

MAPPING OF PATENTS RELATED TO PROTEASE INHIBITORS AND HIV

MAPEAMENTO DE PATENTES RELACIONADAS A INIBIDORES DE PROTEASE E HIV

Romério Rodrigues Dos Santos Silva¹; Renato Rodrigues Roma²; Francisco Diêgo da Silva Chagas³; Ana Lúcia Ponte Freitas⁴

¹Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Biologia Molecular - PPG-Bioquímica
Universidade Federal do Ceará– UFC – Fortaleza/CE – Brasil – romeriorodrigues9.5santos@gmail.com

²Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Biologia Molecular - PPG-Bioquímica
Universidade Federal do Ceará– UFC – Fortaleza/CE – Brasil – romarenator@gmail.com

³Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Biologia Molecular - PPG-Bioquímica
Universidade Federal do Ceará– UFC – Fortaleza/CE – Brasil – chagasdiegos@gmail.com

⁴Professora Titular do Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular - Universidade Federal do Ceará – UFC – Fortaleza - CE – Brasil - pfreitas@bioquimica.ufc.br

Resumo

O vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) é o agente causador da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), uma doença global que afeta o sistema imunológico humano. No cenário atual, as drogas usadas na terapia viral atuam inibindo proteases do vírus, entretanto, esse tratamento ainda ocasiona efeitos colaterais adversos, fazendo-se necessário a prospecção de novos inibidores antivirais. Este estudo tem como objetivo realizar uma prospecção cronológica de patentes sobre inibidores de proteases relacionados com o HIV em três bancos de dados. A prospecção foi realizada nos bancos WIPO, Espacenet e INPI, utilizando palavras-chaves resultando em uma busca refinada, a qual, elucidou que entre os anos de 1990 a 2021 os bancos de dados Europeus WIPO e Espacenet receberam uma média anual de publicação de 15,93 patentes e no Brasil os pedidos de patentes para o tema ainda são escassos, observados apenas 3, nos anos de 2004, 2005 e 2006. Logo, tal cenário encoraja estudos que desenvolvam produtos e/ou processos a base de inibidores de proteases, que possam ajudar a sanar os problemas provocados pelo vírus HIV.

Palavras-chave: AIDS; Prospecção; Drogas Antivirais.

Abstract

Acquired immunodeficiency virus (HIV) is the causative agent of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), a global disease that affects the human immune system. In the current scenario, the drugs used in viral therapy act by inhibiting proteases of the virus, however, this treatment still causes adverse side effects, making it necessary to prospect new antiviral inhibitors. This study aims to perform a chronological search of patents on HIV-related protease inhibitors in three databases. The prospection was performed in WIPO, Espacenet and INPI databases, using keywords resulting in a refined search,

which elucidated that between the years 1990 and 2021 the European WIPO and Espacenet databases received an annual average of 15.93 patents and in Brazil patent applications for the subject are still scarce, observed only 3, in the years 2004, 2005 and 2006. Therefore, this scenario encourages studies that develop products and/or processes based on protease inhibitors, which can help to solve the problems caused by the HIV virus.

Keywords: AIDS; Prospecting; Antiviral Drugs.

1. Introdução

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) ataca o sistema imunológico, responsável por proteger nosso organismo de doenças, ele é classificado como um retrovírus, ou seja, é um vírus que se replica para produzir DNA a partir de RNA, causando infecção viral (BVSMS, 2021). A infecção causada pelo HIV provoca a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), uma doença global que resulta em um declínio progressivo das funções imunológicas e suscetibilidade a microrganismos oportunistas (MAARTENS *et al.*, 2014). O corpo humano não consegue se livrar do vírus HIV assim como faz com outros vírus, isto significa que quando é contraído permanece no organismo humano (UNAIDS, 2021).

As opções farmacológicas para o tratamento de HIV consistem no uso de uma terapia antirretroviral, que causa uma inibição da multiplicação do vírus HIV. As principais classes de retrovirais incluem: Inibidores de protease (IP); Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo/Nucleotídeo (INTR/INTRt); Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeo (INNTR); Inibidores de entrada (IE) e Inibidores de Integrase (INI) (SOUSA & NASCIMENTO-DIAS, 2021).

