Universidade Federal do Rio de Janeiro

Escola de Química

KÁTIA DOS REIS

INOVAÇÃO E DESENVOLVIMENTO NA AVALIAÇÃO DE BIOFÁRMACOS: PROTEÇÃO PATENTÁRIA DE ANTICORPOS MONOCLONAIS MURINOS.

Rio de Janeiro
2017

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Escola de Química

Programa de Pós-graduação em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos

KÁTIA DOS REIS

INOVAÇÃO E DESENVOLVIMENTO NA AVALIAÇÃO DE BIOFÁRMACOS: PROTEÇÃO PATENTÁRIA DE ANTICORPOS MONOCLONAIS MURINOS.

Tese de Doutorado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos, Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Orientadores: Maria Antonieta Peixoto Gimenes Couto, DSc

Nei Pereira Jr, PhD

RIO DE JANEIRO
2017

KÁTIA DOS REIS

INOVAÇÃO E DESENVOLVIMENTO NA AVALIAÇÃO DE BIOFÁRMACOS: PROTEÇÃO PATENTÁRIA DE ANTICORPOS MONOCLONAIS MURINOS.

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos, Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito para a obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Aprovada por:

Profª Maria Antonieta Peixoto Gimenes Couto, DSc
(Orientadora)

Prof. Nei Pereira Jr, PhD
(Orientador)

Dr. José Procópio Moreno Senna, DSc,

Dr. Antonio de Padua Risolia Barbosa, DSc

Dra. Jaqueline Mendes Soares, PhD

Dr. Fabio, de Almeida Oroski, DSc

Dr. Estevão Freire, DSc

Dr. Elcio Ribeiro Borges, DSc

Dra. Sabrina Dias, DSc

RIO DE JANEIRO
2017

CIP - Catalogação na Publicação

R375i

Reis, Kátia dos
INOVAÇÃO E DESENVOLVIMENTO NA AVALIAÇÃO DE BIOFÁRMACOS: PROTEÇÃO PATENTÁRIA DE ANTICORPOS MONOCLONAIS MURINOS. / Kátia dos Reis. -- Rio de Janeiro, 2017.
127 f.

Orientador: Maria Antonieta Peixoto Gimenes Couto.
Coorientador: Nei Pereira Jr.
Tese (doutorado) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Escola de Química, Programa de Pós Graduação em Engenharia de Processos Químicos e Bioquímicos, 2017.

1. PATENTES. 2. Staphylococcus aureus . 3. MRSA. 4. PBP2a. 5. PBb5. I. Couto, Maria Antonieta Peixoto Gimenes , orient. II. Pereira Jr, Nei , coorient. III. Título.

Elaborado pelo Sistema de Geração Automática da UFRJ com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

“Somos todos diferentes e maravilhosamente especiais”

Dedico essa tese a meus pais: João dos Reis Filho (*in memoriam*) e Cecilia Gomes dos Reis meus exemplos de garra, determinação e fé!

Agradecimentos

Finalmente cheguei ao dia dos agradecimentos...e isso é muito bom! Mesmo que eu me esforce corro o risco de deixar no esquecimento alguém muito especial. Dessa forma, já tentando me redimir da minha memória inglória, deixarei registrado algo que para mim é muito importante.

Como Química que sou, encaro a vida como uma grande transformação. Quando iniciei o doutorado nem de longe poderia imaginar a grandeza do caminho a ser percorrido, e, confesso não foi fácil chegar até aqui.

Hoje agradeço a Deus por minha vida, por ter me dado forças nos momentos difíceis, a meus pais, amigos e familiares que me conduziram até aqui, esse dia tão especial e de grande valor.

Muitos que me incentivaram já não estão mais a meu lado, mas, apesar da saudade, sei que essa tese representa muito mais do que meu sonho, mas, o sonho que compartilhei com vocês ao longo desse percurso. Esse percurso me transformou em uma pessoa melhor, melhor tecnicamente, melhor profissionalmente...

Foram diferentes olhares, muitos de especialistas, outros olhares de apenas de alguém que só queria me ver feliz sem entender o porquê tudo isso é tão importante para mim. Um ponto em comum é que todos esses olhares foram decisivos para conduzir meu voo, me amparar nas quedas e me orientar a seguir adiante transformada. Já estou em busca de novas aventuras, mas, não poderia deixar de dizer a todos vocês meu muito obrigada!

Obrigada à professora e orientadora Maria Antonieta Peixoto Gimenes Couto, Nieta, como ouço o professor Nei lhe chamar carinhosamente. Você é um anjo em minha vida! Obrigada pelas oportunidades, companheirismo e pela dedicação ao trabalho.

Obrigada ao professor ao Nei Pereira Jr. Foi inestimável a oportunidade de conviver com a sua experiência acadêmica, profissional e parceria em todos os momentos.

Obrigada ao professor José Procópio Moreno Senna. Procópio, na verdade nem sei se sou merecedora de todos os ensinamentos, da dedicação, parceria e apoio incondicional ao longo desses anos. Muito obrigada!

Obrigada aos professores que formaram a banca de qualificação e de defesa. Obrigado aos professores Antonio de Pádua Risolia Barbosa, Jaqueline Mendes Soares, Fabio de Almeida Oroski, Estevão Freire e Sabrina Dias. Foi inestimável a oportunidade de ter

vocês em minha banca. Obrigada pelos comentários, sugestões, críticas todas fundamentais na construção e melhoria do trabalho!

Aos meus amigos do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz): Ana Paula Cossenza, Cintia Reis da Costa Rodrigues, Conrado Bhering, Fernando Porto, Lívia Rubatino, Ricardo Spinola. Difícil imaginar esse percurso sem vocês! Muito, muito obrigada mesmo!

À minha família e em especial meus pais, João dos Reis Filho e Cecília Gomes dos Reis, vocês são meus exemplos de garra, fé e determinação.

Meus filhos maravilhosos, Alcino e Ana Cecília que esse trabalho possa inspirar vocês em suas conquistas! Nunca desistam dos seus sonhos, mesmo, quando eles pareçam impossíveis! Trabalhem, estudem muito, refaçam suas metas e preparassem para grandes realizações! Obrigada pela parceria, pela paciência em minhas ausências, pelo estímulo e compreensão constantes!

A meus alunos, amigos e professores do Colégio Estadual Sousa Aguiar! Sim nós podemos!

Ela

A gente problematiza o mundo
Vira a noite em prosear
Suspira os absurdos
Assobia as loucuras pelos ares
O seu olhar tranquilo
Não condiz com tua fala afiada
Sua mente brilhante
Eloquente, desafiadora e muito mais
Só você talvez me conheça por inteiro
Eu tive o prazer de ouvir tantas vezes as suas mais loucas piadas
Eu consegui vislumbrar a bondade pura
A vontade insana e absurda
Sua crença que não é em algum ser
Mas no ato
O genuíno te combina
Obrigada por cada dia
Cada suspiro teu é harmonia
Pra minha existência
apresentar mínima coerência
no genuíno ato de ser

Ana Cecília dos Reis Amaral

Reis, Kátia dos Inovação e Desenvolvimento na Área de Biofármacos: Estudo de Caso sobre Proteção Patentária de Anticorpos Monoclonais Murinos. / Kátia dos Reis. -- Rio de Janeiro, 2017. 127 f. Tese (doutorado) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Escola de Química, Programa de Pós-Graduação em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos, 2017.

Resumo

A proteção intelectual, em especial, a proteção patentária é um ativo importante que necessita ser estimulado, principalmente, em países emergentes onde esse tipo de proteção ainda não se constitui uma prática para indústria nacional. O trabalho visou avaliar o cenário de proteção patentária de anticorpos monoclonais murinos e as principais características que englobam o desenvolvimento dessa tecnologia no Brasil e no mundo. Os estudos relativos à proteção patentária de Anticorpos Monoclonais Murinos mostraram ser de grande relevância para compreender os mecanismos eficazes na proteção do conhecimento oriundo de projetos de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D). O mapeamento tecnológico de patentes e artigos científicos indicou uma evolução da tecnologia ao longo do período analisado e a liderança dos Estados Unidos nessa área tecnológica. Pode-se, ainda, destacar como mercados potenciais para esta tecnologia o Japão, a França e a China, face ao número de pedido de patentes prioritárias depositados. Apesar da Academia e Órgãos Governamentais mostrarem destaque no desenvolvimento de invenções nessa área, as empresas configuram com o maior número de pedidos depositados. Os líderes em depósitos no período analisado foram National Institute for Health and Medical Research (INSERM), Genentech, Roche, Universidade da Califórnia, Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), Lpath, MedImunnne, Abbott, Biogen Idec e Janssen Biotech. As principais doenças ou tratamentos protegidos nos documentos prioritários referem-se ao tratamento de câncer, ao diagnóstico, a inflamação e as doenças autoimunes. Em relação às competências institucionais relacionadas à Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação (P&DI) no Brasil, embora tenham sidos localizadas cinco empresas produtoras que tem em seu portfólio de produtos biotecnológicos, anticorpos monoclonais, nenhuma das empresas avaliadas apresentou perfis similares à Bio-Manguinhos. Entretanto, é importante notar que, apesar de Bio-manguinhos ser uma instituição que reúne as melhores condições para produção e comercialização de anticorpos monoclonais ainda existem gargalos que precisam ser vencidos para produção e comercialização desse ativo no país. O acompanhamento dos documentos patentários no Brasil e mundo evidenciou passos importantes na via de produção dos anticorpos monoclonais e nos mecanismos utilizados pelas grandes empresas para garantir a produção desses ativos.

Palavras chaves: MRSA, mAb, *Staphylococcus aureus, PBP2A, PBP5, Patente*.

Reis, Kátia dos Inovação e Desenvolvimento na Área de Biofármacos: Estudo de Caso sobre Proteção Patentária de Anticorpos Monoclonais Murinos. / Kátia dos Reis. -- Rio de Janeiro, 2017. 127 f. Tese (doutorado) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Escola de Química, Programa de Pós-Graduação em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos, 2017.

ABSTRACT

Intellectual protection, in particular, patent protection is an important asset that needs to be stimulated, especially in emerging countries where this type of protection is not yet a practice for domestic industry. The aim of this study was to evaluate the patent protection scenario of murine monoclonal antibodies and the main characteristics that encompass the development of this technology in Brazil and in the world. Studies on the patent protection of Murine Monoclonal Antibodies have proved to be of great relevance in understanding the effective mechanisms for protecting knowledge from Research and Development (R & D) projects. The technological mapping of patents and scientific articles indicated an evolution of the technology during the analyzed period and the leadership of the United States in this technological area. It is also possible to highlight as potential markets for this technology Japan, France and China, compared to the number of applications for priority patents deposited. Although the Academy and Governmental Organs show prominence in the development of inventions in this area, companies configure with the largest number of applications deposited. The leaders in deposits in the period analyzed were National Institute for Health and Medical Research (INSERM), Genentech, Roche, University of California, Center National de la Recherche Scientifique (CNRS), Lpath, MediMunnne, Abbott, Biogen Idec and Janssen Biotech. The main diseases or treatments protected in the priority documents refer to the treatment of cancer, diagnosis, inflammation and autoimmune diseases. Regarding the institutional competencies related to Research, Development and Innovation (R & D*I*) in Brazil, although five production companies that were located have monoclonal antibodies in their portfolio of biotechnological products, none of the companies evaluated had profiles similar to Bio-Manguinhos. However, it is important to notice that, although Bio-manguinhos is an institution that has the best conditions for the production and commercialization of monoclonal antibodies, there are still bottlenecks that need to be overcome for production and commercialization of this asset in the country. The follow-up of patent documents in Brazil and the world showed important steps in the production of monoclonal antibodies and in the mechanisms used by large companies to guarantee the production of these assets.

Key words: MRSA, mAb, Staphylococcus aureus, PBP2A, PBP5, Patent.

LISTA DE FIGURAS

Figura	**Página**
Figura 1: Representação Estrutural da Imunoglobulina L.	30
Figura 2: Estruturas Gerais das Cinco Classes de Anticorpos Secretados IgA, IgG e IgD, IgA e IgM.	32
Figura 3: Esquematização do Processos de Humanização de Imunoglobulinas.	34
Figura 4: Surgimento de alguns antibióticos e cepas resistentes de *S. aureus* nos séculos XX e XXI.	42
Figura 5: Prevalência MRSA no mundo: as cores indicam o percentual de infecções hospitalares encontrados em cada região.	43
Figura 6: Classificação Internacional de Patentes apresentando organização das informações em Seção, Classe, Sub-classe e Grupo e Sub-grupo.	56
Figura 7: Fases e prazos do processamento de pedidos PCT.	58
Figura 8: Evolução Temporal no período 1979 – 2016.	77
Figura 9: Comparação do número de depósito de pedidos prioritários por país nos anos 1984, 2002, 2005, 2009, 2011 e 2013. Análise dos picos por países.	78
Figura 10: Nº de depósitos por países prioritários onde a tecnologia de mAb murinos foi depositada.	79
Figura 11: Depositantes, onde outros representam os depositantes que possuem um documento de patente.	80
Figura 12: Principais Alvos Tecnológicos.	81
Figura 13: Dados referentes aos Países Prioritários no período de 1995 até 2016. Os 10 Países onde houve maior número de depósitos (Top 10 País) relativos a tecnologia de anticorpos monoclonais murinos.	82
Figura 14: Top 10 - Os dez depositantes com maior número de depósitos relativos a tecnologia de Anticorpos Monoclonais Murinos.	83
Figura 15: Percentual de depositantes por categorias: Empresas e Academia (Instituto de Pesquisa e Universidades).	83

Figura 16: Os Top 10 alvos tecnológicos (tratamentos ou doenças) que utilizam a tecnologia de anticorpos monoclonais murinos. 84
Figura 17: Grupo I: Categorização dos depositantes em função da natureza (governo, empresa, academia e parceria) e das reivindicações. 85
Figura 18: Grupo II: Categorização dos depositantes em função da natureza (governo, empresa, academia e parceria) e das reivindicações. 85
Figura 19: Apresenta o número de documentos patentários depositados nos principais escritórios oficiais seus países de origem. 87
Figura 20: Distribuição dos resultados da busca utilizando a palavra-chave "MRSA" por país de prioridade. Ressalta -se a exclusão dos depósitos prioritários no PCT (WO) e no escritório europeu (EP). 88
Figura 21: Busca de artigo nos últimos 22 anos utilizando a palavra-chave "MRSA". 89
Figura 22: Citações nos últimos 22 anos utilizando a palavra-chave "MRSA". 89
Figura 23: Números de artigos publicados por categorias". 91
Figura 24: Análise do número depósitos prioritários categorizados por grupos de depositantes: academia, empresas, governo e inventor isolado. 92
Figura 25: Campo indexados analisados (Uso/Vantagem). 93
Figura 26: Distribuição percentual de especialistas por titulação: Doutorado, Mestrado, Especialização, Graduação, Ensino Médio e não informado. 94
Figura 27: Sistema de Ciência e Tecnologia e Saúde. 106
Figura 28 : Carteiras de Projetos de Bio-Manguinhos 2017. 107
Figura 29: Projetos MRSA murinos e Avanços. 115

LISTA DE QUADROS

Quadro	**Página**
Quadro 1: Nome genérico e a marca de cada anticorpo monoclonal aprovados pelo FDA, classificando-os conforme o tipo do anticorpo em questão: murino, quimérico, humanizado ou humano, seus antígenos, indicações de usos e empresas detentoras desta tecnologia.	38
Quadro 2: Apresenta Anticorpos Monoclonais aprovados pelo FDA. Mostra anticorpos monoclonais aprovados pelo FDA obtidos empregando metodologias aqui descritas: Murino; Quimérico, CDR grafted; *Reshaped* e Humano	40
Quadro 3: Listagem da Classificação Internacional Patentes (CIP) relacionados ao estudo	73

LISTA DE TABELAS

Tabela	Página
Tabela 1: Top 10 Países que tiveram maior número de artigos publicados	84
Tabela 2: Distribuição dos especialistas por região do Brasil.	88
Tabela 3: Distribuição de especialistas por áreas	89
Tabela 4: Portfólio de Anticorpos monoclonais primários da empresa Rheabiotech produzidos em ratos ou camundongos para *Staphylococcus aureus*	96
Tabela 5: Proteção patentária do Projeto mAb MRSA (Depositante: Fiocruz)	113
Tabela 5. Parcerias de Bio-Manguinhos.	108
Tabela 6. Parcerias de Bio-Manguinhos ao longo dos últimos 40 anos.	109

LISTA DE SIGLAS

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ADCC Citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpo, em inglês *Antibody Dependent Cell mediated Cytotoxicity*

BM Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos)

CD Conjunto de diferenciação, em inglês *Clusters of Differentiation*

CDR Regiões Determinantes de Complementaridade, em inglês *Complementary Determining Regions*

C_H Cadeia pesada, em inglês *Heavy Chain*

CHO Ovário de Hamster Chinês, em inglês *Chinese Hamster Ovary*

C_L Cadeia leve, em inglês *Light Chain*

DNA Ácido Desoxirribonucléico, em inglês *Deoxyribonucleic Acid*

ELISA Ensaio de imunoabsorvência por ligação enzimática, em inglês *Enzyme Linked Immuno sorbent Assay*

Fab Fragmento de ligação com o antígeno, em inglês *Antigen Binding Fragment*

Fc Fragmento cristalizável, em inglês *Crystallizable Fragment*

FDA Agência regulatória americana responsável por alimentos e drogas, em inglês *Food and Drug Administration*

FINEP Financiadora de Estudos e Projetos

FIOCRUZ Fundação Oswaldo Cruz

FR Arcabouço, estrutura da molécula, em inglês *Framework*

HACA Anticorpo humano anti-quimérico, em inglês *Human Anti Chimeric Antibody*

HAHA Anticorpo Humano Anti-Humano, em inglês *Human Anti Human Antibody*

HAMA Anticorpo humano anti-camundongo, em inglês *Human Anti Mouse Antibody*

IFI Imunofluorescência Indireta

Ig Imunoglobulina, em inglês *immunoglobulin*

IgA Imunoglobulina A, em inglês *immunoglobulin A*

IgD Imunoglobulina D, em inglês *immunoglobulin D*

IgE Imunoglobulina E, em inglês *immunoglobulin E*

IgG Imunoglobulina G, em inglês *immunoglobulin G*

IgM Imunoglobulina M, em inglês *immunoglobulin M*

kDa quilo Dalton

LNH Linfoma Não-Hodgkin, em inglês *Lymphoma, non-Hodgkin*

LPS Lipopolissacarídeos, em inglês *Lipopolysaccharides*

LPI Lei da Propriedade Industrial

mAbs Anticorpos monoclonais, em inglês *Monoclonal Antibodies*

NK Matadora natural, em inglês *Natural Killer*

OMS Organização Mundial de Saúde

OGM Organismo Geneticamente Modificado

PCR Reação em Cadeia da Polimerase, em inglês *Polymerase Chain Reaction*

PBP Proteínas de ligação à penicilina, em inglês *Penicillin-binding proteins*

pH Potencial de Hidrogênio, em inglês *Potential of Hydrogen*

P&D Pesquisa e Desenvolvimento

RH Recursos Humanos

RNA Ácido Ribonucléico, em inglês *RibonucleicAcid*

SUS-MS Sistema Único de Saúde-Ministério da Saúde

Sc Cadeia única, em inglês *Single Chain*

scFv Fragmento Variável de Cadeia Única, em inglês *Single Chain Variable Fragment*

TT Transferência de Tecnologia

V_H Região variável da cadeia pesada, em inglês *Region Variable Heavy Chain*

V_L Região variável da cadeia leve *Region Variable Light Chain*

Fv Fragmento variável, em inglês *Variable Fragment*

MRSA *Staphylococcus aureus* Resistente à Meticilina, em inglês *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*

CA-MRSA Cepa de *Staphylococcus aureus*, adquirida na comunidade, em inglês *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*

VMRSA *Staphylococcus aureus* resistente à vancomicina, em inglês *Vancomycin Resistant Staphylococcus aureus*

OMC Organização Mundial do Comércio, em inglês *World Trade Organization*

PCT Tratado de Cooperação de Patentes, em inglês *Patent Cooperation Treaty*

ADIPIC Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio em inglês *Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights (TRIPS)*

GATT Acordo Geral de Tarifas e Comércio, em inglês *General Agreement on Tariffs and Trade*

WIPO A Organização Mundial da Propriedade Intelectual, em inglês *World Intellectual Property Organization*

SUMÁRIO

	Página
1 INTRODUÇÃO	19
2 HIPÓTESE, OBJETIVOS E QUESTÕES NORTEADORAS DA PESQUISA	23
2.1 HIPÓTESE	23
2.2 OBJETIVO GERAL	23
2.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
2.4 QUESTÕES NORTEADORAS PARA O DESENVOLVIMENTO DA PESQUISA	23
2.4.1. Questões Gerais	24
2.4.2 Questões Específicas do Projeto	24
3 ANTICORPOS MONOCLONAIS: ESTADO DA ARTE	25
3.1 BIOTECNOLOGIA	23
3.2 ANTICORPOS MONOCLONAIS	24
3.2.1 Estrutura dos Anticorpos Monoclonais	20
3.2.2 Tipos de Anticorpos Monoclonais	31
3.2.3 Aplicações Terapêuticas dos Anticorpos Monoclonais	34
4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA: PROPRIEDADE INTELECTUAL E MAPEAMENTO TECNOLÓGICO	51
4.1 PROPRIEDADE INTELECTUAL	51
4.1.1.1 Convenção da União de Paris (CUP) para proteção da Propriedade Industrial	52
4.1.1.2 Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual relacionados ao comércio (ADIPIC)	53
4.1.1.3 Acordo de Estrasburgo relativo à Classificação Internacional de Patentes (CIP)	54
4.1.1.4 Organização Mundial do Comércio (OMC)	51
4.1.1.5 Organização Mundial da Propriedade Intelectual (OMPI))	57
4.1.1.6 Tratado de Cooperação em Matéria de Patentes (PCT)	57
4.1.1.7 Tratado sobre a Lei de Patentes (PLT)	58
4.1.2 Patente	58
5 METODOLOGIA	68
FONTES DE INFORMAÇÃO	68
MINERAÇÃO DE DADOS INDEXADOS	69
5.1 MAPEAMENTO TECNOLÓGICO PATENTES	70
5.1.1 Busca de patentes e Proteção Patentária de Anticorpos Monoclonais Murinos	70
5.1.2 Proteção Patentária de Anticorpos Monoclonais Murinos – Base Thomson Reuters Integrity®	71

5.1.3 Proteção Patentária de Anticorpos Monoclonais Murinos– Busca na base Questel Orbit 72
5.2 MAPEAMENTO DE ARTIGOS CIENTÍFICOS 73
5.3 MAPEAMENTO DE ESPECIALISTAS EM ANTICORPOS MONOCLONAIS 74
5.4 MAPEAMENTO DE EMPRESAS PRODUTORAS DE ANTICORPOS MONOCLONAIS NO BRASIL 74
5.5 ESTUDO DE CASO – BIO-MANGUINHOS- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ 74
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO 76
6.1 MAPEAMENTO TECNOLÓGICO DE PATENTES 76
6.1.1 Proteção Patentária de Anticorpos Monoclonais Murinos– Base Thomson Reuters Integrity® 76
6.1.1.1 Evolução Temporal 76
6.1.1.2 Países 78
6.1.1.3 Depositantes 79
6.1.1.4 Principais Alvos Tecnológicos 80
6.1.1.5-Análise dos Depósitos (1995-2016) 81
6.1.2 Proteção Patentária de Anticorpos Monoclonais Murinos - Busca em Função da Classificação Internacional de Patentes (CIP) 86
6.1.3 Proteção Patentária de Anticorpos Monoclonais Murinos– Busca na base Questel Orbit 86
6.2 MAPEAMENTO DE ARTIGOS CIENTÍFICOS 88
6.3 MINERAÇÃO DE DADOS INDEXADOS 91
6.4 AVALIAÇÃO DAS COMPETÊNCIAS INSTITUCIONAIS NO SETOR DE ANTICORPOS MONOCLONAIS MURINOS – BUSCA NO PORTAL DA INOVAÇÃO 93
6.4.1 Resultados com Palavra-Chave "MRSA" 93
6.4.2 Resultados Com Palavra-Chave "ANTICORPOS" 95
6.3 AVALIAÇÃO DO SETOR TECNOLÓGICO - MAPEAMENTO DE EMPRESAS PRODUTORAS DE ANTICORPOS MONOCLONAIS NO BRASIL. 96
6.4 ESTUDO DE CASO 104
6.4.1 Caracterização da instituição alvo do estudo de caso 104
6.4.2 Escolha e Caracterização do Projeto 114
6.4.3 Proteção Patentária dos resultados P&D do projeto 114
6.4.4 Avaliação da transferência de tecnologia/cooperação/prestação de serviços 118
7 CONCLUSÕES 119
8 REFERÊNCIAS 123

1 INTRODUÇÃO

Comumente, os pesquisadores divulgam os resultados de suas pesquisas em artigos científicos e congressos com vistas manter o financiamento de seus projetos de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D). A proteção da propriedade intelectual, seja ela obtida por meio de patentes, segredo industrial, marcas, direito do autoral, ou outra forma adequada de proteção, particular a matéria avaliada, embora seja vista como uma necessidade do mundo globalizado, ainda enfrenta inúmeras barreiras quanto à sua utilização (CORRÊA, 2007).

No Brasil o órgão responsável pela concessão de patentes é o Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI). O INPI é uma autarquia federal vinculada ao Ministério da Indústria, Comércio Exterior e Serviços responsável pelo aperfeiçoamento, disseminação e gestão do sistema brasileiro de concessão e garantia dos direitos de propriedade intelectual para indústria (Portal INPI, 2017).

Patente é um título outorgado pelo Estado concedido aos titulares em contrapartida aos esforços por eles realizados em P&D em uma área ou setor tecnológico. Segundo o manual de exame do INPI a concessão da patente é um ato administrativo declarativo ao se reconhecer o direito do titular, e atributivo (constitutivo), sendo necessário o requerimento da patente e o seu trâmite junto à administração pública (Portal INPI, 2016).

