



MINISTÉRIO DA ECONOMIA
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

OBSERVATÓRIO DE TECNOLOGIAS ASSOCIADAS À COVID-19

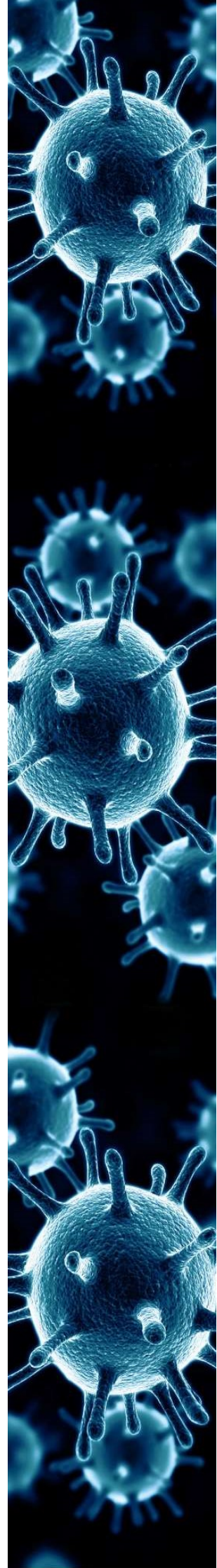
RITONAVIR/LOPINAVIR/INTERFERON: Mecanismo de ação, ensaios clínicos e pedidos de patentes e patentes concedidas no Brasil

**Autores: Cristina d'Urso de Souza Mendes
Leticia Galeazzi Ferraz
Núbia Gabriela Benício Chedid**

Nota de Copyright: Autorizada a reprodução desde que seja citada a fonte

Equipe Observatório COVID-19

Alexandre Lopes Lourenço
Cristina d'Urso de Souza Mendes
Irene von der Weid
Leticia Galeazzi Ferraz
Núbia Gabriela Benício Chedid
Tatiana Carestiatto



RITONAVIR/LOPINA VIR/INTERFERON: Mecanismo de ação, ensaios clínicos, pedidos de patentes e patentes concedidas no Brasil

1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de uma vacina eficaz e/ou de uma terapia antiviral é uma emergência na pandemia da COVID-19, causada pelo agente etiológico SARS-CoV-2 (coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2), não só no âmbito da saúde pública, como também por questões sociais e econômicas. Equipes multiprofissionais em todo o mundo estão empenhadas na busca de soluções para aliviar e/ou resolver os diferentes aspectos da pandemia de COVID-19.

Neste contexto, os surtos de SARS (Síndrome Respiratória Aguda Grave) – causado por SARS-CoV (coronavírus da síndrome respiratória aguda grave) - e MERS (Síndrome Respiratória do Oriente Médio) – causado por MERS-CoV (coronavírus da síndrome respiratória do oriente Médio) -, ocorridos em 2003 e 2012, respectivamente, fornecem importantes fontes de aprendizado. Os medicamentos antivirais ou de suporte para o tratamento dos sintomas que se mostraram úteis nas epidemias anteriores, estão atualmente em estudo em vários centros do mundo. A estratégia de reposicionamento de medicamentos conhecidos para novos tratamentos apresenta vantagens em relação ao longo processo de desenvolvimento de novos fármacos. Desta forma, muitos dos estudos em andamento no mundo para o tratamento da COVID-19 envolvem medicamentos já conhecidos.

O objetivo deste trabalho é fornecer um panorama atual dos conhecimentos relacionados aos antivirais lopinavir (LPV) e ritonavir (RTV), empregados na terapia de pacientes portadores de HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana), conhecida na literatura por terapia HAART (*Highly Active Anti-Retroviral Therapy*). Particularmente, será apresentando um levantamento de pedidos de patentes e patentes concedidas no Brasil que tratam destes medicamentos. Adicionalmente, será abordado o uso das citocinas interferon beta (IFN β), uma vez que são constantemente associados aos antivirais.

2. LOPINA VIR (LPV)

O LPV é um inibidor da protease do HIV-1 e HIV-2. A inibição da protease previne a clivagem da poliproteína *gag-pol* levando à formação de um vírus imaturo, não infeccioso [1].

O LPV ((2S) -N - [(2S, 4S, 5S) -5 - [[2- (2,6-dimetilfenoxi) acetil] amino] -4-hidroxi-1,6-difenil-hexan-2-il] -3- metil-2- (2-oxo-1,3-diazinan-1-il) butanamida) possui uma massa molecular ($C_{37}H_{48}N_4O_5$) de 628,8 [2]. A substância é facilmente solúvel em metanol e etanol, solúvel em isopropanol e praticamente insolúvel em água. O LPV possui quatro centros de assimetria e é também produzido por síntese estereoespecífica levando à formação do enantiômero de configuração S,S,S,S como pode ser visto na figura 1 [3].

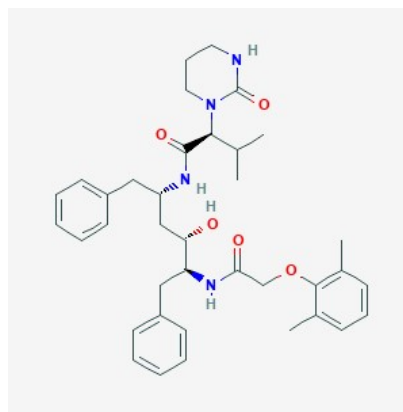


Figura 1 – Fórmula química estrutural da molécula do lopinavir ($C_{37}H_{48}N_4O_5$) [2].

O composto que é usualmente co-formulado com ritonavir, o que permite que o medicamento – LPV - alcance níveis plasmáticos mais prolongados e duráveis, em consequência da inibição do sistema de metabolização hepática pelo ritonavir. De fato, sem a associação, o LPV é rapidamente metabolizado [1].

3. RITONAVIR (RTV)

Assim como o LPV, o RTV é também um inibidor da protease anti-retroviral amplamente utilizado em combinação com outros inibidores da protease na terapia e prevenção da infecção pelo HIV, causador da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). O RTV pode causar elevações transitórias e geralmente assintomáticas nos níveis séricos de aminotransferase e, raramente, pode levar a lesão hepática aguda clinicamente aparente [4].

