

Edição
1 ano

Página 1

09 de abril de 2021

Observatorio de Tecnologías Relacionadas con el COVID-19 – 1 AÑO

Equipo:

Alexandre Lopes Lourenço
Cristina d'Urso de Souza Mendes Santos
Cristiane Fernandes Gorgulho
Irene Von der Weid Oliveira Andrade
Letícia Galeazzi Ferraz
Núbia Gabriela Benício Chedid
Tatiana Carestiato

Sobre la página:

Debora Botner Libman

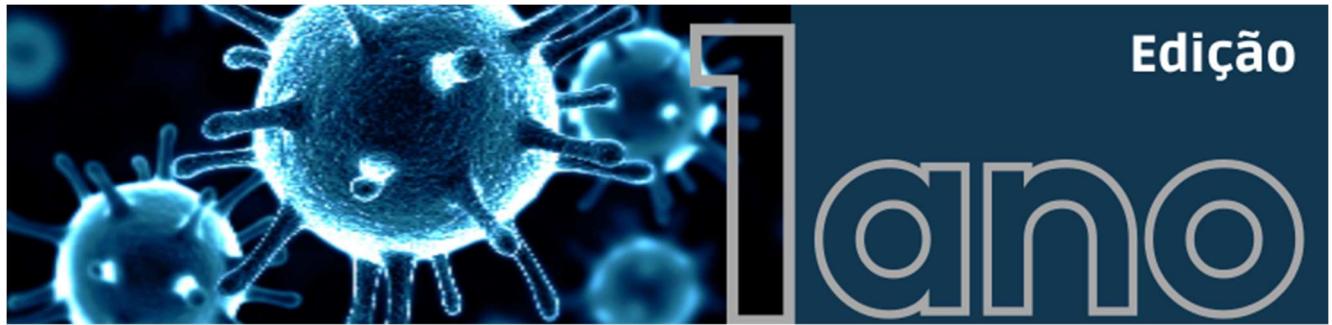
Desde los informes iniciales de un grupo de casos de neumonía de origen no identificada en Wuhan, China, en diciembre de 2019, el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2), que causa el síndrome respiratorio agudo severo, se extendió por el mundo, desencadenando la pandemia de COVID-19. En los últimos 12 meses, una gama vertiginosa de información ha sido generada por estudiosos de todo el mundo, cubriendo desde el supuesto origen del SARS-CoV-2 al desarrollo de vacunas, que se han convertido en la esperanza para la solución de la pandemia en un tiempo mucho más breve que lo usual.

Se obtuvo la secuencia genética del virus causante de la enfermedad y se la puso a disposición en bases de datos públicas ya a mediados de enero de 2020, lo que ha permitido el desarrollo de pruebas de diagnóstico para el SARS-CoV-2, reposicionamiento de medicamentos e inició la carrera para el desarrollo de vacunas para la prevención de COVID-19. En marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que el COVID-19 representaba una pandemia.

Muchos inmunólogos se apartaron rápidamente de sus investigaciones anteriores con patógenos similares para concentrarse en los diferentes aspectos involucrados en el COVID-19 y, debido a esta convergencia sin precedentes de esfuerzos para descifrar y caracterizar, prevenir y tratar una infección viral, se ha producido y difundido un notable cuerpo de trabajo, tanto a través de artículos publicados en revistas de renombre, artículos preimpresos, como de reseñas, además de divulgación por los medios de comunicación en general.

ObTec COVID-19

El Observatorio de Tecnologías Relacionadas al COVID-19 (ObTec COVID-19) del Instituto Nacional de la Propiedad Industrial (INPI) fue creado en marzo de 2020 con el objetivo de divulgar las tecnologías que pudieran ser útiles para acciones globales y locales y ser capaces de contribuir



Página 2

para la solución de este problema, de modo que los actores del Sistema de Innovación brasileño tuviesen herramientas para desempeñar con excelencia su papel.

En este contexto, se pone a disposición información relevante divulgada en artículos científicos, noticias y documentos de patentes acerca del COVID-19. Los artículos científicos y noticias fueron monitoreados diariamente hasta diciembre de 2020, cuando la edición empezó a suceder 3 veces por semana.

Los documentos de patente se están analizando en estudios que han abordado los siguientes temas: medicamentos, vacunas, máscaras de protección, ventiladores pulmonares y métodos de diagnóstico. Esos estudios tienen como objetivo presentar diferentes tecnologías relacionadas al control de la pandemia, tanto las protegidas por la propiedad industrial como las que ya son de dominio público.

Además, se está poniendo a disposición información sobre financiamientos e incentivos para I+D, programas de computadora, información sobre tramitación prioritaria de patentes para COVID-19 y un enlace para otros estudios y sitios sobre patentes en el ámbito del COVID-19.

Esa información está disponible en la página <https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/tecnologias-para-covid-19/>. La página está dividida en dos segmentos, la parte superior, donde están los enlaces para la información producida por el INPI, destacándose el enlace para los estudios de monitoreo tecnológico en el ámbito del COVID-19 (Figura 1).



Figura 1: Enlaces disponibles en la página del ObTec COVID-19.

La información acerca de artículos científicos y noticias monitoreados está organizada por tema y facilitada en la parte inferior de la página, junto a los destacaes del día (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**).



Página 3

MEDICAMENTOS	VACINAS	OUTROS TRATAMENTOS	CIÊNCIA	TESTES PARA DIAGNÓSTICO
VENTILADORES & RESPIRADORES MECÂNICOS	OUTROS EQUIPAMENTOS	MÁSCARAS DE PROTEÇÃO	OUTRAS TECNOLOGIAS	TELEMEDICINA E INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL
OMS (SITUATION REPORT) CASOS REPORTADOS CONFIRMADOS DE COVID-19	HISTÓRICO EDIÇÃO DO DIA	PATENTES COVID-19	NORMAS TÉCNICAS & REGULAÇÃO	EQUIPE

Figura 1: Temas de los artículos científicos y noticias facilitados por INPI



Página 4

Objetivo

En vista de la cantidad significativa de información que ingresamos en la página de ObTec COVID-19 en ese período de un año, esta edición tiene como objetivo presentar un histórico de los principales temas tratados en nuestras ediciones, a fin de mostrar la evolución de la tecnología y la ciencia relacionada con el COVID-19 en el período. También se presentan los estudios publicados en el ámbito del ObTec, señalando que los mismos fueron preparados de acuerdo con las tecnologías más específicas en este momento, evidenciando los avances en la comprensión de la respuesta inmunológica al SARS-CoV-2 y destacando las lagunas del conocimiento, así como las áreas para investigaciones futuras.

