



MINISTÉRIO DA ECONOMIA  
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

OBSERVATÓRIO DE TECNOLOGIAS ASSOCIADAS À COVID-19

**Tocilizumabe e Sarilumabe: anticorpos inibidores de IL-6,  
seu papel no tratamento da COVID-19 e pedidos de patentes  
depositados no INPI**

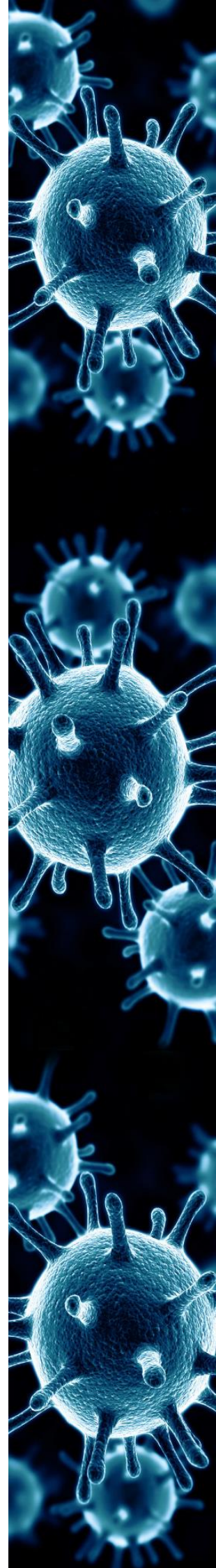
**Autores: Irene von der Weid  
Alexandre Lopes Lourenço**

**Colaboradora: Cristina d'Urso de Souza Mendes**

*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  
Letícia Galeazzi Ferraz  
Núbia Gabriela Benício Chedid  
Tatiana Carestiatto



# **Tocilizumabe e Sarilumabe: anticorpos inibidores de IL-6, papel no tratamento da COVID-19 e pedidos de patentes depositados no INPI**

## **1. Pandemia da COVID-19**

Em dezembro de 2019, a cidade de Wuhan, na China, testemunhou o surto de uma doença respiratória aguda causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2). A doença causada por este coronavírus foi nomeada como COVID-19. Em 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde declarou o surto uma pandemia e, desde então, o mundo vive uma grave situação de emergência de saúde pública global.

Os coronavírus são conhecidos por terem causado três epidemias nas últimas duas décadas: COVID-19 em 2019/20, Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) em 2002 e Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) em 2012. No entanto, mesmo os vírus SARS-CoV e MERS-CoV tendo se espalhado por mais de 20 países, o número total de mortos não passou de 1000 em cada uma das epidemias anteriores [1].

Apesar das três epidemias serem causadas por vírus bastante similares (todos betacoronavírus), o comportamento do vírus na pandemia de 2020 é radicalmente diferente. O SARS-CoV-2 se espalhou pelos seis continentes e, até o dia 16 de julho de 2020, o total de casos de SARS-CoV-2 confirmados globalmente pela Organização Mundial da Saúde era de 13.378.853, com 580.045 óbitos notificados (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>). No Brasil, na mesma data já eram 2.012.151 casos confirmados com 76.688 óbitos, sendo a taxa de letalidade no Brasil de 3,8% (<https://covid.saude.gov.br/>).

A gravidade dos sintomas atribuídos à COVID-19 varia desde sintomas leves, semelhantes a um resfriado, até pneumonia viral grave com insuficiência respiratória potencialmente fatal [2]. Em muitos casos de infecção, não há manifestação de sintomas. Nos casos sintomáticos, os sintomas mais comuns são febre, tosse e dificuldade em respirar. Até o momento, não existem vacinas ou tratamentos específicos para a COVID-19.

## **2. As citocinas e a resposta inflamatória**

Citocinas são pequenas proteínas, produzidas e secretadas por diferentes tipos celulares e que atuam regulando e influenciando a resposta imune. A liberação de citocinas pró-inflamatórias leva à ativação de células imunes e, consequentemente à produção e liberação de outras citocinas. Quando o termo "tempestade de citocinas" surgiu, se referiu a inflamação como uma liberação repentina de citocinas para regular positivamente um processo inflamatório. No entanto, pesquisas recentes indicam que a liberação simultânea de citocinas pró e anti-inflamatórias é obrigatória em qualquer resposta imune [3].

As citocinas podem ser divididas em diversas categorias como, por exemplo, as Interleucinas (IL), Interferons (IFN), Fatores de Necrose Tumoral (TNF), e Quimiocinas. Muitas citocinas têm funções múltiplas e, às vezes, não relacionadas, que dependem da célula alvo ou da presença ou ausência de outras citocinas. A complexa rede da resposta de citocinas é melhor considerada como uma série de redes sobrepostas, com redundâncias e caminhos alternativos, que tem implicações importantes no que diz respeito à identificação das principais etapas da resposta de citocinas à infecção e ao direcionamento destas citocinas específicas para intervenção terapêutica [4].