O RTV (1,3-tiazol-5-ilmetil N - [(2S, 3S, 5S) -3-hidroxi-5 - [[[(2S) -3-metil-2 - [[metil - [(2-propan-2- il-1,3-tiazol-4-il) metil] carbamoil] amino] butanoil] amino] -1,6-difenil-hexan-2-il] carbamato) é um sal do ácido paratoluenossulfônico e apresenta uma massa molecular de 720,9 ($C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$) [4].

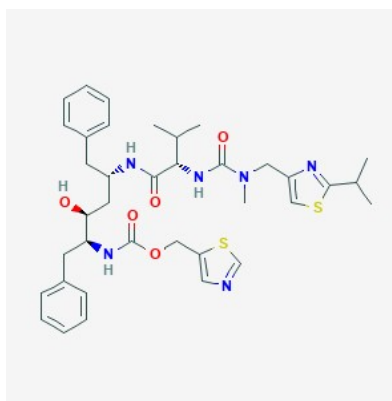


Figura 2 – Fórmula química estrutural da molécula do ritonavir ($C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$) [4].

A protease viral, enzima alvo do RTV, é necessária para a clivagem proteolítica dos precursores da poliproteína viral nas proteínas funcionais individuais encontradas no HIV-1 infeccioso. A inibição da enzima impede a clivagem das poliproteínas virais, resultando na formação de partículas virais imaturas, portanto não infecciosas [5].

Os inibidores de protease são quase sempre usados em conjunto com outros medicamentos na terapia HAART. O RTV é prescrito não por sua ação antirretroviral, mas por sua capacidade em inibir o citocromo P450, principal grupo de enzimas responsáveis pelo metabolismo dos inibidores de protease. Essa propriedade aumenta a eficiência clínica do tratamento, porque os medicamentos utilizados em conjunto atingem concentrações plasmáticas superiores [5]. Desta forma, a terapia HAART requer a combinação de inibidores modernos de protease com doses baixas de , frequentemente usado como uma combinação de dose fixa com outro inibidor da protease, como por exemplo, o LPV [1,5].

4. INTERFERON (IFN)

A família dos interferons (IFNs) compreende um grupo de citocinas secretadas por todas as células nucleadas presentes em mamíferos. De acordo com a sequência de aminoácidos, os IFNs são agrupados em três classes denominadas IFNs tipo I, II e III. Dentre os IFNs do tipo I, os genes dos IFN- α e - β são induzidos diretamente em resposta a uma infecção viral, enquanto que os outros IFNs tipo I desempenham ações menos conhecidas e ainda não muito bem descritas na literatura. O tipo II de IFN possui apenas um membro chamado de IFN- γ ou “interferon imune”, que não é secretado diretamente em resposta a uma infecção viral, e sim por células do sistema imune como as células T ativadas e as células natural killers (NK) [6].

Os IFNs tipo III são secretados pelas células NK em resposta a presença de antígenos que se ligam a receptores presentes na superfície das células promovendo ação antiviral que corresponde à ativação dos macrófagos. Os IFNs tipo III também podem ser produzidos por diversos tipos celulares, porém apresentam atividade limitada com relação à distribuição dos tecidos conforme pode ser visto na figura 5 [7] que está mais à frente.

A compreensão dos eventos de sinalização celular em resposta a infecção viral teve avanços significativos com indutores de IFN, que demonstraram que ácido ribonucleico sintético de fita dupla (dsRNA) são capazes de atuar de maneira muito eficaz no estímulo para a produção de IFN- α e β . Existem diversas maneiras pelas quais as células reconhecem a presença de um micro-organismo invasor e várias rotas moleculares que traduzem sinais até a síntese de IFN [6].

A indução de IFN- α e β em fibroblastos é a mais estudada e é denominada de “via clássica de indução”. Em células infectadas, diversas vias de sinalização intracelular são ativadas por diferentes tipos de ácido nucléico viral, os quais são gerados durante a replicação e a transcrição do genoma viral.

Os IFNs-I são secretados a partir do reconhecimento de componentes virais por receptores padrões de reconhecimento, ativando vias de transdução de sinais intracelulares que desencadeiam a transcrição de diversos genes (Figura 3). Tais genes são conhecidos como genes induzidos por IFNs (ISGs) e são responsáveis por estabelecerem uma resposta antiviral nas células alvo. Um subgrupo de ISGs pode ser induzido diretamente por uma infecção viral através de um mecanismo independente de IFNs, conferindo um grau de proteção em cultura de células primárias infectadas [6].

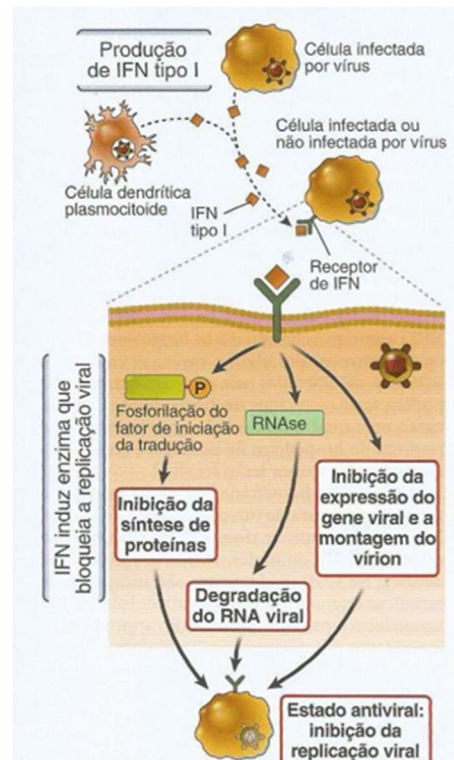


Figura 3: Mecanismo de ação dos Interferons I (IFN- α e IFN- β) [7].

5. MECANISMO DE AÇÃO

5.1. Ritonavir e Lopinavir

Semelhante ao SARS-CoV, o domínio de ligação ao receptor (RBD) da proteína S na superfície do SARS-CoV-2 se liga ao receptor enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2, tradução de angiotensin-converting enzyme 2) na superfície da célula para facilitar a entrada do vírus na célula hospedeira; então o vírus expõe seu RNA, traduz sua RNA polimerase e forma um complexo de RNA polimerase-transcriptase, tal como ilustrado na Figura 4 [8]. Através da transcrição e replicação, o complexo de RNA forma filamentos negativos de RNA que serão traduzidos posteriormente para as proteínas estruturais do vírus [8].