Na década de 1990, como evidenciado por Picarelli (2001), o cenário internacional foi marcado por tendências políticas e econômicas que transformaram as relações internacionais e as perspectivas de desenvolvimento dos países. A economia se globalizou, com a crescente importância do comércio internacional e pela criação de mercados regionais de grande envergadura, impulsionados pela aceleração e a internacionalização do desenvolvimento tecnológico. Assim, os novos conhecimentos geram aplicações industriais em períodos cada vez mais curtos. Essa tendência se deve, certamente, ao número de cientistas engajados em suas atividades, bem como aos crescentes recursos destinados à pesquisa e desenvolvimento em todo mundo.

No Brasil, onde pesquisa e desenvolvimento em saúde têm um papel estratégico, dada à riqueza de nossa biodiversidade, o debate sobre as interferências recíprocas entre o avanço do conhecimento, apropriação econômica e legal de seus resultados e a reflexão ética sobre este

tema é de suma importância. A proteção dos direitos de propriedade, em especial o patenteamento, desempenha um papel crítico e ao mesmo tempo polêmico neste cenário.

A proteção por patentes de produtos e processos farmacêuticos era permitida no Brasil até 1945 pelo Código de Propriedade Intelectual. Com o intuito de fortalecer a indústria nacional, o patenteamento de produtos e processos farmacêuticos foi proibido (BERMUDEZ, 2000). Em 1994, em decorrência da grande pressão internacional dos países desenvolvidos e após as negociações da rodada do Uruguai do Acordo Geral de Tarifas e Comércio (GATT/OMC), o Brasil assinou o acordo ADIPIC – Acordo sobre os Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio. Neste acordo, todas as invenções em qualquer área tecnológica, com destaque para o setor farmacêutico, tornaram-se passíveis de proteção patentária, conforme redação dada em seu artigo 27 (BERMUDEZ, 2000). Dessa forma, compreende-se que a inclusão do Brasil no ADIPIC demonstrou a intenção do país em harmonizar sua legislação com as de outras nações (DI BLASI JUNIOR; GARCIA; MENDES, 1998). Assim, a Lei 9.279 de 14/05/1996, conhecida como Lei de Propriedade Industrial (LPI), passou a conceder patentes de medicamentos no país (BRASIL, 1996).

No Brasil, os temas relativos às patentes no setor farmacêutico estão inseridos no contexto da Saúde Pública. Em função disto, os pedidos de patentes farmacêuticas passaram a ter análise obrigatória da ANVISA, com o objetivo de proteger o interesse social de possíveis riscos à saúde pública e ao desenvolvimento tecnológico (GUIMARÃES, 2008). Para tal, a Lei n° 10196 alterou o Art. 229 das disposições transitórias e finais da LPI, incluindo a alínea C, a qual refere-se: “Art. 229-C. A concessão de patentes para produtos e processos farmacêuticos dependerá da prévia anuência da Agência Nacional de Vigilância Sanitária”.

Entre os produtos biológicos alvo de proteção patentária, destacam-se os anticorpos monoclonais. O uso de anticorpos monoclonais para tratar doenças autoimunes e câncer tem sido bem difundido deste de sua descoberta, entretanto há poucas evidencias de seu uso no tratamento de doenças infecciosas. Isto se torna estratégico para o Brasil, na medida em que, mundialmente, há uma crescente preocupação, por parte dos órgãos de saúde, no que diz respeito às infecções hospitalares. Entre as bactérias responsáveis por infecções hospitalares, *Staphylococci* e *Escherichia coli* são as bactérias de maior incidência (ASTAGNEAU, 1999). Das infecções causadas por *Staphylococci*, se destacam as cepas conhecidas por MRSA (*Methicillin Resistant Staphylococcus aureus – S. aureus Resistentes à Meticilina*) – resistentes

aos antibióticos beta-lactâmicos. Neste sentido, o uso terapêutico de anticorpos monoclonais tem se destacado ultimamente. Os avanços tecnológicos na área visam a minimizar uma possível reação imunológica do organismo humano aos anticorpos *(HAMA – Human Anti Murine Antibody)* e aumentar a afinidade de ligação com os antígenos, tornando-os mais específicos para seus usos terapêuticos.

Produzir anticorpos monoclonais murinos consiste na obtenção de imunoglobulinas secretadas por células híbridas, derivadas de um único clone específico, denominado hibridoma, obtidos a partir de prévia imunização de camundongos com o antígeno específico. A preparação de hibridomas constituiu um marco na imunoquímica e sua primeira aplicação foi a produção de anticorpos monoclonais em substituição aos anticorpos policlonais, obtidos por meios convencionais. Talvez, a mais importante contribuição dos anticorpos monoclonais tenha sido compreender os diversos processos imunes e possibilitar a manipulação *in vitro* de anticorpos, permitindo dissecar as respostas do sistema imune contra diferentes antígenos específicos e compreender quais os mecanismos necessários para se produzir anticorpos de alta afinidade.

Com base no exposto, a tese ora apresentada parte das seguintes premissas:

a. Necessidade de emprego de novas estratégias de combate as infecções hospitalares, em especial na rede pública, Sistema Único de Saúde-Ministério da Saúde (SUS- MS).

b. O fato de que as infecções hospitalares por micro-organismos resistentes não se restringirem ao espaço geográfico brasileiro, sendo considerado problema de saúde pública mundial.

c. O alto valor agregado do produto a ser protegido, no caso os anticorpos monoclonais murinos e o potencial dos resultados obtidos relativos ao seu uso no combate de infecções hospitalares.

d. A lacuna observada no que tange aos estudos sistematizados sobre desenvolvimentos e avanços no produto alvo do estudo.

Assim, uma avaliação sistêmica sobre anticorpos monoclonais murinos, com foco na proteção patentária e o estudo de caso em um projeto de P&D no âmbito da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), unidade Bio-Manguinhos, permitirá explicitar os mecanismos de proteção da propriedade. Pretende-se que a análise do cenário do P&D, proteção e regulação possa contribuir de alguma forma para produção desse ativo no Brasil.

O presente documento está estruturado em sete capítulos. Neste primeiro capítulo é feita uma breve introdução ao tema e a contextualização do foco da pesquisa. O segundo capítulo apresenta a hipótese, os objetivos e as questões norteadoras da tese. No capítulo 3 é apresentado o estado da arte dos anticorpos monoclonais, e no capítulo 4, o referencial teórico é abordado, englobando, entre outros tópicos, as questões legais pertinentes à proteção patentária. As metodologias adotadas no estudo são descritas no capítulo 5. No capítulo 6 são apresentados e discutidos os resultados, cujas principais conclusões são listadas no capítulo 7. Em seguida são listadas as referências. Após as referências são apresentados os artigos publicados em revistas científicas em decorrência dos estudos realizados durante a tese de doutorado.

2 HIPÓTESE, OBJETIVOS E QUESTÕES NORTEADORAS DA PESQUISA

2.1 HIPÓTESE

Para o desenvolvimento da tese foi estabelecida como hipótese que:

"A avaliação da proteção patentária seria uma das condições desejáveis para o desenvolvimento de tecnologia nacional para a produção de anticorpos monoclonais murinos".

2.2 OBJETIVO GERAL

Em consonância com a hipótese, a tese tem como objetivo geral:

"Avaliar o cenário de proteção patentária de anticorpos monoclonais murinos e as principais características que englobam o desenvolvimento dessa tecnologia no Brasil e no mundo.

2.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Para se atingir o objetivo geral da pesquisa foram propostas as seguintes atividades:

Mapeamento Tecnológico mediante a prospecção em bases de dados de artigos científicos e de patentes.

Mapeamento das competências na área de Anticorpos Monoclonais Murinos contra *Staphylococus aureus resistente à Meticilina (MRSA*)

Avaliação da proteção patentária do Projeto de Desenvolvimento Tecnológico "Anticorpo Monoclonal contra *Staphylococus aureus Resistente à Meticilina (MRSA)"*.

2.4 QUESTÕES NORTEADORAS PARA O DESENVOLVIMENTO DA PESQUISA

Para nortear o estabelecimento das metodologias descritas no capítulo 4, foram listadas algumas questões que foram abordadas com este estudo.

2.4.1. Questões Gerais da Tecnologia:

1) Quem são detentores da tecnologia de anticorpos monoclonais (Brasil/mundo)?
2) Quais áreas de atuação por setores: doenças, diagnóstico, processos ou métodos de tratamento?
3) Quais são mAb patenteados (Brasil/mundo) neste Setor Tecnológico?
4) Como se deu a evolução temporal de proteção da tecnologia de anticorpos monoclonais (Brasil, Mundo)?
5) Quais as empresas, países detentores desta tecnologia?

2.4.2 Questões Específicas do Projeto

Por fim, uma vez definido o projeto: "Produção de Anticorpos monoclonais *MRSA* aplicados a doenças infecciosas em Bio-Manguinhos (Fundação Oswaldo Cruz)", avaliou-se as seguintes questões específicas:

1) Qual é o contexto institucional?
2) Quais são as competências institucionais relacionadas à Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação (P&DI)?
3) Como são feitos o acompanhamento do projeto, a proteção patentária e o acompanhamento da tecnologia no Brasil?
4) Quais são os "gargalos" no avanço tecnológico?
5) Quais são os possíveis parceiros de transferência de tecnologia e/ou de prestação de serviços?
6) Trata-se de desenvolvimento somente da Instituição ou há colaborações?
7) O desenvolvimento do projeto pode contribuir para a viabilização da produção de anticorpos monoclonais no Brasil?

3 ANTICORPOS MONOCLONAIS: ESTADO DA ARTE

No presente capítulo são abordados aspectos relevantes dos anticorpos monoclonais: os tipos de anticorpos descritos na literatura, suas estruturas, as principais técnicas na tentativa de minimizar a reação imunológica, bem como, seus usos e aplicações terapêuticas deste produto que é obtido por via biotecnológica.

3.1 BIOTECNOLOGIA

A Biotecnologia pode ser definida como sendo a manipulação de seres vivos ou parte destes para produzir bens e serviços, englobando tecnologias de diversos níveis, desde a fermentação, utilizada na produção de alimentos e bebidas até a manipulação genética, que resultou nos recentes avanços científicos no campo da biologia molecular. Existe, portanto, uma clara distinção entre atividades que envolvem antigas e modernas Biotecnologias.

A Biotecnologia Moderna se caracteriza por ser uma ciência inter, trans e multidisciplinar, por possuir diferentes níveis tecnológicos e ter aplicações comerciais em diversos setores da economia (CARVALHO, 1996; SILVEIRA, 2002). Os produtos oriundos dessa área podem ser utilizados em várias áreas de distintas indústrias. Assim, a Biotecnologia não é definida pelos seus produtos, mas sim, pelas tecnologias utilizadas para se produzir tais produtos (PAUGH e LAFRANCE, 1997).

A Biotecnologia Tradicional ou Clássica é constituída por um conjunto de técnicas amplamente difundidas, que utilizam seres vivos encontrados na natureza e/ou aqueles melhorados pelo homem para exercer determinada função produtiva. Dentre tais técnicas destacam-se: o isolamento, a seleção e os cruzamentos genéticos naturais entre espécies sexualmente compatíveis (CARVALHO, 1996; SILVEIRA, 2002).

A Biotecnologia Moderna surgiu no início dos anos setenta como resultados de descobertas científicas no campo da engenharia genética. Segundo Carvalho (1996), “a Biotecnologia Moderna inicia o seu trabalho com seres vivos naturais para obter outros seres vivos não encontráveis na natureza, obtidos pela aplicação de técnicas não naturais de seleção, transformação genética e otimização fisiológica”.

Os principais campos que envolvem a Biotecnologia Moderna são a Engenharia Genética e a fusão celular. O objetivo das técnicas que compõem a engenharia genética é

transferir genes de um organismo para outro. A introdução de segmentos de DNA de um organismo A em um organismo B é chamado de transformação gênica, desse modo o indivíduo B passa a ser chamado de transgênico ou organismo geneticamente modificado (OGM), que apresenta novos atributos biológicos. A segunda tecnologia utilizada pela Biotecnologia Moderna é a fusão celular, que consiste na "formação de uma única célula por fusão de duas diferentes. Na célula híbrida, os núcleos dos doadores podem permanecer separados ou se fundir; na divisão celular subsequente, um fuso se forma e cada célula-filha tem um único núcleo contendo a soma dos cromossomos das células originais. O mesmo que hibridação somática.

A Biotecnologia é uma ciência em constante evolução, que está sempre oferecendo produtos novos e mais eficientes, em diversas áreas do conhecimento. Embora seus avanços tenham impactos amplos, beneficiando um leque de atividades industriais, os setores que mais se tem se beneficiado do desenvolvimento nos últimos anos são a agricultura e a saúde. Grande parte das oportunidades de aplicações comerciais da Biotecnologia Moderna se concentram nessas áreas. Os principais agentes deste processo são a indústria farmacêutica e a indústria de sementes, que necessitam de inovações para manter a competitividade no mercado além de que as trajetórias tecnológicas de expansão das indústrias que atuam nesses setores mostraram progressivamente sinais de esgotamento, revelado na elevação dos custos de descobertas de produtos novos (SILVEIRA *et al*, 2002).

A manipulação genética das plantas já tem mostrado impactos em outros setores produtivos, como na indústria química e farmacêutica, com a possibilidade, a partir de plantas geneticamente modificadas, de produzir fitoterápicos ou ainda desenvolver vegetais biorreatores que possam produzir moléculas de interesse que anteriormente só podiam ser sintetizadas por via química.

3.2 ANTICORPOS MONOCLONAIS

Anticorpos monoclonais (mAb) são uma classe de proteínas de alta especificidade, produzidas por clones de células híbridas derivadas da fusão de linfócitos B e uma célula de mieloma (KÖHLER, MILSTEIN,1975). São moléculas de grande importância e versatilidade de uso, podendo ser utilizadas na pesquisa básica, diagnóstico e tratamento de doenças. No campo terapêutico, são utilizadas para fins profiláticos ou no tratamento de rejeições a

transplantes, tratamento de câncer, doenças autoimunes e doenças infecciosas (NELSON *et al*. 2000; CHIARELLA, FAZIO, 2008).

O uso de anticorpos monoclonais em medicina tem se destacado ultimamente. Os avanços tecnológicos na área visam minimizar reação imunológica do organismo humano aos anticorpos *(HAMA– Human Anti Murine Antibody)* e aumentar a afinidade de ligação com os antígenos, tornando-os mais específicos para seus usos terapêuticos. O uso de anticorpos monoclonais para tratar doenças autoimunes e câncer tem sido bem difundido desde de sua descoberta, entretanto, há poucas evidencias de seu uso no tratamento de doenças infecciosas. Foram propostas várias técnicas com objetivo de diminuir as reações imunológicas ao organismo, estas técnicas foram denominadas de humanização.

Os principais avanços realizados para gerar anticorpos monoclonais, deste a criação da tecnologia de imortalização de células para gerar hibridomas, passando pela geração anticorpos quiméricos e humanizados por técnicas de engenharia genética, tecnologia de *phage display* e produção de camundongos transgênicos. Avaliou-se o panorama dos anticorpos monoclonais comercializados correlacionando os mercados, empresas e usos terapêuticos para o qual estes foram desenvolvidos. O trabalho diferencia quais os mecanismos evolutivos de defesa usados pelo sistema imunológico: imunidade inata e adquirida. O foco do trabalho é a resposta humoral, ou seja, produção de anticorpos capazes de ligar aos antígenos com alta especificidade produzindo anticorpos de interesse tanto para clínica tanto como para diagnóstico.

Guilherme (2010) descreve mecanismos possíveis de proteção dos seres vivos contra os agentes externos. Mostra que o sistema imunológico dos vertebrados foi desenvolvido a mais de 500 milhões de anos e vem se adaptando as necessidades dos organismos resultando em um sistema altamente complexo e com mecanismos de defesa adaptáveis as diferentes ameaças (COOPER, ALDER, 2006). Segundo os especialistas o principal objetivo é a proteção contra agentes externos possivelmente nocivos, já que organismos vivos são seres passíveis de ataques constantes do ambiente que os cerca. A evolução permitiu que mecanismos regulatórios controlassem o reconhecimento de antígenos externos, diferenciando esses das substâncias endógenas, atacando quando necessário, prevenindo dano tissular extenso e impondo limites de duração da resposta (ABBAS *et al*., 2008; MURPHY *et al*., 2008).

O sistema imune em humanos pode ser dividido em categorias mais abrangentes de imunidades: natural e a adquirida. A imunidade natural (ou inata) possui quatro tipos de barreiras de defesa:

i. barreira anatômica: são barreiras físicas, consideradas a primeira linha de defesa contra patógenos, como pele e mucosas;
ii. barreiras fisiológicas: incluem fatores aos quais diversos patógenos não sobrevivem, como a temperatura, pH e mediadores químicos (ácidos e enzimas);
iii. barreiras fagocíticas e/ou endocíticas: células (células dendríticas, mastócitos, monócitos, macrófagos e neutrófilos) que tem a capacidade de ingerir qualquer material particulado (fagocitose/endocitose) que consegue vencer os dois primeiros tipos de barreiras;
iv. barreiras inflamatórias: quando a agente causa dano ao tecido, gera-se uma resposta inflamatória (vasodilatação, edema, e perda de função).

Todas essas barreiras, respondem da mesma forma, independente do antígeno e essas respostas são consideradas imediatas (ABBAS *et al*., 2008; GOLDSBY *et al*., 2002).

A imunidade adquirida (específica) está presente somente em vertebrados e possui como marco ser dependente da estimulação antigênica e necessitar de microambiente específico gerado por substâncias mediadoras. Atua através de dois mecanismos distintos, que ocorrem simultaneamente e são dependentes entre si: o primeiro é a resposta celular, onde os linfócitos T (citotóxicos e auxiliares) agem diretamente sobre o antígeno com a função principal de amplificar a resposta imunológica. O segundo é a resposta humoral na qual ocorre produção de anticorpos específicos contra antígenos (eliminação e neutralização) pelos plasmócitos derivados de linfócitos B e produção de células de memória imunológica (BURMESTER, PEZZUTO, 2003; PARKIN, COHEN, 2001).

Para desenvolver uma resposta imune apropriada é necessária grande diversidade celular tendo cada uma delas uma finalidade específica. As diferentes células são denominadas basófilos, eosinófilos, neutrófilos, monócitos, células dendríticas células naturais *killers (NK)*, linfócitos T e linfócitos B. Todas essas células possuem vários antígenos de membrana, moléculas expressas na bicamada lipídica que atingem o exterior celular e possuem as mais diversas funções como receptores e ligantes. É através dessas moléculas de superfície que as células interagem entre si determinando uma resposta imune. Além disso, e expressão destas

células pode ser regulada de acordo com a necessidade da célula em questão. Na década de 80, no intuito de uniformizar a nomenclatura de tais moléculas, a Organização Mundial de Saúde (OMS), por meio de Workshops de Diferenciação dos Antígenos Leucocitários criou a designação de *Clusters of Differentiation (CD)*, seguida de um algarismo arábico, permitindo distinguir as moléculas, padronizando mundialmente, tais marcadores de superfícies, que é hoje utilizado para diferenciar as células e seus estágios de desenvolvimento através de diversas técnicas. Atualmente foram catalogados 339 *CD* sendo que apenas 6 deles são exclusivos da linhagem de linfócitos B maduros (ZOLA *et al*, 2007).

Como descrito, os linfócitos B são os principais mediadores da imunidade humoral. Nesta resposta ocorre interação do linfócito B com o antígeno, proliferação (expansão clonal), diferenciação em células plasmáticas secretoras de anticorpos e em células de memória.

3.2.1 ESTRUTURA DOS ANTICORPOS

As moléculas efetoras da resposta humoral são as imunoglobulinas *Ig* (anticorpos) que possuem estrutura básica de quatro cadeias peptídicas, sendo duas cadeias idênticas denominadas de cadeias leves (L) por apresentarem cerca de 25kDa cada e duas cadeias também idênticas *(H)* (50-75kDa cada) designadas de cadeias pesadas. Cada cadeia L está ligada a uma cadeia *H* principalmente por pontes dissulfídicas. As porções amino terminais de todas as cadeias possuem sequências de aminoácidos com alta variabilidade, determinadas como regiões *V*. Esta variabilidade peptídica é explicada pela presença das regiões determinantes de complementaridade *(CDR)*, onde poderá ocorrer ligações em 3 sítios com o antígeno em cada cadeia (regiões hiper variáveis - *HV*). As regiões abaixo das porções *V* apresentam cadeias polipeptídicas com menores variações, chamadas de regiões constantes *(C)*. As cadeias pesadas, em suas regiões C, possuem moléculas de glicosilação, medida que afeta diretamente a solubilidade da molécula. As porções constantes das cadeias leves podem ser do tipo *kappa* (κ) ou *lambda* (λ), e as porções constantes das cadeias pesadas podem ser do tipo *alpha* (α), *gamma* (γ), *delta* (δ), *épsilon* (ε), e *mi* (μ) (FLAJNIK, KASAHARA, 2010; GOLDSBY *et al*., 2002).

Os anticorpos possuem os quatros tipos de organização proteica no espaço: estrutura primária feita pelas simples cadeias de aminoácidos, a secundária estruturada pela formação das dobras das cadeias polipeptídicas sobre ela mesma (formação das folhas-pregueadas antiparalelas), terciária que também compreende dobras que compactam as folhas-pregueadas em domínios globulares, e finalmente a quaternária abrangendo a interação de várias estruturas

terciárias, formando então a proteína final. Essa formação é essencial para facilitar interações entre ligações mais fracas como àquelas não-covalentes, além de prover a ligação entre cadeia leve e pesada corretamente (*VH*/*VL*, CH_1/*CL*, CH_2/CH_2, CH_3/CH_3, CH_4/CH_4) (MURPHY *et al*., 2008; ABBAS *et al*., 2008). A Figura 1 apresenta a representação estrutural da imunoglobulina L.

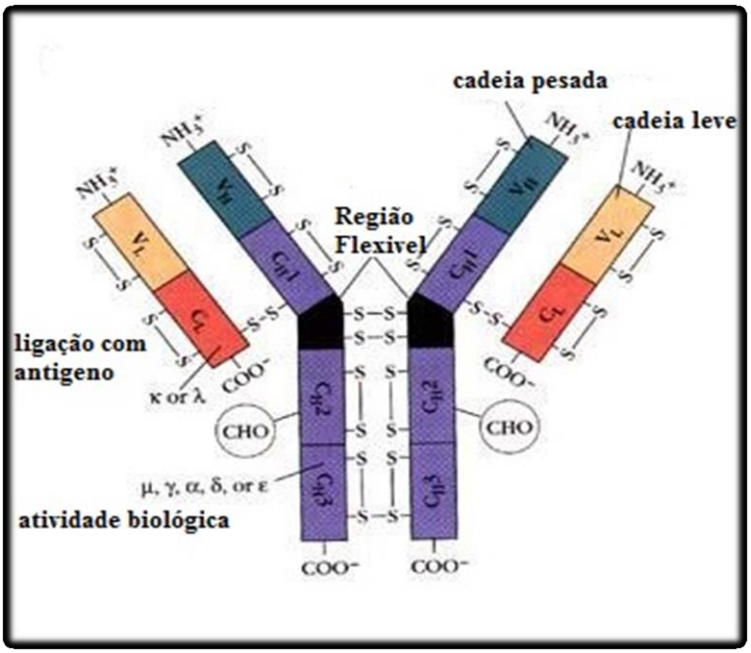


Figura 1: Representação Estrutural da Imunoglobulina L. L - Cadeia leve, H: cadeia pesada, V: região variável, C: região constante, S-S: pontes dissulfídicas, NH_3^+: porção amino terminal, COO-: porção carboxi terminal, *Fab*: fragmento de ligação do antígeno, *Fc*: fragmento cristalizável. Fab é a porção onde o antígeno se liga e Fc é a porção que fica livre. Cadeias leves são representadas em rosa, cadeias pesadas em azul, laranja, verde, roxo e amarelo.

Adaptado de GOLDSBY *et al*., 2002.

As porções constantes possuem até quatro domínios distintos. Os domínios CH_1/*CL* tem como função principal aumentar a porção Fab de modo que sua "flexibilidade" (rotação e abertura) é aumentada facilitando a ligação com o antígeno. Entre os domínios CH_1 e CH_2, alguns tipos de cadeias pesadas *(γ, δ, α)*, possuem uma região de dobradiça (flexível) rica em resíduos de prolina que auxiliam a flexibilidade dos braços *Fab*. Os domínios CH_2*(γ, δ, α)* e CH_3*(μ e ε)* possuem função mais explícita de ativação do sistema complemento pela IgG e *IgA*. Os domínios CH_3*(γ, δ, α)* e CH_4*(μ e ε)* fazem parte das porções finais carboxi terminais, cujos

tamanhos podem determinar se a imunoglobulina será secretada ou ligada à membrana. Todos os domínios permitem maior variação genética das *CDR*, além de direcionar a função principal destas, determinam a classe da imunoglobulina (MURPHY *et al*., 2008; ABBAS *et al*., 2008).

As principais funções das imunoglobulinas consistem em neutralizar antígenos específicos, opsonizar[1] antígeno favorecendo fagocitose por células com receptores de porções Fc, ativarem o sistema complemento que promoverá lise da membrana celular infectada e gerará o subproduto C3b (que amplifica a ligação antígeno-anticorpo-receptor), fazer parte do processo de citotoxicidade mediado por células dependentes de anticorpos e servir como receptor de membrana de linfócitos B (GOLDSBY *et al*., 2002; WANG *et al*., 2007; MARTIN, CHAN, 2006).