Durante os últimos 20 anos, inúmeras pesquisas vêm sendo dedicadas a prospecção de novos medicamentos para tratar da infecção ocasionada pelo HIV. Com isso, várias drogas foram produzidas, o que proporcionou transformar a AIDS em uma doença crônica controlável (UNAIDS, 2022). O principal mecanismo para a formulação de drogas anti-HIV foi o desenvolvimento de inibidores da protease viral do HIV, especificamente inibidores que usem como substrato o resíduo de aspartato presente no sítio ativo da protease viral (AGBOWURO *et al.*, 2018).

Contudo, a terapia antiviral atual ainda ocasiona algumas desvantagens, como toxicidade medicamentosa, interações medicamentosas e complicações sistêmicas envolvendo coração, rim, osso e outros órgãos (SHI *et al.*, 2016). Sendo assim, se faz necessário a busca por novos fármacos, com

menores efeitos deletérios e que não necessitem de associações sinérgicas para exibir um melhor efeito terapêutico (SILVA *et al.*, 2018).

Partindo desta premissa de criação intelectual, e que sua proteção, é uma ferramenta indispensável para o incentivo do progresso tecnológico, o depósito de patentes torna-se o meio mais seguro de divulgação do conhecimento científico e tecnológico desenvolvido (MUELLER; PERUCCHI, 2014). Ademais, é notório salientar que a busca de patentes é um importante método de estudos prospectivos (TEIXEIRA, 2013).

Patentes de HIV são temas frequentes de recentes trabalhos que incluem a descoberta de novos inibidores da multiplicação viral, potencialização de medicamentos existentes e até o uso de quebra de patentes, já registradas, no intuito de tornar acessível o uso desses novos medicamentos (POSSAS *et al.*, 2018; D'ANGELO *et al.*, 2021). Inibidores de proteases, apesar de seu mecanismo de ação em terapias com HIV ser bem elucidado, ainda há escassez de trabalhos que se propõem a analisar e classificar patentes desses inibidores em terapias com HIV. Diante disso, este trabalho tem como objetivo realizar uma prospecção cronológica de patentes sobre inibidores de proteases relacionados ao HIV em três bancos de dados.

2. Metodologia

A pesquisa foi realizada entre dezembro de 2021 a janeiro de 2022 e abrangeu patentes publicadas entre o período de 1990 a 2021. A prospecção foi realizada com base nos pedidos de patentes depositados na World Intellectual Property Organization (WIPO), Escritório Europeu de Patentes (European Patent Office - Espacenet) e no banco de dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial do Brasil (INPI) utilizando os termos: “Protease inhibitor and HIV”; “Inibidor de Protease e HIV”, nos quais os termos em inglês foram usados para as bases internacionais e os termos em português foram usados para a base nacional, foram considerados válidos os pedidos que apresentassem os termos nos títulos ou no resumo.