Evolución del conocimiento científico y de las tecnologías relacionadas con el COVID-19

Durante este año se analizaron sistemáticamente más de 2900 artículos y noticias distribuidos de acuerdo con el tema previamente definido (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**), según lo presentado en el gráfico de la **Erro! Fonte de referência não encontrada.**, donde se observa que las publicaciones se concentraron en las áreas de medicamentos, ciencia y vacuna.

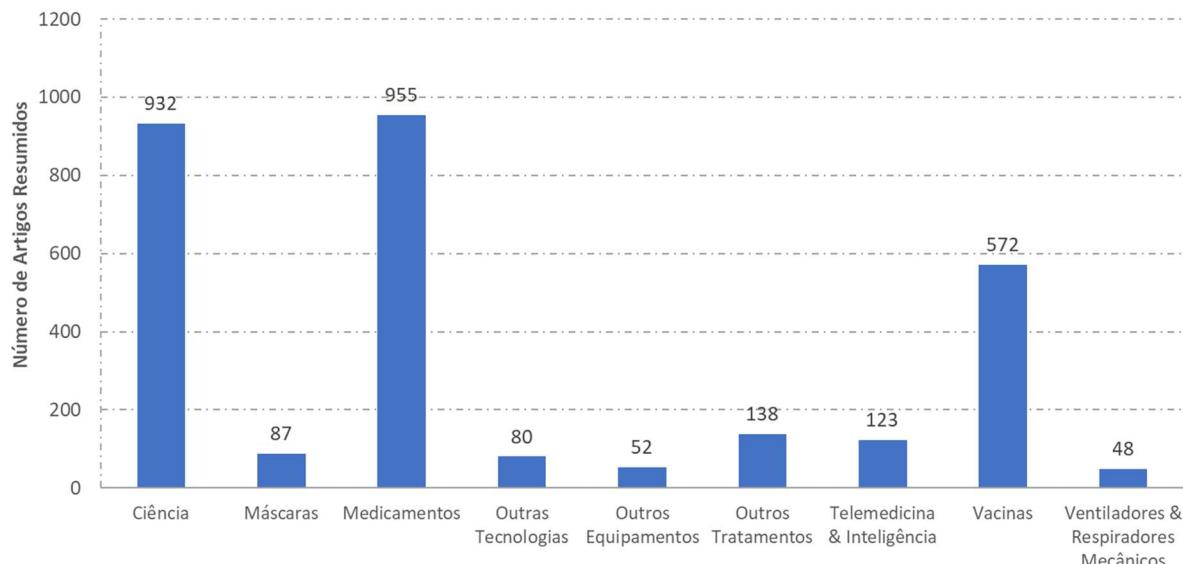


Figura 2: Número de publicaciones editadas por el Observatorio a lo largo de 12 meses, divididas en temas previamente definidos. Fuente: INPI-Obtec-Covid-19

La **Erro! Fonte de referência não encontrada.** presenta el número de publicaciones disponibles en la página del ObTec COVID-19 del INPI e incluidas en los campos medicamento, ciencia, vacunas, otros tratamientos, telemedicina e inteligencia artificial y mascarillas entre abril de 2020 y final de febrero de 2021. Si bien la enfermedad es nueva, muchos de los medicamentos,



Página 5

dispositivos, equipos y procesos, que ya estaban en uso para combatir otras enfermedades similares al COVID-19 y sus síntomas, fueron inicialmente investigados para determinar su posible aplicación en la lucha contra el SARS-CoV-2. Corroborando lo observado en la Figura 4, se observa que, en los primeros meses de la pandemia, las publicaciones se concentraron en fármacos que podrían reposicionarse para contribuir al tratamiento de los síntomas o incluso para prevenir la replicación del virus SARS-CoV-2 en individuos infectados.

Las otras dos áreas temáticas con mayor volumen de publicaciones en los primeros meses de la pandemia fueron “ciencia” y “vacunas”, que indican los esfuerzos mundiales por comprender los mecanismos celulares e inmunológicos involucrados en la enfermedad, además de la búsqueda de conocimiento sobre el origen de los virus y sus vías de transmisión. Cabe señalar que, en relación con las vacunas, el desarrollo en poco tiempo de varias vacunas también fue posible gracias a los estudios en curso para virus similares al SARS-CoV-2, como el SARS-CoV y el MERS-CoV.