Cada classe de anticorpos possui maior especificidade para determinadas funções. A cadeia tipo γdetermina a imunoglobulina G *(IgG)***,** com 150kDa é a mais abundante no soro. Algumas diferenças constantes, como número e organização das pontes dissulfídicas, levam a subclasses dessa imunoglobulina, sendo em humanos: *IgG1*, *IgG2*, *IgG3*, *IgG4*; e murinas: *IgG1*, *IgG2a*, *IgG2b*, *IgG3*. Algumas das *IgG* protegem fetos já que algumas conseguem atravessar a placenta materna, ativam o complemento e facilitam a opsonização[1]. A cadeia tipo μ origina a *IgM*, que pode existir em dois formatos: monômeros de 180kDa (imunoglobulinas de membrana) ou pentâmeros de 900kDa (imunoglobulinas secretadas). Cada pentâmero possui uma cadeia J que, supõe-se, ser essencial para a polimerização dos monômeros. É o segundo tipo mais expresso, além de ser mais eficaz já que possui 10 sítios de reconhecimento de antígenos (5 vezes mais que a *IgG*), sendo, portanto, evocada na primeira resposta imune. A cadeia tipo origina a *IgA*, também expressa em dois formatos: dímeros ou tetrâmeros. Tem por característica ser a imunoglobulina dominante em secreções. A cadeia tipo α determina a *IgE*, que está diretamente relacionada com as reações de hipersensibilidade imediata, portanto está presente em baixas concentrações no soro normal. Por último, a cadeia tipo δ origina a *IgD*, que está presente na membrana de linfócitos B durante sua maturação e participa da ativação das células B (GOLDSBY *et al*., 2002; ABBAS *et al*., 2008).

1. A opsonização é o processo no qual o sistema imunológico promove a fixação de opsoninas ou fragmentos do complemento na superfície bacteriana permitindo assim que o patógeno seja eliminado por fagocitose.

A Figura 2 mostra as estruturas de cinco classes de anticorpos secretados e suas porções de ligação às cadeias leves e pesadas.

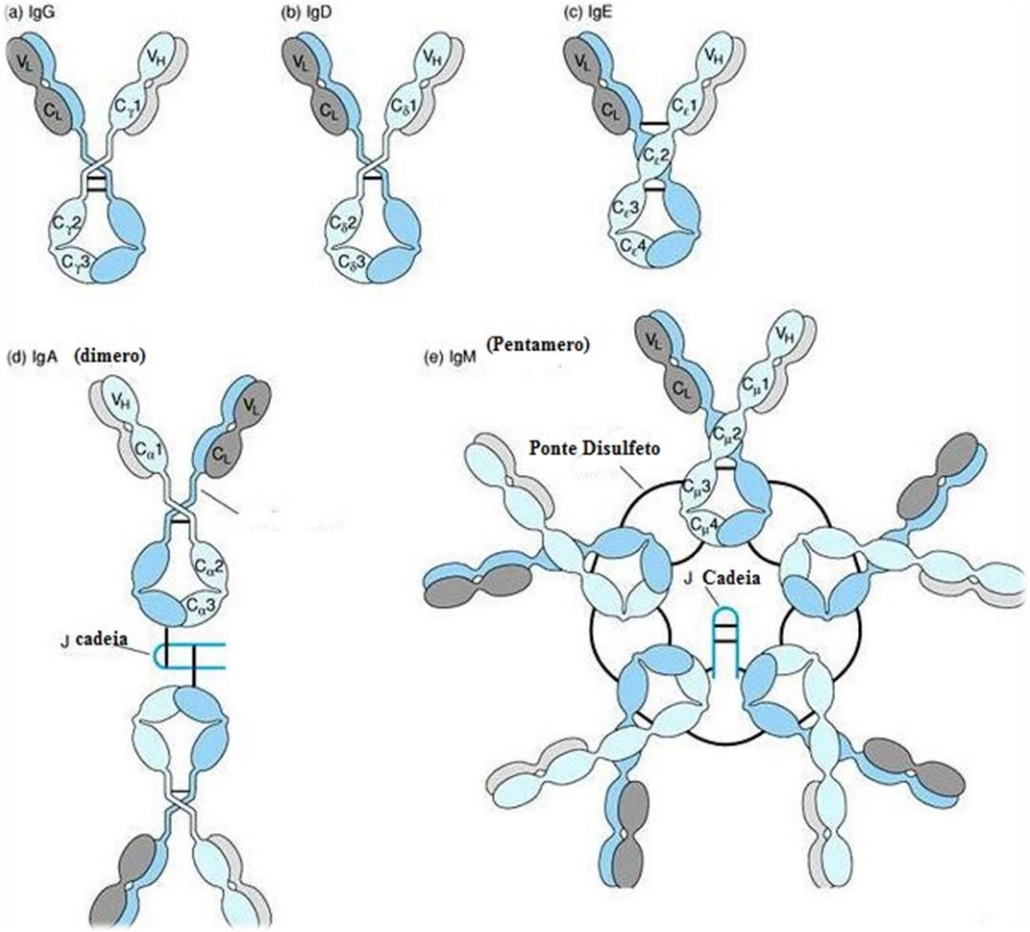


Figura 2: Estruturas Gerais das Cinco Classes de Anticorpos Secretados IgA, IgG e IgD, IgA e IgM IgA, IgGe IgD possuem região flexível entre porções Fab,Fc. IgA e IgM possuem ponte de ligação: cadeia J. Linhas pretas representam pontes dissulfídicas.

Fonte: Adaptado de GOLDSBY *et al*., 2002.

Embora existam várias classes de anticorpos, a estruturação deles é comum e depende da expressão dos genes corretos em momentos determinados da maturação dos linfócitos B.

O modelo genético atual compatível com a estruturação das imunoglobulinas corresponde às três premissas fundamentais:

i. Abranger a imensa diversidade de especificidade dos anticorpos.

ii. Respeitar a composição de cadeias leves com cadeias pesadas.
iii. Admitir que várias classes possam apresentar a mesma especificidade para o antígeno em questão (GOLDSBY *et al*., 2002).

Em síntese os anticorpos são usados pelo sistema imunológico para identificar e neutralizar corpos estranhos, como bactérias, vírus ou células tumorais. Um anticorpo reconhece um alvo específico, o antígeno, presente nas células estranhas ao organismo. Cada anticorpo dispõe de dois sítios chamados de parátopos que se liga a uma parte especifica do antígeno, o epítopo. A especificidade que determina a afinidade entre anticorpos e antígenos é semelhante à existente entre uma chave e a fechadura. Essa interação sinaliza uma ação para que outros componentes do sistema imunológico destruam, por exemplo, microrganismos ou células tumorais.

Anticorpos monoclonais (*mAb*, na sigla em inglês) são anticorpos produzidos por um único clone de um linfócito B parental, sendo, portanto, idênticos em relação às suas propriedades físico-químicas e biológicas. Esses *mAb* podem ser gerados em laboratório para reconhecer e se ligar a qualquer antígeno de interesse. A produção de anticorpos monoclonais foi descrita pela primeira vez em 1975, em artigo publicado na revista *Nature* pelos cientistas Milstein e Köhler em função deste artigo, ambos dividiram o Prêmio Nobel de Medicina no ano de 1984 com o dinamarquês Niels Kaj Jerne.

Para produzir anticorpos monoclonais, linfócitos B são removidos do baço de um animal previamente imunizado com o antígeno escolhido. As modernas técnicas de engenharia genética permitem, porém, que esses anticorpos sejam humanizados, isto é, os genes responsáveis pela produção dessas proteínas sejam modificados de forma a eliminar essa reação imunológica do organismo humano ***(****HAMA)*.

Assim são gerados os chamados anticorpos monoclonais humanizados. O processo de humanização não deve alterar a afinidade do anticorpo com o respectivo antígeno e possibilita assim o seu emprego continuado em procedimentos terapêuticos.

3.2.2 TIPOS DE ANTICORPOS MONOCLONAIS

A Figura 3 mostra os tipos de anticorpos monoclonais e o esquema representativo do processo de humanização. Um anticorpo monoclonal murino (em vermelho) apresenta limitações quanto ao seu uso repetitivo como fármaco, devido à resposta *HAMA (Human Anti*

Mouse Antibody). As primeiras tentativas de minimizar este potencial imunogênico foram feitas por meio da fusão das cadeias variáveis leves e pesada do anticorpo de camundongo (em vermelho escuro), com as cadeias constantes humanas (em azul), formando moléculas quimeras. Estas moléculas eram ainda imunogênicas, assim os protocolos mais modernos de humanização preconizam o transplante das *CDR* murinas (em vermelho) para cadeias variáveis humanas (em azul). Esta molécula teria ainda as cadeias constantes de imunoglobulinas humanas como na quimera e se apresenta de formas suficientemente invisível para o sistema imune (MARANHÃO, 2001).

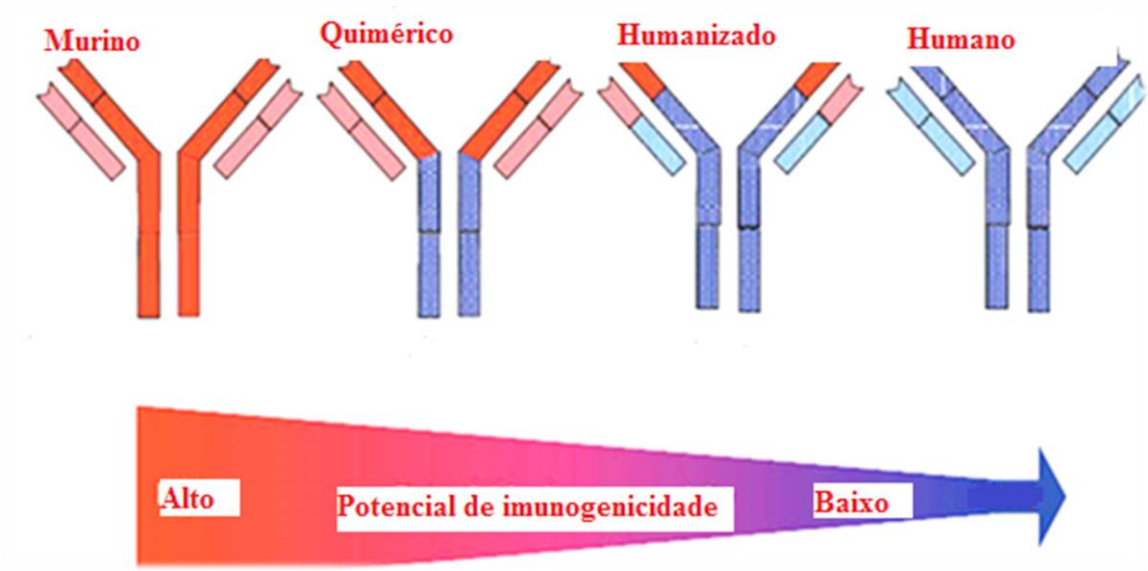


Figura 3– Esquematização do Processos de Humanização de Imunoglobulinas.
Fonte: KLEIN; TEMPLETON; SCHWENK, 2014.

Os anticorpos monoclonais são produzidos em laboratório a partir de linfócitos B gerados por camundongos cujos sistemas imunológicos foram estimulados pelos antígenos de interesse. Os avanços da manipulação genética permitem que os genes de várias fontes de linfócitos B (por exemplo, camundongo e ser humano) sejam combinados originando novos tipos de anticorpos cada vez mais específicos e imunogênicos.

Anticorpo Monoclonal Murino

Um anticorpo totalmente derivado de camundongo, hibridomas murinos gerados a partir da fusão de células de mieloma e de linfócitos B de camundongos.

Anticorpo Monoclonal Quimérico

Anticorpos monoclonais quiméricos são construídos de regiões variáveis derivadas a partir de uma fonte murina e contendo regiões constantes derivadas de uma fonte humana.

Este método foi desenvolvido na primeira metade dos anos 80 e consiste em combinar domínios variáveis de mAb Murinos com domínios constantes de anticorpo humanos para gerar moléculas com aproximadamente 65-70% conteúdo humano. Anticorpos monoclonais quiméricos são tão específicos como os anticorpos parentais murinos, mas ainda apresentam resposta *HACA* (*Human Anti Chimeric Antibody*).

Anticorpo Monoclonal Humanizado

Anticorpos Monoclonais Humanizados são construídos com apenas as regiões de ligação ao antígeno (*CDR*) derivadas de camundongo, e as regiões variáveis e regiões constantes derivadas oriundas de uma fonte humana.

Os métodos de humanização têm como objetivo produzir uma molécula com o mínimo de imunogenicidade quando aplicada em humanos, mantendo sua especificidade e a alta afinidade com anticorpo parental não-humano.

A humanização iniciou-se com a quimerização, este método que foi desenvolvido na primeira metade dos anos 80 (MORRISON, 1984). Na segunda parte dos anos 80, o grupo de Greg Winters propôs o método de *CDR grafting (Complementarity Determining Region)* como um método capaz de diminuir imunogenicidade. Para validação do método *CDR* de cadeias pesadas de proteínas de mieloma humana foram substituídas por *CDR* anticorpos murinos *(Anti Hapten Antibody B1-8)*. Um procedimento similar de humanização de D1.3 *(Anti Protein Antibody D1.3)* foi realizado dois anos mais tarde por Milstein e Winter o que resultou na geração de anticorpos humanizados capazes de reconhecer antígenos proteicos.

Da década de 90 até os dias de hoje foram desenvolvidos vários métodos de humanização baseados em diferentes tecnologias tais como *Resurfacing* (Padlan,1991), Super humanização (TAN *et al*., 2002) e *Human String Content Optmization* (*HSC*) (LAZAR, 2007). Estes métodos têm em comum a geração de poucos variantes humanizados para serem testados para ligação ou alguma propriedade de interesse.

Anticorpo Monoclonal Humano

Anticorpos Monoclonais humanos são derivados totalmente de uma fonte humana, camundongos transgênicos ou *phage display*. Os mAb humanos podem também ser produzidos a partir de hibridomas ou linhagens celulares de linfócitos B humanas imortalizadas pelo vírus do *Epstein-Barr*. No entanto, estas linhagens de células são instáveis e produzem apenas pequenas quantidades de mAb.

Também na década de 90, as técnicas de *phage display*e *High-Throughput-Screening* (*HTS)* surgiram como ferramentas para explorar as variantes de interesse em milhões e bilhões de bibliotecas genômicas (McCAFFERTY, 1990; WINTER, 1994; KANG, 1991).

Almagro e Fransson (2008) descrevem os avanços tecnológicos e o uso de anticorpos monoclonais desde criação dos hibridomas em 1975 por Milstein e Köhler até os últimos avanços obtidos recentemente.

3.2.3 APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS DOS ANTICORPOS MONOCLONAIS

Existem no mercado anticorpos monoclonais aprovados para uso terapêutico contra neoplasias. Há, entretanto, um grande número de mAb sob investigação em institutos de pesquisa e em empresas de Biotecnologia em todo o mundo para diversas finalidades as quais o antígeno do anticorpo desejado tenha sido previamente inoculado. Os anticorpos monoclonais são produzidos em laboratório a partir de linfócitos B gerados por camundongos cujos sistemas imunológicos foram estimulados pelos antígenos de interesse. São denominados de anticorpos murinos. Devido à sua origem murina, esses anticorpos, se usados de forma continuada durante uma terapia, estimulam uma reação imunológica ao próprio anticorpo. Por essa razão, o uso dos mAb ficou limitado durante duas décadas à produção de kits para diagnósticos ou à pesquisa científica. Dados estatísticos realizados no ano de 2009 mostram que os anticorpos monoclonais compreendem cerca de 16% de medicamentos baseados em Biotecnologia usados em testes clínicos. Nos Estados Unidos 18 mAb foram aprovados pelo *FDA* para uso terapêutico em diversos áreas clínicas, incluindo oncologia, doenças inflamatórias crônicas, transplantes, doenças infecciosas e doenças vasculares (REICHER *et al*, 2005; CARTER 2006).

O Quadro 1 traz as informações sistêmicas de um livro publicado em 2009 (LITTLE, 2009) sobre anticorpos monoclonais. Obviamente é sabido que o universo empresarial, em

especial no Setor Farmacêutico, é extremamente dinâmico, em decorrência de aquisições, fusões e outros movimentos. Assim, uma informação de 2009 não necessariamente retrata a situação atual. Face a essas observações, no Quadro 1 são informados os nomes das Empresas listadas por LITTLE (2009), acrescidas de informação do *status* atual do fabricante.

O Quadro 2 apresenta anticorpos monoclonais aprovados pelo *FDA* obtidos empregando metodologias aqui descritas: Murino; Quimérico, Humanizado e Humano. Apenas um dos 33 anticorpos aprovados neste ano foi destinado ao tratamento de doenças infecciosas, o Palivizumabe (Synagis), as demais aplicações são destinadas às áreas de oncologia, cardiologia, oftalmologia, dentre outras.

Quadro 1: Nome genérico e a marca de cada anticorpo monoclonal aprovados pelo FDA, classificando-os conforme o tipo do anticorpo (murino, quimérico, humanizado ou humano), seus antígenos, indicações de usos e empresas detentoras desta tecnologia.

Fonte: Adaptado de Little, 2009

Nome Genérico (marca)	Empresa	Tipo de anticorpos	Antígenos	Indicações
Muromonabe-CD3 (Orthoclone OKT3)	Johnson & Johnson	Murino IgG2a	CD3	Profilaxia da rejeição aguda de transplante renal
Abciximabe (ReoPro)	Centocor	Quimérico, IgG1 orFab	gpIIb/IIIa, avb3-integrina	Prevenção de coágulos mediados por plaquetas na angioplastia coronária
Rituximabe (Rituxan)	Genentech	Quimérico, IgG1 k	CD20	Linfoma não-Hodgkin e artrite reumatoide
Dalizumabe (Zenapax)	Hoffmann-LaRoche	Humanizado, IgG1j	CD25	Profilaxia da rejeição aguda de transplante renal
Basiliximabe (Simulect)	Novartis	Quimérico,	CD25	Profilaxia da rejeição aguda de transplante renal
Palivizumabe	MedImmune	Humanizado,	RSV gpF	Profilaxia contra infecção por RSV
Infliximabe (Remicade)	Centocor	Quimérico, IgG1j	TNF-α	Doença de Crohn, reumatoide e colite e espondilite anquilosante

Trastuzumabe (Herceptin)	Genetech	Humanizado, IgG1j	ERBB2 (HER2)	Câncer de mama metastático que expressa ERBB2
Gemtuzumabe ozogamicina (Mylotarg)	Wyeth	Humanizado, IgG1j	CD33	Leucemia mieloide aguda que expressa CD33
Alemtuzumabe (Campath)	Genzyme	Humanizado, IgG4j	CD52	Leucemia linfocítica crônica de células B
Ibritumomabe, tiuxetan (Zevalin)	Biogen Idec	Murino, IgG1j	CD20	Linfoma não-Hodgkin
Adalimumabe (Humira)	Abbott	Humano, IgG1j	TNF	Artrite reumática e psoriática
Omalizumabe (Xolair)	Genentech	Humanizado, IgG1j	IgE	Asma persistente
Tositumomabe (Bexxar)	Corixa	Murino, gG2ak	CD20	Linfoma não-Hodgkin
Efalizumabe (Raptiva)	Genentech	Humanizado, IgG1j	CD11a	Psoríase de placa
Cetuximabe (Erbitux)	ImClone Systems	Quimérico, IgG1j	EGFR	Câncer retal de cor metastática e câncer de cabeça e pescoço
Bevacizumabe (Avastin)	Genentech	Humanizado, IgG1	VEGF	Câncer colorretal metastático
Natalizumabe (Tysabri)	Biogen Idec	Humanizado, IgG4j	a4b1-integrina, a4b7-integrina	Esclerose múltipla A4b1-integrina,

Quadro 2: Anticorpos Monoclonais aprovados pelo FDA
Fonte: Little, 2009.

rINN[a]	Marca Registrada	Antígeno	Área Terapêutica	Data de aprovação no FDA
A. MURINO				
Muromonabe-CD3	**Orthoclone OKT3**	**CD3**	**AIID**	**1986**
Tositumomabe	**Bexxar**	**CD20/ radiomarcador I-131**	**Onco**	**2003**
Ibritumomabe/Tiuxetan	**Zevalin**	**CD20 / radiomarcador Y-90/In-111**	**Onco**	**2002**
Arcitumomabe	CEA-Scan	CEA / radiomarcador Tc-99m	Onco (D)	1996
Imciromabe	Myoscint / Pentetate	cardiacomiosina/ radiomarcador In-111	Card (D)	1996
Capromabe/ Pendetide	Prostascint	PSMA/ radiomarcador In-111	Onco (D)	1996
Technetium/nofetumomabe/ merpentan	Verluma	NR-LU-10 (40kd gp)/radiomarcador Tc-99m	Onco (D)	1996
B. QUIMÉRICO				
Cetuximabe	Erbitux	EGFR	Onco	2004
Infliximabe	Remicade	TNFa	AIID	1998
Abciximabe	ReoPro	gpIIb/IIIa Receptor	Card	1994
C. "CDR-GRAFTED"				
Eculizumabe	Soliris	Complemento C5	PNH	2007
D. "RESHAPED"				
Bevacizumabe	Avastin	VEGF	Onco	2004
Alemtuzumabe	Campath	CD52	Onco	2001
Trastuzumabe	Herceptin	HER2	Onco	1998
Ranibizumabe	Lucentis	VEGF	Ophth	2006
Gemtuzumabe	Mylotarg	CD33	Onco	2000
Ozogamicine		Caliceamicina Citotóxica		
Efalizumabe	Raptiva	CD11a	AIID	2003
Palivizumabe	Synagis	RSV F	Infc	1998

Natalizumabe[f]	Tysabr	Integrina-a4	AIID	2004
Omalizumabe	Xolair	IgE	Resp	2003
Daclizumabe	Zenapax	CD25	AIID	1997
Tocilizumabe	Actemra	IL-6R	CD	2005 (Japão)
E. HUMANO				
Adalimumabe	Humira	TNFα	AIID	2002
Panitumumabe	Vectibix	EGF	Onco	2006

rINN a , nome comum interprofissiona recomentadol; b CD, Cluster de Diferenciação; CEA, Antígeno Carcino Embrionônico; PSMA, Superexpressão de antígeno de próstata específico de membrana; kd, kilodalton; gp, glicoproteína; EGFR, Receptor Fator Epidérmico; TNFa, Fator de Necrose Tumoral alfa; VEGF, Receptor do Fator de Crescimento Endotelial Vascular; HER2, Receptor do fator 2 Humano; RSV F, proteína F do Vírus Sincicial Respiratório; IgE, imunoglobulina, IL-6R, receptor de interleucina 6, c (D), diagnóstico, AIID, artrite, inflação, doença imune, Onco, doença oncológica, Card, cardiovascular, Ophth, doença oftalmológica; PNH, Hemoglobinúria Paroxística e Distúrbica; Infec disease, doenças infecciosas; Resp, doença respiratória; CD, Doença de Castleman; m, mouse; h humano; Fab, Fragmento de ligação de antígeno; deste Eculizumab (Soliris) usou os laços estruturais (Chothia) para CDR-H1, ele discute confortavelmente as alterações de retorno e, portanto, não é estritamente um enxerto de CDR puro e , Suspensão voluntária em 2005 f; Aprovação concedida com restrição.

Infecções Hospitalares

As infecções hospitalares são um grave problema de saúde pública. Estas acarretam um maior tempo de internação dos pacientes devido ao crescente surgimento da resistência aos antimicrobianos; fazendo com que o tratamento destas infecções seja mais prolongado e exigindo o emprego de drogas caras e de última geração (antibióticos), aumentando assim o custo final do tratamento dos pacientes infectados (GAYNES, 1997).

A resistência bacteriana a um antimicrobiano pode ser uma característica natural da cepa ou pode ser desenvolvida por diversos mecanismos. Os casos mais preocupantes são onde a resistência é adquirida, por fazerem uma população bacteriana anteriormente sensível tornar-se resistente e, além disso, capaz de disseminar essa resistência quando sob pressão seletiva (Tenover, 2006).

Entre as bactérias responsáveis por infecções hospitalares, *Staphylococci* e *Escherichia coli* são as bactérias de maior incidência (ASTAGNEAU, 1999). Entre as infecções causadas por *Staphylococci*, destacam-se as cepas conhecidas por *MRSA* (*Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* – *S. aureus* Resistentes à Meticilina) – resistentes aos antibióticos beta-lactâmicos devido a presença da PBP2a – (uma enzima de superfície responsável pela construção da parede celular) (RYFEEL, 1992). Em paralelo à resistência aos beta-lactâmicos, as cepas *MRSA* adquiriram resistência maioria das outras classes de antimicrobianos, restando sensível somente aos glicopeptídeos (vancomicina e teicoplanina). Entretanto, em 2002 foram identificadas cepas de *MRSA* resistentes à vancomicina em Michigan – Estados Unidos

(WEIGEL, 2003). Caso tal resistência venha a se disseminar, existe o risco de não se ter antimicrobianos disponíveis para o tratamento das infecções causadas por esta bactéria.

A Figura 4 mostra os avanços tecnológicos na área de antibióticos e o surgimento de mecanismos de resistência associadas ao seu uso.

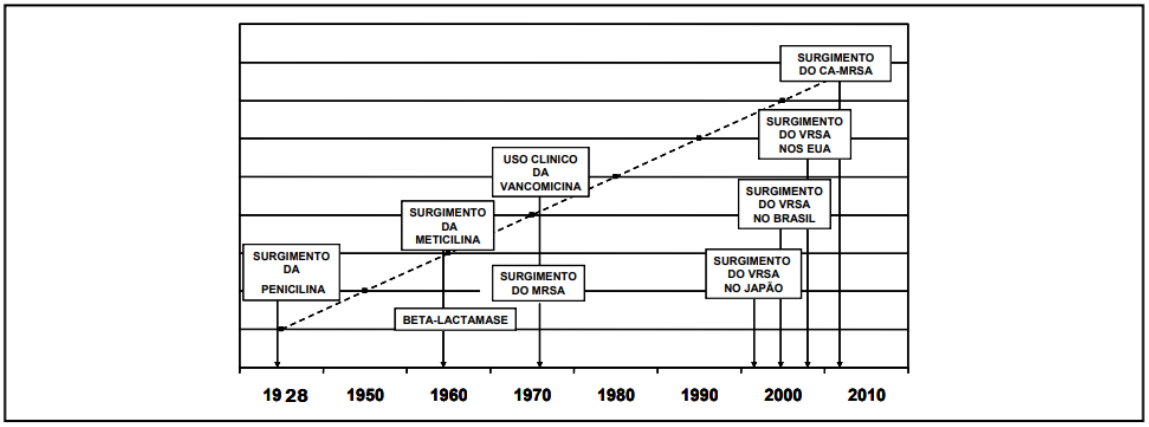


Figura 4: Surgimento de alguns antibióticos e cepas resistentes de *S. aureus* nos séculos XX e XXI. *MRSA - Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, CA-*MRSA* Community-Associated *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus.*

Fonte: Adaptado a partir Santos *et al*., 2007 VRSA e *Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus a* partir de Casadevall e Pirofski, 2004.