A tempestade de citocinas tem sido associada a uma ampla variedade de doenças tanto não infecciosas como infecciosas, entre elas as viroses respiratórias. Características a favor e contra o papel da tempestade de citocinas na patologia de doenças clínicas e infecciosas têm sido discutidas, visando entender os mecanismos moleculares envolvidos para, assim, desenvolver terapias imunomoduladoras capazes de atingir melhores resultados clínicos de pacientes com doenças graves e infecções agudas [4].

A Figura 1, proposta por Ingraham, N.E e colaboradores, exemplifica a atuação e interações de diversas citocinas no processo inflamatório e possíveis alvos para terapias imunomoduladoras [5].

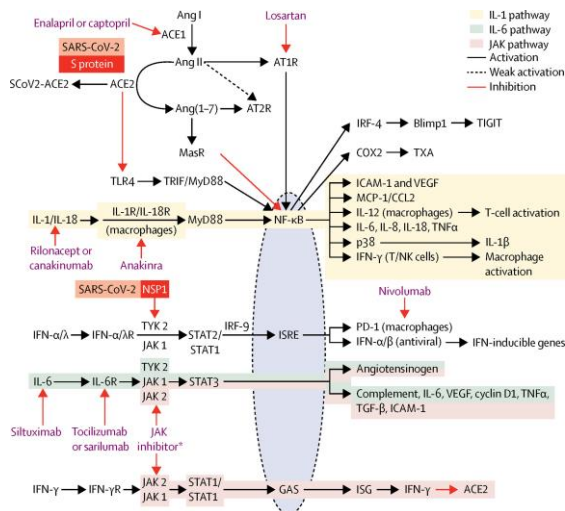


Figura 1. Interações do SARS-CoV-2 com o sistema inflamatório e possíveis alvos para a terapia, incluindo tocilizumabe e sarilumabe [5]

## 2.1. A “tempestade de citocinas” na COVID-19

Uma grande variedade de sintomas pode ser associados à doença COVID-19, variando de sintomas leves a graves, eventualmente levando à morte. Diversos estudos evidenciam que um subgrupo de pacientes com COVID-19 grave experimentam uma resposta inflamatória anti-viral excessiva, resultando na síndrome de liberação de citocinas, também conhecida como “tempestade de citocinas” ou síndrome hiperinflamatória. Esta desregulação da resposta inflamatória parece estar então relacionada com a severidade da doença e um prognóstico ruim para estes pacientes [5;6].

A “tempestade de citocinas” é uma complexa e exagerada resposta imunológica a um estímulo externo. Uma vez evidenciado que o agravamento do estado de alguns pacientes com COVID-19 está relacionado à tempestade citocinas, o mecanismo desta resposta imunológica e eventuais estratégias para o tratamento da COVID-19 têm sido estudados por diversos autores [7].

Ainda em relação ao agravamento da COVID-19, tem-se discutido o papel das citocinas inflamatórias, principalmente IL -1, IL-2, IL-6, fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos [GM-CSF], interferon [IFN] γ e fator de necrose tumoral [TNF] na tempestade de citocinas, e sua interação com os sistemas complemento e de coagulação. De fato,

busca-se o mecanismo e o papel da tempestade de citosinas na coagulação intravascular disseminada (DIC), insuficiência respiratória (síndrome do desconforto respiratório agudo [SDRA]), e insuficiência de múltiplos órgãos envolvidos nos quadros de severidade da COVID-19 [8]. A Figura 2, proposta por Mangalmurti & Hunter, exemplifica a fisiopatologia da chamada tempestade de citocinas.

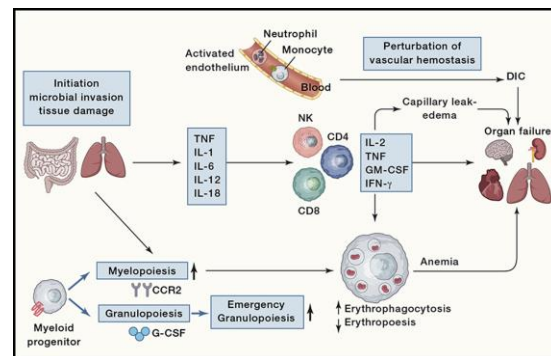


Figura 2. Fisiopatologia da tempestade de citocinas [8]

## 2.2. A interleucina 6 (IL-6)

O cDNA que codifica para IL-6 foi identificado em 1986, como BSF2 (*B cell stimulatory factor 2*), um fator que induz a diferenciação de células B na produção de anticorpos [9]. Mais tarde, recebeu o nome de IL-6 por ter sido a sexta interleucina descoberta. Um ano depois, o gene do receptor de IL-6 foi identificado, bem como os domínios extracelulares do receptor solúvel, permitindo que os efeitos inibitórios da ligação do receptor à IL-6 fossem estudados [10].

A IL-6 é uma das citocinas inflamatórias mais importantes, e é a única a realizar a sinalização tanto através de receptor ligado à membrana como através de um receptor solúvel. Curiosamente, essas duas vias diferem fortemente em suas consequências biológicas. Enquanto a sinalização clássica de IL-6 através do receptor ligado à membrana é principalmente regenerativa e protetora, a sinalização de IL-6 via IL-6R solúvel é bastante pró-inflamatória. Essa complexa biologia da IL-6 tem consequências para o direcionamento terapêutico envolvendo esta citocina [11].