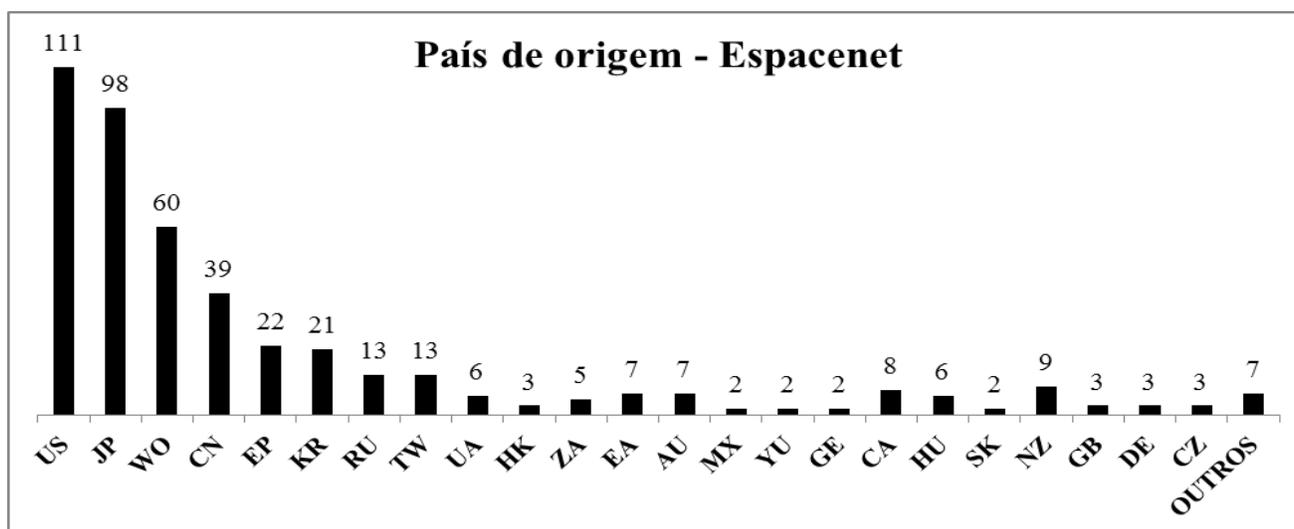
Após a pesquisa das patentes realizada nos bancos de dados mencionados, todas as patentes foram organizadas em planilhas do Excel e passaram por análise para retirada de dados duplicados, e de dados que não tinham relação direta com os termos pesquisados. Dessa forma, os dados foram classificados quanto ao país de origem da patente, o ano de publicação e a Classificação Internacional de Patentes – CIP.

3. Resultados e Discussões

Com a utilização do termo *Protease inhibitor and HIV* no banco de dados Espacenet, foram encontrados 1.096 depósitos de patentes, após a exclusão de termos não relacionados no título e resumo dos pedidos de patentes, o número de depósitos restantes foram 452. Ao usar o mesmo termo de busca no banco de dados da WIPO foram encontrados uma quantidade maior de depósitos, totalizando 1.349 resultados, que após a exclusão de termos não relacionados, 539 depósitos foram utilizados para classificações posteriores. Os dados para ambos os bancos de dados foram classificados quanto ao país de origem, ano de publicação e classificação internacional de patentes (CIP).

No banco de dados brasileiro, INPI, a partir da busca com o termo *Inibidor de Protease e HIV* foram encontrados apenas 3 depósitos, referentes aos anos 2004, 2005 e 2006. Conforme a distribuição de patentes depositadas no banco de dados Espacenet, classificadas em relação ao país de origem observa-se a liderança no ranking de publicações, os Estados Unidos (111) e o Japão (98), conforme a Figura 1.

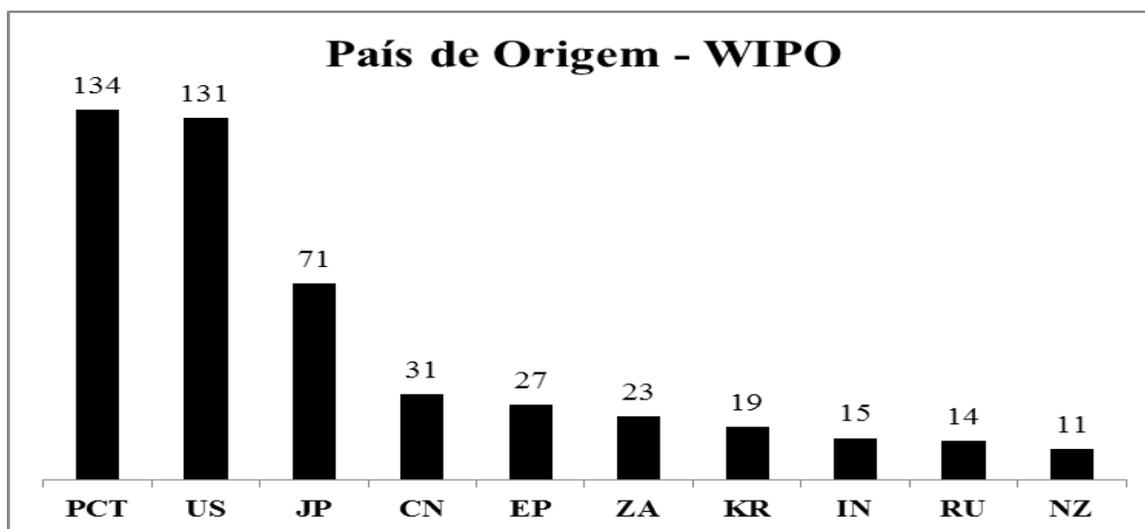
Figura 1 – Distribuição de patentes depositadas no banco de dados Espacenet, classificadas em relação ao país de origem.