A capacidade dos anticorpos de regular e induzir resposta imunológica humoral, faz com que seu uso seja uma excelente alternativa em relação ao uso dos antibióticos e controle de infecções resistentes (Casadevall e Pirofski, 2004).

Disseminação/prevalência de *MRSA*

A prevalência de infecções causadas por *MRSA* em meio hospitalar (número de infecções) no mundo está representada na Figura 5.

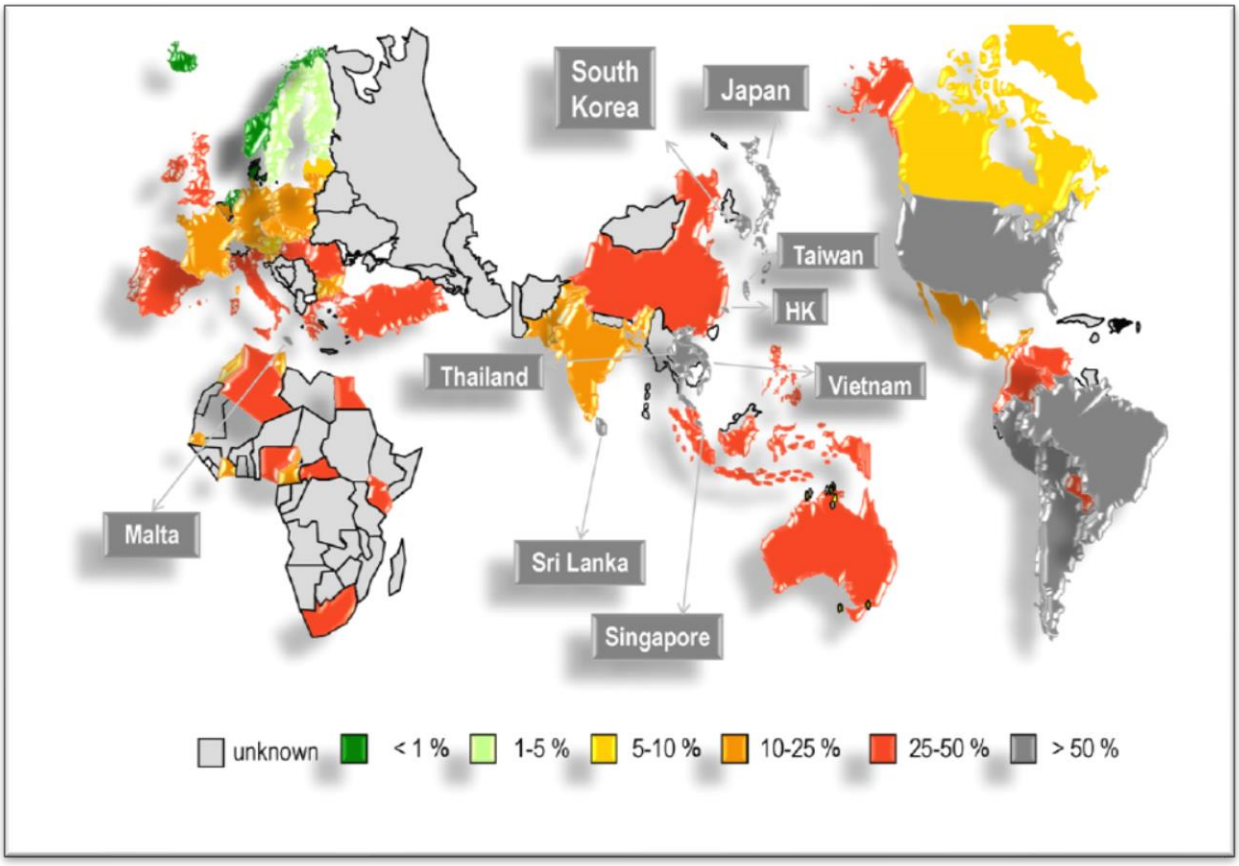


Figura 5 - Prevalência *MRSA* no mundo: as cores indicam o percentual de infecções hospitalares encontrados em cada região. Europa, Ásia e América Latina

Fonte: Stefani *et al*., 2012.

Pode-se observar as regiões de maior incidência das infecções hospitalares, cujos valores são maiores que 50 %, atinge a vários países da américa latina, incluindo o Brasil, Argentina, Bolívia e Peru. As taxas acima de 50% são encontradas ainda na América do Norte, no Estados Unidos, na Ásia, em Sri Lanka, Cingapura, Vietnã, Taiwan e Coreia do Sul e Japão. Os índices na faixa 25-50% encontrados na Austrália, alguns países da África, China e algumas regiões da Europa. A Noruega é dos países que tem a menor incidência, tem o valor menor de 1%, enquanto na Suécia os valores variam entre entre 1 a 5 % já no Canadá as taxas variam entre 5 a 10%. Se observamos as áreas em que os valores de incidência ocorrem acima dos valores de 25-50%, o que ocorre em grandes regiões apresentadas no mapa, torna-se claro que as infecções hospitalares são um problema mundial. Os países em atenção tanto que os Estados Unidos e Europa criaram programas especiais para controle e combate a infecção hospitalar.

Estudos mostram que as percentagens de *MRSA* na UE/EEE diminuíram em 2015 e atingiram o seu nível mais baixo, comparados com os dados populacionais para a UE / EEE foram apresentados pela primeira vez em 2009. Apesar deste desenvolvimento positivo, o

MRSA continua a ser uma prioridade de saúde pública na Europa, uma vez que as percentagens de *MRSA* permanecem elevadas muitos países. Os isolados de *MRSA* também são frequentemente resistentes às fluoroquinolonas, limitando ainda mais as opções de tratamento disponíveis para infecções graves.

Os *Enterococcus* pertencem à microbiota normal do trato gastrointestinal de humanos e animais. Os *Enterococcus* são considerados comensais inofensivos, no entanto, eles podem causar doenças invasivas quando a relação comensal com o hospedeiro é interrompida. Os *Enterococcus* podem causar uma variedade de infecções, incluindo endocardite, infecções sanguíneas e infecções do trato urinário, e estão associadas à peritonite e abscessos intra-abdominais.

Embora a tendência da UE / EEE para a resistência a aminoglicosídeos de alto nível em *E. faecalis* não tenha alterado significativamente durante o período, as tendências decrescentes significativas foram relatadas em quase um terço dos países.

Em contraste, observou-se que houve um aumento significativo na porcentagem de isolados invasivos de *E. faecium* resistentes à vancomicina em 12 dos 26 países que relataram mais de 20 isolados por ano entre 2012 e 2015. Embora o aumento no nível EU / EEE (de 8,1% em 2012 para 8,3% em 2015) não foi estatisticamente significante, tendências para países individuais podem indicar uma mudança na epidemiologia do *E. faecium* resistente à vancomicina na Europa.

Relevância para a Saúde Pública

As infecções por *MRSA* em hospitais das redes pública e privada são um sério problema. Estes pacientes precisam ser tratados com vancomicina, um antibiótico caro com um tratamento (uma dose de 12/12 horas) que pode levar duas semanas ou mais, acarretando um custo elevado por internação.

As bactérias, *Staphylococcus coagulase negativo* e o *Staphylococcus aureus*, destacam-se como principais bactérias resistentes causadoras de infecções hospitalares. Um dos principais motivos de resistência são as mutações que acarretam aumento da resistência e a produção de enzimas *beta-lactamases*. Essas bactérias geralmente ocorrem em pacientes com maior tempo de internação e uso prévio de antimicrobianos.

As Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) são um grave problema de saúde pública em todo o mundo, pois são os eventos adversos (EA) associados à assistência à saúde mais frequentes e apresentam uma alta morbidade e mortalidade repercutindo diretamente na segurança do paciente e por sua vez na qualidade dos serviços de saúde (Costa, 2016).

Embora relevantes progressos tenham ocorrido no que diz respeito à adoção de boas práticas para a prevenção de infecções, esforços devem ser emanados para a redução de sua frequência (CDC, 2016).

Baseadas em evidências da literatura, medidas para prevenção de IRAS devem ser adotadas em todos os estabelecimentos de assistência à saúde, quer no âmbito hospitalar, em estabelecimentos de cuidados de pacientes crônicos, ou na assistência domiciliar. Pesquisas mostram que, quando as unidades de assistência à saúde e suas equipes conhecem a magnitude do problema das infecções e passam a aderir aos programas para prevenção e controle de IRAS, redução de até 70% pode ocorrer para algumas das Infecções relacionadas à Assistência à Saúde, como por exemplo, para as infecções da corrente sanguínea (CDC, 2016).

De acordo com o *European Centre* for *Disease Prevention and Control*, aproximadamente 20% a 30% das IRAS são consideradas preveníveis por meio de programas de controle e higiene intensivos (ECDC, 2016).

Nesse cenário, o engajamento entre as agências de saúde pública federal (Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa), estadual (Coordenações Estaduais de Controle de Infecção Hospitalar - CECIH), municipal (Coordenações Municipais de Controle de Infecção Hospitalar - CMCIH) e local (Comissões de Controle de Infecção Hospitalar - CCIH) e os profissionais de saúde das instituições torna-se de vital importância para a implantação, sustentabilidade e expansão de um programa de vigilância e prevenção de IRAS, assim como, para o controle da disseminação da resistência microbiana (RM) (Anvisa, 2016).

A resistência microbiana aos antimicrobianos ganhou muito destaque principalmente após aprovação em 2015 de um Plano de Ação Global em Resistência Microbiana pela Organização Mundial de Saúde. O objetivo geral desse Plano é assegurar a continuidade da capacidade de tratar e prevenir doenças infecciosas utilizando medicamentos eficazes, seguros e com qualidade comprovada, usados de forma responsável, e que sejam acessíveis a todos os

que deles necessitam. Esse Plano prevê o comprometimento dos Estados-Membros no desenvolvimento de seus planos de ação nacionais, sendo que o Brasil já está construindo o seu. (WHO, FAO, OIE 2016).

Para planejar ações específicas de controle da resistência microbiana é preciso conhecer o cenário do país. Com esse intuito, a Anvisa recebe notificações eletrônicas desde 2010 e publica esses dados em forma de boletins anuais, como este, bem como, desenvolve projetos como o da sub-rede analítica de resistência microbiana em serviços de saúde, composta por um grupo de Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN), cujo objetivo é subsidiar ações de vigilância e monitoramento da resistência microbiana em serviços de saúde, por meio da identificação e tipagem molecular de microrganismos multirresistentes em situações de surtos. Destaca-se que uma das ações estratégicas previstas na nova versão do Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (PNPCIRAS 2016-2020) é desenvolver ações nacionais para o fortalecimento da Sub-rede Analítica de Resistência Microbiana. (Anvisa, 2016).

Nos últimos cinco anos houve crescimento gradativo do número de hospitais notificantes das IRAS e resistência microbiana em infecção primária da corrente sanguínea laboratorial (IPCSL), com acentuada elevação entre 2013 e 2015, o que pode ser explicado pela obrigatoriedade da notificação pelos hospitais com leitos de UTI e também pelo aumento da sensibilização desses hospitais realizada tanto pela Anvisa como pelas coordenações estaduais/distrital e municipais de controle de infecção hospitalar.

Ainda há muito a ser feito em relação à adesão às notificações, que é baixa em muitos estados, bem como em relação à regularidade mensal dessas notificações. A regularidade mensal de notificações de um hospital indica uma rotina estabelecida de monitoramento e consequentemente a presença de uma CCIH atuante. Idealmente, todos os hospitais deveriam notificar os doze meses do ano, no entanto, isso ocorreu apenas com 65,8% dos hospitais em 2015. É fato que houve melhora na regularidade da notificação em todo o Brasil, o que sugere uma evolução da cultura de notificação dos hospitais participantes do Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (PNPCIRAS).

Nesse sentido, os dados de resistência que já são coletados desde 2012 foram utilizados nas análises comparativas. Essas comparações do percentual de resistência dos cocos Gram-positivos e bacilos Gram-negativos mais frequentemente notificados como agentes etiológicos

de IPCSL associada à CVC em UTI adulto, pediátrica e neonatal são feitas por ano e expressas em Figuras que permitem a visualização do perfil de resistência dos microrganismos de interesse.

A Anvisa (2016), com base nos dados de resistência microbiana notificados em 2015, e comparou a distribuição dos microrganismos notificados como agentes etiológicos de IPCSL associada à CVC em pacientes adultos hospitalizados em UTI de 2014 com a de 2015. Foi possível observar que houve alteração, visto que, em 2014, o microrganismo mais frequente era *Staphylococcus* Coagulase Negativo (SCoN) (17%) e em 2015 foi *Klebsiella pneumoniae* (16,9%), bem como, *Candida spp*. (7,6%) passou a ser mais frequente que *Escherichia coli* (7,2%). Assim, os cinco microrganismos mais frequentemente notificados em UTI adulto nos anos de 2014 e em 2015 permaneceram os mesmos, embora tenha ocorrido mudanças na ordem de frequência. Ainda, de acordo com a Anvisa (2016), é preciso observar que esse é o cenário nacional e que a frequência de ocorrência de um determinado microrganismo pode variar de acordo com a região ou o estado. Nas regiões Sul e Norte cujo microrganismo mais frequente nas notificações de UTI adulto foi ScoN, com frequência de 22,1% (região Sul) e 17,7% (região Norte) seguido de *S. aureus* com 13,5% na região Sul e *K. pneumoniae* com 17,5% na região Norte. Fatores locais, como o padrão de prescrição de antimicrobianos, práticas de prevenção e controle de infecção hospitalar, bem como condições climáticas que podem influenciar na distribuição de microrganismos (Fortaleza *et al*., 2014).

A frequência dos agentes etiológicos de IPCSL em pacientes pediátricos em 2015 foi bem diferente de 2014. Nesse ano, os microrganismos mais frequentes nas notificações eram: *Candida spp.* (19,8%), SCoN (18,3%), *K. pneumoniae* (13,5%); *P. aeruginosa* (11,1%); *S. aureus* (10%); *Acinetobacter spp*. (5,6%) e *Enterobacter spp*. (5,5%). Já em 2015, assim como ocorreu nas UTI de adultos, houve uma inversão na ordem de frequência dos microrganismos. Nesse caso, a ordem de notificações foi SCoN (19,8%), *K. pneumoniae* (17,7%), *Candida spp*. (14,6%); *S. aureus* (11,7%); *Enterobacter spp*. (7,4%) e *Acinetobacter spp*. (5,0%). A Anvisa atribuiu tal mudança na ordem de frequência dos agentes etiológicos de IPCSL em pacientes pediátricos em 2015 pelo aumento das notificações das regiões Nordeste, Centro Oeste e Sudeste, onde esses patógenos ocuparam as primeiras posições na ordem de frequência. Nas UTI neonatais a frequência dos agentes etiológicos de IPCSL em 2015 foi semelhante a 2014 exceto porque em 2014 o terceiro microrganismo mais frequente era *Staphylococcus aureus* e em 2015 foi *Candida spp*. (ANVISA, 2016)

Os dados de 2015 mostram altas taxas de resistência à oxacilina em amostras de cocos Gram-positivos, sobretudo, SCoN, *S. aureus* e em menor proporção, amostras de *Enterococcus spp*. nas UTI adulto, pediátrica e neonatal.

Os *Enterococcus* pertencem à microbiota normal do trato gastrointestinal de humanos e animais. Os *Enterococcus* são considerados comensais inofensivos, no entanto, eles podem causar doenças invasivas quando a relação comensal com o hospedeiro é interrompida. Os *Enterococcus* podem causar uma variedade de infecções, incluindo endocardite, infecções sanguíneas e infecções do trato urinário, e estão associadas à peritonite e abscessos intra-abdominais.

A grande maioria das infecções enterocócicas clínicas em humanos são causadas por *Enterococcus faecalis* e *E. faecium*. Os dados epidemiológicos coletados nas últimas duas décadas documentaram o surgimento de *Enterococcus* como agentes patogênicos nosocomiais importantes.

Quanto à resistência aos carbapenêmicos foram observadas altas taxas de resistência nos bacilos Gram-negativos não fermentadores *Acinetobacter spp*. e P. aeruginosa. Bem como, as taxas de resistência aos carbapenêmicos e às cefalosporinas de amplo espectro (terceira e/ou quarta gerações) foram maiores nos Gram-negativos pertencentes à família Enterobacteriaceae (*E. coli*, *K. pneumoniae* e *Enterobacter spp*.) nas UTI adulto, pediátrica e neonatal. Nas UTI adulto e pediátrica ressalta-se a resistência de *Acinetobacter spp*. aos carbapenêmicos, já nas UTI neonatais tem destaque a resistência de *K. pneumoniae* ás cefalosporinas de 3ª e 4ª geração. Quanto aos mecanismos de resistência, destacam-se as β-lactamases de espectro estendido (ESBL) em Enterobacteriaceae, sendo que as cefotaximases são o tipo de ESBL mais frequentemente detectada, bem como, a espécie predominante entre os produtores de ESBL é *Klebsiella pneumoniae*. As Enterobacteriaceae produtoras de *Klebsiella pneumoniaecarbapenemase* (KPC) se disseminaram amplamente no Brasil durante a última década e a produção de KPC é atualmente o mecanismo de resistência mais frequente (96,2%) em *K. pneumoniae* resistente a carbapenêmicos. (Sampaio, 2016). Em 2016, foi publicada por um grupo de pesquisadores chineses, Liu e colaboradores, a identificação de um novo mecanismo de resistência às polimixinas em Escherichia coli mediado por um gene plasmidial, o mcr-1, em amostras clínicas e também provenientes de animais e alimentos (Liu, 2016).

Cabe aos profissionais de saúde atenção especial em relação aos mecanismos de resistência já existentes e também aos que estão sendo descritos como novos. Em relação ás porcentagem, ao se comparar os dados obtidos a partir de 2012, observa-se que entre nas UTI adulto, a porcentagem de resistência à oxacilina nos isolados de SCoN apresentou um discreto aumento de 74,6% em 2014 para 74,9% em 2015, mas, continua menor que o notificado em 2013 que foi 78%. As porcentagens de resistência de S. aureus diminuíram de 59,3% para 57,4% em 2015, tendência que vem ocorrendo desde 2013, enquanto as porcentagens de *Enterococcus spp*. resistentes à vancomicina se elevaram para 28,8% em 2015, sendo observada uma tendência de aumento de 2012 até 2015 (Figura 9). Na população pediátrica a porcentagem de resistência à oxacilina nos isolados de SCoN apresentou aumento de 73,9% em 2014 para 78,3% em 2015. As porcentagens de resistência de *S. aureus* também aumentaram de 52,1% para 54,9%, enquanto as porcentagens de *Enterococcus spp*. resistentes à vancomicina foram reduzidas de 28,0% para 22,1%. Ressalta-se que o *Enterococcus spp*. resistentes à vancomicina na população pediátrica foi notificada principalmente pelos serviços de saúde da região Sudeste do país (Figura 16). A menor taxa de resistência de *Enterococcus spp*. á oxacilina foi observada nas UTI neonatais que passou de 7,9% em 2014 para 4,6% em 2015, sendo observado também uma tendência de redução na porcentagem de resistência de S. aureus (Figura 23) Quanto ao bacilo Gram-negativo não fermentador *P. aeruginosa*, a comparação entre os dados de 2012 a 2015 mostrou que houve uma redução nas porcentagens de resistência aos carbapenêmicos no ano de 2015 em comparação ao ano de 2014 nas UTI adulto que passou de 41,6% para 39,1%, e nas UTI pediátrica que passou de 40,2% em 2014 para 29,5% em 2015. Por outro lado, nas UTI neonatal houve um aumento na resistência de *P. aeruginosa* aos carbapenêmicos de 22,7% em 2014 para 29,3% em 2015 (Figuras 11, 18 e 25). Em relação ao bacilo Gram-negativo não fermentador *Acinetobacter spp*. na comparação entre os dados de 2012 a 2015 mostrou que houve uma redução nas porcentagens de resistência aos carbapenêmicos no ano de 2015 em comparação ao ano de 2014 nas UTI adulto que passou de 79,3% para 77,4%, e nas UTI neonatal que passou de 33,2% em 2014 para 28,4% em 2015.

Por outro lado, nas UTI pediátrica houve um aumento na resistência de *Acinetobacter spp*. aos carbapenêmicos de 43,5% em 2014 para 44,7% em 2015. A elevação que ocorreu em 2014 poderia ser justificada pelo aumento do número de notificações realizadas pelas regiões Norte e Sudeste, que representou a expansão dos clones produtores de OXA-23 (Chagas et al., 2014). Um aumento significativo na porcentagem de resistência às cefalosporinas de 4ª geração foi evidenciado nas UTI pediátricas para *Enterobacter spp*. que em 2014 representava 15,4% e

em 2015 foi para 27,6%, assim como, pode ser observado um aumento na resistência ás cefalosporinas de 4ª geração e carbapenêmicos nas UTI adulto, pediátrica e neonatais.

Por fim, a Anvisa ressalta que a maior ou menor frequência dos microrganismos, bem como, a porcentagem de resistência aos antimicrobianos pode variar conforme a região geográfica e tipo de UTI e, por isso, é de suma importância que os gestores e profissionais de saúde conheçam os dados de IRAS e RM de sua região para direcionar melhor os esforços e definir estratégias mais específicas efetivas para a realidade local visando à redução das IRAS e controle da RM. Como perspectivas a serem trabalhadas, destacam-se as metas relacionadas a prevenção e controle da disseminação da resistência microbiana em serviços de saúde descritas na nova versão do PNPCIRAS 2016-2020. Sendo que, para alcançar essas metas foram definidas ações estratégicas e atividades como: Elaborar um projeto de vigilância e monitoramento com alarme de mecanismos de multirresistência a antimicrobianos (microrganismos Gram + e Gram -); e: Definir o monitoramento nacional do perfil de sensibilidade aos antimicrobianos dos agentes causadores de ITU associadas à SVD, estabelecendo a abrangência, quais microrganismos deverão ser monitorados, periodicidade e ferramenta de notificação. Essas ações irão possibilitar uma resposta mais rápida em relação á surtos, além de agregar informações para conhecimento do perfil de resistência aos antimicrobianos no país.

Tendo em vistas os grandes avanços surgidos em biotecnologia trazendo novas perspectivas para produção de moléculas biosintéticas, destacam-se os anticorpos monoclonais. Os mAb são a primeira linha de defesa do nosso corpo ao combate a doenças infeciosas. O uso exacerbado de antibióticos, e/ou falta de controles adequados tem sido apontado no mundo como um problema sensível e merecedor de políticas públicas e medidas de controles. A resistência bacteriana à antibióticos foi considerada um problema de saúde mundial e diversos países padronizaram ações necessárias ao seu controle. Dentre as cepas que adquiriram resistência destacam-se as de *Staphylococcus aureus e Enterobacter spp.* O capitulo revisa os avanços e ferramentas utilizadas para produção de anticorpos monoclonais, suas estruturas e as principais técnicas utilizadas na tentativa de minimizar a reação imunológica do organismo, bem como, seus usos em diagnóstico e em terapias.

4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA: PROPRIEDADE INTELECTUAL E MAPEAMENTO TECNOLÓGICO

Neste capítulo é abordada a legislação nacional vigente que normatiza os aspectos relativos à proteção patentária, bem como, uma síntese dos principais acordos, convenções e tratados internacionais sobre patentes nos quais o Brasil configura como país signatário.

A informação científica e tecnológica contida em documentos patentários, bem como, nos artigos científicos serão a base para o mapeamento tecnológico também apresentados na tese.

4.1 PROPRIEDADE INTELECTUAL

Transformar Pesquisa e Desenvolvimento em Inovação é uma tarefa árdua, principalmente para os países desenvolvimento, como é o caso do Brasil. A proteção da propriedade intelectual, seja ela obtida através de patentes, segredo industrial, marcas, ou outra forma adequada de proteção, pode ser um mecanismo eficaz na tentativa de levar o produto até o mercado.

Segundo Organização Mundial de Propriedade Intelectual (OMPI) a propriedade intelectual (PI) refere-se às criações da mente: as invenções, as obras literárias e artísticas, os símbolos, os nomes, as imagens e os desenhos usados no comércio (OMPI, 2017).

De acordo com legislação brasileira a propriedade intelectual pode ser dividida em três eixos: 1) propriedade industrial, que inclui a concessão de patentes de invenção e de modelo de utilidade), a concessão de registro de marca, a concessão de registro desenhos industriais e a repressão às falsas indicações e a repressão à concorrência desleal; 2) direito do autor que se divide em direito do autor, direito conexos e programa de computador e, 3) uma outra forma de proteção ***sui genere***, tais como: cultivar, registro de circuito integrado e conhecimento tradicional (INPI, 2017)

4.1.1 Principais Tratados, Acordos Internacionais e Organizações Referentes à Proteção Patentária

As primeiras leis de patentes para regular a proteção temporária às invenções surgiram ainda na Idade Média e tinham como objetivo estabelecer normas que assegurassem os direitos

daqueles que criavam algo útil à sociedade. Neste primeiro contexto foi feita a distinção entre atos de inteligência baseados na capacidade de observação e atos de inteligência baseados na capacidade criativa, aqueles restritos às invenções. Como o caráter do monopólio concedido ao titular de uma patente é territorial, os tratados e, acordos internacionais visam estabelecer e disciplinar requisitos mínimos estabelecidos entre os países signatários.

4.1.1.1 Convenção da União de Paris (CUP) para proteção da Propriedade Industrial

A diversidade de princípios e de requisitos vigentes em cada país exigia a formulação de regras mínimas a serem observadas pelos diferentes países para tentar garantir a segurança dos inventores e eficácia do sistema de proteção. Os trabalhos preparatórios visando a um acordo multilateral tiveram início com a Conferência Internacional em Viena, que ocorreu em 1873, resultando, finalmente, no ano de 1883, na União Internacional da Propriedade Industrial, também conhecida como Convenção da União de Paris (CUP). Segundo Gonçalves & Barbosa (2000) a CUP foi a primeira tentativa de harmonização internacional dos diferentes sistemas jurídicos nacionais relativos à propriedade industrial.