Em seguida, as proteínas estruturais e o RNA viral presentes no citoplasma se agrupam em novas partículas

virais, que são liberadas das células infectadas por exocitose para infectar outras células [9]. Cada célula infectada produz milhares de novas partículas virais que se espalham para os brônquios, chegando aos alvéolos e órgãos extrapulmonares, causando pneumonia e infecções orgânicas específicas [8].

No entanto, o receptor ECA2 não é expresso apenas nos órgãos respiratórios. Há relatos de que o número de receptores ECA2 expressos no trato gastrointestinal, rins, e testículos é quase 100 vezes maior do que no pulmão, sugerindo que esses tecidos também podem ser alvo da invasão da SARS-CoV-2. Isso pode explicar por que alguns pacientes com COVID-19 desenvolvem clinicamente outras lesões, além das lesões do sistema respiratório [10].

LPV é um potente inibidor da protease do HIV-1, através da inibição da isoenzima 3A4 do sistema enzimático CYP450 e bloqueia a enzima protease impedindo a formação de novas partículas virais maduras [8].

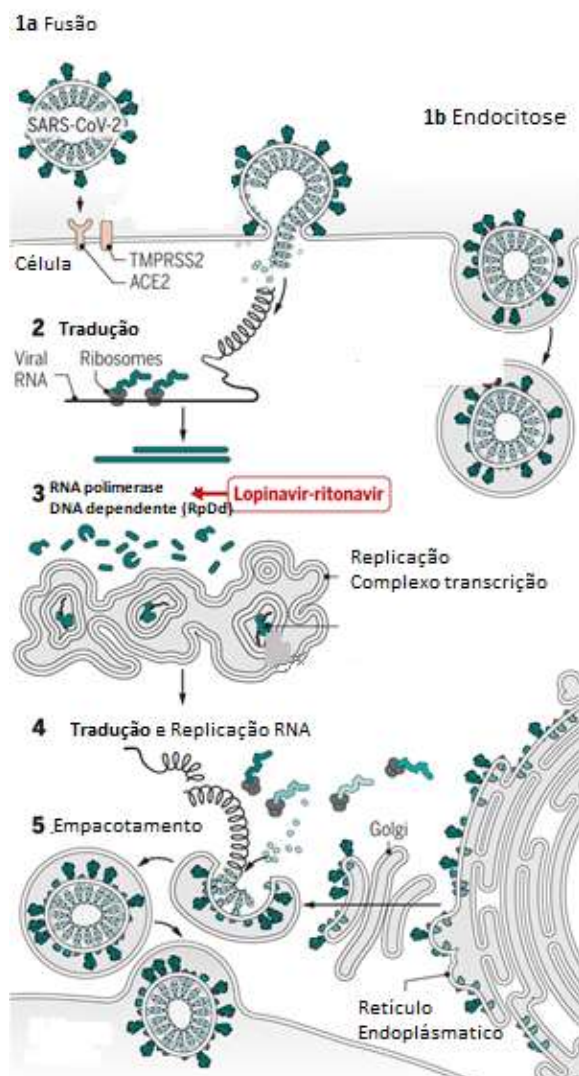


Figura 4 – Processo de invasão celular do SAR-Cov-2 e ação de LPV/RTV [8 (adaptado)].

6. ESTUDOS SOBRE O LOPINAVIR/RITONAVIR E INTERFERON NO TRATAMENTO E/OU PREVENÇÃO DE CORONAVÍRUS

Com a situação emergencial da COVID-19, os estudos de agentes usados durante as epidemias de SARS e MERS vêm sendo utilizados como base para investigações para o tratamento da doença, particularmente com o intuito do reposicionamento dos fármacos.

6.1. Estudos dos efeitos em Coronavírus

Um estudo realizado por Beck *et al.* [11], utilizando um modelo de interação droga-alvo pré-treinado, baseado em “Molecule Transformer-Drug Target Interaction” (MT-DTI), identificou drogas comercialmente disponíveis que poderiam atuar nas proteínas virais do SARS-CoV-2. Por meio do escore de afinidade foram avaliados 3410 medicamentos aprovados pela FDA (*Food and Drug Administration*). O resultado demonstrou que o RTV e o LPV podem se ligar aos componentes do complexo de replicação do SARS-CoV-2 com uma potência inibitória com $K_d < 1000$ nM e, portanto, poderiam ser usados para o tratamento da SARS-CoV-2.

Estudos *in vitro* demonstraram que o LPV inibe a replicação de MERS-CoV em baixas concentrações [12] e o fármaco já havia sido testado positivamente contra SARS-CoV [13]. Em outro estudo *in vitro* [14], foi descrito o efeito inibitório do LPV contra o coronavírus causador da SARS. Neste artigo, é sugerido o uso da associação LPV/RTV com ribavirina, antiviral análogo de nucleosídeo.

Em um estudo com células Vero E6, os fármacos remdesivir, LPV, homorringtonina e emetina inibiram a replicação do SARS-CoV-2 com concentração efetiva estimada de 50% (CE50) em 23,15 μ M, 26,63 μ M, 2,55 μ M e 0,46 μ M, respectivamente [15].

Martinez cita que LPV/RTV foi eficaz contra SARS-CoV tanto em pacientes quanto em cultura de células. A associação também apresentou efeito benéfico em saguis infectados com MERS-CoV, embora os efeitos do LPV contra MERS-CoV em diferentes culturas de células tenha sido controverso [16].

Observações clínicas em animais e em humanos evidenciaram que a infecção por coronavírus decorre tanto da replicação viral quanto das respostas inflamatórias do hospedeiro. A inflamação pulmonar grave e dano tecidual são marcas registradas da COVID-19, contribuindo significativamente para a mortalidade por essa infecção. Assim, presume-se que a inflamação e a chamada tempestade de citocinas devem ser evitadas. Estas observações levaram à exploração de associações que incluíam INFs. Martinez [16] descreve estudos em que saguis infectados com MERS-CoV, submetidos a terapia com IFN- β associado à LPV/RTV apresentaram melhora clínica. No entanto, os resultados não foram tão satisfatórios em ratos.

Sainz *et al.* [17] sugerem atividade antiviral sinérgica de IFN- β e IFN-gama em células infectadas com SARS-CoV.

A administração de IFN- λ em dose única foi sugerida para redução de carga viral e controle da hiperinflamação, auxiliando na prevenção das consequências

devastadoras da COVID-19, tais como pneumonia e síndrome do stress respiratório [18].

Prokunica-Olsson L *et al.* [19] discutem os benefícios e potenciais limitações do emprego de IFN- λ no tratamento da COVID-19. A ação dos IFNs no COVID-19 podem ser melhor compreendidas na Figura 5.