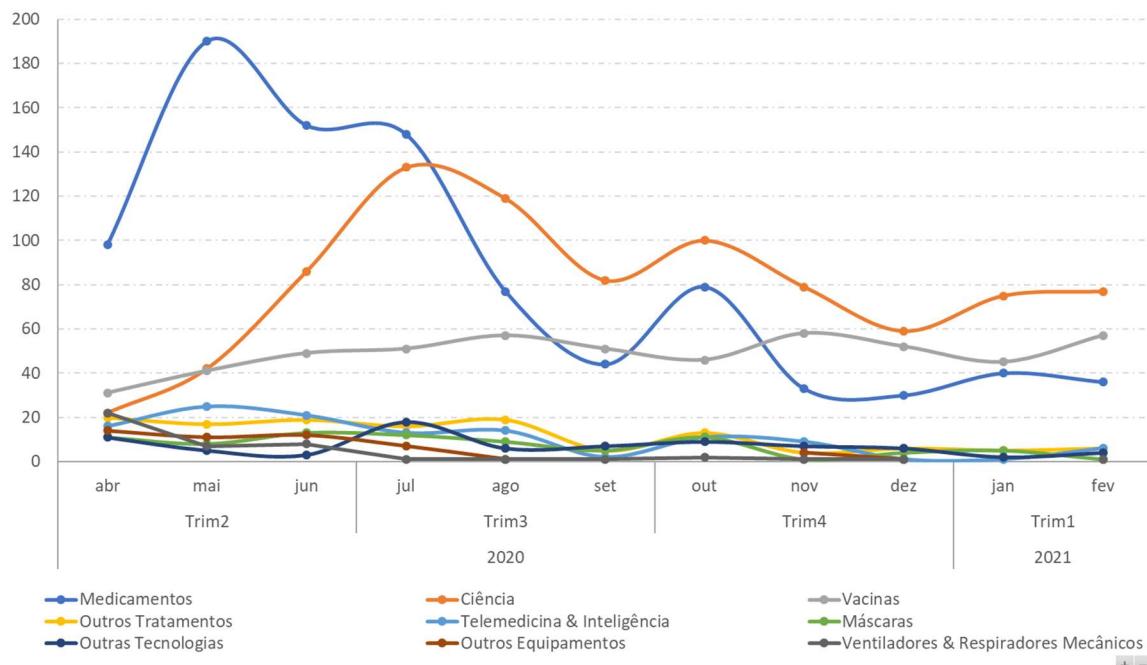


Figura 3: Número de publicaciones por tema en los meses de marzo de 2020 a marzo de 2021. Fuente: INPI- ObTec-COVID-19

El ObTec-COVID-19 del INPI, durante este proyecto de 1 año, también publicó 9 estudios que cubren las solicitudes de patentes relacionadas con la pandemia, con la perspectiva de nuevas publicaciones en las próximas semanas de al menos tres estudios más sobre vacunas y un estudio sobre solicitudes de patentes relacionadas con la nanotecnología aplicadas al tratamiento, la



Página 6

prevención o el diagnóstico de COVID-19. Además, también se han publicitado proyectos de financiación e iniciativas de programas de patentes.

Aspectos destacados de marzo y abril de 2020

Una de las primeras suposiciones fue que, como es el caso de la mayoría de las infecciones respiratorias agudas causadas por virus, la infección por SARS-CoV-2 induciría a una respuesta de anticuerpos neutralizantes. De esa manera, los reactivos y protocolos para caracterizar mejor esas respuestas de anticuerpos se desarrollaron rápidamente y se compartieron a nivel mundial.

El 18 de marzo de 2020, la OMS y sus socios lanzaron un programa conocido como Solidaridad (*Solidarity*), que consiste en ensayos clínicos internacionales, para ayudar a encontrar un tratamiento efectivo para el COVID-19. Este es uno de los ensayos clínicos aleatorizados internacionales más grandes para tratamientos del COVID-19, que inscribió a casi 12.000 pacientes en 500 hospitales en más de 30 países. Entre los medicamentos probados, la organización se centró en cuatro que se mostraban más prometedores en aquel momento: Remdesivir, que se usaba para tratar el ébola; Cloroquina, que se utilizó para tratar la malaria; Ritonavir o Lopinavir, que formaba parte del cóctel de tratamiento del VIH; e Interferón-beta, una molécula involucrada en la regulación de la inflamación en el cuerpo que, en pruebas anteriores, había mostrado efectos en monos de la especie tití infectados por MERS.

En el contexto del programa Solidaridad, el 27 de marzo de 2020, la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria en Brasil (ANVISA) dio a conocer una investigación con hidroxicloroquina para el tratamiento del COVID-19 en el Hospital Israelita Albert Einstein, mientras la Fundación Oswaldo Cruz (Fiocruz) iniciaba estudios en asociación con la OMS. Durante ese período, también se estudió en Brasil el reposicionamiento de los medicamentos lopinavir, ritonavir y favipiravir para inhibir la replicación viral.

El 26 de marzo de 2020, comenzaron a divulgarse dos vacunas candidatas contra el SARS-CoV-2: una vacuna de ARNm que codifica la proteína de pico (*spike*), diseñada por el Centro de Investigación de Vacunas de los Institutos Nacionales de Salud (NIH), EE. UU., y por la empresa farmacéutica y de biotecnología Moderna de los EE. UU., y otra basada en un vector viral de adenovirus de la CanSino Biological Inc. y del Instituto de Biotecnología de Beijing (China). Vale la pena señalar que algunos académicos creen que el desarrollo de vacunas de ARN representa uno de los mayores avances tecnológicos de la humanidad en el siglo XXI.

En el campo de la ciencia, los artículos proporcionaron información importante sobre la patogénesis del COVID-19 y compararon las respuestas transcripcionales al SARS-CoV-2 utilizando líneas celulares, hurones y muestras de suero de pacientes, encontrando que, en comparación con otros virus respiratorios, la respuesta inmune del huésped al SARS-CoV-2 no



Página 7

consigue generar una respuesta de interferón tipo I y tipo III, al mismo tiempo en que induce altos niveles de quimiocinas y citocinas proinflamatorias. La capacidad de la proteína de pico (S) del SARS-CoV-2, especialmente del dominio de unión al receptor (RBD), para inducir respuestas de anticuerpos neutralizantes la convierte en el objetivo principal para el desarrollo de vacunas.

Además de eso, los ensayos comerciales para identificar los anticuerpos específicos para el SARS-CoV-2 empezaron a estar disponibles, permitiendo la realización de estudios serológicos para determinar la diseminación del virus y las tasas de mortalidad causadas por la infección. Se puede observar también publicaciones que mencionaban posibles tratamientos con sueros de pacientes convalecientes.