Fonte: Autoria própria. US = Estados Unidos; JP = Japão; WO = Organização Mundial da Propriedade Intelectual; CN = China; EP = Organização Europeia de Patentes; KR = República da Coreia; RU = Federação Russa; TW = Taiwan; UA = Ucrânia; HK = Hong-Kong; ZA = África do Sul; MX = México; YU = Yugoslávia; GE = Geórgia; CA = Canadá; HU = Hungria; SK = Eslováquia; NZ = Nova Zelândia; GB = Reino Unido; DE = Alemanha; CZ = República Tcheca.

No banco de dados da WIPO (Figura 2), o maior número de publicações foi observado no Tratado de Cooperação de Patentes (PCT) com 134 depósitos, seguido de Estados Unidos e Japão com 131 e 71 depósitos, respectivamente.

Figura 2 – Distribuição de patentes depositadas no banco de dados WIPO, classificadas em relação ao país de origem.



Fonte: Autoria própria. PCT = Tratado de Cooperação de Patentes; US = Estados Unidos; JP = Japão; CA = Canadá; EP = Organização Europeia de Patentes; ZA = África do Sul; KR = República da Coreia; IN = Índia; RU = Federação Russa; NZ = Nova Zelândia.

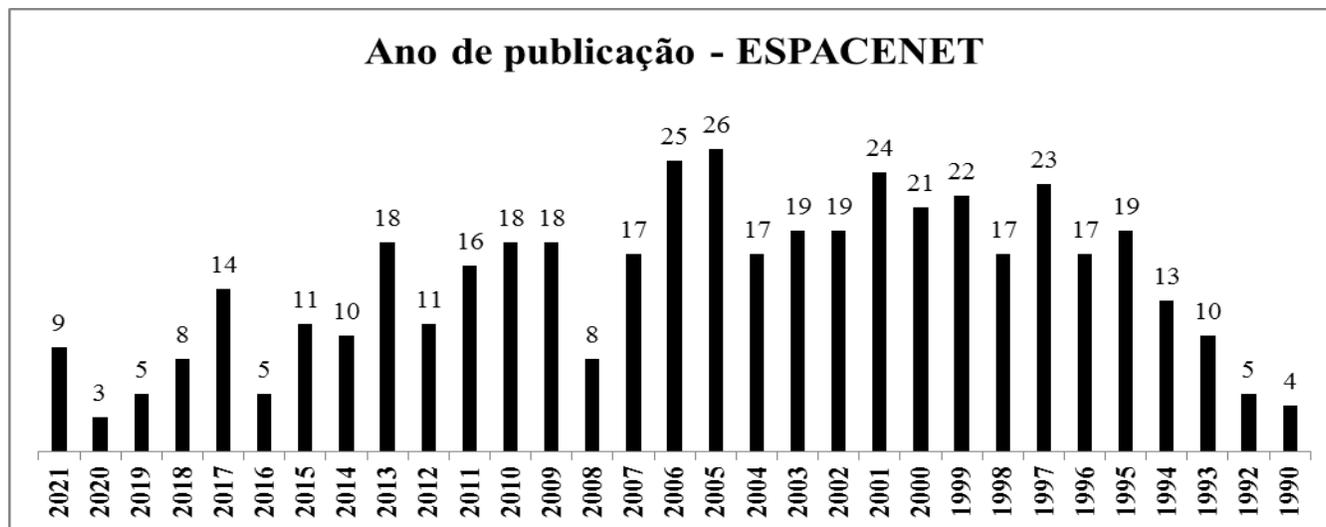
É possível observar que em ambos os bancos de dados há um relevante número de publicações e, sobretudo uma diversidade de países, porém a exponencial quantidade de países que possuem registros de patentes sobre a temática, não reflete a um uso prático do material dessas patentes, ou seja, nem todos os países são contemplados com os futuros medicamentos, novas aplicações ou técnicas frutos dessas patentes. Isso ocorre por falta de insumo na fabricação desses medicamentos no país de origem da patente (HOEN *et al.*, 2011; D'ANGELO *et al.*, 2021).