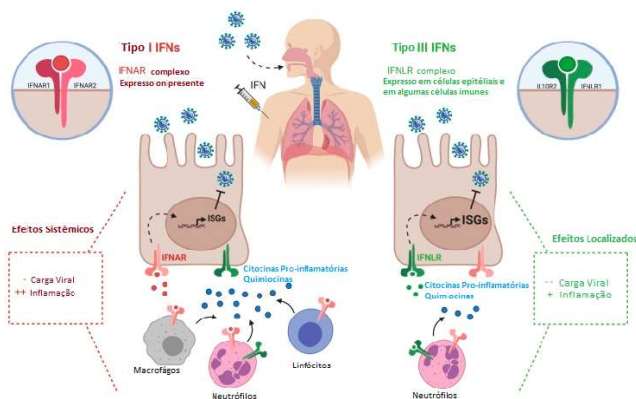


Figura 5: Processo de Invasão do SAR-Cov-2 e a presença dos IFNs [19].

O IFN- λ peguado (peg-IFN- λ) é o único IFN- λ atualmente disponível como agente terapêutico. *In vitro*, o tratamento com IFN- λ demonstrou atividade potente contra uma variedade de vírus, incluindo SARS-CoV1 e MERS-CoV. A principal função do IFN- λ é impedir a infecção viral, estabelecendo um status antiviral e, se infectado, retardar a replicação viral e a disseminação [19].

Uma combinação de IFN- β com LPV/ RTV no tratamento de MERS-CoV melhorou a função pulmonar, mas não reduziu significativamente a replicação de vírus ou a patologia pulmonar, enquanto uma combinação de IFN- α 2a com ribavirina aumentou a sobrevivência sem diminuir o tempo de internação. De forma semelhante, a combinação IFN- α 2b com ribavirina forneceu excelentes resultados em macacos rhesus, mas foi inconclusiva em humanos [20].

6.2. Estudos em Pacientes

Os resultados obtidos relacionados à associação LPV/ RTV no tratamento de COVID-19 em pacientes foram obtidos a partir de pequenos estudos de coorte retrospectivos e não randomizados, dificultando a determinação do efeito do tratamento direto de LPV/RTV de forma inequívoca [21].

Um estudo chinês com 47 pacientes demonstrou que o tratamento combinado com LPV/ RTV e fármacos adjuvantes apresenta efeito mais evidente na redução da temperatura corporal e na restauração de mecanismos fisiológicos normais quando comparado ao tratamento somente com fármacos adjuvantes para tratamento de pneumonia. Não foram relatados efeitos colaterais e tóxicos. Em vista disso, foi recomendado o uso de LPV/RTV associado a fármacos adjuvantes para tratamento de pneumonia em pacientes com COVID-19 [22].

Entretanto, evidências obtidas em outros estudos não confirmam os efeitos benéficos da combinação LPV/RTV.

Em estudo de Wang *et al.* [23], 199 pacientes hospitalizados com infecção por SARS-CoV-2 foram submetidos à randomização: 99 foram atribuídos ao grupo LPV/ RTV e 100 ao grupo de tratamento padrão. O tratamento com LPV/ RTV não foi associado a uma diferença no tempo até a melhora clínica em relação ao tratamento padrão. A mortalidade foi semelhante nos dois grupos e a detecção de RNA viral foi semelhante nos vários momentos da análise.

O tratamento com LPV/RTV em pacientes hospitalizados divididos por idade também não foi capaz de demonstrar eficácia no tratamento da COVID-19. Ademais, como o tratamento é longo, há propensão ao desenvolvimento de efeitos colaterais hepáticos e renais. Neste mesmo estudo, em pacientes com sintomas respiratórios mais graves foi associado a inalação com interferon, o que provocou alívio da tosse mais rapidamente [24].

Em um estudo com INF- α 2b realizado em Wuhan com 77 pacientes com COVID-19, nenhum paciente exibiu sinais ou sintomas persistentes de disfunção de órgãos. O estudo foi realizado com 53 pacientes tratados com INF- α 2b com ou sem arbidol combinado e 24 pacientes com arbidol somente. Neste estudo, foi concluído que a terapia com IFN- α 2b diminuiu o período de detecção viral no trato respiratório superior e, em paralelo, reduziu a duração dos níveis elevados dos marcadores de inflamação Interleucina-6 (IL6) e proteína C reativa. Os resultados foram correlacionados com o encurtamento viral, sugerindo que o IFN- α 2b agiu ao longo da cadeia de causa-efeito funcional, demonstrando ser plausível o uso IFN- α 2b como terapia para COVID-19 [25].

O estudo mais recentemente publicado (ClinicalTrials.gov, NCT04276688) investigou a eficácia e segurança da associação LPV/RTV, ribavirina e INF-1 β no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19. No estudo, foram incluídos 127 pacientes, sendo 41 tratados com LPV/RTV (controle) e 86 tratados com a combinação LPV/RTV, ribavirina e INF-1 β . Os autores constataram a segurança da associação e relataram efeitos positivos do seu emprego no tratamento da COVID-19, em relação ao grupo controle: menor tempo médio para testagem negativa no swab nasofaríngeo, melhora clínica, com menor tempo para remissão de sintomas e menor período de internação hospitalar [26].

7. ENSAIOS CLÍNICOS EM ANDAMENTO

Diante da emergência da pandemia da COVID-19, a Organização Mundial da Saúde (OMS) lançou, em 20 de março de 2020, o programa chamado "Solidarity". O programa engloba ensaios clínicos colaborativos com vários países parceiros e envolve milhares de pacientes, numa coordenação sem precedentes, a fim de buscar um tratamento eficaz para COVID-19. O estudo do "Solidarity"

comparará quatro opções de tratamento com o padrão de atendimento para avaliar a eficácia contra COVID-19 [27].

Dentre os possíveis candidatos ao emprego no tratamento terapêutico da COVID-19, a OMS divulgou LPV, RTV e o IFN [28].

O Quadro 1 apresenta os ensaios clínicos em andamento no âmbito do “Solidarity” relacionados com o LPV, RTV e IFN. Também foram listados os estudos registrados nos Estados Unidos [29] e União Europeia [30]. Há um total de 29 citações destes fármacos para o tratamento da COVID-19, todas em combinação com outros fármacos. Em suma, 10 (dez) estudos são relacionados à co-administração LPV/RTV, 07 (sete) são relacionados à co-administração LPV/RTV e IFN, 4 (quatro) são somente com RTV e 8 (oito) com IFN e outros fármacos para o tratamento da COVID-19.