En finales de marzo e inicio de abril de 2020, los estudios reportaron la pérdida del gusto u olfato en aproximadamente el 64% de los pacientes ambulatorios con síntomas leves de COVID-19. Adicionalmente, se anunciaron múltiples investigaciones y asociaciones entre universidades y empresas privadas para habilitar el proyecto y la producción de mascarillas 3D y otros equipos de protección individual (EPIs), así como el uso de nanopartículas para viabilizar los medicamentos, las vacunas y los procesos de desinfección.

En este mismo periodo, estudios observacionales y retrospectivos reportaron los efectos benéficos del anticuerpo monoclonal tocilizumab (inhibidor de IL-6) en pacientes con COVID-19.

Para contener la propagación de la pandemia en el país ha sido necesario el acceso a pruebas fiables para identificar las personas contaminadas. En este sentido, el 06 de abril de 2020, el ObTec COVID-19 del INPI publicó su primer estudio **"Panorama de las patentes depositadas en el INPI describiendo los métodos de diagnóstico para el coronavirus y otras enfermedades respiratorias virales"** al analizar las solicitudes de patentes que citaban la posibilidad de detección del coronavirus, presentando los documentos obtenidos en la base de datos del INPI.

La pandemia ha creado una urgente necesidad mundial de nuevos ventiladores pulmonares. Dado la escasez de esos equipos y la dificultad de importación, el 13 de abril de 2020, el ObTec COVID-19 del INPI publicó en su estudio **"Solicitudes de patentes de ventiladores pulmonares"** tuvo por objeto identificar las solicitudes de patentes relacionadas con los ventiladores pulmonares depositados en Brasil, presentando un panorama de los depositantes de esas solicitudes y las tecnologías presentes en esos documentos, aparte de presentar el estado de las respectivas solicitudes de patentes permitiendo la identificación de los pendientes de análisis ante el INPI, así como las patentes vigentes en Brasil.

Para incentivo a la divulgación y al desarrollo de tecnologías que podrían ser útiles en el enfoque de la profilaxis y tratamiento del COVID-19, el INPI ha creado una modalidad de tramitación prioritaria de solicitudes de patentes relacionada con *"productos y procesos farmacéuticos y los equipos y/o materiales de uso en la salud para el diagnóstico, profilaxis y tratamiento del COVID-19"*.



Edição

1 ano

Página 8

Aspectos destacados de mayo y junio de 2020

En mayo de 2020, la empresa china de vacunas CanSino Biologics relató los primeros resultados de ensayos clínicos de su vacuna contra el COVID-19 - un vector basado en adenovirus tipo 5 (Ad5) que expresa la glicoproteína de pico S del SARS-CoV-2. La vacuna se ha mostrado segura, sin relatos de reacciones adversas graves, e indujo anticuerpos específicos y respuestas de células T en la mayoría de los participantes.

También en mayo de 2020, mediante comunicado de prensa, la farmacéutica Moderna anunció que su vacuna basada en ARN, la mRNA-1273, era segura e inmunogénica. Al inicio del mes, las empresas Pfizer y BioNTech anunciaron incluso, mediante comunicado de prensa, el lanzamiento de ensayos clínicos de fase I / II de cuatro vacunas para COVID-19 basadas en ARNm.

Los investigadores buscaban un tratamiento para el COVID-19 y los artículos, durante ese período, citaban que la dexametasona podría ser eficaz como terapia para el COVID-19, así como los antivirales (tales como remdesivir, favipiravir e hidroxicloroquina), los plasma de individuos convalecientes y los agentes antiinflamatorios, incluyendo el tocilizumab y esteroides en dosis altas. Se han revelado varios ensayos clínicos aleatorizados de reposicionamiento de medicamentos para el COVID-19. Sin embargo, pocos estudios han demostrado beneficios significativos cuanto a la reducción de la gravedad de la enfermedad, la duración de la estancia hospitalaria o la tasa de mortalidad.

La hidroxicloroquina, utilizada ampliamente en el inicio de la pandemia, ha demostrado en ensayos clínicos aleatorizados que no tiene beneficios significativos como profilaxis previa a la exposición (PrEP) o como profilaxis posterior a la exposición (PEP) en pacientes con enfermedad leve y que no fueron hospitalizados, en enfermedad de intensidad leve a moderada, o en pacientes hospitalizados con enfermedad moderada a grave.

En cambio, un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo de remdesivir intravenoso en adultos hospitalizados con COVID-19 y con evidencia de infección del tracto respiratorio inferior reveló que las tasas de mortalidad fueron del 6,7% con remdesivir y del 11,9% con placebo a los 15 días de tratamiento y del 11,4% con remdesivir y del 15,2% con placebo al día 29. Sin embargo, el Estudio Solidaridad de la OMS no encontró cambios significativos en la tasa de mortalidad o en la estancia hospitalaria en los pacientes tratados con remdesivir.

El mes de julio de 2020 ha traído avances importantes para la terapéutica con el desarrollo de anticuerpos monoclonales y el escape viral que esos anticuerpos monoclonales podrían llevar. En este tiempo, el estudio de la empresa americana Regeneron fue citado con dos implicaciones importantes: en primer lugar, el cóctel de anticuerpos monoclonales recibió autorización de uso de emergencia de la agencia reguladora americana FDA (Administración de Medicamentos y



Página 9

Alimentos de los EE. UU.) y en segundo lugar, la realización de una detallada mutagénesis ayudó los científicos a comprender rápidamente las variantes naturales que han surgido posteriormente, la B.1.351 y la Y453F.

Una acción conjunta y voluntaria de médicos, ingenieros, investigadores y empresarios permitió a USP (Universidad de São Paulo) implementar incontables proyectos de aplicación médica hacia la lucha contra el nuevo coronavirus. Uno de esos proyectos implicó en la fabricación de productos anatómicos (*coxins*) una especie de “almohada” para acomodar pacientes graves con COVID-19 que permanecen largas estancias ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs).

Teniendo en cuenta el reposicionamiento de los medicamentos para tratamiento del COVID-19, en el mes de mayo, el equipo del ObTec COVID-19 publicó 3 estudios relacionados con las patentes de medicamentos para tratamiento del COVID-19.