Uma vez demonstrado que esta citocina desempenha um papel importante no desenvolvimento de doenças autoimunes, estudos começaram a investigar um inibidor da IL-6. Finalmente, concluiu-se

que um anticorpo monoclonal de camundongo contra o receptor de IL-6 seria o ideal. Em 1991, esse anticorpo foi humanizado usando a tecnologia de enxerto de CDR (*complementarity-determining region*) em colaboração com o MRC (Medical Research Council) - o Tocilizumabe [10].

A IL-6 pró-inflamatória, normalmente envolvida na regulação da resposta inflamatória, bem como na diferenciação de células B e consequente produção de anticorpos, parece desempenhar um papel importante na tempestade inflamatória.

Curiosamente, altos níveis de IL-6 foram detectados em recém-nascidos de mães COVID-19 [12] e em pacientes com COVID-19 severa [13;14]. Alguns autores sugerem que um grupo de imunomoduladores, entre eles a IL-1, IL-6 e inibidores de JAK possam ser utilizados como marcadores moleculares, a serem identificados precocemente, de modo a prevenir ou atenuar as formas mais graves da doença [5;13;14].

### **3. Anticorpos monoclonais e tecnologias envolvidas**

Os anticorpos monoclonais podem ter diferentes aplicações. Na área médica podem ser utilizados, por exemplo, tanto em kits de diagnóstico como em composições terapêuticas. Várias etapas e processos podem estar envolvidos no desenvolvimento destes anticorpos, desde sua descoberta, purificação, caracterização, hibridomas, processos de produção, além de derivados com maior sensibilidade, afinidade e/ou estabilidade.

O uso clínico de anticorpos monoclonais está bem estabelecido na medicina humana, com diversos medicamentos aprovados no Brasil, e está entre as contribuições recentes mais importantes da ciência básica para a clínica. É extremamente difícil e um processo trabalhoso passar de um conceito e desenvolvimento da pesquisa até a aprovação do governo. Essa aprovação implica não apenas eficácia, mas, mais importante, um perfil de segurança apropriado.

## **4. Anticorpos monoclonais inibidores de IL-6: mecanismos de ação no tratamento da COVID-19**

### **4.1. Tocilizumabe**

Tocilizumabe, comercializado como Actemra® e RoActemra®, é um anticorpo monoclonal humanizado (anti-hIL-6R) que tem como alvo a subunidade alfa do receptor interleucina-6 (IL-6R ou CD129) desenvolvido pela companhia farmacêutica japonesa Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., em parceria com a Roche, derivado do anticorpo murino PM-1. O agente, que pode ser administrado por via intravenosa e subcutânea, foi lançado pela primeira vez no Japão em 2005 para o tratamento da doença de Castleman. Nos anos seguintes, foi concedida aprovação mundial como terapia para artrite idiopática reumatoide, juvenil e poliarticular em várias populações de pacientes, bem como artrite celular gigante e síndrome de liberação de citocinas (CRS) em adultos [15].

O tocilizumabe é produzido através da cultura de células CHO recombinantes e foi o primeiro biofármaco (anticorpo terapêutico) no Japão. Até pouco tempo, era o único inibidor de IL-6 disponível mundialmente. Hoje é aprovado em mais de 130 países, no entanto entre sua descoberta e a aprovação pelo FDA Americano, por exemplo, foram 30 anos [10].

A Roche está avaliando a utilização de tocilizumabe em ensaios clínicos de fase III para o tratamento de pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19. A Chugai também está conduzindo um teste de fase III no Japão para a mesma indicação.

A IL-6 é uma das principais citocinas envolvidas na tempestade de citocinas induzida por infecção. O mecanismo de ação do tocilizumabe é a inibição da função biológica da IL-6 através da inibição da ligação desta citocina no seu receptor solúvel e celular fazendo assim a modulação da transdução de sinal nesta via, como apresentado na Figura 3.



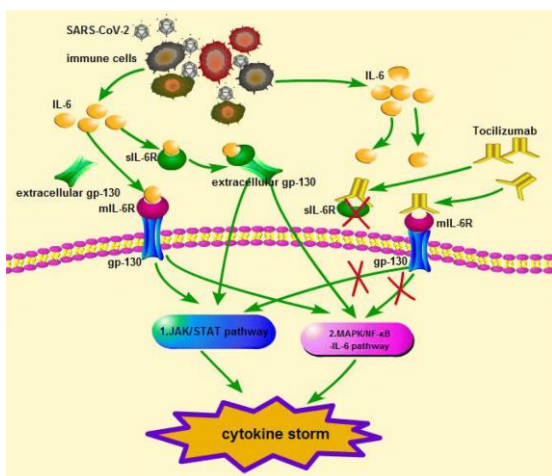


Figura 3. Mecanismo de ação do tocilizumabe no tratamento da tempestade de citocinas induzida pelo SARS-CoV-2 [16]

Uma série de estudos clínicos vem sendo apresentados na literatura com ensaios onde o tocilizumabe é utilizado para auxiliar na recuperação de pacientes que apresentam quadros graves de COVID-19. Apesar de o tocilizumabe poder ser útil no tratamento do estado hiperinflamatório e da síndrome de liberação de citocinas (CRS) associado a formas graves de COVID-19, os resultados de ensaios clínicos randomizados são ainda necessários [17].