8. PEDIDOS DE PATENTE DE RITONAVIR LOPINAVIR E OU INTERFERON β 1

O medicamento chamado Kaletra® ou Aluvia® é uma combinação de LPV/RTV indicado para o tratamento da infecção pelo HIV. No ano de 2000, a Abbott submeteu registros na FDA (Food and Drug Administration, dos Estados Unidos) e, em 2001, na EMA (European Medicines Agency). A primeira patente do RTV, US5541206, foi concedida nos Estados Unidos em 1996. Já a primeira patente que reivindica a composição do RTV e outro inibidor de protease como o LPV, US5886036, foi depositada nos Estados Unidos em 1997 e concedida em 1999. Após essas duas patentes, muitos pedidos foram depositados citando os compostos LPV e RTV ou reivindicando os mesmos em formulações, métodos de tratamento entre outros.

Este trabalho visa identificar os pedidos de RTV/LPV e ou IFN depositados no Brasil e fazer uma análise quanto seu andamento no INPI.

8.1. Metodologia de busca

A busca dos pedidos de patente relacionados aos compostos LPV e/ou RTV e/ou IFN foi realizada nas bases Cortellis®, da Clarivate Registry® e Caplus®, da American Chemical Society.

A base Registry® do STN foi utilizada para identificar os números do CAS referentes às moléculas da busca. Estes números, a saber: Interferon β 1a - 45258-61-3, Ritonavir - 155213-67-5, Lopinavir - 192725-17-0 e Kaletra 369372-47-4, foram utilizados nas bases Cortellis® da Clarivate e Caplus® da ACS para recuperar todas as famílias de patentes que citavam os compostos.

A busca no STN retornou 2050 famílias de patente e a busca no Cortellis 266. Após cruzar os dados com a base do INPI e da Derwent Innovation Index, foram recuperados 370 pedidos de patentes equivalentes depositados Brasil. Os resultados foram complementados por um levantamento de pedidos de patente do Kaletra®, previamente realizado no INPI em 2015, totalizando 380 de acordo com as planilhas, são 278 (118 + 260) pedidos de patentes depositados no Brasil.

As informações sobre os dados bibliográficos e o *status* dos pedidos foram obtidas nas bases do INPI. Outras informações importantes foram levantadas na base Derwent Innovation™, da Clarivate Analytics, que cedeu ao INPI suas informações para divulgação. A iniciativa da plataforma foi colaborar com o INPI nas ações que contribuam, de forma direta ou indiretamente, com a busca de soluções para o tratamento da COVID-19.

Observou-se que muitos dos documentos identificados nas buscas citavam o RTV, LPV e/ou IFN β junto a outros compostos e, portanto, não eram pedidos específicos de LPV/RTV e/ou IFN β 1. Um exemplo é o pedido PI0809164, sobre composições para a administração de agentes bioativos lipofílicos a um indivíduo, onde um, dentre 95 agentes bioativos lipofílicos pode ser o RTV. Desta forma, para separar os pedidos mais relevantes em relação ao RTV, LPV e/ou IFN β , os pedidos foram separados em duas categorias:

1. 118 **ESPECÍFICOS**: os compostos LPV e/ou RTV e IFN β são citados no documento em combinação com até 10 compostos podendo estar sozinhos ou em associação entre eles (planilha anexo I).
2. 260 **NÃO-ESPECÍFICOS**: os compostos LPV e/ou RTV e IFN β são citados no documento em conjunto com mais de 10 compostos podendo estar sozinhos ou em associação entre eles (planilha anexo II).

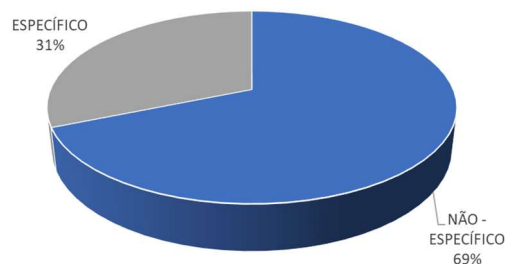


Figura 6: Percentual de pedidos de patentes e patentes concedidas divididos nas categorias Especificos e Não - específicos.

Em seguida, os pedidos foram categorizados de acordo com *status* do pedido de patente no Brasil: decididos (arquivados, indeferidos, abandonados), pendentes (em exame) e patente vigente. Essa é uma importante informação, pois indica a situação da proteção da matéria contida no pedido de patente ou patente concedida documento. As patentes concedidas e os pedidos sem decisão no INPI são documentos que devem ser levados em consideração com maior atenção durante o desenvolvimento de tecnologias para evitar eventuais litígios. De fato, estes são os documentos de maior relevância para tomadas de decisão relacionadas à pesquisa e desenvolvimento e à produção, compras e comercialização de produtos. Os outros pedidos de patente são importante fonte de informação tecnológica e devem ser consultados junto aos documentos depositados em outros

países para que se trabalhe sempre na fronteira do conhecimento evitando esforços duplicados em P&D.

A categorização resultou em 02 planilhas, que foram disponibilizadas em formato Excel para melhor análise do usuário : planilha 1 de ESPECÍFICOS (anexo I) e a planilha 2 NÃO-ESPECÍFICOS (anexo II).

8.2. Análise dos pedidos de patente e patentes concedidas ESPECÍFICOS de RTV, LPV e/ou IFN

Em relação aos pedidos de patente e patentes concedidas considerados ESPECÍFICOS, verificou-se que 51% já foi decidido pelo INPI (arquivados ou indeferidos), 7% foi deferido e 42% encontra-se em exame (pendentes), conforme a figura 8 abaixo.

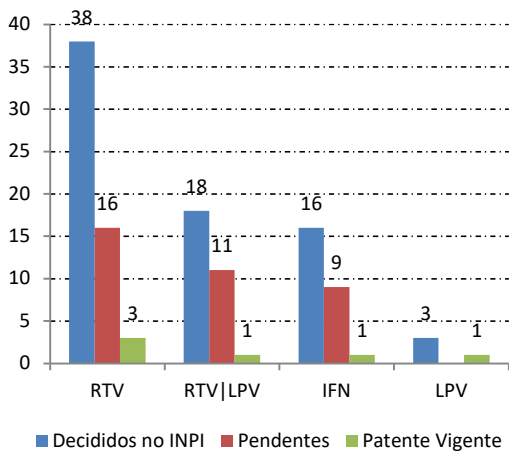


Figura 8: Pedidos de patente e patentes concedidas específicos por status no INPI.