A CUP foi elaborada de modo a permitir razoável grau de flexibilidade às legislações nacionais, desde que respeitados os princípios fundamentais, tais como: Tratamento Nacional, Prioridade Unionista, Independência dos Direitos e Territorialidade, comentados de forma resumida a seguir.

Tratamento Nacional

O Art. 2º da CUP estabelece que os nacionais de cada um dos países membros gozem, em todos os outros países membros a União, da mesma proteção, vantagens e direitos concedidos pela legislação do país a seus nacionais, sem que nenhuma condição de domicílio ou de estabelecimento seja exigida. Assim, os domiciliados ou os que possuem estabelecimentos industriais ou comerciais efetivos no território de um dos países membros da Convenção (art. 3º), são equiparados aos nacionais do país onde foi requerida a patente ou o desenho industrial.

Prioridade Unionista

O Art. 4º da CUP dispõe que o primeiro pedido de patente ou desenho industrial depositado em um dos países membros serve de base para depósitos subsequentes relacionados à mesma matéria, efetuados pelo mesmo depositante ou seus sucessores legais. Tem-se o Direito de

Prioridade. Os prazos para exercer tal direito são: 12 (doze) meses para invenção e modelo de utilidade e 6 (seis) meses para desenho industrial.

Independência dos Direitos

Esse princípio, expresso no Art. 4º bis da CUP é conhecido como o Princípio da Territorialidade segundo este princípio, as patentes concedidas (ou pedidos depositados) em quaisquer dos países membros da Convenção, são independentes das patentes concedidas (ou dos pedidos depositados) correspondentes, em qualquer outro País signatário ou não da Convenção. Tal dispositivo tem caráter absoluto. A independência está relacionada às causas de nulidade e de caducidade, como também do ponto de vista da vigência das patentes.

Territorialidade

Esse princípio, consagrado na CUP, estabelece que a proteção conferida pelo estado, por meio da patente ou do registro do desenho industrial, tem validade somente nos limites territoriais do país que a concede.

Observa-se que a existência de patentes regionais, como, por exemplo, a patente européia, não se constitui uma exceção a tal princípio, pois, tais patentes resultam de acordos regionais específicos, nos quais os países membros reconhecem a patente concedida pela instituição regional como se tivesse sido outorgada pelo próprio Estado.

4.1.1.2 Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual relacionados ao Comércio (ADIPIC)

O Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio (ADIPIC ou TRIPS, em inglês) é um tratado multilateral, negociado no Acordo Geral de Tarifas e Comércio (GATT), em 1994, que encerrou a Rodada do Uruguai e criou a Organização Mundial do Comércio.

O ADIPIC resultou do intenso *lobby* feito pelos Estados Unidos, com o apoio da União Europeia, Japão e outras nações desenvolvidas. Campanhas de apoio econômico unilaterais sob o Sistema Geral de Preferências e coerção dentro da seção 301 das Leis de Comércio tiveram um papel importante em derrotar políticas em oposição que eram favorecidas por países em

desenvolvimento, principalmente, Coreia e Brasil, mas, também a Tailândia, a Índia e países do Caribe.

Depois da Rodada do Uruguai, o GATT se tornou a base para o estabelecimento da Organização Mundial do Comércio. O ADIPIC é o mais importante instrumento multilateral para a globalização das leis de propriedade intelectual.

A parte II do acordo dispõe sobre a abrangência dos direitos de propriedade intelectual: 1. Direito do Autor e Direitos Conexos; 2. Marcas; 3. Indicações Geográficas; 4. Desenhos Industriais; 5. Patentes; 6. Topografias de Circuitos Integrados; 7. Proteção de Informação Confidencial; e 8. Controle de Práticas de Concorrência Desleal em Contratos de Licenças.

Os membros signatários poderão, mas, não estarão obrigados a prover, em sua legislação, proteção mais ampla que a exigida neste Acordo, desde que tal proteção não contrarie as disposições do mesmo. Os membros determinarão livremente a forma apropriada de implantar as disposições deste Acordo no âmbito de seus respectivos sistemas e práticas jurídicos.

Os membros concederão aos nacionais de outros membros o tratamento previsto neste Acordo. No que concerne ao direito de propriedade intelectual pertinente, serão considerados nacionais de outros Membros as pessoas físicas ou jurídicas que atendam aos critérios para usufruir da proteção prevista estabelecidos na CUP (1967), na Convenção de Berna (1971), na Convenção de Roma e no Tratado sobre Propriedade Intelectual em Matéria de Circuitos Integrados, quando todos os Membros do Acordo Constitutivo da OMC forem Membros dessas Convenções.

4.1.1.3 Acordo de Estrasburgo relativo à Classificação Internacional de Patentes (CIP)

O Acordo de Estrasburgo relativo à Classificação Internacional de Patentes concluído (CIP) em 1971, entrou em vigor em 07 de outubro de 1975. Estabelece uma classificação comum para patentes de invenção, incluindo os pedidos de patentes publicados, Patentes de invenção, Patentes de Modelos de Utilidade e Certificados de Adição (doravante referidos como "documentos de patentes"). Nos termos do artigo 1º do Acordo, a União Especial (IPC ou CIP, em inglês) foi estabelecida. A Classificação Internacional de Patentes é designada deste ponto em diante como "Classificação" ou "IPC".

A Classificação é estabelecida nos idiomas Inglês e Francês, sendo ambos os textos igualmente autênticos. Nos termos do artigo 3º§2º do Acordo de Estrasburgo, os textos oficiais da Classificação podem ser estabelecidos em outras línguas.

A versão da Classificação na *Internet*, disponível no sítio eletrônico da Organização Mundial de Propriedade Intelectual (OMPI ou WIPO, em inglês) representa a publicação oficial da IPC. Ela contém o texto completo da classificação em Inglês e Francês da edição/versão em vigor, bem como de edições/versões anteriores. (WIPO, 2016).

Na figura X está representada a indexação da Classificação Internacional de Patentes. Os documentos são categorizados em Seção, Classe, Sub-classe e Grupo e Sub-grupo e uma vez indexados segundo tal classificação podem ser facilmente recuperados durante a busca.

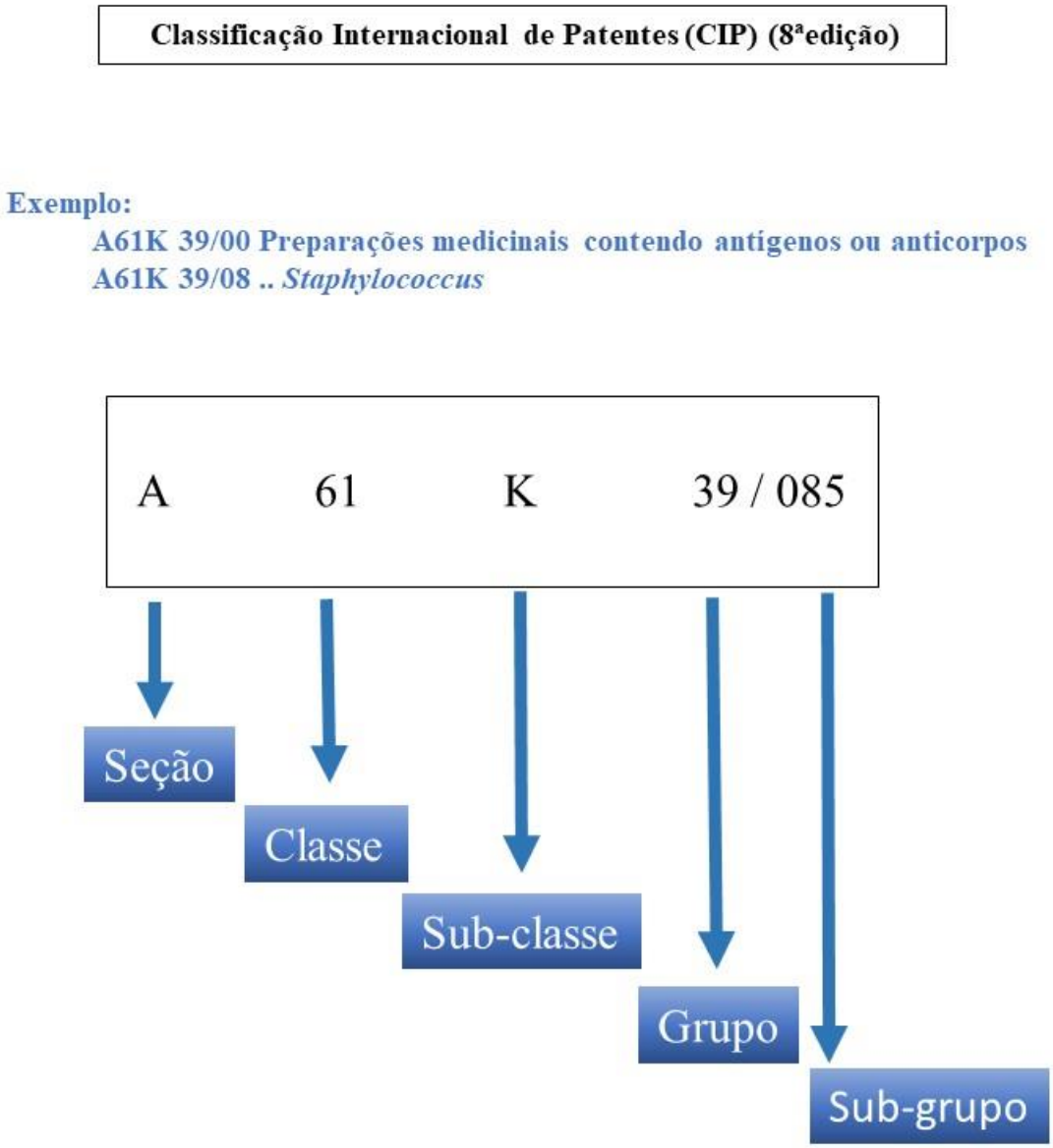


Figura 6: Classificação Internacional de Patentes apresentando organização das informações em Seção, Classe, Sub-classe e Grupo e Sub-grupo.

Fonte: Elaboração própria, 2017.

4.1.1.4 Organização Mundial do Comércio (OMC)

A Organização Mundial do Comércio (OMC) é uma organização internacional global criada com o objetivo negociar regras para gerir o comércio internacional. A OMC surgiu oficialmente em 1 de janeiro de 1995, com o Acordo de Marraquexe, em substituição ao Acordo Geral de Tarifas e Comércio (GATT), que começara em 1948. A organização lida com a

regulamentação do comércio entre os seus países-membros; fornece uma estrutura para negociação e formalização de acordos comerciais e um processo de resolução de conflitos que visa reforçar a adesão dos participantes aos acordos da OMC, que são assinados pelos representantes dos governos dos Estados-membros e ratificados pelos parlamentos nacionais. A maior parte das questões em que a OMC se concentra são provenientes de negociações comerciais anteriores, especialmente a partir da Rodada do Uruguai (1986-1994). A rodada de negociações atualmente em curso - a primeira da OMC (as anteriores eram rodadas do GATT) - é a Rodada Doha (WTO, 2016)

4.1.1.5 Organização Mundial da Propriedade Intelectual (OMPI)

A OMPI é uma agência especializada das Nações Unidas dedicada ao desenvolvimento de um sistema internacional de propriedade intelectual (PI) equilibrado e acessível, que premia a criatividade, estimula a inovação e contribui para o desenvolvimento econômico, salvaguardando o interesse público.

- A OMPI foi estabelecida em uma Convenção das Nações Unidas no ano de1967. A convenção estabelece, por meio de um mandato, que seus Estados-Membros poderão promover a proteção da PI em todo o mundo através da cooperação entre os Estados e em colaboração com outras organizações internacionais. Sua sede está em Genebra, na Suíça, (OMPI, 2016)

4.1.1.6 Tratado de Cooperação em Matéria de Patentes (PCT)

O Tratado de Cooperação em Matéria de Patentes (PCT) permite a cooperação técnica e a redução dos custos relativos ao processamento do pedido entre os países signatários.

Mediante a apresentação de um pedido de patente internacional PCT, os membros do tratado podem procurar simultaneamente a proteção de uma invenção em 148 países em todo o mundo.

O tratado tem como objetivo principal a simplificação do processo simultâneo do pedido em diversos países, a elaboração do relatório de busca internacional e a possibilidade do depositante avaliar em um momento futuro se deseja prosseguir com as fases nacionais do pedido.

A Figura 7 apresenta as fases e os prazos de um pedido internacional até a concessão do pedido nos países eleitos.

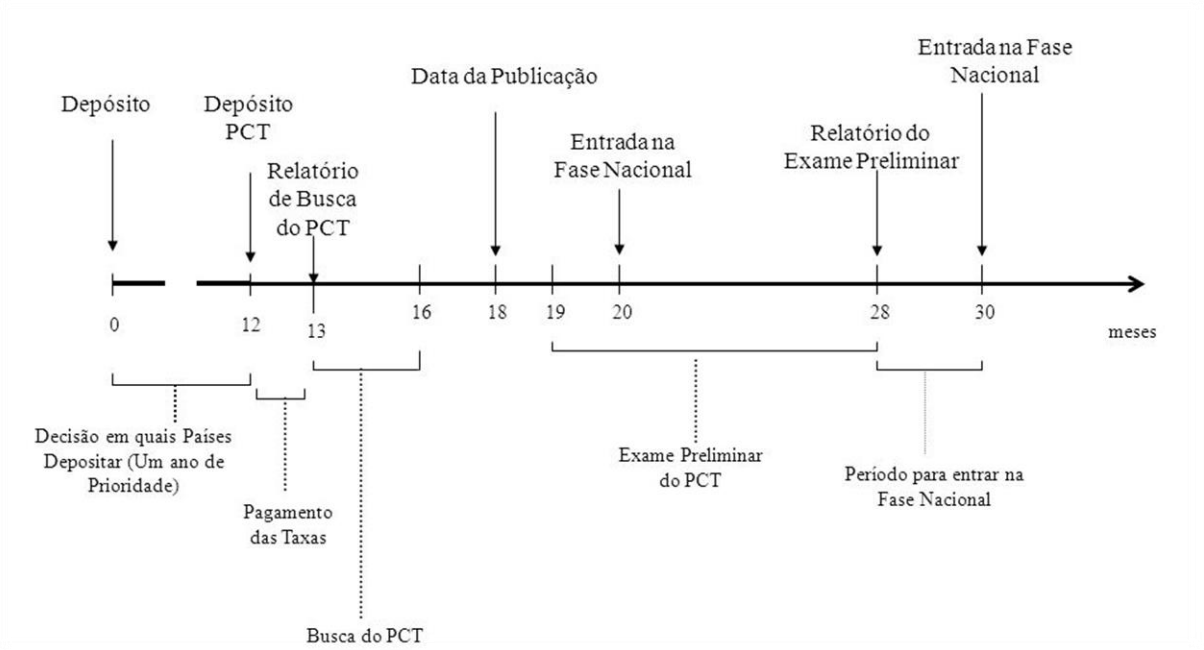


Figura 7: Fases e prazos do processamento de pedidos PCT.

Fonte: adaptado de WIPO, 2016.

4.1.1.7 Tratado sobre a Lei de Patentes (PLT)

O Tratado Sobre a Lei de Patentes é resultado de uma iniciativa da OMPI com o intuito de harmonizar os requerimentos formais necessários à concessão de patentes, além de simplificar os procedimentos necessários para obtenção e manutenção das patentes. Os países signatários do PLT adotam uma estrutura internacional-padrão de requerimentos formais e prazos a serem implantados pelos escritórios nacionais e regionais, além de assumirem manter os princípios básicos e mecanismos para impedir perdas não intencionais de direito.

4.1.2 Patente

Os escritórios oficiais de patentes são os responsáveis pela concessão das invenções em diferentes territórios atuando segundo às legislações vigentes em cada pais ou regiões no caso de acordos bi ou multilaterais. Os escritórios oficiais são responsáveis pela tramitação de todo processamento do pedido e zelam para o cumprimento dos aspectos formais e técnicos

necessários à concessão dos pedidos de patentes e a normatização das leis vigentes em cada território.

Os escritórios oficiais de patentes governamentais responsáveis pela proteção e regulamentação da propriedade intelectual nos territórios. O escritório americano (USPTO); escritório europeu (EPO), escritório japonês (JPO); escritório chinês (SIPO) são os escritórios de maior representatividade. O Brasil ocupa a 10ª posição no ranking dez primeiros colocados em relação número de pedidos de patentes depositados (INPI, 2017).

Pode-se inferir que a patente é uma forma de incentivar a contínua renovação tecnológica estimulando o investimento das empresas para o desenvolvimento de novas tecnologias e a disponibilização de novos produtos para a sociedade.

Para que a invenção seja passível de proteção por patente no Brasil, em conformidade com o descrito no artigo 8º da Lei de Propriedade Industrial (LPI) é necessário que a invenção atenda aos requisitos de patenteabilidade a saber: novidade, atividade inventiva e aplicação industrial.

Entende-se por nova, segundo o artigo 11 da LPI, a invenção ou modelo de utilidade que não compreendidos no estado na técnica, ou seja, quando a informação descrita na invenção não foi ainda disponibilizada ao público, antes da data do depósito do pedido de patente ou do modelo de utilidade.

A invenção é dotada de atividade inventiva, sempre que, para um técnico no assunto, não decorra de maneira evidente ou óbvia do estado da técnica conforme descrito no artigo 13 da LPI.

O requisito aplicação industrial tem como finalidade avaliar a possibilidade de uso na produção industrial, ou seja, se a invenção pode ser produzida em qualquer tipo de indústria, conforme descrito no artigo 15 da LPI.

O título de patente confere ao seu titular o direito negativo, ou seja, conforme descrito no artigo 42 da LPI, o direito de impedir terceiro, sem o seu consentimento, de produzir, usar, colocar à venda, vender ou importar com estes propósitos, produto objeto de patente, ou processo ou produto obtido diretamente por processo patenteado. No Brasil, bem como na

maioria dos países, o prazo de proteção de uma patente é de 20 anos, contados da data do primeiro depósito (ou da data de prioridade).

Além de conferir o monopólio ao inventor, o que poderia ser visto como uma vantagem competitiva ao titular, o monopólio, impede a concorrência de usufruir dos lucros advindos desta tecnologia sem seu consentimento, caso esta venha ser comercializada, enquanto a patente ainda estiver em vigor, a não ser que a exploração seja fruto de um contrato de licença entre as partes para exploração da patente (artigo 61, LPI) ou por licença compulsória, caso o titular exercer os direitos decorrentes da patente de forma abusiva, ou praticar abuso de poder econômico, comprovado nos termos da lei, por decisão administrativa ou judicial conforme descrito no artigo 68 da LPI.

A patente é um título regional, embora, conforme abordado nas seções precedentes, existem diferentes tratados nacionais, bi e multilaterais. A legislação de cada país é soberana, o que poderá implicar diferentes concessões de uma mesma tecnologia em função do território onde esta tecnologia for protegida. Os tratados internacionais, tais como, a CUP e o PCT harmonizam requisitos mínimos para seus membros sem prejuízos para legislação interna de cada país.

A patente também é uma fonte rica de informação tecnológica, e cerca de 70% da informação tecnológica é divulgada pela primeira vez por meio de um documento de patente, já que o objeto da invenção é divulgado ao público, somente após o período de sigilo, ou seja, 18 meses, após o depósito ou da prioridade mais antiga.

Mediante a proteção patentária e de práticas adequadas do uso da propriedade intelectual é possível avaliar quais os mercados de interesse, as vias usuais de produção, as estratégias comerciais e de inteligência competitiva capazes de manter alguns produtos no mercado mesmo que terminado o prazo de validade da patente (*Patent Around*). Os países em desenvolvimento estabelecem estratégias de patenteamento que conferem a proteção de tecnologias, família de produtos, próximas à invenção, e garante a manutenção ao monopólio concedido por um período maior que o período da concessão patentária de um produto isolado.

As reivindicações deverão ser fundamentadas no relatório descritivo, caracterizando as particularidades dos pedidos e definindo, de modo claro e preciso, a matéria objeto de proteção. A extensão da proteção conferida pela patente será determinada, segundo artigo 41 da LPI, pelo

teor das reivindicações, interpretado com base no relatório descritivo e nos desenhos. As exceções ao patenteamento segundo a legislação brasileira, refere-se ao a artigo 10, o que não é considerado invenção e do artigo 18, que relaciona a matéria não patenteável.

Segundo o artigo 10 da LPI "não se considera invenção nem modelo de utilidade":

I - Descobertas, as teorias científicas e os métodos matemáticos;

II- concepções puramente abstratas;

III- esquemas, os planos, os princípios ou os métodos comerciais, contábeis, financeiros, educativos, publicitários, de sorteio e de fiscalização;

IV- obras literárias, arquitetônicas, artísticas e científicas ou qualquer criação estética;

V- programas de computador em si;

VI- apresentação de informações;

VII- regras de jogos,

VIII- técnicas e métodos operários ou cirúrgicos, bem como métodos terapêuticos ou de diagnóstico, de aplicação no corpo humano ou animal;

IX- todo ou parte de seres vivos naturais e materiais biológicos encontrados na natureza ou ainda que dela isolados, incluindo o genoma ou germoplasma de qualquer ser vivo natural e os processos biológicos naturais."

Ainda, segundo o artigo 18 da LPI, considera-se "Não Patenteáveis:

I - o que for contrário à moral, aos bons costumes e à segurança, à ordem e à saúde públicas;

II - as substâncias, matérias, misturas, elementos ou produtos de qualquer espécie, bem como a modificação de suas propriedades físico-químicas e os respectivos processos de obtenção ou modificação, quando resultantes de transformação do núcleo atômico; e

III - o todo ou parte dos seres vivos, exceto os microrganismos transgênicos que atendam aos três requisitos de patenteabilidade - novidade, atividade inventiva e aplicação industrial - previstos no art. 8º e que não sejam mera descoberta.

Parágrafo único. Para os fins desta Lei, microrganismos transgênicos são organismos, exceto o todo ou parte de plantas ou de animais, que expressem, mediante intervenção humana direta em sua composição genética, uma característica normalmente não alcançável pela espécie em condições naturais"

Cabe ressaltar que, em função da proteção patentária ter caráter territorial, e a análise da proteção do produto ou processo deverá respeitar a legislação do território (país) no qual a patente foi concedida.

Os Pedidos de Patente ou Certificado de Adição devem conter:

Relatório descritivo;

Reivindicações (quadro reivindicatório);

Listagem de sequências, se for o caso;

Desenhos, se for o caso; e

Resumo.

As informações básicas para elaboração do Pedido de Patente ou Certificado de Adição constam a seguir, devendo ser consultados as Instruções Normativas 30/2013 e 31/2013, que dispõe sobre a aplicação da LPI em relação às patentes e aos certificados de adição, e os demais normativos vigentes no INPI (Portal INPI, 2017).

Relatório Descritivo:

O relatório descritivo de um Pedido de Patente ou Certificado de Adição deve ter suficiência descritiva, o que quer dizer que deve conter todos os detalhes que permitam um técnico da área reproduzir o objeto e deve indicar, quando for o caso, a melhor forma de execução (Art. 24 da LPI). O relatório descritivo deve apontar o problema existente no estado da técnica e a solução proposta, especificando o setor técnico a que se destina. Além disso, o

relatório deve ressaltar nitidamente a novidade, o efeito técnico alcançado (no caso de invenção) e as vantagens em relação ao estado da técnica. A Invenção e o Modelo de Utilidade devem ser descritos de forma a permitir que um técnico no assunto possa reproduzi-los (Portal INPI, 2017).

Reivindicações

A redação das reivindicações é da maior importância na elaboração de um pedido de patente. A extensão da proteção conferida pela patente é determinada pelo conteúdo das reivindicações, interpretado com base no relatório descritivo e nos desenhos, ou seja, as reivindicações definem e delimitam os direitos do autor do pedido (Art. 41 da LPI). Desta maneira, as reivindicações devem ser fundamentadas no relatório descritivo, caracterizando as particularidades do pedido, e definindo de forma clara e precisa a matéria objeto da proteção, evitando expressões que acarretem em indefinições (Art. 25 da LPI) (Portal INPI, 2017).

As reivindicações devem, preferencialmente, ser iniciadas pelo título, ou parte deste, enumeradas consecutivamente, em algarismos arábicos, e, obrigatoriamente, conter uma única expressão "caracterizado por". As reivindicações são classificadas como independentes e dependentes.

- Reivindicações independentes - são aquelas que, mantida a unidade de invenção - ou técnico-funcional e corporal do objeto (no caso de Modelo de Utilidade) - visam a proteção de características técnicas essenciais e específicas da invenção, ou do modelo de utilidade, em seu conceito integral. As reivindicações independentes podem servir de base a uma ou mais reivindicações dependentes.

- Reivindicações dependentes - são aquelas que, mantidas a unidade de invenção, ou técnico-funcional e corporal, incluem características de outra(s) reivindicação(ões) anterior(es), e definem detalhamentos dessas características e/ou características adicionais, contendo uma indicação de dependência a essa(s) reivindicação(ões). As reivindicações devem, quando necessário, conter, entre a sua parte inicial e a expressão "caracterizado por", um preâmbulo explicitando as características essenciais a definição da matéria reivindicada e já compreendidas pelo estado da técnica. No pedido de patente de invenção, após a expressão "caracterizado por" devem ser definidas as características técnicas essenciais e particulares que, em combinação com os aspectos explicitados no preâmbulo, se deseja proteger. No caso de um pedido de

patente de modelo de utilidade, após a expressão "caracterizado por" devem ser definidos todos os elementos que o constituem, bem como os seus posicionamentos e interconexões em relação ao conjunto (Portal INPI, 2017).

Listagem de Sequências

Quando o objeto do pedido de patente contiver uma ou mais sequências de nucleotídeos e/ou de aminoácidos, que sejam fundamentais para a descrição da invenção, o depositante deverá representá-las em uma Listagem de Sequências, para possibilitar a aferição da suficiência descritiva de que trata o Art. 24 da LPI. A Resolução PR nº 81/2013 dispõe sobre os procedimentos para a apresentação da Listagem de Sequências em meio eletrônico. Os pedidos da área de biotecnologia devem ser avaliados de modo a verificar necessitam do depósito do material biológico que possa garantir a suficiência descritiva da invenção (Portal INPI, 2017).