El 01 de mayo de 2020, el mismo día de la aprobación de emergencia del medicamento en los Estados Unidos, el ObTec COVID-19 del INPI publicó el primer estudio relacionado con los medicamentos, **“Remdesivir: Mecanismo de acción, ensayos clínicos y solicitudes de patentes depositados en el INPI”**. El propósito del estudio era presentar el mecanismo de acción y un resumen de los estudios y ensayos clínicos que se estaban desarrollando mundialmente con este fármaco, además de indicar solicitudes de patentes relacionados con el Remdesivir depositados en el INPI, y que son por lo tanto, objeto de protección industrial en el país.

El 24 de mayo de 2020, el ObTec COVID-19 del INPI publicó el segundo estudio relacionado con los medicamentos, el estudio **“RITONAVIR/LOPINAVIR/INTERFERÓN: Mecanismo de acción, ensayos clínicos, solicitudes de patentes y patentes concedidas en Brasil”**, considerados como herramientas potenciales en el tratamiento del COVID-19. El trabajo tuvo como objetivo proporcionar un panorama actual de los conocimientos relacionados con los antivirales lopinavir (LPV) y ritonavir (RTV), empleados en la terapia de pacientes con VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana), conocida en la literatura por terapia HAART (Terapia Génica Antirretroviral). Especialmente, se presentó un levantamiento de solicitudes de patentes y patentes concedidas en Brasil que abordan esos medicamentos.

El 28 de mayo de 2020, el ObTec COVID-19 del INPI publicó más un estudio relacionado con los medicamentos, titulado **“FAVIPIRAVIR: Tratamiento del COVID-19 y Solicitudes de Patentes Depositados en el INPI”**. La intención de este trabajo fue proporcionar un panorama actual de los conocimientos relacionados con el favipiravir. Especialmente, se realizó un levantamiento de solicitudes de patentes y patentes concedidas en Brasil que abordan este medicamento.

En julio y agosto de 2020



Página 10

Los estudios realizados en julio y agosto de 2020 correlacionaron altos niveles séricos de citocinas IL-6, IL-8 y TNF en pacientes con COVID-19 en el momento de la hospitalización como predictores fuertes e independientes de mortalidad de esos pacientes. Los pacientes con activación menor de células T o células B desarrollaron la enfermedad con intensidad más leve, mientras aquellos con hiperactivación de células T CD4 + y T CD8 + presentaron mayor gravedad de la enfermedad.

El estudio de una vacuna de nanopartículas lipídicas-ARNm que codifica la proteína S del SARS-CoV-2 en ratones se mostró una inducción muy eficiente de centros germinales y generación de células TFH específicas del antígeno, lo que sugiere que la vacunación pueda superar la inmunización natural en algunos casos.

El plasma de los pacientes convalecientes, que fue uno de los primeros tratamientos de uso compasivo, recibió autorización de uso de emergencia de la FDA, en los Estados Unidos.

El estudio brasileño informa y contextualiza los resultados epidemiológicos, demográficos y clínicos de los casos de COVID-19 durante los 3 primeros meses de la pandemia en Brasil. Hasta el 31 de mayo de 2020, se han registrado 514.200 casos de COVID-19, incluyendo 29.314 muertes, en el 75,3% (4.196 de 5.570) de los municipios de las cinco regiones de Brasil.

Los estudios demostraron la participación de las universidades en el desarrollo y en la realización de pruebas moleculares de diagnóstico y serológicas para la identificación del coronavirus.

ANVISA publicó la aprobación para la conducción de un ensayo clínico que implica dos candidatos a vacunas para COVID-19: BNT162b1 y BNT162b2, de las empresas BioNTech y (Pfizer Wyeth).

Novavax presenta resultados de fase 1, ensayo aleatorizado, controlado por placebo de su vacuna para COVID-19, basada en subunidad proteica, con y sin adyuvante Matrix-M en adultos sanos de 18 a 59 años.

Un estudio preclínico publicado en la revista Nature mostró los datos iniciales positivos de respuesta inmune contra el SARS-CoV-2 de la vacuna experimental de Johnson & Johnson (Ad26.COV2.S).

Artículos han relatado los cuatro principales avances en el tratamiento empleado en pacientes hospitalizados y que han reducido el riesgo de muerte por COVID-19: la posición del paciente en decúbito prono, el uso apropiado de medicamentos (por ejemplo, el uso de la dexametasona), el uso apropiado de ventiladores pulmonares y la mejor calidad del equipo.

El 20 de julio de 2020, el ObTec COVID-19 del INPI publicó un nuevo estudio relacionado con los medicamentos. El estudio **"Tocilizumab y Sarilumab: anticuerpos inhibidores de IL-6,**



Página 11

su papel en el tratamiento del COVID-19 y las solicitudes de patentes depositadas en el INPI". El objetivo de este estudio fue conocer el conjunto de patentes de los anticuerpos monoclonales antirreceptor de IL-6, más específicamente, los medicamentos tocilizumab y sarilumab depositados en Brasil.

En septiembre y octubre de 2020

Los investigadores identificaron, meses después de la infección, una amplia gama de autoantígenos dirigidos por anticuerpos en pacientes con COVID-19 grave (tales como citocinas, interferones, quimiocinas y leucocitos que pueden afectar directamente la naturaleza de la inmunidad antiviral) en personas con síntomas de COVID-19 a largo plazo (COVID largo), así como anticuerpos para antígenos específicos de tejido expresados en el sistema nervioso central, sistema vascular, tejidos conjuntivos, tejido cardíaco, tejido hepático y tracto intestinal, que podrían causar daños a los órganos mediados por autoanticuerpos.

El primer caso de reinfección por COVID-19 de un hombre de 33 años y de Hong Kong fue divulgado por los investigadores de la Universidad de Hong Kong que descubrieron que los dos casos del paciente fueron causados por cepas de virus con secuencias de genomas diferentes.