Em estudos com pacientes hospitalizados com pneumonia por SARS-CoV-2, na maioria precisando de ventilação mecânica, observou-se que o tocilizumabe parece oferecer benefícios na redução da inflamação, requisitos de oxigênio, suporte vasopressor e mortalidade [18;19]. Os autores sugerem que a lógica para o tratamento tocilizumabe seja baseada na detecção de IL-6 em níveis patogênicos nos pacientes [18].

## 4.2. Sarilumabe

Sarilumabe (Kevzara®) é um anticorpo monoclonal humanizado direcionado contra a subunidade alfa do receptor de interleucina-6 (IL-6R ou CD126) lançado pela Sanofi e Regeneron no Canadá em 2017 para o tratamento de adultos com artrite reumatoide moderada a severamente ativa. Mais tarde naquele ano, a terapia também recebeu aprovação nos EUA, na U.E e no Japão para essa indicação. Sarilumabe é o primeiro anticorpo terapêutico da empresa Regeneron a entrar em estágio clínico, e está

sendo desenvolvido conjuntamente com a empresa Sanofi.

O mecanismo de ação do sarilumabe, assim como o tocilizumabe, é a modulação da transdução de sinal através do bloqueio da ligação da IL-6 com seu receptor celular.

Regeneron e Sanofi estão atualmente avaliando sarilumabe em ensaios clínicos da fase II/III para o tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) [15].

Os anticorpos monoclonais inibidores de IL-6, tocilizumabe e sarilumabe, vem sendo citados como parte dos medicamentos que estão sendo testados no reposicionamento para o tratamento da COVID-19 com resultados promissores [20;21].

Apesar de uma maior quantidade de estudos clínicos com o tocilizumabe, uma vez que está há mais tempo no mercado, autores apontam a viabilidade de uso do sarilumabe, mostrando resultados positivos comparáveis à utilização dos outros inibidores de IL-6 [22]. Estudo controlado em pacientes em situação agravada da COVID-19, com resposta inflamatória intensa, foram submetidos ao tratamento com Sarilumabe e apresentaram melhora de morbidade e mortalidade [23].

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou, em maio de 2020, a pesquisa clínica com uso de sarilumabe (Kevzara) para o tratamento da COVID-19 no Brasil. A Sanofi, patrocinadora do estudo, tem um programa global em andamento na Itália, Espanha, Alemanha, França, Canadá, Rússia e Estados Unidos para avaliar o medicamento [24].

No site da Organização Mundial da Saúde (OMS) é possível acessar o andamento dos testes clínicos realizados com diversos fármacos no tratamento da COVID-19, incluindo o tocilizumabe e sarilumabe através da *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) (<https://www.who.int/ictpr/en/>).

## 5. Objetivo do Estudo

O objetivo deste estudo é conhecer o conjunto de patentes dos anticorpos monoclonais anti-receptor de IL-6, mais especificamente os medicamentos tocilizumabe e sarilumabe depositados no Brasil, ambos atualmente em testes clínicos contra os efeitos graves da COVID-19. Conhecer os pedidos e

o *status* dos mesmos no INPI pode auxiliar a tomada de decisão no caso destes medicamentos se mostrarem efetivos no tratamento da infecção por SARS-CoV-2.

## 6. Metodologia de busca das patentes

A primeira patente que citava o tocilizumabe genericamente JP19880012387 (prioridade) foi depositada no Japão em 1988, a patente que reivindica o produto JP19910095476 (prioridade) foi depositada em 1991. Já a primeira patente do Sarilumabe, US20060810664P (prioridade) foi depositada nos Estados Unidos em 2006. Após essas primeiras patentes, muitos pedidos foram depositados citando os compostos ou reivindicando os mesmos em formulações, métodos de tratamento entre outros.

A busca dos pedidos de patente relacionados aos compostos tocilizumabe e sarilumabe 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: tocilizumabe 375823-41-9, e sarilumabe 1189541-98-7, foram utilizados nas bases Cortellis® da Clarivate e Caplus® da ACS para recuperar todas as famílias de patentes que citavam os compostos.

Para o tocilizumabe a busca no STN retornou 533 famílias de patente e a busca no Cortellis 40. Após cruzar os dados com a base do INPI e da Derwent Innovation Index, foram recuperados 175 pedidos de patentes equivalentes depositados Brasil.

Para o sarilumabe a busca no STN retornou 89 famílias de patente e a busca no Cortellis 14. Após cruzar os dados com a base do INPI e da Derwent Innovation Index, foram recuperados 24 pedidos de patentes equivalentes depositados 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.