Dentre os pedidos específicos, 06 são patentes vigentes a saber: PI9809126; PI0014428; PI0401742; PI0314984; PI0520498; PI0408767.

As patentes PI9809126; PI0014428; PI0401742; PI0408767 protegem compostos e composição que podem conter inibidores de protease, como RTV e/ou LPV, além de uso destas composições.

A patente PI0314984, com vigência até 2028, protege um processo para produção de formas de dosagem sólidas que podem conter LPV como princípio ativo, conforme exemplificado no relatório descritivo da patente.

A patente PI0520498, vigente até 2028, corresponde a um processo para fabricação de IFN β humano.

Dentre os pedidos de patente pendentes no INPI ou seja, aqueles que não têm decisão, importa ressaltar a matéria de alguns deles que podem ser de relevância ao se avaliar a eventual infração de uma patente que venha a ser concedida, em caso de comercialização ou produção de uma composição contendo LPV e/ou RTV e/ou IFβ .

Os pedidos de patente PI0606658 e o BR112017003162 pleiteiam a proteção à composições de IFN β como principal princípio ativo e estão em exame. O PI0606658 está em

exame técnico no INPI e o BR112017003162 foi encaminhado para ANVISA para fins de análise de prévia anuência e aguarda-se seu retorno para início do exame.

O pedido de patente PI0715582 refere-se a uma forma de dosagem na qual o princípio ativo pode ser LPV e RTV e o PI1103593 ao complexo de LPV-RTV, sendo referido como composto híbrido. Ambos foram encaminhados para ANVISA.

8.3. Análise dos pedidos de patente e patentes concedidas NÃO-ESPECÍFICO de RTV, LPV e/ou IFN

Dos 260 pedidos de patente e patentes concedidas, categorizados como não específicos, 62% foram decididos pelo INPI (arquivados ou indeferidos), 2,7% deferidos e 35,4% estão em exame (pendentes) no INPI, conforme a figura 9 demonstra.

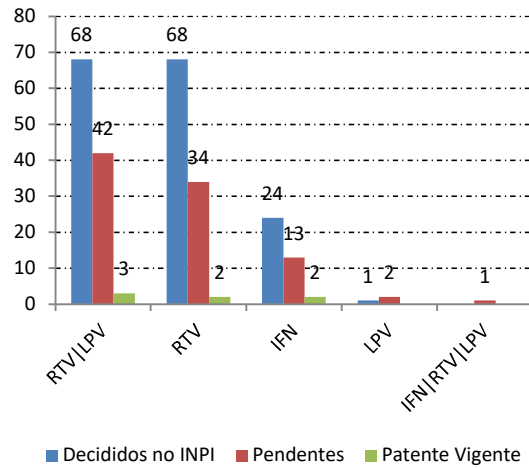


Figura 9: Pedidos de patente e patentes concedidas não-específicos por status no INPI.

Após decisão do INPI, é preciso alertar para a possibilidade de acionamento do Poder Judiciário pelo requerente ou por terceiro interessado, através da ação de nulidade o que pode levar à alteração do status do pedido ou da patente concedida. A Lei 9.279/96 prevê que a ação de nulidade poderá ser interposta a qualquer tempo da vigência da patente, pelo INPI ou por qualquer pessoa com legítimo interesse. Cabe ainda, a interposição de Ação contra ato de indeferimento do INPI por terceiro interessado.

A listagem dos pedidos recuperados na busca pode ser encontrada nas planilhas anexas em formato Excel com os principais dados dos documentos. No anexo I, no qual se encontram os dados dos documentos específicos, foi fornecida breve explicação para o status do INPI. Em cada planilha, foram inseridas, dentre outras, as seguintes informações: número do pedido/patente concedida; data de depósito; depositante; título; estado no INPI/Brasil em 12/05/2020; resumo e membros da família obtidos na Derwent.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo faz parte de uma série de publicações em desenvolvimento no INPI para relacionar tecnologias envolvidas em estratégias para condução e controle da epidemia da COVID-19. Particularmente, o estudo do LPV/RTV e IFN e de outros medicamentos tem por objetivo atualizar o panorama relacionado aos fármacos em investigação clínica para o tratamento da COVID-19, especialmente quanto aos pedidos de patente e patentes concedidas no Brasil.