Los estudios señalaron, inequívocamente, que la inducción y señalización del interferón tipo I tienen un importante papel en la prevención de COVID-19 letal. Los investigadores descubrieron que mutaciones innatas relacionadas con la señalización del interferón o anticuerpos neutralizantes para interferones tipo I predisponen a un empeoramiento del COVID-19 para estos pacientes con mayor riesgo de muerte. Además, aunque los interferones sean altamente potentes en el bloqueo de la replicación del SARS-CoV-2, el virus tiene un arsenal de mecanismos de evasión para bloquear la inducción de interferones endógenos y la señalización del receptor de interferón.

Los investigadores presentaron el resultado de un estudio doble ciego controlado por placebo realizado en Reino Unido que evaluó el IFN β 1a inhalado (una vez al día por hasta 14 días) en pacientes hospitalizados sin ventilación con COVID-19. En comparación con los pacientes que recibieron placebo, los pacientes que recibieron el IFN β 1 inhalado tuvieron mayores posibilidades de mejora y se recuperaron más rápidamente de la infección por SARS-CoV-2.

Los investigadores de la Universidad Federal de Minas Gerais (UFMG) desarrollaron una composición química, basadas en el metal niobio, que protege las manos y superficies contra el nuevo coronavirus por hasta 24 horas.

En una carta abierta a los autores del estudio sobre la vacuna rusa Sputnik V, que publicaron los resultados del ensayo en la revista The Lancet, se destacaron valores que parecían estar duplicados y advertía que el artículo presentaba sus resultados solamente como diagrama de cajas (*boxplots*), sin proporcionar un análisis detallado de los datos en los que se basaban.



Página 12

Johnson & Johnson anunció el lanzamiento de los ensayos clínicos en fase 3 (ENSEMBLE) en gran escala, para su candidata a vacuna para COVID-19, la JNJ-78436735, en desarrollo por su empresa farmacéutica Janssen.

Los resultados de una investigación con 50.027 voluntarios en China han demostrado que la vacuna Coronavac, desarrollada por el Instituto Butantan en asociación con la farmacéutica china Sinovac Life Science, era segura y no presentaba reacciones adversas significativas.

El SENAI (Servicio Nacional de Aprendizaje Industrial) del Río Grande del Sur ha desarrollado, junto con la empresa Novus, una nueva tecnología que utiliza inteligencia artificial para auxiliar en el diagnóstico de COVID-19.

ANVISA inició el análisis de la 1º solicitud de registro de una vacuna contra el COVID-19 en Brasil, que fue protocolizado por la empresa Astrazeneca, que desarrolló la vacuna en colaboración con la Universidad de Oxford, en Reino Unido.

El estudio demostró que el medicamento REGN-COV-2 puede reducir significativamente la carga viral del virus en las vías aéreas superiores e inferiores y disminuir las secuelas patológicas, cuando administrado profiláctica o terapéuticamente en monos Rhesus.

A fines de octubre la FDA aprobó el medicamento Remdesivir para la terapia antiviral y se convirtió en el primer medicamento a obtener la autorización formal para el tratamiento del COVID-19.

Los investigadores brasileños de diferentes grupos de Unicamp (Universidad Estatal de Campinas), USP, LNBio (Laboratorio Nacional de Biociencias), IDOR (Instituto D'Or de Enseñanza e Investigación) y UFRJ (Universidad Federal de Río de Janeiro) han descrito como el SARS-CoV-2 se instala en el cerebro. Según los investigadores, las vías de entrada parecían ser el nervio olfatorio o la barrera de capilares que irrigan el cerebro, a través de las cuales el virus sería catapultado para el interior de las células por proteínas que reconocían las espículas virales.

El 29 de septiembre de 2020, el ObTec COVID-19 del INPI publicó el estudio **"Mascarillas, respiradores y variaciones: un panorama de las solicitudes de patentes PI (Patente de invención) y MU (Patente de Modelo de Utilidad) de los registros de diseño industrial (DI) en Brasil"**. El objetivo de este estudio fue identificar las solicitudes de patentes y de diseño industrial relacionados con las mascarillas (y sus variaciones) depositados en Brasil, presentando un panorama de los tipos de mascarilla, países y regiones de origen, los depositantes principales de esas solicitudes, además de las tecnologías y configuraciones presentes en esos documentos. El estudio presentó también la situación legal de las solicitudes de patentes y de diseño industrial, permitiendo la identificación de los pendientes de análisis en el INPI, así como las patentes y registros vigentes en Brasil.



Página 13

En noviembre y diciembre de 2020

En esos meses se verificó que el virus parecía tenerse adaptado potencialmente al visón, introduciendo una mutación Y453F en el dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína S del SARS-CoV-2, además de otras mutaciones. Ese factor ha provocado el sacrificio en masa de visones en la Dinamarca y, como resultado, se empezó a poner especial atención a las variantes del virus, incluso variantes del Cluster 5 en Europa que llevan la mutación N439K en el RBD. Se ha demostrado que tanto la Y453F como la N439K afectaban la neutralización por algunos anticuerpos específicos contra el SARS-CoV-2, aunque otros anticuerpos no se vieron afectados, lo que haría improbable que esas dos mutaciones, individualmente, perjudicasen la eficacia de la vacuna.

Las variantes adicionales preocupantes se han descritas, como la variante identificada en Reino Unido (B.1.1.7), que tenía varias mutaciones incluyendo la N501Y en el RDB y en el truncamiento del marco abierto de lectura 8 (ORF8).

Pfizer y BioNTech anunciaron la eficacia provisional de más del 90% para su candidata a vacuna de ARNm, la BNT162b2e, cuyo nombre comercial es COMIRNATY. Tras cumplir todos los criterios de valoración primarios, la vacuna demostró una eficacia global del 95% y del 94% en el grupo de alto riesgo entre los 65-85 años.

A este anuncio le siguió el de Moderna, que afirmó una eficacia del 94,5% para su candidata a la vacuna: mRNA-1273. Los resultados provisionales de AstraZeneca cuanto a la ChAdOx1, vacuna de vector viral, demostraron una eficacia general del 70,4% en dos cohortes.