Os documentos encontrados foram então analisados manualmente com base na leitura dos

resumos e/ou quadros reivindicatórios. Foram excluídos os documentos que não tinham relação direta com os anticorpos em questão e os documentos considerados relevantes são apresentados no arquivo *Excel* anexo (130 documentos relacionados ao Tocilizumabe e 21 documentos relacionados ao Sarilumabe depositados no INPI), onde são encontradas as informações referentes aos depositantes, título do pedido, data de depósito, condição do pedido no INPI (*status*) entre outras. Foi feita ainda uma categorização dos pedidos em relação à principal tecnologia descrita no pedido.

## 7. Resultados e Discussão: Análise das patentes e pedidos de patentes relacionadas aos anticorpos tocilizumabe e sarilumabe

### 7.1. Patentes e pedidos de patentes relacionados ao tocilizumabe depositadas no Brasil

Foram identificados 130 documentos de patentes relacionados ao tocilizumabe depositadas no Brasil. A grande maioria pertence à empresa Chugai Seiyaku, desenvolvedora do anticorpo, como apresentado no Gráfico 1, sendo cerca de 77% com data de depósito entre 2011 e 2018 (dados não apresentados).

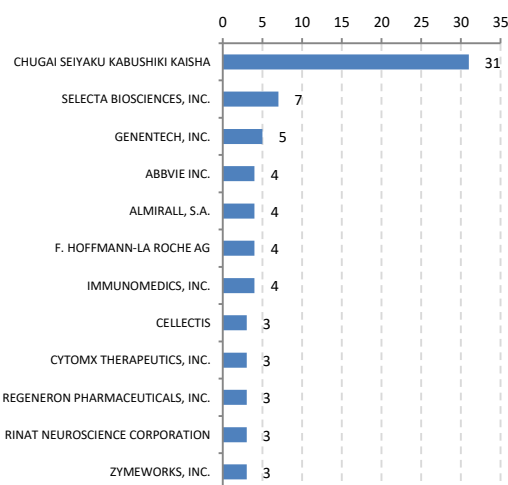
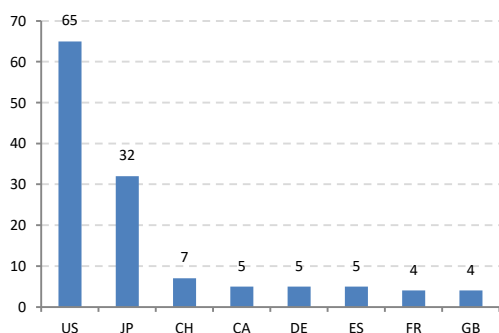


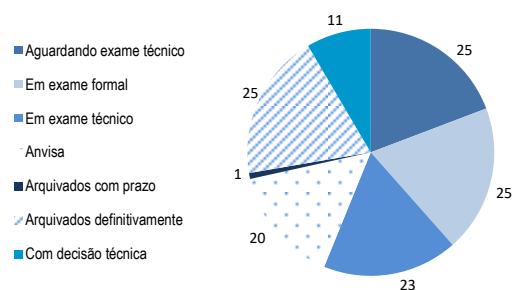
Gráfico 1. Principais depositantes de pedidos de patente relacionados ao tocilizumabe

Em relação aos países de origem dos depositantes dos pedidos de patente, que funciona como um indicativo de onde está sendo desenvolvida a tecnologia, identificou-se que metade dos pedidos relacionados ao tocilizumabe pertencem a depositantes norte-americanos (Gráfico 2), sendo estes pedidos de diversos depositantes diferentes (ver Anexo). O Japão aparece na segunda posição em relação ao número de pedidos de patente depositados, no entanto, dos 32 pedidos japoneses, 31 pertencem a empresa Chungai Seiyaku, sendo 3 com co-titularidade de outras empresas (ver Anexo).



**Gráfico 2. Número de pedidos de patentes relacionados ao tocilizumabe, de acordo com o país de depositante**

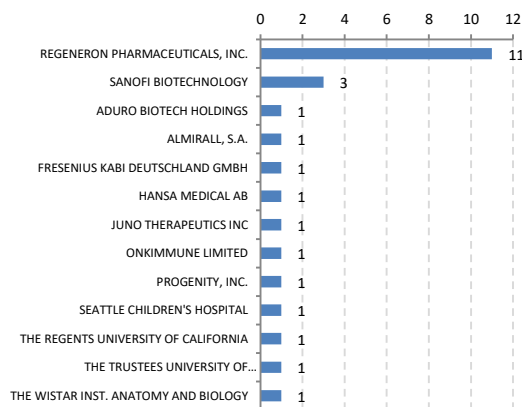
O Gráfico 3 apresenta a distribuição dos pedidos relacionados ao tocilizumabe de acordo com o status dos mesmos no INPI em 13 de julho de 2020. Pode-se observar que 94 pedidos ainda não estão decididos, sendo 25 aguardando exame técnico, 25 em etapa de exame formal, 23 em exame técnico, 20 aguardando anuência prévia da ANVISA e um arquivado ainda com prazo para desarquivamento. Dentre os pedidos decididos, cinco foram concedidos (1 dos quais já é uma patente extinta), seis foram indeferidos (dos quais quatro estão em fase de recurso contra o indeferimento) e 25 já estão arquivados definitivamente (No Anexo é possível identificar o status de cada pedido).