Desenhos

Os desenhos deverão ser apresentados com clareza, em traços firmes, uniformes, em tinta indelével e, serão tantos quantos forem necessários à perfeita compreensão do objeto da patente, sendo numerados consecutivamente. Cada parte, peça ou elemento do desenho, deverá conter referências numéricas, as quais deverão ser descritas no relatório descritivo, bem como nas reivindicações. Nos pedidos de Patentes de Modelo de Utilidade é imprescindível apresentar um ou mais desenhos, uma vez que a leitura do quadro reivindicatório é sempre associada a eles, tendo em vista que se referem especificamente a objetos tridimensionais (Portal INPI, 2017).

Resumo:

Descrição sumária do objeto do pedido de patente devendo ser iniciado pelo título, ressaltando de forma clara a matéria objeto de proteção, contendo entre cinquenta (50) e duzentas (200) palavras, e no máximo 25 linhas de texto. Deve englobar as características técnicas, a solução para o problema descrito e seus principais usos, tendo como finalidade principal facilitar a busca do pesquisador nos Bancos de Patentes (Portal INPI,2017).

4.2 MAPEAMENTO TECNOLÓGICO: ARTIGOS CIENTÍFICOS E DOCUMENTOS DE PATENTE COMO FONTES DE INFORMAÇÃO CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA

Segundo a Federação Internacional de Documentação (FID) o termo Informação se refere a "todo conhecimento de natureza técnica, econômica, mercadológica, gerencial, social entre outros, que por sua aplicação, favoreça o progresso na forma de aperfeiçoamento e inovação".

A informação científica e tecnológica engloba diferentes tipos de buscas que podem gerar conhecimento sobre tecnologias disponíveis, serve para orientação em pesquisas, teses e constitui-se uma excelente base de dados para novos investimentos na indústria (QUADROS; VILHA, 2009).

No que tange às informações científicas e tecnológicas, pode-se destacar o uso de artigos científicos (importante fonte de informações tecnológicas provenientes do meio científico), encontrados em bases de dados como Scopus e Science Direct e o uso de bancos de patentes, como o Espacenet da União Européia, o USPTO dos Estados Unidos e o INPI do Brasil.

Um dos mecanismos mais utilizados pela comunidade científica para a disseminação dos resultados das pesquisas é a publicação de artigos em periódicos científicos. Os resultados de uma pesquisa científica necessitam ser formalmente divulgados para assegurar a autoria de quem os desenvolveu (PIZZANI et al., 2008). Pela sua condição de fonte de informação original e de qualidade, constitui-se como um veículo de transmissão do conhecimento produzido pelos pesquisadores, servindo de literatura-base para corroborar os estudos já existentes e inspirar novas pesquisas.

Por outro lado, uma das formas de se verificar o desenvolvimento tecnológico sobre uma determinada tecnologia é a análise dos documentos de patente. Os pedidos de patente depositados em um determinado país são considerados pela Organização Mundial da Propriedade Intelectual (OMPI), governos e também por estudiosos em geral como um indicador dos avanços tecnológicos desse país (MUELLER, 2008).

As patentes apresentam-se como excelentes indicadores de inovação, pois podem servir para medir os resultados de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D), produtividade, estrutura e o desenvolvimento de uma tecnologia/indústria específica. Em virtude da relação existente entre

as atividades de P&D e o número de pedidos de patente, é possível comparar, monitorar e analisar as atividades de pesquisa em uma área temática específica ou um novo setor. Estatísticas em patentes têm sido usadas como indicadores de resultados em atividades relacionadas à inovação. O número de patentes concedidas a uma dada empresa ou em um determinado país reflete o vigor tecnológico. Um exame nas tecnologias patenteadas pode produzir indicações da direção de mudanças tecnológicas (ALENCAR et al., 2007).

A documentação patentária atualmente é considerada a fonte mais rica e detalhada de informação de caráter técnico disponível em todo mundo, além de ser uma rica fonte de informação e tendência mercadológica (ALENCAR et al., 2007).

A análise de patentes é internacionalmente considerada como um dos indicadores relevantes para se avaliar a capacidade de se transformar o conhecimento científico em produto ou resultado tecnológico. A despeito de esse indicador possuir algumas limitações, tendo em vista que não há um comportamento homogêneo entre as empresas de diferentes setores de atividade econômica frente às patentes, permite uma aproximação razoável dos resultados da atividade de inovação de um país, de uma empresa ou de um setor.

Três fatores são impactantes com relação a informação presente em documentos de patente. O primeiro se refere ao crescimento do volume de informação contida em documentos de patente em função da globalização, da internet e de áreas emergentes como a China e a Índia. O segundo se relaciona ao aumento da complexidade da pesquisa e inovação gera convergência tecnológica e, por último, a tecnologia gerando mudanças: os fatores-chave são a integração da informação e o gerenciamento de dados (CARAHER, 2008).

A avaliação dos dados coletados é uma fase muito importante, consistindo da análise dos mesmos para verificar sua relevância. Na interpretação dos dados, deve haver uma profunda preocupação com a agregação de valor às informações, característica principal dos serviços de informação. O valor agregado das informações contidas nas fontes anteriormente citadas depende da compilação e análise das mesmas, sendo extremamente importante o monitoramento da informação, tendo em vista os objetivos da organização em termos de atuação no mercado.

Desta forma, a prospecção de tecnologia por meio da gestão de informação, recorrendo-se a diferentes fontes, como patentes e artigos, é extremamente útil para inferir o estado da arte

de determinado setor, com o objetivo de gerar informações sobre a sua trajetória passada, presente e sobre as tendências futuras de mercado.

É importante ressaltar que adoção do Brasil a acordos e tratados internacionais, não restringe os direitos adquiridos e descritos na legislação brasileira (LPI 9270/96). O uso adequado do sistema de propriedade intelectual e em especial a proteção por patente, podem ser utilizados em benefícios da indústria nacional, como acontecem em outros países desenvolvidos e até mesmo em países emergentes.

5 METODOLOGIAS

Este capítulo tem como objetivo apresentar as metodologias aplicadas na busca, análise e organização dos dados coletados tomando como base a hipótese e o objetivo geral e específicos apontados na pesquisa em questão.

Trata-se de uma pesquisa exploratória com viés de pesquisa descritiva, na qual os dados coletados serão tanto de natureza qualitativa e qualitativa. O *design* do trabalho é caracterizado como pesquisa aplicada do tipo avaliação. A avaliação será feita por meio da descrição, compreensão e interpretação dos fatos coletados nas bases de dados, software de mineração de dados, em entrevistas e documentos descritivos da instituição em conjunto a alguns dados quantitativos característicos do cenário em questão. Para caracterizar dinâmica e os atores envolvidos no desenvolvimento de pesquisa e desenvolvimento de produto no âmbito de instituição pública de ciência e tecnologia na área da saúde optou-se por fazer um estudo de caso.

FONTES DE INFORMAÇÃO

Na pesquisa realizada foram utilizadas uma variedade de fontes de informação. A prospecção tecnológica em bases de artigos científicos, bases de patentes, o uso de ferramentas de mineração de dados aliados ao conhecimento da legislação e regulação pertinentes ao setor tecnológico, são ferramentas necessárias que permitirão conhecer o Setor, entender as especificidades relacionadas à tecnologia, a territorialidade, os atores envolvidos, permitindo encontrar modelos que possam vir a ser implementados.

Com a globalização, o uso de informações obtidas mediante a rede de alcance mundial, a internet, em inglês *Word Wide W*eb (www) tem sido uma ferramenta importante útil para o levantamento bibliográfico.

Portais Eletrônicos consultados

Foi realizada uma busca direcionada, visando obter informações para o presente trabalho, sendo consultadas as informações dos sítios eletrônicos de organizações correlatas ao tema do estudo, tais como: Organização Mundial da Saúde (OMS), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *Food and Drug Administration (FDA), World Intellectual*

Property Organization (WIPO), Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) e Portal da Inovação. As informações concernentes às Empresas e Instituições de Pesquisa foram obtidas em suas respectivas páginas.

Bases de Patentes e artigos

Bases de Patente de Escritório Oficiais (USPTO, WIPO, EPO, INPI), Bases disponíveis no Portal de Periódicos Capes: *Web of Science*; *Thomson Reuters Integrity*®; *Scopus* e *Sci Finder*® e a base comercial Questel Orbit®

MINERAÇÃO DE DADOS INDEXADOS

Ferramentas de mineração de dados

Foi utilizado o *software VantagePoint*®, que é uma ferramenta poderosa para a descoberta de informação em resultados de busca em base de dados que tenham textos indexados em patentes e da literatura. Auxilia no entendimento e navegação em resultados de busca extensos, fornecendo uma perspectiva melhor a respeito daquela informação. A perspectiva fornecida pelo VantagePoint® permite que rapidamente seja encontrado **quem, o que, quando e onde**, e ajuda a esclarecer relacionamentos e encontrar padrões críticos, transformando informação em conhecimento (VantagePoint, 2014).

A Figura 8 mostra as etapas realizadas para identificação de dados primários em uma base. É importante verificar os campos dados disponíveis na base selecionada e o modo como os dados de interesse foram indexados. Outro ponto importante é verificar a cobertura da base, a partir de que momentos essas informações foram indexadas, bem como, confiabilidade das fontes de onde os dados foram retirados e a estrutura dos dados, isto é, se são dados alfanuméricos, numéricos, categorizando em função da necessidade do estudo. Uma vez coletados os dados devem ser formatados de modo a eliminar as duplicadas e organizados em tabelas e gráficos.

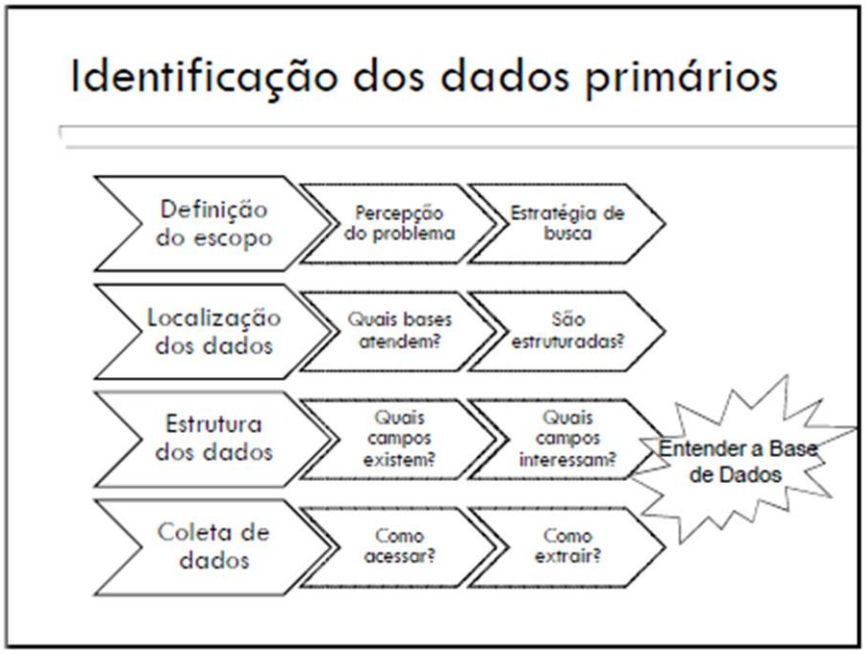


Figura 8: Identificação de dados primários em campos indexados.
Fonte: Treinamento VantagePoint, 2013.

5.1 MAPEAMENTO TECNOLÓGICO DE PATENTES

5.2.1 Busca de patentes e Proteção Patentária de Anticorpos Monoclonais Murinos

Etapas da Prospecção Patentária

O estudo de prospecção patentária permitirá conhecer os atores envolvidos (titulares, países, mercados, etc.), bem como, a interligação entre eles, a formação de redes, a cadeia produtiva, suas alianças, posições estratégicas, estes resultados servirão de base para apoiar e definir e priorizar metas para obtenção do produto desejado. A seguir, são descritas as etapas gerais utilizadas nas diferentes bases. Essas etapas foram etapas comuns utilizadas nas bases de patentes e artigos científicos utilizadas no presente estudo.

1ª Etapa: Definição da estratégia de busca

2ª Etapa: Eliminação de duplicadas

3ª Etapa: “Limpeza” e harmonização dos dados

4ª Etapa: Análise qualitativa dos resultados e construção de gráficos e matrizes

5ª Etapa: Discussão e Conclusão

Busca na base Thomson Reuters Integrity®

A base de dados utilizada na primeira fase do estudo foi a *Thomson Reuters Integrity®* que é uma ferramenta analítica criada para fornecer informações sobre fármacos (correlatos) e patologias. A base auxilia os pesquisadores em diversos estágios da pesquisa e desenvolvimento por fornecer de forma integrada informações de 13 áreas de conhecimento: doenças; alvos e vias; genômica; biomarcadores; fármacos e biológicos; farmacologia experimental; modelos experimentais; farmacocinética/metabolismo; estudos clínicos; síntese orgânica; empresas e institutos de pesquisas; literatura e patentes.

A base cobre sete escritórios de patentes (EP, JP, US, WO (PCT), CN, IN, KR), os sete mais representativos na produção patentária mundial. Cerca de 7000 fontes de jornais científicos (incluindo *Web of Science*), informações provenientes de mais 200 congressos científicos; informações provenientes de companhias (4400/ano); informações regulatórias; *ClinicalTrials.gov* e notas de imprensa. A base conta ainda com uma equipe de editorial constituída de 150 editores, *PhD* em ciências nas áreas de medicina, biologia molecular e bioquímica. Além de contar com uma rede de 600 consultores especializados.

Para o estudo em questão a estratégia de busca foi elaborada utilizando a palavra-chave *Murine Monoclonal Antibodies* no campo categoria de produto.

Os registros, uma vez recuperados, foram categorizados utilizando as classificações da base *Integrity* e analisados. Para esse conjunto de registros estão sendo feitas as análises referentes ao patenteamento de Anticorpos Monoclonais Murinos.

Nesta primeira etapa um novo conjunto de documentos de patente foi selecionando, com objetivo de avaliar os 22 anos desta tecnologia o que compreende a faixa de prioridades entre o período de 1995 a 2016.

Foram identificados os principais países onde esta tecnologia foi protegida, quais as empresas pioneiras na proteção, sua posição geográfica, quais os alvos, doenças/tratamento e ou usos mais reivindicados nos documentos em análise.

Os depositantes foram categorizados nas seguintes categorias: Empresas (corporações e companhias – designados pelas terminações (LTD, SpA, Corp, LLC, AS, PLC, A/S, AG, AB, Inc., SrL); Academia (Instituto ou Centro de Pesquisa e Universidades); Governo (Órgãos Públicos, como por exemplo, Secretarias ou Prefeituras); Inventor isolado; parcerias (quando o desenvolvimento da tecnologia era oriundo da parceria de diferentes categorias de depositantes).

Busca em função da classificação internacional de patentes (CIP)

Foram selecionadas as classificações internacionais que se relacionam com o presente estudo. A busca será realizada na base Derwe*nt Innovations Index*^{SM}- DII (*Thomson Reuters Scientific*). A CIP é uma ferramenta que permite a indexação de informação tecnológica facilitando a busca e a recuperação dos documentos patentários.

Estratégia: No campo tópico "murine monoclonal antibod*" e no campo Classificação internacional ou principais grupos da CIP (A1K,A61P e C07K), conforme detalhado no Quadro 3.

Cobertura da busca: todos os anos

Refinamento: últimos 22 anos

Quadro 3: Listagem da Classificação Internacional Patentes (CIP) relacionados ao estudo.

Códigos	**TÍTULO**
A61K	**PREPARAÇÕES PARA FINALIDADES MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS OU HIGIÊNICAS**
A61K 39/00	Preparações medicinais contendo antígenos ou anticorpos
A61K 39/02	Antígenos bacterianos
A61K 39/085	*Staphylococcus*
A61K 39/395	Anticorpos (aglutininas); Imunoglobulinas; Imunosoro, p. ex., soro antilinfocítico
A61K 39/40	Bacteriano
A61P	**ATIVIDADE TERAPÊUTICA ESPECÍFICA DE COMPOSTOS QUÍMICOS OU PREPARAÇÕES MEDICINAIS**
A61P 31/00	Anti infecciosos, i.e., antibióticos, antissépticos, quimioterapêuticos
A61P 31/04	Agentes antibacterianos
C07K	**PEPTÍDEOS**
C07K 16/00	**IMUNOGLOBULINAS, P. EX., ANTICORPOS MONO- OU POLICLONAIS**
C07K 16/12	Contra material de bactérias
C12N	**MICRO-ORGANISMOS OU ENZIMAS; SUAS** COMPOSIÇÔES
C12N 5/20	Sendo uma das células parentais da fusão em linfócito B

5.2 MAPEAMENTO DE ARTIGOS CIENTÍFICOS

Para a realização da busca artigos científicos selecionou-se a base de dados Web of Science. Esta base está disponível no Portal de Periódicos da Capes e, no caso da Fiocruz, abrange a coleção principal do *Web of Science, Biological abstracts, Derwent*, KCI (base de dados de artigos coreanos), *Scielo citation Index e Zoological Record*.

A cobertura da base vai desde 1945 e a busca realizada no presente estudo e apresentada como resultados preliminares, foi até maio de 2015. Para a finalização da tese foi considerado os resultados obtidos até dezembro de 2016.

A estratégia de busca foi elaborada utilizando-se palavras-chave referentes ao tema do estudo e foram buscadas no campo "Tópico", que inclui o título e resumo do documento. A seguir encontram-se as palavras-chave com a respectiva trucagem e a sintaxe utilizada na busca.

Estratégia de busca foi realizada uma busca inicial com as palavras-chave "MRSA", "*Murine Monoclonal Antibody" ou "Murine Monoclonal Antibodies"*. O refino da busca se deu pela palavra-chave "*infectious disease*", sendo utilizada a categorização do número de documentos e mapa de citação dos documentos encontrados nos últimos 22 anos.

5.3 MAPEAMENTO DE ESPECIALISTAS EM ANTICORPOS MONOCLONAIS

Para o levantamento dos pesquisadores que trabalham com linhas de pesquisa relacionadas ao setor de anticorpos monoclonais, foi feita uma busca no sítio eletrônico do Portal da Inovação (http://www.portalinovacao.mct.gov.br/pi/), utilizando as palavras chaves: "MRSA", "anticorpo monoclonal murino" e "anticorpos".

Os especialistas foram categorizados por área geográfica (região norte, região centro-oeste, região nordeste, região sul e região sudeste), por titulação (doutorado, mestrado, especialização, graduação, ensino médio e não informado) e tipo de organização (agente de inovação, NIT ICTI).

5.4 MAPEAMENTO DE EMPRESAS PRODUTORAS DE ANTICORPOS MONOCLONAIS NO BRASIL

Nesta etapa foram realizadas busca simples no Portal Google®, empregando a expressão "empresas produtoras de anticorpos monoclonais". Nas páginas eletrônicas das empresas listadas, foi feita uma varredura no portfólio de produtos, de modo a confirmar se se tratavam de empresas produtoras de Anticorpos Monoclonais no Brasil.

5.5 ESTUDO DE CASO – BIO-MANGUINHOS- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

Optou-se pela escolha de um estudo de caso na área de biofármacos para identificar produtos e plataformas **tecnológicas, usando como modelos** experiências bem-sucedidas no desenvolvimento e produção de anticorpos monoclonais murinos.

A metodologia empregada neste estudo de caso foi realizada de acordo como descrito por Yin (2003), utilizando múltiplas fontes de evidências. O autor preconiza que a pesquisa deve eleger um tema e sua problematização e trabalhar com uma ou mais hipóteses. Seguindo esta metodologia, definiu-se neste trabalho:

Tema: Proteção Patentária de Anticorpos Monoclonais Murinos

Problema: Limitações da Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação de Anticorpos Monoclonais no Brasil

Assim, foram definidas as etapas para o estudo de caso, conforme segue:

1ª Etapa: Caracterização do alvo do estudo de caso.

2ª Etapa: Escolha e caracterização do projeto.

3ª Etapa: Proteção Patentária dos resultados P&D do projeto

4ª Etapa: Avaliação da transferência de Tecnologia/ Cooperação Técnica/ Prestação de serviços

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 MAPEAMENTO TECNOLÓGICO

6.1.1 Proteção Patentária de Anticorpos Monoclonais Murinos – Base Thomson Reuters Integrity®

Nesta etapa são apresentados e discutidos os resultados obtidos na busca na base Thomson Reuters Integrity® utilizando a palavra-chave "*murine monoclonal antibodies*" no campo categoria de produto. Foram recuperados **1039** documentos de patentes relativos a anticorpos monoclonais murinos.

6.1.1.1 Evolução Temporal

A data do primeiro documento de patente depositado para esta tecnologia ocorreu no ano de 1979 e refere-se ao anticorpo *Muromonab CD3*, que teve sua marca registrada nos Estados Unidos como *Orthoclone OKT3*, e sua aprovação pelo FDA ocorreu no ano 1986. Este anticorpo monoclonal murino foi produzido pela empresa *Ortho-Mcneil-Janssen Pharmaceuticals, Inc* e foi inicialmente indicado para evitar a rejeição em transplantes de fígado. Posteriormente o escopo de proteção foi estendido para tratamento à rejeição nos transplantes de coração e rins. Em 2010 foram iniciados os estudos clínicos de fase 2 para o tratamento oral de esteatohepatite não alcóolica (NASH) em pacientes com síndrome metabólica pela empresa NasVaxLtd em Israel. Em 2011 essa companha iniciou outro estudo clínico em fase 2 direcionado para o tratamento de hepatite crônica.

Observa-se uma tendência de aumento no número de depósito de pedido de patentes durante evolução temporal do desenvolvimento dessa tecnologia e alguns picos que em que o número de depósitos de pedidos prioritários aumenta abruptamente, conforme mostrado na Figura 8.

A análise da evolução temporal, no período de 1979 a 1984, mostrou que houve, inicialmente, um aumento no número de depósitos de pedidos, seguido por uma queda brusca, passando de 20 documentos depositados para apenas 8 depósitos. Entre os anos de 1985 e 2000 o número de depósitos diminuiu, se mantendo sempre abaixo de 10 depósitos de pedidos por ano. No período seguinte, faixa que cobre os anos de 2001-2011, observa-se que houve um crescimento expressivo no número de pedidos depositados por ano, passando de 14 para 109

depósitos. Houve um decréscimo no número de e depósitos no ano de 2012 seguido por novo pico em 2013 (111). A queda de pedidos depositados a partir de 2015 pode estar associada com período de sigilo ou publicação tardia de pedidos pelos escritórios oficiais.

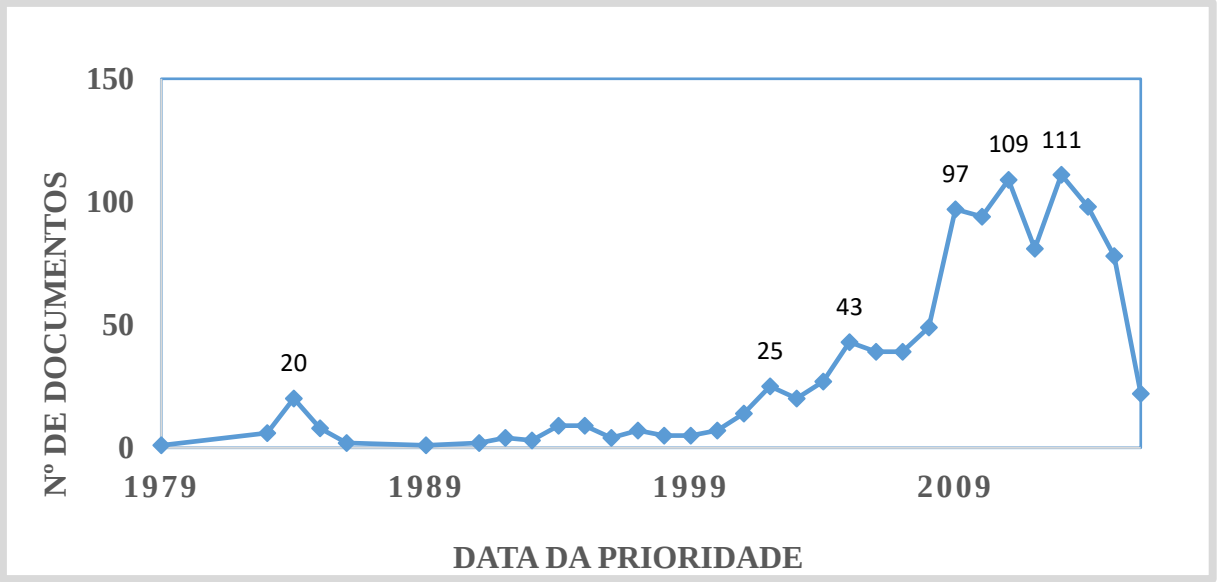


Figura 8. Evolução Temporal no período 1979 - 2016
Fonte: Elaboração própria a partir dos dados obtidos na Base Thomsom Reuters Integrity

Na Figura 9 foram identificados seis picos ao longo deste período, que foram analisados na tentativa de elucidar os motivos que levaram a tais variações no número de depósitos, nos anos correspondentes aos picos.

O primeiro pico ocorreu no ano de 1984, em que foram depositados 20 documentos de patentes; o segundo pico ocorreu no ano de 2002, com 23 documentos depositados; o terceiro pico aparece no ano 2005, com 42 documentos; o quarto pico ocorre no ano 2009 e teve 95 documentos depositados; foram feitos 109 depósitos prioritários o ano de 2011 o último pico possuem 111 documentos de patentes depositados em ano 2013.

A Figura 10 apresenta os países com pedidos prioritários, com destaque para Estados Unidos, França, Japão, Alemanha, Suíça, Reino Unido e Austrália. Observa-se que nos Estados Unidos, Alemanha e Suíça foram identificados depósitos em cada um dos seis anos correspondentes aos picos identificados. O que demostra que estes territórios são de grande relevância para produção de anticorpos monoclonais.