Se autorizaron las vacunas de Pfizer y Moderna, por lo tanto, para uso de emergencia en EE. UU. y se aprobaron las vacunas Pfizer/BioNTech, Moderna y AstraZeneca para uso de emergencia en Reino Unido.

El estudio evaluó una variante del SARS-CoV-2 que contiene la sustitución D614G e identificó que la variante tenía capacidad de infección, replicación y capacidad competitiva más eficiente en células epiteliales primarias de las vías aéreas humanas, pero mantenía propiedades similares de morfología y neutralización *in vitro*, en comparación con el virus ancestral del tipo salvaje.

ANVISA ha ofrecido una guía sobre los requisitos mínimos para las solicitudes de autorización de uso de emergencia, en carácter experimental, de vacunas contra el COVID-19.

La Universidad de São Paulo (USP) ha desarrollado una mascarilla a bajo coste basada en el moldeo e impresión 3D. La mascarilla posee también un sistema de medidor de oxigenación integrado.



Se ha publicado el estudio que evaluó la seguridad y eficacia de la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 en un análisis interino agrupado que incluye datos de cuatro estudios ciegos, aleatorizados y controlados en curso, realizados en todo el Reino Unido, Brasil, Sudáfrica y se ha presentado resultados positivos.

Los investigadores de Unicamp desarrollaron un aerosol que, cuando aplicado bajo mascarillas de algodón, forma una barrera de protección que mata el SARS-CoV-2 en solamente un minuto. Llamado de SprayCov, mantiene el 99,99% de su eficacia en las 48 horas siguientes a la aplicación.

Varios estudios demostraron, con el paso del tiempo, la pérdida de anticuerpos específicos para el SARS-CoV-2 después de la infección, lo que plantea la preocupación de que la inmunidad humoral contra el virus no sería duradera. Sin embargo, otros estudios demostraron que las células B de memoria (MBC) podrían facilitar la inmunidad humoral duradera, mismo que los títulos de anticuerpos neutralizantes del suero disminuyan.

La vacuna de Novavax recibió el estado de aprobación rápida de la FDA lo que debe ayudar a acelerar el desarrollo del inmunizante, que está en la fase 3 de los estudios clínicos en Reino Unido.

En los meses de noviembre y diciembre el ObTec COVID-19 del INPI publicó dos estudios sobre tecnologías relacionadas con los tratamientos del COVID-19, iniciando una serie de estudios acerca de las vacunas en ensayos clínicos más avanzados. La publicación de esos estudios ha coincidido con la aprobación de la primera vacuna contra el COVID-19, realizada en el Reino Unido, que inició la vacunación de la población con la vacuna de ARNm desarrollada por Pfizer/BioNTech en diciembre.

El 18 de noviembre de 2020, el ObTec COVID-19 del INPI publicó el primer estudio relacionado con las vacunas contra el COVID-19, titulado **"Vacunas basadas en ADN para la prevención de COVID-19: Mecanismo de acción, ensayos clínicos y solicitudes de patentes"**. El estudio abordó las vacunas basadas en DNA, el estado de la técnica o *Know-how* provenientes de las instituciones desarrolladoras y analizó las solicitudes de patentes relacionados con las vacunas consideradas más similares a tecnología de la vacuna en desarrollo.

El 14 de diciembre de 2020, el ObTec COVID-19 del INPI publicó el estudio **"Panorama de los documentos de patente relacionados con las vacunas de ARN en ensayos clínicos para la prevención de COVID-19"**. El objetivo de este levantamiento fue facilitar un panorama actual de los conocimientos relacionados con las vacunas de ADN en etapa clínica más avanzada hasta la prevención del SARS-CoV-2, en base a los documentos de patentes relacionados con estas tecnologías. Además de eso, identificar las solicitudes de patentes y consultar su estado ante el INPI y en el mundo.



Página 15

En enero a marzo de 2021

Los resultados del ensayo de fase III para la vacuna Novavax demostraron el 89,3% de eficacia en Reino Unido, mientras que la vacuna Janssen de dosis única Johnson & Johnson presentó el 66% de eficacia.

Aunque no se ha detectado problemas con relación a la seguridad durante los estudios de fase III, se observaron reacciones anafilácticas durante el lanzamiento de las vacunas Pfizer y Moderna, primero en Reino Unido y luego en otros países. Esas reacciones alérgicas graves pueden ocurrir a una tasa de 11 por 1 millón de vacunaciones (Pfizer) y 2,5 por 1 millón de vacunaciones (Moderna), según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), y están asociadas, a menudo, a una historia conocida de anafilaxia.

Basadas en los resultados de modelos de primates no humanos, la mayoría de las vacunas en desarrollo, aunque capaz de prevenir la enfermedad, permiten todavía la replicación del virus en el tracto respiratorio superior. La replicación del virus, en general, ha sido menor y de duración más corta en animales vacunados que en animales de control, pero la replicación se produjo.

Un punto importante que surgió en los estudios de Pfizer y Moderna es que las vacunas ofrecen protección aproximadamente 10 días después de la primera dosis de la vacunación, cuando los títulos de anticuerpos neutralizantes aún son bajos o indetectables en una gran cantidad de receptores, al sugerir que altos títulos de anticuerpos pueden no ser necesarios para la protección contra enfermedades.

La investigación realizada en el Instituto Leônidas & Maria Deane (ILMD / Fiocruz Amazonia) confirmó la identificación de la nueva variante de la linaje SARS-CoV-2 B.1.1.28 en Amazonas, designada provisionalmente de B.1.1.28 (K417N / E484K / N501Y).

La vacuna para el COVID-19, desarrollada por Janssen Pharmaceuticals, basada en un vector viral recombinante que utiliza un adenovirus humano para expresar la proteína S del SARS-CoV-2 demostró ser segura y eficaz en la prevención de COVID-19 de intensidad moderada y grave en adultos, de acuerdo con un análisis preliminar de los datos clínicos de Fase 3. La vacuna, llamada de Ad.26.COVID-19 o JNJ-78436725, requiere una única inyección solamente y se puede almacenar en un refrigerador por meses.