**Gráfico 3. Status dos pedidos de patentes relacionados ao tocilizumabe depositados no INPI**

## 7.2. Patentes e pedidos de patentes relacionados ao sarilumabe depositados no Brasil

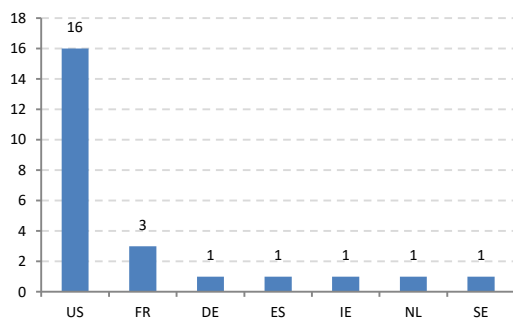
A busca pelos documentos de patente relacionados ao sarilumabe recuperou 21 documentos de patente, sendo 11 pertencentes à empresa norte americana Regeneron Pharmaceuticals Inc, desenvolvedora do anticorpo, como apresentado no Gráfico 4. Os três pedidos da empresa Sanofi Biotechnology, que aparece na segunda posição, são em co-titularidade com a Regeneron Pharmaceuticals.



**Gráfico 4. Principais depositantes de pedidos de patente relacionados ao sarilumabe**

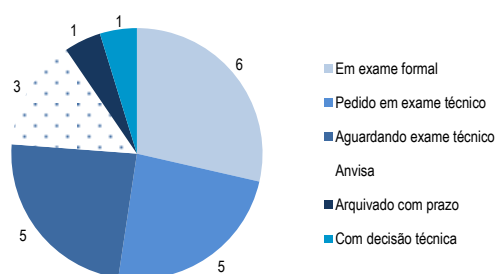
Quando analisado o país do depositante dos pedidos de patente do sarilumabe, observa-se que estes são, na sua maioria, pertencentes à depositantes norte americanos como apresentado no Gráfico 5. A

França, aparece na segunda posição, com os três pedidos da Sanofi Biotechnology.



**Gráfico 5. Número de pedidos de patentes relacionadas ao sarilumabe de acordo com o país de depositante**

Os pedidos de patente relacionados ao sarilumabe são mais recentes que os pedidos de tocilizumabe, sendo que 14 dos 21 pedidos tem data de depósito entre 2016-2018 e, portanto, até 13 de julho de 2020, apenas um já foi decidido, como apresentado no Gráfico 6 (no Anexo é possível identificar o status de cada pedido).

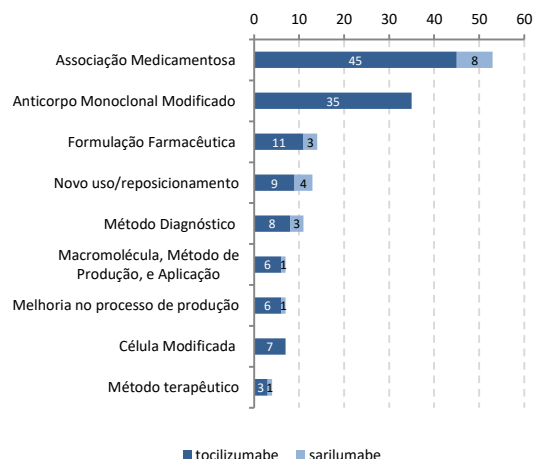


**Gráfico 6. Status dos pedidos de patentes relacionados ao sarilumabe depositados no INPI**

### 7.3. Categorias tecnológicas dos pedidos de patentes relacionados aos anticorpos tocilizumabe e sarilumabe

Para definição das categorias tecnológicas envolvidas nos pedidos de patente dos dois medicamentos, foram lidos os resumos e reivindicações dos pedidos, buscando identificar o principal processo reivindicado e a sua associação com os anticorpos tocilizumabe e sarilumabe. O Gráfico 7 apresenta a distribuição dos 130 pedidos relacionados a tocilizumabe e 21 pedidos relacionados ao

sarilumabe, de acordo com as nove categorias identificadas, descritas a seguir. Apesar de muitas vezes o documento de patente se referir a mais de uma das categorias listadas, foi atribuído ao documento apenas a categoria considerada mais relevante, tendo em vista o escopo do quadro reivindicatório.



**Gráfico 7. Categorização dos documentos de patente relacionados aos anticorpos monoclonais tocilizumabe e sarilumabe de acordo com a principal tecnologia descrita**

- (i) Associação Medicamentosa - refere-se ao uso de um medicamento em conjunto com um outro medicamento já conhecido, buscando um efeito adicional ou sinérgico.
- (ii) Anticorpo Monoclonal Modificado - Trata-se de alterações na sequência de aminoácidos em frações específicas do anticorpo visando maior afinidade ao alvo, ou de alterações mais sutis como percentual de glicosilação. Pode se tratar também de alterações para produção de anticorpos bifuncionais.
- (iii) Formulação Farmacêutica - Refere-se às invenções relacionadas às formas de administração do medicamento, seu foco está no meio de conservação e veiculação da molécula e não na molécula em si.
- (iv) Novo uso/reposicionamento - Utilização de uma molécula conhecida aplicada no tratamento de uma doença diferente da(s) inicialmente prevista(s).
- (v) Método Diagnóstico - Método de aferição de parâmetros clínicos com a utilização de anticorpos monoclonais e/ou método de