Alguns países têm seus processos de análise de patentes acelerados. Esse fato acontece devido à alta demanda farmacêutica dessas nações, cujo os examinadores de patentes apresentam elevada carga de dedicação. Esse comportamento é notado principalmente em países desenvolvidos, como Japão e Estados Unidos que têm as maiores cargas horárias acumuladas por examinador de patentes (SAMPAT; LEMLEY, 2010).

O Mapeamento de patentes de composições compreendendo inibidores de protease de HIV usando como termo de busca nos bancos de dados: Protease inhibitor and HIV mostrou um número significativo de patentes em ambos os bancos de dados desde 1990. O que caracteriza como um tema

relevante para a indústria farmacêutica, em decorrência da grande necessidade de se encontrar um medicamento que seja eficaz e traga um menor risco à saúde, fugindo de terapias padrões que exibem, por muitas vezes um alto nível de toxicidade ao combater o vírus no organismo (POPOVIĆ-DJORDJEVIĆ *et al.*, 2022). Na classificação por ano de publicação, a partir de 1990, o ano de maior número de publicações foi o ano de 2005 (26), seguido do ano de 2006 com 25 publicações (Fig. 3).

Figura 3 – Distribuição de publicação por ano na base de dados Espacenet.

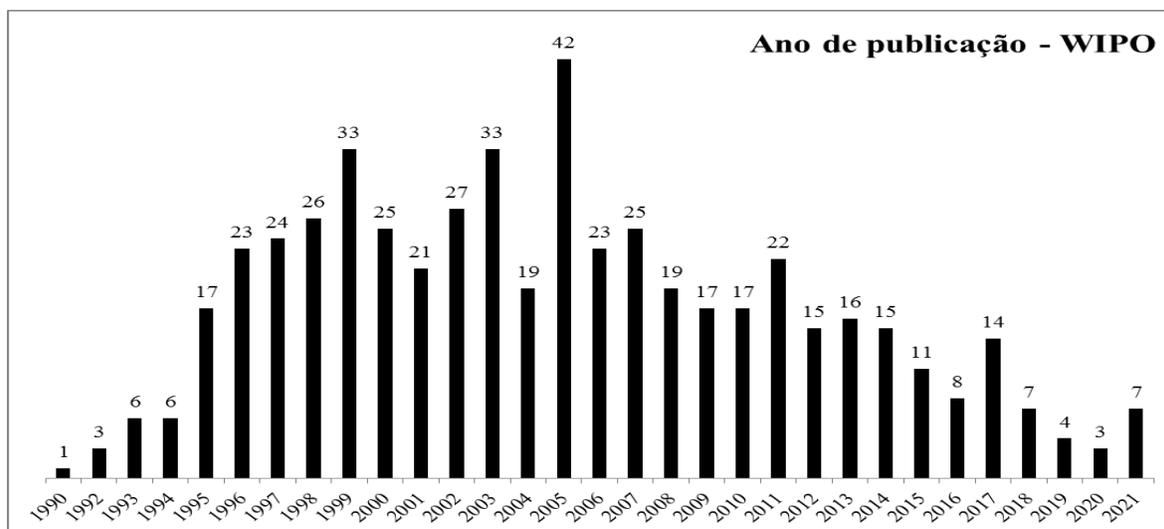


Fonte: Autoria própria