USP, que asumió el compromiso de desarrollar una vacuna desde cero, posee siete proyectos en curso en los varios campus de la Universidade: la vacuna en aerosol nasal del Instituto del Corazón (Incor) de la Facultad de Medicina (FMUSP); la vacuna nanoparticulada de la Facultad de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP); la vacuna vectorizada de la Facultad de Zootecnia e Ingeniería de Alimentos (FZEA); cuatro plataformas de vacunas en ensayos preclínicos del Instituto de Ciencias Biomédicas (ICB): nanovacuna, vacuna de subunidades y vacunas de DNA y ADN.



Página 16

La vacuna en aerosol nasal contra el COVID-19 que USP está desarrollando fue capaz de estimular una respuesta local significativa. La producción es relativamente sencilla y 100% nacional. Igualmente es extremadamente adaptable a las diferentes variantes y se puede almacenar a temperatura ambiente.

El día 26 de marzo, el Butantan presentó su vacuna Butanvac de producción totalmente nacional, con la posibilidad de reducir la dependencia externa de información de ISFAS para la producción de vacunas para COVID-19.

La vacuna Versamune®-CoV-2FC es un proyecto de vacuna para COVID-19 que combina la plataforma COVID-19 desarrollada por la empresa brasileña Farmacore en asociación con la compañía americana PDS Biotechnology Corporation. La vacuna busca una activación inmune con una proteína de fusión recombinante (antígeno) desarrollada por Farmacore, a partir del SARS-CoV-2 reconocido por el sistema inmunológico.

En un estudio basado en orientaciones del CDC, de Estados Unidos, los investigadores identificaron que el 20% de las infecciones por el SARS-CoV-2 permanecen asintomáticas, pero no deja de ser contagiosas – un número menor que el 80% divulgado en el inicio de la pandemia. La mayoría presenta algún síntoma días después.

Se puede observar que en el primer trimestre de 2021, varios estudios de diferentes grupos de investigaciones en todo el mundo, incluso grupos de universidades brasileñas desarrollaron pruebas rápidas, de bajo coste y más sencilla que la RT-PCR, capaces de diagnosticar el SARS-CoV-2 original, además de identificar sus variantes sin la necesidad de realizar la secuenciación de muestras.

Los investigadores del Centro de Tecnología en Nanomateriales y Grafeno de la Universidad Federal de Minas Gerais (CTNano) desarrollaron una tecnología capaz de realizar, de forma más rápida y barata, dos de las pruebas de diagnóstico para COVID-19, una serológica y otra molecular.

En marzo de 2021, los estudios advirtieron para el surgimiento de nuevas variantes del SARS-CoV-2 en diferentes continentes, causa de una gran preocupación en la salud humana global. Esas variantes presentaron en común una mayor transmisibilidad, convirtiéndose dominantes dentro de las poblaciones en un corto periodo de tiempo, y un alto acumulo de mutaciones en la proteína S, sobre todo dentro del dominio de unión al receptor (RBD). Igualmente ya había señales de virulencia aumentada, frecuencia de reinfección y resistencia aumentada a la acción de anticuerpos monoclonales y policlonales de sueros de convalecientes y en individuos vacunados en regiones donde las variantes se esparcían predominantemente.

Importantes grupos de investigación difunden sus resultados con anticuerpos monoclonales (en cócteles o solo) para el tratamiento del COVID-19. Un estudio ha descubierto que un anticuerpo contra el coronavirus (VIR-7831) desarrollado por Vir Biotechnology y GSK ha



Página 17

reducido las probabilidades de hospitalización o muerte entre los participantes en el 85%. En otro estudio, un cóctel de dos anticuerpos – bamlanivimab y etesevimab, ambos hechos por Eli Lilly – ha reducido el riesgo de internación y muerte en el 87%.

El análisis final de un ensayo clínico de fase III reveló que la vacuna producida por la Universidad de Oxford y AstraZeneca presentó una eficacia del 79% en la prevención de COVID-19 sintomática y una eficacia del 100% en la prevención de enfermedades graves e ingreso hospitalario.

El análisis realizado por el CDC, de Estados Unidos, apuntó que las vacunas de Pfizer y Moderna son altamente eficaces en el control del COVID-19 después de la 1^a dosis y que el riesgo de infección disminuyó el 80% después de la primera dosis en profesionales que trabajan en primera línea frente al COVID-19.

El 30 de marzo de 2021, la OMS publicó el informe sobre el origen de la pandemia del COVID-19, emitido por un equipo de expertos de varias áreas y países, incluyendo China.

Por último, el 31 de marzo de 2021, un ensayo clínico de la vacuna Pfizer-BioNTech demostró que se puede considerar la vacuna con un alto nivel de protección en adolescentes. En el estudio no se ha encontrado infecciones entre niños de 12 a 15 años, además de no identificar efectos secundarios graves. El ensayo ha contado con 2.260 adolescentes de 12 a 15 años en los Estados Unidos. Otras vacunas aprobadas mundialmente como la Moderna, Oxford y Janssen también comunicaron el inicio de sus ensayos clínicos en niños y adolescentes.

PRÓXIMOS PASOS

El ObTec COVID-19 del INPI sigue acompañando y seleccionando las publicaciones relevantes relacionadas con la pandemia en sus diferentes aspectos, disponible en el enlace del INPI 3 veces a la semana. Adicionalmente, se están finalizando tres estudios que presentarán las tecnologías de vacunas de vector viral, subunidades proteicas y vacunas inactivas para COVID-19, aparte de un estudio que presentará las patentes implicando la nanotecnología aplicada al tratamiento, detección y prevención de COVID-19.

En un futuro próximo el ObTec COVID-19 iniciará la evaluación de las solicitudes de patentes de forma continuada al igual que con los artículos científicos, además, otros estudios se pueden realizar de acuerdo con la demanda del Sistema de Innovación brasileño.