Há um aumento do número de depósitos prioritários no Estados Unidos ao longo da evolução temporal. Observa-se essa mesma tendência de crescimento do número de depósitos na França, entretanto, não foram identificados, depósitos no ano de 2002 neste país. Os anticorpos monoclonais murinos só foram protegidos na Austrália e na Bélgica a partir de 2005. Mostrando que o interesse por essa tecnologia iniciou nesse território a partir dessa data. Canadá, Países Baixos, Brasil, Lituânia e Finlândia são países onde há apenas um pedido depositado no ano de 2009. Outros países, tais como: China, Coréia, Israel, Cingapura tiveram os primeiros pedidos prioritários depositados a partir do ano de 2009. É expressiva a participação da China. A China que era considerada uma economia emergente foi inicialmente criticada por ter patentes sem grande valor agregado (denominadas de meras cópias) revolucionou a proteção patentária em áreas tecnológicas de grande especificidade como a de anticorpos monoclonais.

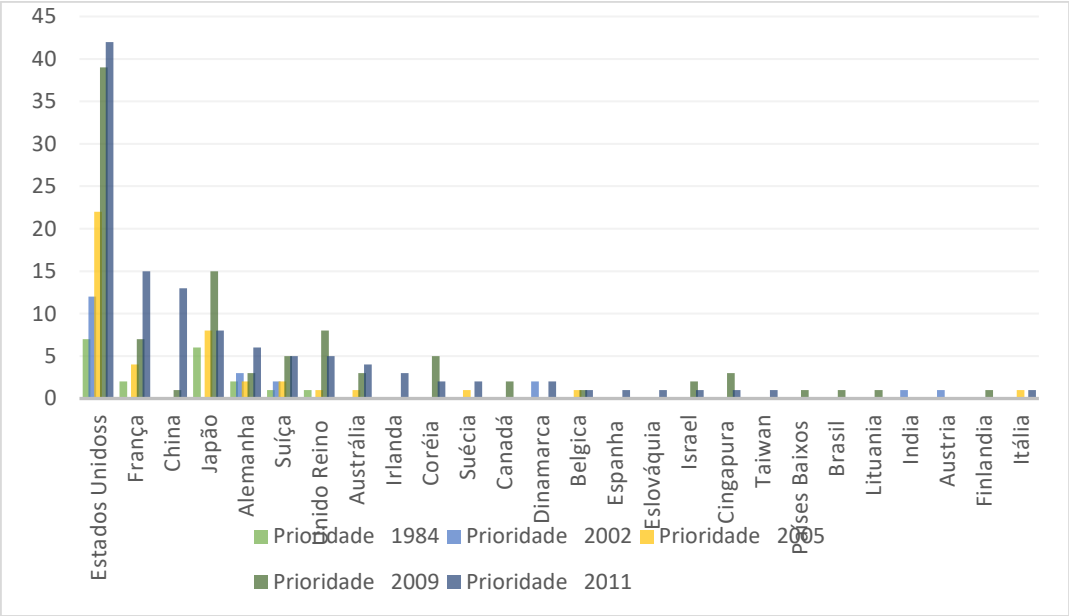


Figura 9. Comparação do número de depósito de pedidos prioritários por país nos anos 1984, 2002**,** 2005, 2009, 2011 e 2013.
Fonte: Elaboração própria a partir dos dados obtidos na Base Thomsom Reuters Integrity

6.1.1.2 Países

Como mostra a Figura 10, os Estados Unidos é o país onde há um maior número de depósitos para anticorpos monoclonais murinos, o que corresponde a 477 documentos de patentes (44%). O Japão aparece com 111 documentos (10%), a França, com 82 documentos

(8%), China 88 documentos (8%), Suíça 33 documentos (5%), e com o mesmo percentual de 5% a soma de todos os outros países que tiveram número de depósitos de pedidos de patente inferior a 10 documentos. Reino Unido e Alemanha com 40 (4%), República da Coreia, Austrália, Israel e Canadá (2%), Dinamarca, Taiwan, Itália, Irlanda e Bélgica possuem 1% dos documentos respectivamente. O Brasil aparece com apenas um pedido de patente de titularidade da Fiocruz e faz parte do grupo de países que possuem entre 1 ou 2 depósitos apenas.

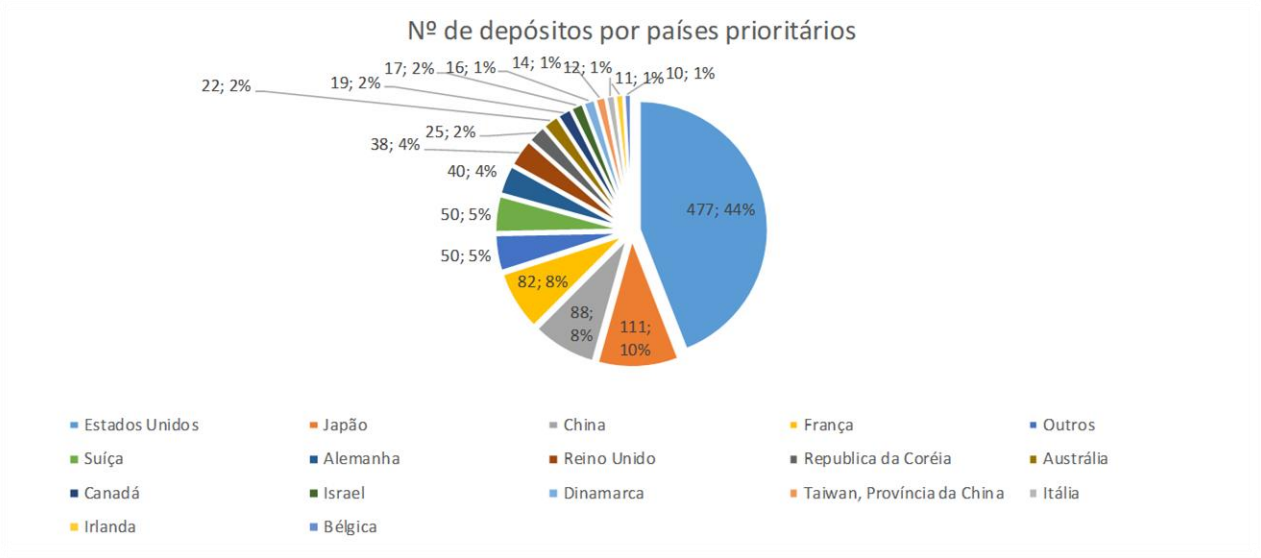


Figura 10: Nº de depósitos por países prioritários onde a tecnologia de mAb murinos foi depositada.
Fonte: Elaboração Própria com base nos dados da Base Thomsom Reuters Integrity, no período 1979 - 2016

6.1.1.3 Depositantes

Os depositantes mais expressivos nesta área tecnológica, em relação aos depósitos de documentos de patentes, estão representados no gráfico da Figura 11.

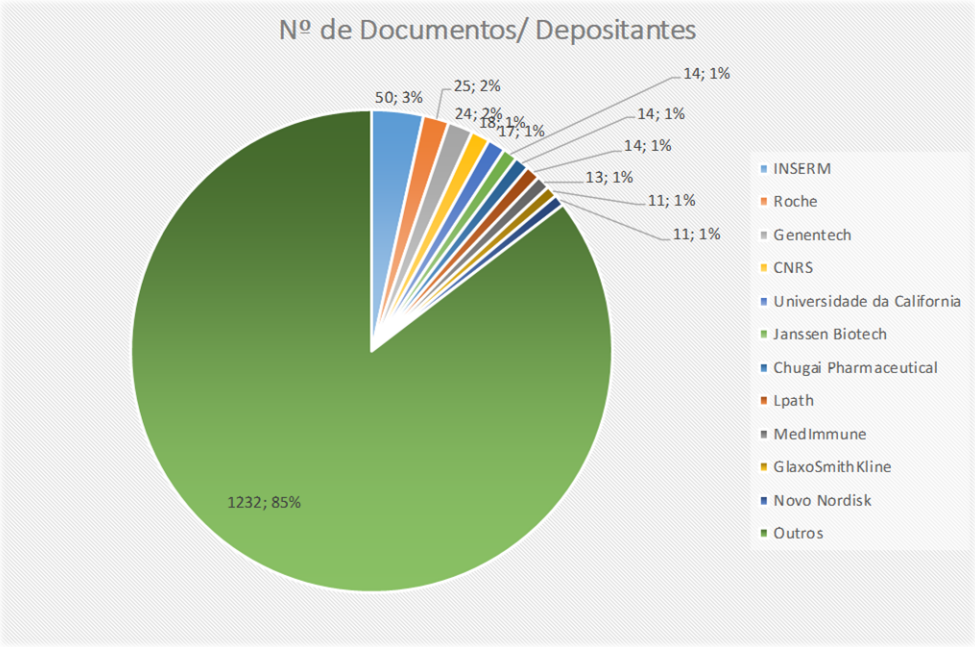


Figura 11. Depositantes, onde outros representam os depositantes que possuem um documento de patente.
Fonte: Elaboração própria com base nos dados da Base Thomsom Reuters Integrity, no período 1979 - 2016

Os principais depositantes são: National Institute for Health and Medical Research - INSERM (31), Genentech (20), Roche (18), Universidade da Califórnia (15), The National Center for Scientific Research - CNRS (13), Lpath, MedImunnne, Abbott (10), Biogen Idec e Janssen Biotech (9). O número entre em parênteses indicam o número de documentos prioritários. Há um grande número de depositantes com um número reduzido de documentos patentes, um ou dois pedidos de patente (85%.). No caso do Brasil, a Fiocruz aparece com apenas um pedido de patente.

6.1.1.4 Principais Alvos Tecnológicos

Para a categorização dos documentos de patentes relativos as condições patológicas, doenças ou tipos de tratamento foi realizada uma análise das dez condições que apresentaram o maior número de documentos de patentes (Top 10 - Condição), os resultados podem ser vistos na Figura 12. O câncer foi o alvo tecnológico com que teve o maior número de documentos (463), foram incluídos neste dado as contribuições isoladas para câncer mama e metástase ambos com 28 documentos. As demais contribuições referem-se respectivamente: Diagnóstico (226); Inflamação (88); Doença Autoimune (81); Doenças Alzheimer (43), Artrite Reumatoide

(34), Infecções (33); Doenças cardiovasculares (26), Asma e Psoríase (24); Esclerose Múltipla e Rejeição a Transplante (23) foram os dez alvos verificados que tiveram maior destaque.

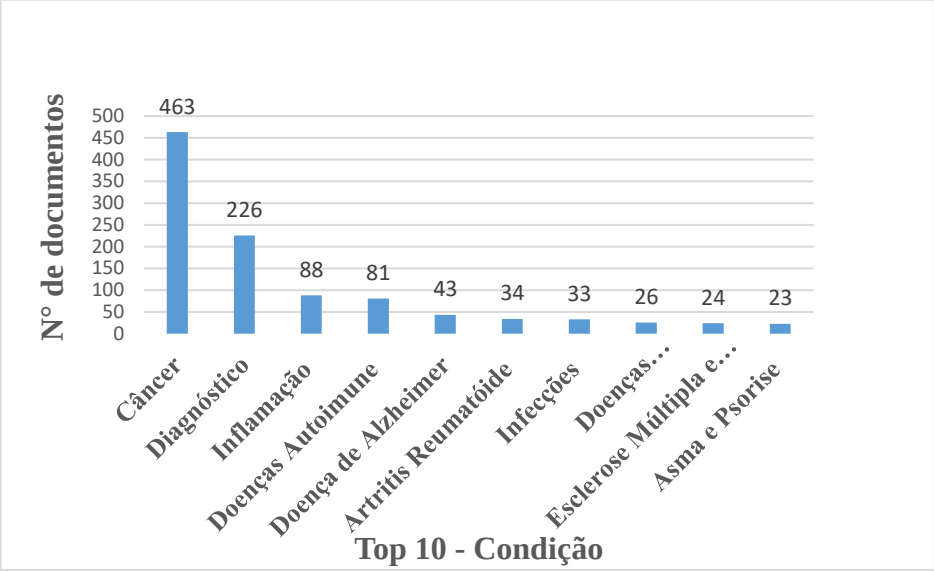


Figura 12. Top 10 Alvos Tecnológicos.
Fonte: Elaboração própria a partir dos dados obtidos na Base Thomsom Reuters Integrity

6.1.1.5-Análise dos depósitos (1995-2016)

Um novo subconjunto de dados foi analisado e representa os últimos 22 anos de proteção patentária da tecnologia de anticorpos monoclonais murinos e corresponde ao período de depósitos prioritários entres os anos de 1995 e 2016. Neste subconjunto de dados foram localizados **983** documentos de patentes.

- ✓ **Países (1995-2016)**

A Figura 13 apresenta uma análise dos dados de depósitos prioritários, referentes aos países que aparecem nas 10 primeiras posições de destaque relativos a anticorpos monoclonais murinos, na faixa dos últimos 22 anos, partir de agora denominados de Top 10.

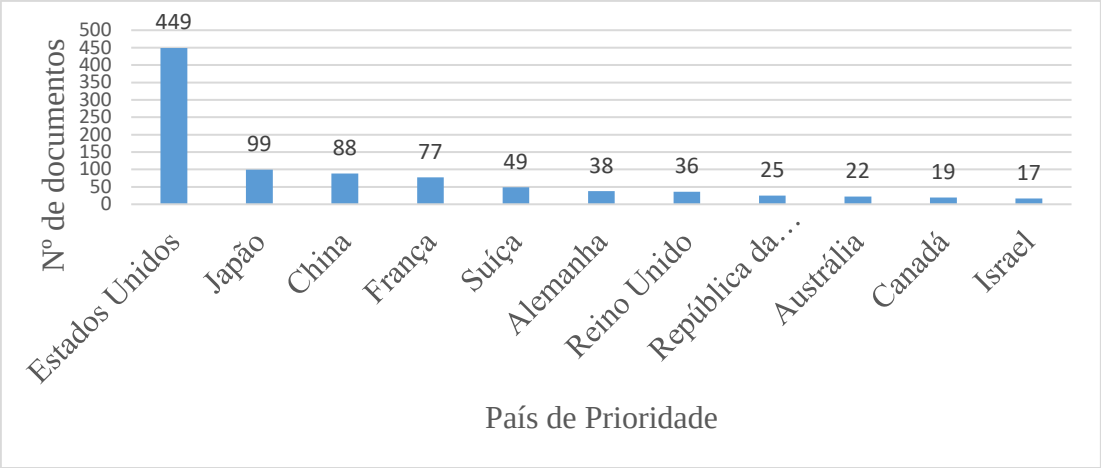


Figura 13. Dados referentes aos Países Prioritários no período de 1995 até 2016.
Fonte: Elaboração própria a partir dos dados obtidos na Base Thomsom Reuters Integrity

Estados Unidos, Japão, França, China, Suíça e Alemanha são os países com maior número de depósitos de pedidos prioritários e configuram entre os países que possuem acima de 30 documentos depositados para esta área tecnológica (Figura 15). Os Estados Unidos é sem dúvida o país onde foram depositados maior número de pedidos prioritários (**449 documentos**) e esta quantidade está na mesma ordem de grandeza da soma de todos os pedidos depositados nos demais países que se destacaram no *Top* 10 (**370 documentos**), caracterizando assim como sendo um importante mercado desta tecnologia. Embora a China tenha tido seu primeiro pedido prioritário somente no ano de 2011, este país se encontra entre os três com maior número de depósitos (**88 documentos)**, atrás apenas do Estados Unidos, (**449 documentos**), Japão (**99 documentos)**. Os resultados por países mostravam a China em 4º lugar e a França na 3ª posição, os dados até 2016 mostram que a China superou o número de depósitos da França (**77 documentos)** neste setor tecnológico.

Depositantes (1995-2016)

A Figura 14 apresenta os 10 maiores depositantes (*Top* 10 depositantes). O National Institute for Health and Medical Research - INSERM (Academia) aparece na primeira posição com praticamente o dobro do número de pedidos depositados (**48 documentos**). As empresas que mais se destacaram foram Roche (**25 documentos**) na segunda posição, Genentech na terceira posição (**21 documentos),** seguidos pela Universidade da Califórnia, The National Center for Scientific Research (CNRS), Chugai Pharmaceutical, Lpath, Janssen Biotech,

MedIune, Novo Nordisck, Glaxosmithklin e Biogen que possuem, respectivamente, **17, 15 e 14, 13,12, 10 e 9 documentos** depositados.

Outro fato curioso é que, embora a maior parte dos pedidos dos Top 10 depositantes tenham sidos depositados por Empresas (57%) ou pela Academia (43%), conforme mostrado na Figura 16, o INSERM, que é um Centro de Pesquisa (Academia), aparece na primeira posição com mais que o dobro do número de pedidos depositados pelos demais depositantes. O INSERM aparece em primeiro lugar (**48 documentos**) e em segunda colocação, a empresa Roche **(25 documentos)**.

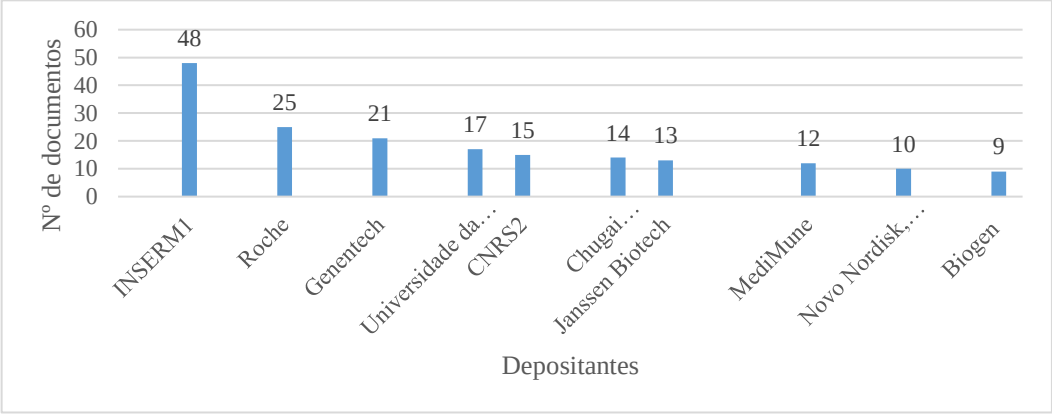


Figura 14. Top 10 - Os dez depositantes com maior número de depósitos relativos a tecnologia de Anticorpos Monoclonais Murinos.
Fonte: Elaboração própria a partir dos dados obtidos na Base Thomsom Reuters Integrity

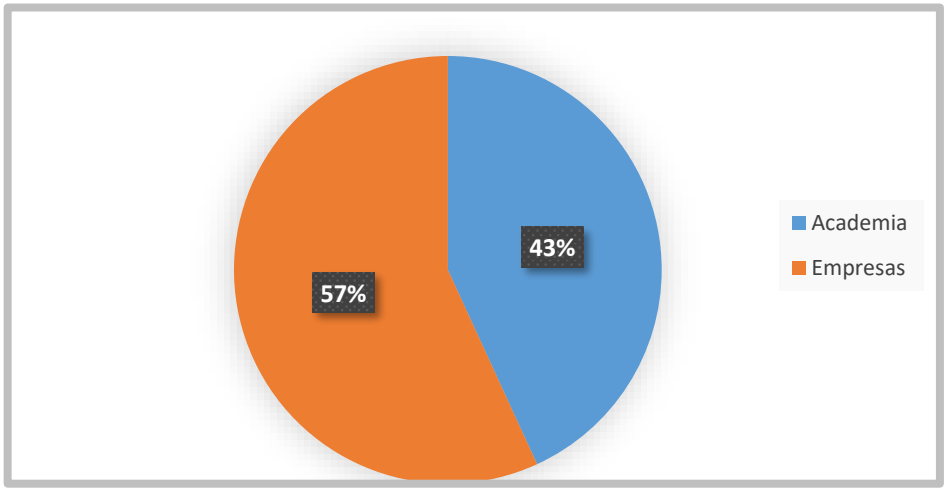


Figura 15: Percentual de depositantes por categorias: Empresas e Academia (Instituto de Pesquisa e Universidades).
Fonte: Elaboração própria a partir dos dados obtidos na Base Thomsom Reuters Integrity

✓ **Alvos Tecnológicos**

A análise dos alvos tecnológicos protegidos evidencia que Câncer, Diagnóstico e Doença Autoimune são as doenças que aparecem com os maiores percentuais de pedidos depositados, 41% e 22%, respectivamente (Figura 19). As infecções aparecem com o menor percentual, apenas 2% do número total de pedidos, o que confirma a necessidade de juntar esforços para aumentar o número de pedidos depositados, bem como, criar condições ideais para que estes produtos possam ser levados até o mercado.

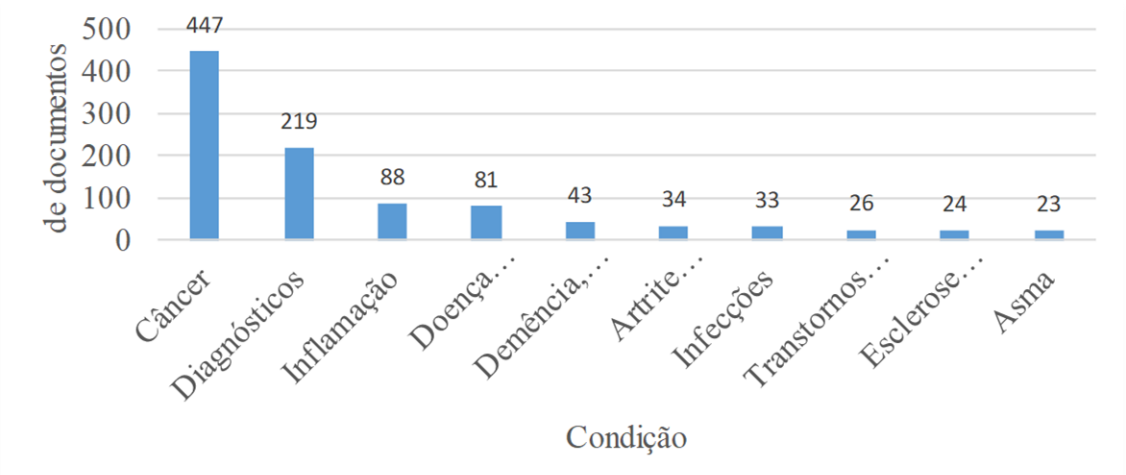


Figura 16: Os Top 10 alvos tecnológicos (tratamentos ou doenças) que utilizam a tecnologia de anticorpos monoclonais murinos.
Fonte: Elaboração própria a partir dos dados obtidos na Base Thomsom Reuters Integrity

✓ **Análise das reivindicações**

As reivindicações dos últimos 22 anos foram analisadas e os depositantes foram categorizados em função de sua natureza: Governo, Empresa, Academia e Parceria. Além disso, as reivindicações foram divididas em dois grupos: Grupo I com mais de 10 documentos de patentes e Grupo II representando aqueles com número menor do que 10 pedidos. O grupo I corresponde a 93% dos pedidos enquanto o Grupo II apresenta apenas 7% do total de pedidos.

As Figuras 17 e 18 apresentam as principais reivindicações, categorizadas de acordo com a natureza do depositante, para os Grupos I e II, respectivamente.

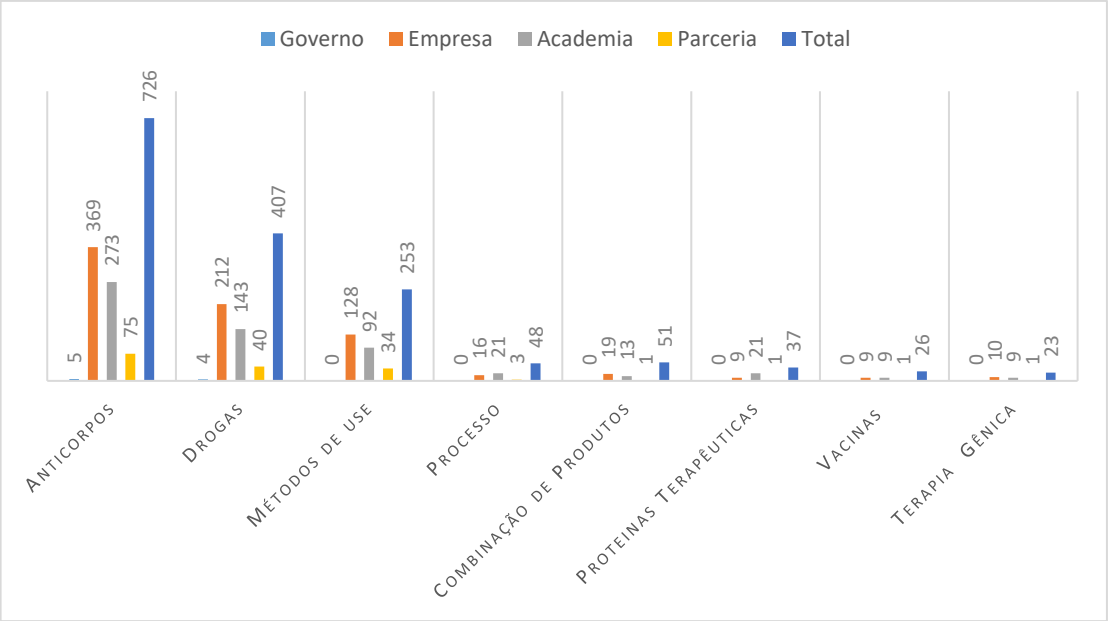


Figura 17: Grupo I: Categorização dos depositantes em função da natureza (governo, empresa, academia e parceria) e das reivindicações.
Fonte: Elaboração própria a partir dos dados obtidos na Base Thomsom Reuters Integrity

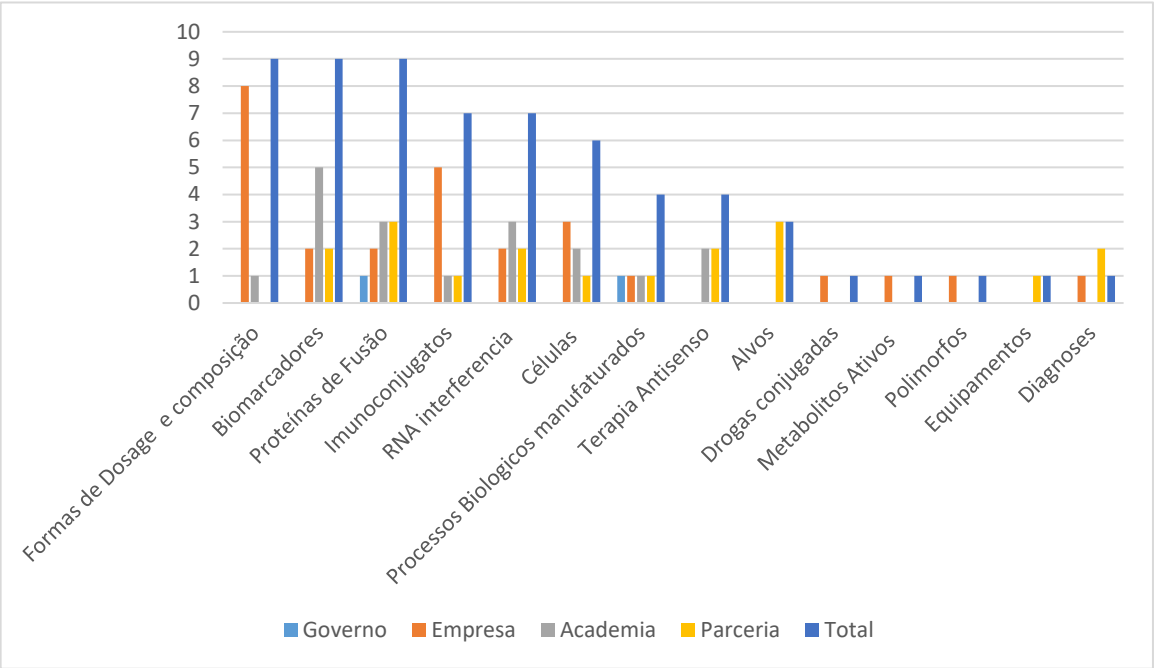


Figura 18: Grupo II: Categorização dos depositantes em função da natureza (governo, empresa, academia e parceria) e das reivindicações.
Fonte: Elaboração própria a partir dos dados obtidos na Base Thomsom Reuters Integrity.