Nos últimos 5 anos, foram depositadas 39 patentes referentes ao tema no banco de dados Espacenet, o que demonstra que o tema é um forte alvo de estudos e descobertas, sendo de grande relevância para a comunidade científica. No ano de 2005 também ocorreu o maior número de depósitos de patentes na base de dados da WIPO, como observado na Figura 4. Diante disso, é evidente a semelhança cronológica entre os processos de depósito de patentes entre as bases de dados WIPO e Espacenet.

Nos últimos 5 anos foram depositados 35 pedidos de patentes na base de dados da WIPO (Fig.4), semelhante ao número de depósitos para o mesmo período na base de dados Espacenet, que é de 39.

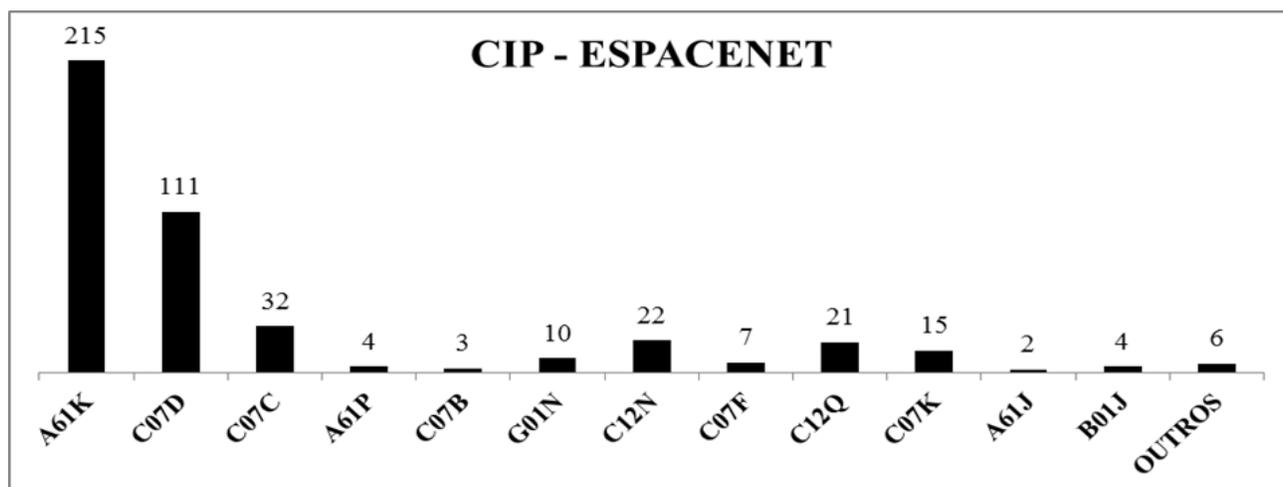
Figura 4 – Distribuição de publicação por ano na base de dados WIPO.



Fonte: Autoria própria

Em nível de classificação de patentes, todos os pedidos são categorizados a partir da área tecnológica a que pertencem. A forma de agrupamento predominante é através da Classificação Internacional de Patentes – CIP, em que as áreas tecnológicas são divididas em seções de A-H e cada seção há classes, subclasses e grupos. Conforme observado na figura 5, ao analisar a distribuição de patentes quanto à classificação internacional de patentes no banco de dados Espacenet, observa-se que o maior número de patentes está na seção A, que referencia o ponto necessidades humanas, seguida da seção C que compreende a química metalúrgica.