- aferição da evolução do tratamento durante a terapia com anticorpos monoclonais.
- (vi) Macromolécula, Método de Produção, e Aplicação - Nessa classificação encontramos o processo de produção de uma biomacromolécula, especificamente um anticorpo monoclonal, seu processo de produção e suas primeiras aplicações. Geralmente primeira patente de uma molécula.
  - (vii) Célula Modificada - Célula geneticamente modificada com a expressão de epítomos específicos. Podendo ser esses epítomos anticorpos ou frações de anticorpos, visando direcionamento específico destas células.
  - (viii) Método Terapêutico - Método que não envolve a criação de novo composto em si, mas a utilização de moléculas já conhecidas em protocolos específicos visando a otimização do tratamento.
  - (ix) Melhoria do processo de produção - Alteração no processo visando a otimização da produção, envolvendo processos de purificação, alteração do meio de cultura, mudança de características físico-químicas, entre outras alterações nas etapas do processo. Alterações necessárias para o escalonamento da produção.

Foi observado através da análise dos documentos recuperados na busca que, além das patentes envolvendo o processo de produção dos anticorpos monoclonais, a proteção do próprio anticorpo e seus usos iniciais, ou seja, as tecnologias diretamente envolvidas com criação do novo produto, outras invenções sequenciais relacionadas ao primeiro invento são encontradas para ambos os medicamentos pesquisados.

A categoria identificada na maior parte dos documentos para ambos os anticorpos se refere às associações com outros medicamentos. São documentos nos quais se cita o uso destes anticorpos monoclonais em conjunto com outros fármacos, sendo reivindicados como combinação, composição, ou kits contendo outros fármacos/ biofármacos associados. Nestes pedidos de patente, o anticorpo anti-receptor de IL-6 não é o foco na patente, mas aparece nas reivindicações como um possível composto adicional para o tratamento de alguma doença.

Uma vez que os anticorpos monoclonais tocilizumabe e sarilumabe têm como alvo a inibição da

IL-6, que está envolvida em diversos processos patológicos, o reposicionamento destes biofármacos para o tratamento de doenças inflamatórias foi um achado comum na busca realizada. De fato, de acordo com o Gráfico 7, esta é a 4ª categoria mais comum entre os documentos levantados. Melhoria nos processos de produção, estabilização dos anticorpos, métodos de purificação e novas formas de administração também são invenções incrementais presentes.

Principalmente em relação ao tocilizumabe, como observado no Gráfico 7, também observamos processos de melhoria da própria estrutura molecular do anticorpo com substituição de aminoácidos em porções específicas do mesmo, otimizando a sua afinidade. Outras modificações sugerem a utilização do mesmo na elaboração de constructos macromoleculares com a geração de anticorpos bifuncionais com afinidade para outros alvos, além da IL-6.

Outras categorias que aparecem em menor quantidade nos documentos são as que envolvem kits de diagnóstico e melhoria nos processos de produção destes medicamentos (Gráfico 7).

#### ***7.4. Trâmite prioritário de patentes dos pedidos de patente de sarilumabe e tocilizumabe depositados no Brasil***

Ainda no tocante ao exame técnico do INPI, em relação à avaliação do mérito do pedido de patente, cabe ressaltar que, visando estimular a produção e licenciamento de tecnologias que possam ser utilizadas no combate à pandemia do novo coronavírus, o INPI publicou no dia 07/04/2020 a portaria INPI Nº149/2020 que permite a priorização dos pedidos de patente relacionados ao tema. A priorização do exame pode ser solicitada pelo depositante, titular, terceiro interessado, ou ainda pelo Ministério da Saúde.

Em maio de 2020 o INPI recebeu Ofício do Ministério da Saúde (MS) solicitando a priorização do exame dos pedidos de patentes relativos à alguns medicamentos que tem sido propostos para tratamento da COVID-19. Dentre a lista enviada pelo MS estavam alguns pedidos dos medicamentos tocilizumabe e sarilumabe. Dos 21 pedidos de patentes relacionados ao sarilumabe, oito tiveram priorização de exame concedida pelo INPI sendo que um já foi decidido,

tendo sido deferido. Em relação ao tocilizumabe, dos pedidos com tramitação prioritária solicitada pelo MS, 22 pedidos de patentes tiveram priorização de exame concedido pelo INPI. Outros três pedidos de patente relacionados ao tocilizumabe já tinham priorização de exame concedida pelo INPI, tendo sido requeridas pelo próprio depositante, totalizando assim 25 patentes com exame prioritário relacionada ao tocilizumabe (ver Anexo).

## 8. Considerações Finais

O presente estudo faz parte de uma série de publicações em desenvolvimento no INPI que visam identificar tecnologias envolvidas em estratégias para condução e controle da pandemia provocada pelo coronavírus SARS-CoV-2, apresentando um panorama dos pedidos de patente e patentes concedidas no Brasil relacionados aos fármacos em investigação clínica para o tratamento da COVID-19.