Neste sentido, o presente trabalho pode ser utilizado como fonte de informação técnica tanto por pesquisadores quanto por responsáveis por tomada de decisões nos âmbitos público e privado. Desta forma, espera-se que este e outros estudos do INPI possam ser utilizados como auxiliares na avaliação de decisões de comercialização, produção, compras e priorização de exame dos pedidos de patente e/ou licenciamento de patentes.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Drugbank:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=LOPINAVIR>
Acesso 24/04/2020.
- (2) National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Lopinavir, CID=92727, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/92727>. Acesso em 24/04/2020.
- (3) González M.T.P. Síntese de híbrido Ritonavir/Lopinavir como inibidor de protease do vírus HIV-1 e estudo do núcleo 1,3,5-triazina em busca de derivados com atividade biológica. 2019. Tese <https://doi.org/10.11606/T.60.2019.tde-04092019-142347> Acesso em 23/04/2020.
- (4) National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Ritonavir, CID=392622, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ritonavir>. Acesso em 30/04/2020).
- (5) Drugbank:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=RITONAVIR>. Acesso em 23/04/2020.
- (6) Oliveira, E. R. A. *“Estudo da atividade biológica do interferon alfa-2b em linhagem de células hep-2C para aplicação em ensaios de determinação de potência.”* 2010. 82 f. Dissertação (Mestrado em Vigilância Sanitária)- Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2010.
<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/9559>
Acesso em 23/04/2020.
- (7) Abbas, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv.. *Imunologia celular e molecular.* 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.
- (8) K.Kupferschmidt and J. Cohen. “Race to find COVID-19 treatments accelerates”. *Science* 27 367 (6485), p. 1412-1413. doi: 10.1126/science.367.6485.1412. Acesso em 24/04/2020.
- (9) Rang, H. P. et al. *Rang & Dale “Farmacologia”.* 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
- (10) Xu, H., Zhong, L., Deng, J. et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci* 12, 8 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x>
- (11) Beck BR, Shin B, Choi Y, Park S, Kang K. Predicting commercially available antiviral drugs that may act on the novel coronavirus (2019-nCoV), Wuhan, China through a drug-target interaction deep learning model. *bioRxiv.* 2020 <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2020.03.025>
- (12) Chinese clinical trial registry. Wilde, A.H., Jochmans, D., Posthuma, C.C., Zevenhoven-Dobbe, J.C., van Nieuwkoop, S., Bestebroer, T.M., et al., 2014. “Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. *Antimicrob. Agents Chemother.* 58 (8), 4875–4884. : doi: 10.1128/AAC.03011-14. Acesso em 26/04/2020.
- (13) Chung-Yi Wu et al: “Lopinavir inibe SARS: Small molecules targeting severe acute respiratory syndrome human coronavirus” [Published online 2004 Jun 28] *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Jul 6; doi: 10.1073/pnas.0307101101. Acesso em 27/04/2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/article/PMC454157/>
- (14) Chu CM et al: “Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings”. *Thorax* 59(3): 252-6, 2004. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14985565>
- (15) K.T. Choy, A.Y. Wong, P. Kaewpreedee, et al. “Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro” [published online ahead of print, 2020 Apr 3]. *Antiviral Res.* 2020;178:104786. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104786. Acesso em 26/04/2020.
- (16) Martinez, M.A. “Compounds with Therapeutic Potential against Novel Respiratory 2019 Coronavirus. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020; 64(5):e00399-20. Published 2020 Apr 21. doi:10.1128/AAC.00399-20. Acesso em 26/04/2020.
- (17) Sainz B Jr, Mossel EC, Peters CJ, Garry RF. Interferon-beta and interferon-gamma synergistically inhibit the replication of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus (SARS-CoV). *Virology.* 2004;329(1):11-17. doi:10.1016/j.virol.2004.08.011. Acesso em 25/04/2020.
- (18) Evangelos Andreaskos & Sotirios Tsiodras: COVID-19: lambda interferon against viral load and hyperinflammation. *EMBO Mol Med* (2020). <https://doi.org/10.15252/emmm.202012465>. Acesso em 27/04/2020.

- (19) L. Prokunina-Olsson, N. Alphonse, R.E. Dickenson, et al. "COVID-19 and emerging viral infections: The case for interferon lambda." *J Exp Med.* 2020;217(5):e20200653. doi:10.1084/jem.20200653. Acesso em 26/04/2020.
- (20) Sallard E, Lescure FX, Yazdanpanah Y, Mentre F, Peiffer-Smadja N. Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 7]. *Antiviral Res.* 2020;178:104791. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104791
- (21) Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* Published online April 13, 2020. doi:10.1001/jama.2020.6019. Acesso em 25/04/2020.
- (22) Ye XT, Luo YL, Xia SC, et al. Clinical efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of Coronavirus disease 2019. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(6):3390-3396. doi:10.26355/eurev_202003_20706. Acesso em 26/04/2020.
- (23) Wang J. Fast Identification of Possible Drug Treatment of Coronavirus Disease-19 (COVID-19) Through Computational Drug Repurposing Study. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001282. Acesso em 25/04/2020.
- (24) Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. "Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients" [published online ahead of print, 2020 Mar 27]. *J Infect.* 2020;. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.005. Acesso em 16/04/2020.
- (25) Qiong Zhou, Xiao-Shan Wei, Xuan Xiang, Xu Wang, Zi-Hao Wang, Virginia Chen, Casey P Shannon, Scott J Tebbutt, Tobias R Kollmann, Eleanor. "Interferon-a2b treatment for COVID-19". *MedRxiv* 2020.04.06.20042580; publicado em 10/04/2020. doi:<https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20042580>
- (26) Ivan Fan-Ngai Hung, Kwok-Cheung Lung, Eugene Yuk-Keung Tso, Raymond Liu, Tom Wai-Hin Chung, Man-Yee Chu, Yuk-Yung Ng, Jenn yLo, Jacky Chan, Anthony Raymond Tam, Hoi-Ping Shum, Veronica Chan, Alan Ka-Lun Wu, Kit-Man Sin, Wai-Shing Leung, Wai-Lam Law, David Christopher Lung, Simon Sin, Kwok-Yung Yuen: "Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial". *The Lancet*; publicado on line: 08/05/2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31042-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31042-4). Acesso em 12/05/2020.
- (27) Solidarity: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments> - Acesso em 26/04/2020.
- (28) World Health Organization – Landscape Analysis of Candidate Therapeutics for COVID-19. Disponível em: https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Table_of_therapeutics_Appendix_17022020.pdf?ua=1 Acesso em: 24/04/2020
- (29) Registros de estudos clínicos dos EUA. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov>. Acesso em 26/04/2020.
- (30) EU Clinical Trials Register. Disponível em: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=covid-19Solidarity>: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>. Acesso em 26/04/2020.

Quadro 1: Dados sobre alguns ensaios clínicos com o ritonavir e lopinavir para o combate do COVID-19 [27, 28, 29]

