produção, método de tratamento e usos	Pontificia Universidade Catolica do Rio Grande do Sul (PUCRS)	WO2014100883 BR102012033804	Câncer
Proteína hsp 83-1 recombinante de leishmania e uso em vacina contra leishmanioses	Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)/ Universidade Federal de Uberlandia (UFU)	WO2014091463 BR102012032022	Leishmaniose
Cepa de mycobacterium recombinante, composição imunogênica e uso	Instituto Butantan	WO2013120159 BR102012003790	Tuberculose
Cepa recombinante de bactéria brucella spp e vacina viva contra brucelose	Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)	WO2013091040 PI1003054-9	Brucelose
Produção estável e em larga escala de FVIII humano em linhagem celular humana Sk-Hep-1	Universidade de Sao Paulo (USP) / Fundacao Hemocentro de Ribeirao Preto	WO2012100312 PI1105317-8	Hemofilia
Vacina recombinante para helmintos em <i>Picha pastoris</i> , e, processos de produção e purificação de proteína como vacina para helmintos	Fundacao Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)/ Alvos - Consultoria, Desenvolvimento e Comercializacao de Produtos Biotecnologicos S/A	WO2012034197 PI1005855-9	Infecção, helmínticos

Trypanosoma cruzi recombinante e uso	Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)/ Ludwig Institute for Cancer Research Ltd.	WO2012031076 BR102012 001876 4	Câncer
Cepa recombinante de bactéria <i>Brucella spp.</i> e vacina viva contra brucelose	Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)	WO2012016315 PI1003054-9	Brucelose
Vacina para lentivírus baseada em vírus recombinante vacinal da febre amarela	Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF)/ Fundacao Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)	WO2011075806 PI0914507-9	Infecção, HIV
Vacina de DNA contra o vírus da febre amarela	Fundacao Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)	WO2011050431 PI0905645-9	Febre amarela
Método, kit, plamídeo e composição para induzir resposta imune contra vírus da dengue baseado em vacinas de DNA e vírus quiméricos	Fundacao Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)	PI0904020-0	Infecção, dengue
Anticorpos monoclonais para a proteína pbp2-a e sequências homólogas para o tratamento de infecções e imunodiagnóstico em bactérias do filo firmicutes	Fundacao Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)	WO2011017791 BRPI0914508	Infecção, bacterial
Cepa BCG pasteur auxotrófico recombinante e seu uso no controle de infecções humanas causadas por parasitas	Fundacao Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)	WO2010102363 PI0900896-9	Infecção, parasita
Proteína recombinante do fator VIII de coagulação sanguínea humana, composição, uso de uma proteína recombinante do fator VIII, uso de uma composição, método de obtenção de	Universidade de Sao Paulo (USP)/ Fundacao Hemocentro de Ribeirao Preto	PI0805767-2	Hemofilia

uma proteína recombinante do fator VIII de uma coagulação sanguínea humana e uso da mesma			
Terapia celular de tecido isquêmico	Cryopraxis Criobiologia Ltda./ University of South Florida (USF)/ Universidade Federal de Sao Paulo (UNIFESP)	WO2010031006 PI0919020-1	Câncer, cardiovascular e neurológico
Preparado proteico, composição, uso de um preparado proteico e uso de uma composição	Pele Nova Biotecnologia SA	WO2009155678 PI0804885-1	Inflamação
Vetores virais recombinantes composição vacinal para Leishmaniose e método profilático/ terapêutico de vacinação para Leishmaniose	Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)	WO2009089605 PI0800485-4	Leishmaniose
Utilização de vírus influenza recombinantes e vírus vaccinia ankara modificado (MVA) com genes que codificam para as proteínas de superfície SAG1 e SAG2 do toxoplasma gondii como vacinas contra toxoplasmose	Fundacao Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)	WO2009079731 BRPI0704860	Infecção, toxoplasmose
Processo de obtenção de um inibidor de proteases do tipo Kunitz a partir de uma biblioteca de cDNA de glândulas salivares do carrapato amblyomma cajannense: sequencia de oligonucleotídeos do clone, e sequencia de aminoácidos da proteína recombinante, proteína recombinante; processo para determinação da atividade inibitória sobre o fator X ativado, processo para determinação	Uniao Quimica Farmaceutica Nacional SA/ Fundacao de Amparo a Pesquisa do Estado de Sao Paulo (FAPESP)	WO2008109976 BRPI0406057	Câncer e tromboembolismo

da atividade anticoagulante em plasma, processo para determinação da atividade apoptótica em linhagens de células tumorais humanas e murinas, processo de determinação de atividade anti-metástica em tumor de melanoma, processo de determinação de atividade anti-câncer, <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> , uso deo recombinante em diferentes mecanismos homeostáticos (coagulação e resposta imunológica), anti-proliferativos, anti-apoptóticos e anti-angiogênicos			
Proteína de membrana Sm29 do <i>schistosoma mansoni</i> , kit para teste imunoenzimático utilizado a proteína Sm29 do diagnóstico da esquistossomose, vacina contendo a proteína Sm29 e processo de obtenção da vacina e usos	Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)	WO2007118292 / BRPI0604176	Esquistossomose
Peptídeos de <i>Lutzomyia longipalapis</i> e processos de utilização e métodos de uso	Fundacao Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)/ US Department of Health & Human Services (HHS)	WO2004039958 / PI0315872-1	Leishmaniose
Proteínas com domínios bacterianos repetitivos semelhantes a IG (BIG) presentes em espécies de leptospira	Fundacao Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)	WO03098214 / BR0215719	Infecção, leptospirose