Neste sentido, o presente estudo pode ser utilizado como fonte de informação técnica tanto por pesquisadores quanto por responsáveis por tomada de decisões nos âmbitos público e privado.

A listagem dos pedidos de patente e patentes apresentados neste estudo pode ser encontrada na planilha *Excel* anexa, contendo os principais dados dos documentos como título, resumo, depositante, família INPADOC, *status* no INPI entre outros.

## 9. Referências Bibliográficas

- (1) Estado de Minas (01/06/2020) "Coronavírus: como foram controladas as epidemias de Sars e Mers (e no que elas se diferenciam da atual)". [https://www.em.com.br/app/noticia/internacional/bbc/2020/06/01/interna\\_internacional.1152774/coronavirus-como-foram-controladas-as-epidemias-de-sars-e-mers-e-no.shtml](https://www.em.com.br/app/noticia/internacional/bbc/2020/06/01/interna_internacional.1152774/coronavirus-como-foram-controladas-as-epidemias-de-sars-e-mers-e-no.shtml)
- (2) Beeching NJ, Fletcher TE, Fowler R (2020) Best Practices: COVID-19. *BMJ*. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000168/pdf/3000168/COVID-19.pdf>
- (3) Kany, S. Et al (2019) Cytokines in Inflammatory Disease. *Int. J. Mol. Sci* doi: 10.3390/ijms20236008
- (4) Tisoncik, J. R. Et al (2012) Into the Eye of the Cytokine Storm. *Microbiol Mol Biol Rev.* doi: 10.1128/MMBR.05015-11
- (5) Ingraham, N.E. et al. (2020) Immunomodulation in COVID-19. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30226-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30226-5)
- (6) Siracusano G. et al. (2020) Humoral Immune Responses in COVID-19 Patients: A Window on the State of the Art. *Front. Immunol.* <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01049>
- (7) Quig, Y. et al (2020) The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *Journal of Infection*. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>
- (8) Mangalmurti, N& Hunter, C.A. (2020) Cytokine Storms: Understanding COVID-19. *Immunity* <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.06.017>
- (9) Hirano et. al (1986) Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. *Nature*. 324:73-76.
- (10) Ohsugi, Y (2020) The immunobiology of humanized Anti-IL6 receptor antibody: From basic research to breakthrough medicine. *J. Transl. Autoimmunity* <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2019.100030>
- (11) Shaper, F & Rose-John, S. (2015) Interleukin-6: Biology, signaling and strategies of blockade. *Cytokine Growth Factor Rev* doi: 10.1016/j.cytogfr.2015.07.004
- (12) Zeng H et al. (2020) Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia. *JAMA*. doi: 10.1001/jama.2020.4861 [Epub ahead of print]
- (13) Cully M (2020) Immune status could determine efficacy of COVID-19 therapies. *Nature Reviews Drug Discovery* <https://www.nature.com/articles/d41573-020-00110-3>
- (14) An, P-J. et al (2020) Biochemical indicators of coronavirus disease 2019 exacerbation and the clinical implications. *Pharmacological Research* <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104946>
- (15) Cortellis: <https://www.cortellis.com/intelligence/>
- (16) Zhang, S. Et al. (2020) Rational Use of Tocilizumab in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia. *Clinical Drug Invest.* <https://doi.org/10.1007/s40261-020-00917-3>

- (17) Comel et al. (2020) Rapid radiological improvement of COVID-19 pneumonia after treatment with tocilizumab. *Infection*  
<https://link.springer.com/article/10.1007/s15010-020-01449-w>
- (18) Jordan et. al. (2020) Compassionate Use of Tocilizumab for Treatment of SARS-CoV-2 Pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*  
<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa812>
- (19) Price et al. (2020) Tocilizumab Treatment for Cytokine Release Syndrome in Hospitalized COVID-19 Patients: Survival and Clinical Outcomes. *Chest*  
<https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.06.006>
- (20) Shaffer, L. (2020) 15 drugs being tested to treat COVID-19 and how they would work. *Nature Medicine*  
<https://www.nature.com/articles/d41591-020-00019-9>
- (21) Ciliberto, G. et al. (2020) Drug repurposing against COVID-19: focus on anticancer agents. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*  
<https://jeccr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13046-020-01590-2>
- (22) Benucci, M. et al (2020) COVID-19 pneumonia treated with Sarilumab: A clinical series of eight patients. *Journal of Medical Virology*  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7300861/>
- (23) Della-Torre et al. (2020) Interleukin-6 blockade with sarilumab in severe COVID-19 pneumonia with systemic hyperinflammation: an open-label cohort study. *Annals of the Rheumatic Diseases*  
<https://ard.bmj.com/content/early/2020/07/12/annrheumdis-2020-218122>
- (24) Albuquerque, M (2020) Anvisa aprova pesquisa clínica com sarilumabe para tratamento da Covid-19. *JOTA*  
<https://www.jota.info/tributos-e-empresas/saude/anvisa-sarilumabe-covid-19-14052020>