País	Código	Título	Fármacos testados	Nº de participantes	STATUS	Data estimada para os resultados
KOREA	NCT04307693	Comparison of Lopinavir/Ritonavir or Hydroxychloroquine in Patients With Mild Coronavirus Disease (COVID-19)	Lopinavir/ Ritonavir ou Hydroxychloroquine	150	Recrutando	Maio 2020
EUA	NCT04291729	Evaluation of Ganovo (Danoprevir) Combined With Ritonavir in the Treatment of SARS-CoV-2 Infection	Ganovo+ritonavir with or without interferon nebulization	11	Completo	Março 2020
EUA	NCT04345276	Efficacy and Safety of Ganovo (Danoprevir) Combined With Ritonavir in the Treatment of SARS-CoV-2 Infection	Danoprevir+Ritonavir	40	Recrutando	Maio 2020
EUA	NCT04330690	Treatments for COVID-19: Canadian Arm of the SOLIDARITY Trial	Lopinavir/ritonavir	440	Recrutando	Maio 2022
EUA	NCT04346147	Clinical Trial to Evaluate Efficacy of 3 Types of Treatment in Patients With Pneumonia by COVID-19	Hidroxicloroquine/Lopinavir/ ritonavir/ Imatinib tablets/ Baricitinib Oral Tablet	165	Sem recrutamento	Setembro 2020
China	NCT04261270	A Randomized,Open,Controlled Clinical Study to Evaluate the Efficacy of ASC09F and Ritonavir for 2019-nCoV Pneumonia	ASC09F+Oseltamivir/Ritonavir+Osetamivir/Oseltamivir	60	Recrutando	Julho 2020
EUA ¹	NCT04315948	Multi-centre, Adaptive, Randomized Trial of the Safety and Efficacy of Treatments of COVID-19 in Hospitalized Adults	Remdesivir; Lopinavir/ritonavir; Interferon Beta-1A; Hidroxicloroquina	3100	Recrutando	Março 2023
China	NCT04286503	The Clinical Study of Carrimycin on Treatment Patients With COVID-19	CarrimycinDrug: lopinavir/ritonavir tablets or Arbidol or chloroquine phosphate	520	Sem recrutando	Fevereiro 2021
China	NCT04255017	A prospective/ Retrospective, Randomized Controlled Clinical Study of Antiviral Therapy in the 2019-nCoV Pneumonia	Abidol hydrochloride/ Oseltamivir/ Lopinavir/ritonavir	400	Recrutando	Julho 2020
Iran	NCT04350684	Umifenovir in Hospitalized COVID-19 Patients	Umifenovir/Interferon-β ¹ / Lopinavir/ Ritonavir/Hydroxychloroquine	40	Sem recrutamento	Abril 2020
Canadá	NCT04321174	COVID-19 Ring-based Prevention Trial With Lopinavir/Ritonavir	Lopinavir/ritonavir	1220	Recrutando	Março 2022
França	NCT04328285	Chemoprophylaxis of SARS-CoV-2 Infection (COVID-19) in Exposed Healthcare Workers	Hydroxychloroquine /Lopinavir/ritonavir	1200	Recrutando	Novembro2020
Colômbia	NCT04359095	Effectiveness and Safety of Medical Treatment for SARS-CoV-2 (COVID-19) in Colombia	Hydroxychloroquine Lopinavir/Ritonavir/ Azithromycin	1600	Sem recrutamento	Outubro 2020
EUA	NCT04328012	COVID MED Trial - Comparison Of Therapeutics for Hospitalized Patients Infected With SARS-CoV-2	lopinavir/ritonavir/Hydroxychloroquine /Losartan/ Placebos	4000	Recrutando	Abril 2021
Iran	NCT04261907	Evaluating and Comparing the Safety and Efficiency of ASC09/Ritonavir and Lopinavir/Ritonavir for Novel Coronavirus Infection	lopinavir/ritonavir	160	Sem Recrutamento	Junho 2020

País	Código	Título	Fármacos testados	Nº de participantes	STATUS	Data estimada para os resultados
Austria	NCT04351724	Austrian CoronaVirus Adaptive Clinical Trial (COVID-19)	Chloroquine or Hydroxychloroquine/Lopinavir/Ritonavir	500	Recrutando	Dezembro 2020
Iran	NCT04343768	An Investigation Into Beneficial Effects of Interferon Beta 1a, Compared to Interferon Beta 1b And The Base Therapeutic Regiment in Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial	Hydroxychloroquine/Lopinavir / Ritonavir/Interferon Beta-1A /Interferon Beta-1B	60	Completo	Abril 2020
França	NCT04315948	Trial of Treatments for COVID-19 in Hospitalized Adults	Remdesivir Drug: Lopinavir/ritonavir Drug: Interferon Beta-1A (and 2 more...)	3100	Recrutando	Março 2023
China	NCT04275388	Xiyanping Injection for the Treatment of New Coronavirus Infected Pneumonia	Xiyanping injection Drug: Lopinavir / ritonavir, alpha-interferon nebulization	348	Sem Recrutamento	Dezembro 2021
China	NCT04251871	Treatment and Prevention of Traditional Chinese Medicines (TCMs) on 2019-nCoV Infection	alfa interferon via aerosol inhalation, and lopinavir/ritonavir e Traditional Chinese Medicines Oxygen therapy, alfa interferon via aerosol inhalation, and lopinavir/ritonavir	150	Recrutando	Janeiro 2021
Hong Kong	NCT04276688	Lopinavir/ Ritonavir, Ribavirin and IFN-beta Combination for nCoV Treatment	Lopinavir/ritonavir/Ribavirin /Interferon Beta-1B	127	Completo	Março 2020
EUA	NCT04343976	Pegylated Interferon Lambda Treatment for COVID-19	Pegylated interferon lambda	20	Sem Recrutamento	Dezembro 2021
Hong Kong	NCT04350281	Double Therapy With IFN-beta 1b and Hydroxychloroquine	Interferon e Hydroxychloroquine	80	Recrutando	Julho 2022
China	NCT04254874	A Prospective/Retrospective, Randomized Controlled Clinical Study of Interferon Atomization in the 2019-nCoV Pneumonia	Abidol hydrochloride; Abidol /Hydrochloride combinado com Interferon atomization	100	Recrutando	Julho 2020
China	NCT04320238	Experimental Trial of rIFNα Nasal Drops to Prevent 2019-nCoV in Medical Staff	Interferon Alpha-1b e thymosin alpha 1	2944	Recrutando	Junho 2020

País	Código	Título	Fármacos testados	Nº de participantes	STATUS	Data estimada para os resultados
China	NCT04293887	Efficacy and Safety of IFN- α 2 β in the Treatment of Novel Coronavirus Patients	Recombinant human interferon α 1 β	328	Sem Recrutamento	Junho 2020
Canadá	NCT04324463	Anti-Coronavirus Therapies to Prevent Progression of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Trial	Azithromycin; Hydroxychloroquine or Chloroquine; Interferon-Beta	1500	Recrutando	Dezembro 2020
EUA	NCT04344600	Peginterferon Lambda-1a for the Prevention and Treatment of SARS-CoV-2 Infection	Peginterferon alfa-1a subcutaneous injection; Saline	164	Sem Recrutamento	Junho 2021
China	NCT04273763	Evaluating the Efficacy and Safety of Bromhexine Hydrochloride Tablets Combined With Standard Treatment/ Standard Treatment in Patients With Suspected and Mild Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19)	Bromhexine Hydrochloride Tablets; Arbidol Hydrochloride Granules; Recombinant Human Interferon α 2b Spray	60	Em andamento	Abril 2020

Legenda: 1 - Estudos clínicos EUA [29]; 2- Estudos clínicos UE [30]; 3- Solidarity [27]