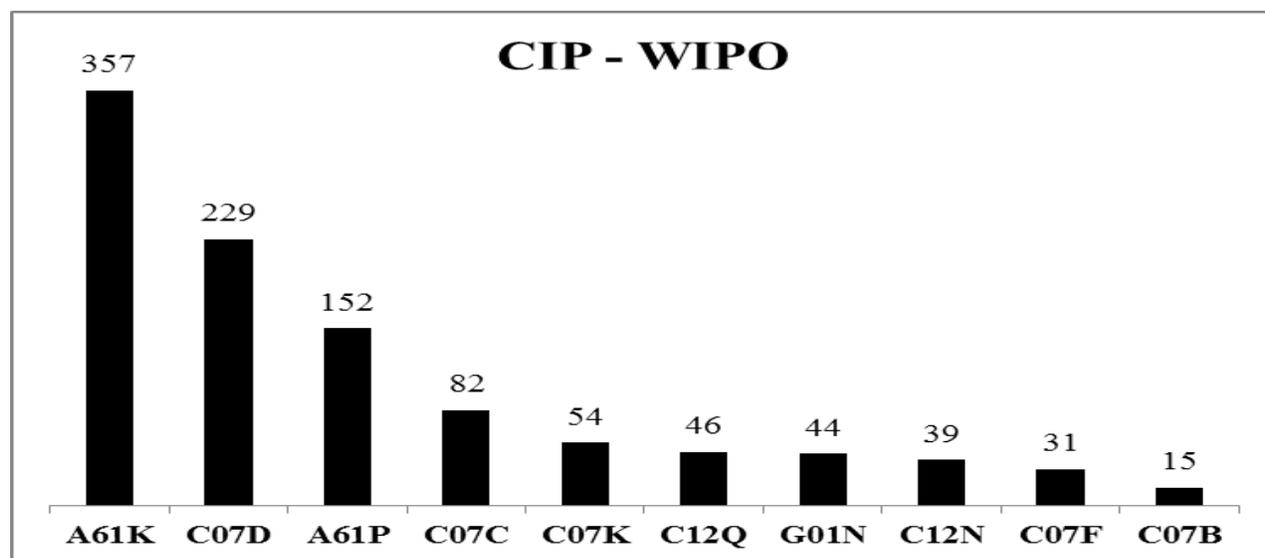
Figura 5 – Distribuição por CIP dos depósitos encontrados no Espacenet.



Fonte: Autoria própria

O número de patentes por seção, às vezes ultrapassa o número total de patentes, isto ocorre pois muitas vezes uma mesma patente pode ser classificada em seções diferentes. A subclasse A61K que faz referência a preparações para finalidades médicas, odontológicas ou sanitárias, é a subclasse com maior número de depósitos, seguida da subclasse C07D que trata de compostos heterocíclicos. O mesmo é observado na figura 6, que trata da CIP na base de dados da WIPO. Onde a seção A e C e as subclasses A61K e C07D são as que possuem os maiores números de depósitos de patentes nessa base de dados.

Figura 6 – Distribuição por CIP dos depósitos encontrados na WIPO.



Fonte: Autoria própria

4. Considerações Finais

Pela análise nos bancos de dados é possível observar que a temática de inibidores de proteases e HIV é de grande interesse para a indústria farmacêutica e pesquisa, dados refletidos no número de patentes depositadas e na diversidade de países com interesse por esse objeto de pesquisa. No entanto, o número de patentes não condiz com a quantidade de medicamentos disponíveis para o tratamento, atualmente, muito se dá pela burocracia imposta por algumas empresas de regulamentação, dificuldade do país de origem da patente em adquirir insumos para a produção do medicamento, dentre outros.

Países desenvolvidos como Japão e os Estados Unidos ainda são os detentores das maiores publicações de patentes. Em contrapartida, o Brasil possui apenas 3 patentes depositadas sobre a temática de inibidores de protease e HIV, mostrando que apesar dos crescentes avanços ainda é um

assunto pouco explorado no nosso país. Portanto, é necessário prospectar a continuidade desse crescimento, não apenas em números de pedidos de patentes, sobretudo, em pesquisas efetivas. Ademais, a difusão de informações, políticas governamentais e ações empresariais concretas podem impulsionar estudos com essa temática e ajudar na prospecção de um novo tratamento ou medicamento.

Tal cenário encoraja estudos que desenvolvam produtos e/ou processos à base de inibidores de proteases, que possam ajudar a sanar os problemas causados pelo vírus da imunodeficiência humana. Dessa forma, esse estudo prospectivo serve de apoio para estudos futuros sobre a temática e esquematiza o conhecimento disponível sobre o assunto nos bancos de dados nacionais e internacionais.

Referências

- AGBOWURO, A. A.; HUSTON, W. M.; GAMBLE, A. B.; TYNDALL, J. Proteases and protease inhibitors in infectious diseases. **Medicinal research reviews**, 38, 1295–1331. 2018
- BVSMS (**Biblioteca Virtual de Saúde - Ministério da Saúde**). "Aids: etiologia, clínica, diagnóstico e tratamento" Unidade de Assistência. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/>. Acesso: 20 dezembro 2021.
- D'ANGELO, A. B., GROV, C., JOHNSON, J., & FREUDENBERG, N.. Breaking Bad Patents: Learning from HIV/AIDS to make COVID-19 treatments accessible. **Global public health**, 16(10), 1523–1536, 2021.
- Global Report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2021, WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (**UNAIDS**), 2021.
- HOEN, E., BERGER, J., CALMY, A. *et al.* Driving a decade of change: HIV/AIDS, patents and access to medicines for all. **JIAS** 14, 15 (2011).
- MAARTENS, G.; CELUM, C.; LEWIN, S. R. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. **Lancet** (London, England), 384, 258–271, 2014.
- MUELLER, S. P. M.; PERUCCHI, V. Universidades e a produção de patentes: tópicos de interesse para o estudioso da informação tecnológica. **Perspectivas em Ciência da Informação**, Belo Horizonte, 19, 2, 2014.
- POPOVIĆ-DJORDJEVIĆ, J., QUISPE, C., GIORDO, R., KOSTIĆ, A., KATANIĆ STANKOVIĆ, J. S., TSOUH FOKOU, P. V., CARBONE, K., MARTORELL, M., KUMAR, M., PINTUS, G., SHARIFI-RAD, J., DOCEA, A. O., & CALINA, D. Natural products and synthetic analogues against HIV: A perspective to develop new potential anti-HIV drugs. **European journal of medicinal chemistry**, 233, 114217. 2022.
- POSSAS, C. *et al.* HIV cure: global overview of bNAbs' patents and related scientific publications. **Expert Opinion on Therapeutic Patents**, v. 28, n. 7, p. 551-560, 2018.

SAMPAT, B. Recent Changes in Patent Policy and the “Privatization” of Knowledge: Causes, Consequences, and Implications for Developing Countries. In: **Knowledge Flows and Knowledge Collectives: Understanding the Role of Science and Technology Policies in Development**. Center for Science, Policy and Outcomes. 1. ed. EUA: Columbia University, 2003. v. 1p. 39–81.

SHI, S.; NGUYEN, P. K.; CABRAL, H. J.; DIEZ-BARROSO, R.; DERRY, P. J.; KANAHARA, S. M.; KUMAR, V. A. Development of peptide inhibitors of HIV transmission. **Bioactive materials**, 2, 109–121, 2016.

SILVA, J.; MARINHO, M. M.; DA SILVA, J. E.; MARINHO, E. M.; MARINHO, E. S. Estudo comparativo de docking molecular entre o Inibidor de protease saquinavir e o carotenoide bixina como potencial inibidor do vírus HIV tipo i (1hxb). **Revista Expressão Católica Saúde**; 3, 1, 2018.

SOUSA, A., R., & NASCIMENTO-DIAS, B. L. Uma breve síntese do cenário atual dos medicamentos e terapias antirretrovirais para o combate ao HIV no Brasil. **RECIMA21 - Revista Científica Multidisciplinar** - ISSN 2675-6218, 2(3), 36–50. 2021.

TEIXEIRA, L. P. Prospecção tecnológica: Importância, métodos e experiencias da embrapa cerrados. **Embrapa Cerrados**, Planaltina, DF, 2013.