O escopo de proteção do grupo I está direcionado a anticorpos, drogas, métodos de uso, processo de produção, combinação de produtos, proteínas terapêuticas, vacinas e terapia gênica. Verifica-se pelo alto percentual de reivindicações que grande parte dos pedidos tem como escopo central as reivindicações de anticorpos, drogas e métodos de uso**.** Em relação a categorização em função da natureza do depositante, as empresas se destacam com o maior número de pedidos. Na segunda posição de destaque, figuram os pedidos oriundos da Academia, para pedidos que reivindicam drogas e métodos de uso**.**

No grupo II fica evidenciada a liderança das empresas para os pedidos que reivindicam dosagem e composição, imunoconjugados e células. O número de depósitos é maior para os pedidos que reivindicam biomarcadores e RNA interferência.

6.1.2 Proteção Patentária de Anticorpos Monoclonais Murinos - Busca em função da Classificação Internacional de Patentes (CIP)

Foram localizados **956** documentos patentários utilizando a palavra-chave "murine monoclonal antibod* (o * significa a trucagem, permitindo incluir os termos *antibody* ou *antibodies*) ou os grupos principais da classificação internacional relacionados a anticorpos monoclonais murinos (A61K, A61P, C07K e C12N). As classificações ineernacionais foram utilizadas em apoio a busca por palavras-chaves para localizar documentos relativos a anticorpos monoclonais murinos, preparações médicas contendo antígenos ou anticorpos, Staphylococcus, etc.

6.1.3 Proteção Patentária de Anticorpos Monoclonais Murinos– Busca na base Questel Orbit

A Figura 22 apresenta o número de documentos patentários depositados nos principais escritórios oficiais seus países de origem. Os dados evidenciam que nesta área tecnológica o Tratado de Cooperação em Matéria de Patentes (PCT) foi uma estratégia seguida por muitos titulares para minimizar o custo com o processamento dos pedidos e definir mais tarde, na entrada da fase nacional, quais os mercados promissores para seguir com a proteção dessa tecnologia. Outro dado importante é que os Estados Unidos se mantêm como um líder isolado nos números depósitos de pedidos prioritários na área de anticorpos monoclonais resistentes à meticílina. Os outros países que mais se destacaram foram a China (CN), Japão (JP) e o Escritório Europeu (EP) que tiveram acima de 100 documentos prioritários depositados.

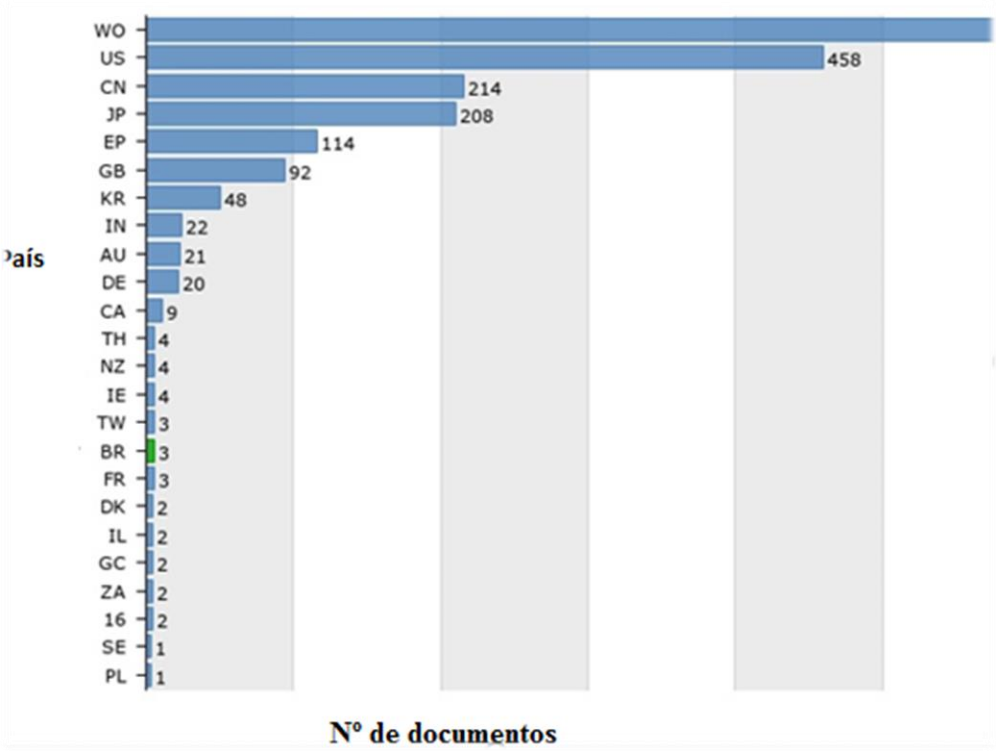


Figura 19. Apresenta o número de documentos patentários depositados nos principais escritórios oficiais seus países de origem. Busca utilizando a palavra-chave "MRSA" por país de prioridade.
Fonte: Adaptado da Base Questel Orbit

O Reino Unido (GB), Coreia (KR), Índia (IN), Austrália (AU), Alemanha (DE) tiveram, respectivamente, 92, 42, 22, 21 e 20 documentos prioritários depositados. Entre os países, faixa de 10 documentos prioritários depositados destaca-se o Canadá com nove pedidos prioritários depositados, e três países que tem quatro pedidos de patentes, Tailândia (TH), Nova Zelândia (NZ) e Irlanda (IE). Entre os três países que configuraram com apenas 3 pedidos de depósitos prioritários, Brasil (BR), França (FR) e Dinamarca (DK).

A Figura 23 apresenta distribuição dos resultados da busca utilizando a palavra-chave "MRSA" por país de prioridade depositados via o Tratado de Cooperação em Matéria de Patentes (PCT). Observa-se que os Estados Unidos além de ser o país com maior número de pedidos prioritários também é o pais que mais utiliza o sistema PCT como estratégia de proteção, são cerca de 584 documentos prioritários pelo sistema PCT.

.

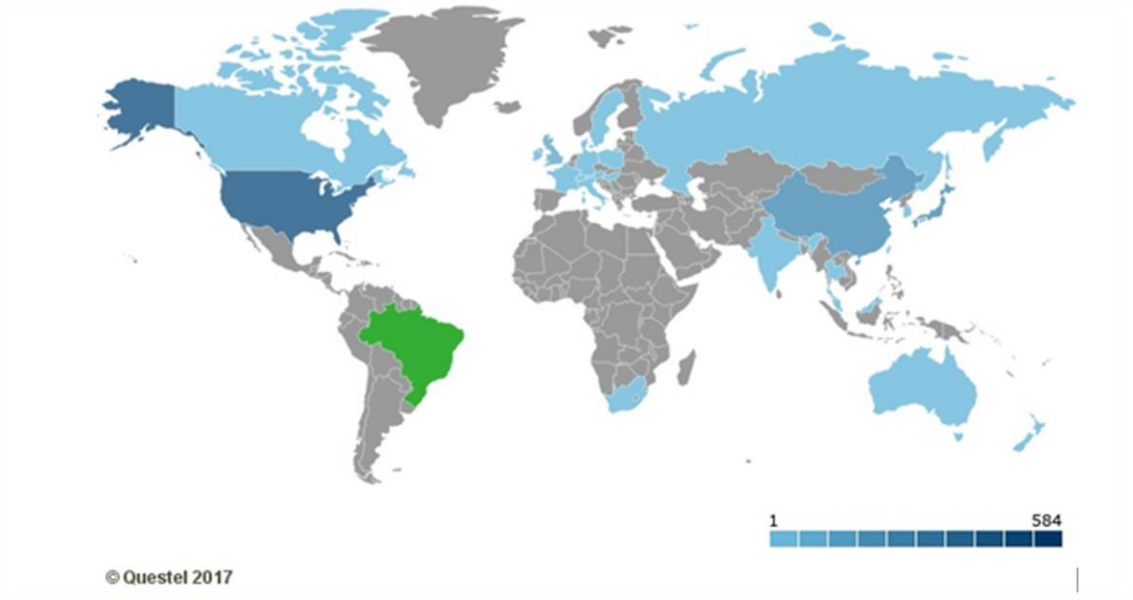


Figura 20. Distribuição dos resultados da busca utilizando a palavra-chave "MRSA" por país de prioridade. Ressalta -se a exclusão dos depósitos prioritários no PCT (WO) e no escritório europeu (EP).
Fonte: Adaptado da Base Questel Orbit

6.2 MAPEAMENTO DE ARTIGOS CIENTÍFICOS

Na busca utilizando a palavra-chave "MRSA" foram localizados **18484** artigos no período de 1945 até 2016. Após o refinamento utilizando a palavra-chave a associada o termo de trucagem (*) "PBP*" foram localizados **352** artigos científicos. Esta trucagem foi utilizada para localizar artigos científicos relativos a PBP2A, PBP5 ou outra forma de PBP. Restringindo a busca para o período que cobre o intervalo 1995 até 2016 o número de artigos reduziu para **337** artigos. Os artigos foram analisados e aqueles relevantes foram utilizados para discussão dos resultados da tese.

A Figura 24 apresenta a evolução de documentos publicado nos últimos 22 anos e a Figura 25 traz o mapa das citações por ano relativo ao tema em análise. Pode-se constatar, assim como ocorreu com a análise das patentes, que há uma tendência de evolução do número de publicações, evidenciando a relevância do tema, no que diz respeito ao desenvolvimento científico.

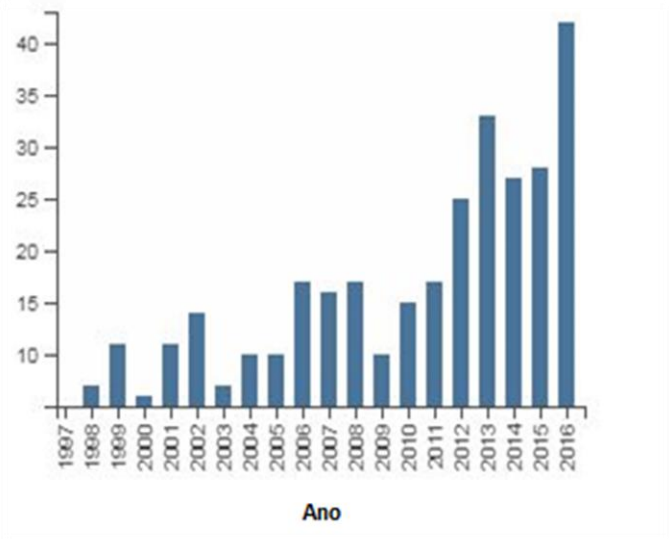


Figura 21. Busca de artigo nos últimos 22 anos utilizando a palavra-chave "MRSA".
Fonte: *Web of Science*, 2017

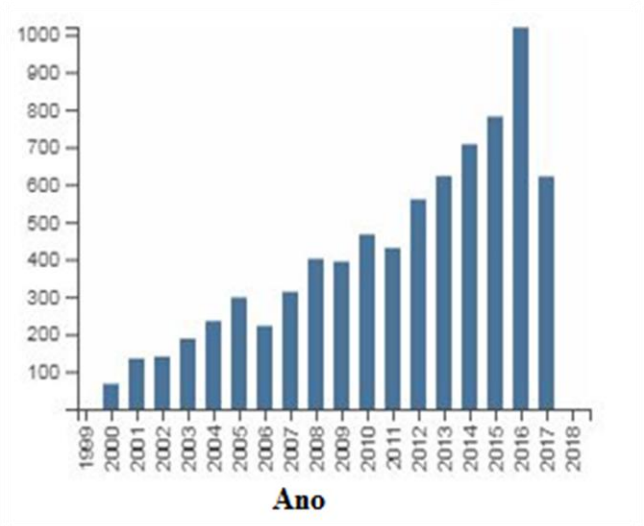


Figura 22. Citações nos últimos 22 anos utilizando a palavra-chave "MRSA".
Fonte: Fonte: *Web of Science*, 2017

A Tabela 1 mostra os dez países (TOP 10) que mais tiveram artigos publicados nesta área de anticorpos monoclonais. O Estados Unidos aparece em 1º lugar com **110** artigos científicos publicados, Japão (41), Inglaterra (28), Alemanha (20), Portugal (20), França (18),

Suíça (18), Canadá (17), Espanha (13), Bélgica (12). O Brasil aparece em 11º Colocação em números de artigos publicados nessa área tecnológica. Os Estados Unidos

Tabela 1: Top 10 Países

País	Nº de Artigos
EUA	110
JAPÃO	41
INGLATERRA	28
ALEMANHA	20
PORTUGAL	20
FRANÇA	18
SUÍÇA	18
CANADÁ	17
ESPANHA	13
BÉLGICA	12
Brasil	11

Fonte: *Web of Science*, 2017

A Figura 26 mostra o número de artigos publicados por áreas de conhecimento na Web of Science. Observa-se destaque para publicações para artigos científicos na área de microbiologia (172), farmacologia (112), doenças infecciosas (69), biologia molecular (38), imunologia (21), medicina química (18), entre parênteses estão representados o número de artigos publicados.

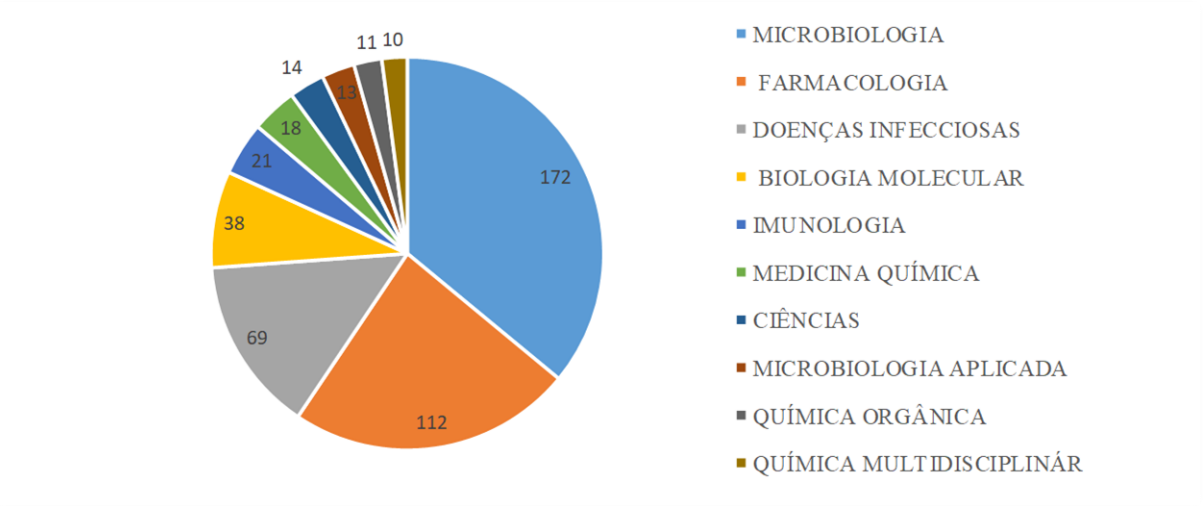


Figura 23: Números de artigos publicados por categorias.
Fonte: *Web of Science*, 2017

6.3 MINERAÇÃO DE DADOS INDEXADOS

A Figura 27 mostra os resultados da mineração de dados utilizando a ferramenta *VantagePoint*®. A busca foi realizada na base da *Dewrent* após retirada das duplicatas e uso de filtros específicos para os dados de interesse. Os dados dos depositantes em função do ano de prioridade são categorizados nos grupos criados para análise: Empresas, Academia, Governo e Pessoa Física (inventor isolado). Esses dados correspondem aos 808 documentos localizados na base para anticorpos monoclonais murinos. Observa-se que as empresas se destacam ao longo dos anos no número de pedidos depositados. Em segundo lugar se destaca o grupo Academia, que por definição engloba, os depositantes da universidade e institutos de pesquisa.

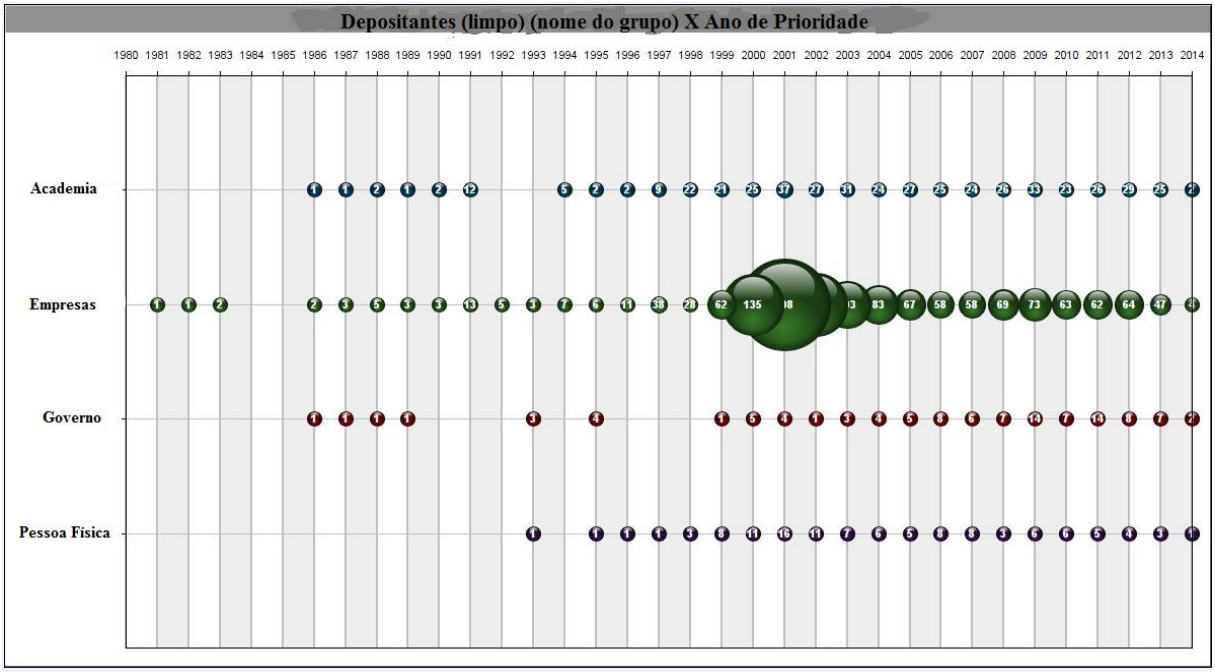


Figura 24. Análise do número depósitos prioritários categorizados por grupos de depositantes: academia, empresas, governo e inventor isolado.

Fonte: Adaptado a partir da mineração de dados utilizando a ferramenta VantagePoint®

A análise dos depositantes evidenciou que há um grande percentual de depositantes que possuem (0-10) documento de patentes, cerca 60% dos depositantes, 16% dos depositantes possuem (10-25) documento de patentes e com aproximadamente 11%, os depositantes na faixa de (25-50) e (50-74) documentos de patentes respectivamente.

A Figura 28 mostra os resultados de campos indexados pela base *Derwent*. Esses campos são comumente utilizados para evidenciar o uso ou a vantagem do documento em análise. A análise mostra que 37% documentos tem o uso/vantagem relacionado a doenças, 26% estão relacionados a infecções, 16% relacionam aos anticorpos, 12% refere-se a tratamentos, 9% são documentos tem uso/vantagem específicos para infecção bacteriana e apenas 0,2 % são específicos para MRSA.

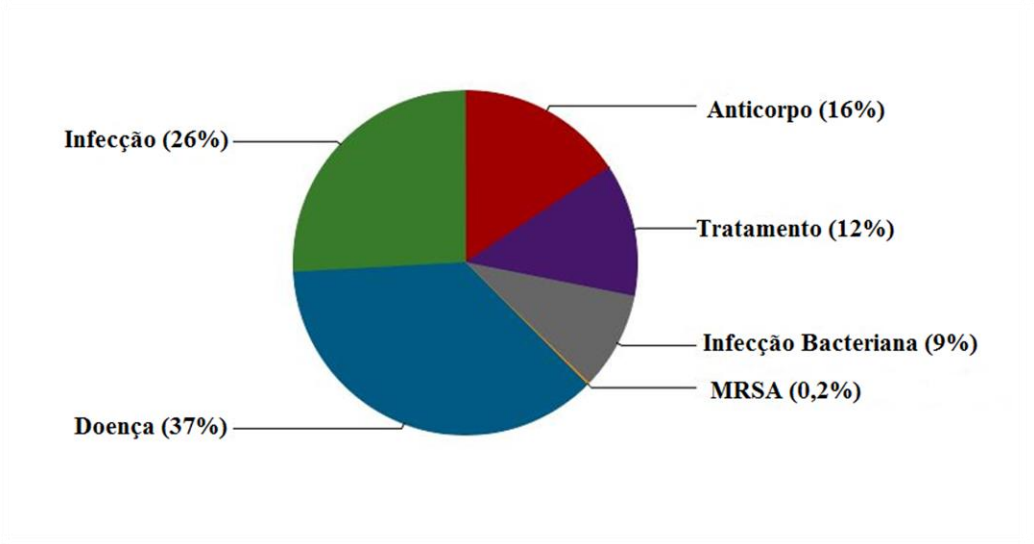


Figura 25. Campo indexados analisados (Uso/Vantagem).

Fonte: Adaptado a partir da mineração de dados utilizando a ferramenta VantagePoint®

6.4 AVALIAÇÃO DAS COMPETÊNCIAS INSTITUCIONAIS NO SETOR DE ANTICORPOS MONOCLONAIS MURINOS – BUSCA NO PORTAL DA INOVAÇÃO

6.4.1Resultados com Palavra-chave "MRSA"

O mapeamento das competências foi realizado no Portal da Inovação do Ministério da Ciência e Tecnologia, utilizando a palavra-chave "MRSA", localizou um total de **1551** especialistas. Estes especialistas foram categorizados por área geográfica, sendo as análises dos especialistas por região apresentadas na Tabela 2. Na área de anticorpos monoclonais resistentes à meticilina, constata-se que o maior número de especialistas está concentrado na Região Sudeste, representando 51% do total. Muito provavelmente isto se deve ao fato de ser a região que concentra o maior número de Universidades e Centros de Pesquisa do Brasil. As regiões Nordeste e Sul aparecem em segundo lugar com 18 % do total. A região Norte é a que apresenta um menor número de especialista na área de MRSA com apenas 2% do total.

Tabela 2. Distribuição dos especialistas por região do Brasil

Região	**Nº de especialistas**
Região Sudeste	763
Região Nordeste	275
Região Sul	265
Não informado	83
Região Centro-oeste	81
Região Norte	34
Total de especialistas - Brasil	1551

A Figura 29 apresenta o percentual de especialistas por titulação. Os maiores percentuais são referentes a especialistas com doutorado (48%) e mestrado (26%). Os especialistas que trabalham com pesquisa relativas a MRSA e possuem títulos de graduação e especialização apresentam, respectivamente, 10 e 9 %.

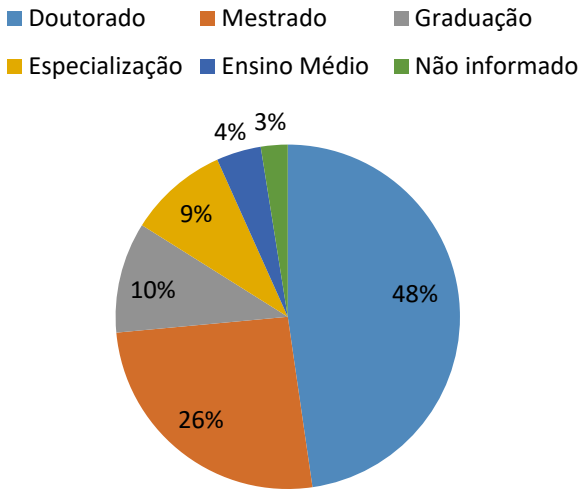


Figura 26. Distribuição percentual de especialistas por titulação: Doutorado, Mestrado, Especialização, Graduação, Ensino Médio e não informado.
Fonte: Portal da Inovação, 2017

A Tabela 3 mostra as linhas de pesquisas dos 1551 especialistas localizados no portal de inovação. Foram localizadas 843 especialistas trabalhando com *Staphylococcus aureus* e 266 especialistas trabalhando com *Enterococcus*, corroborando a importância de se compreender os mecanismos de resistência dessas bactérias, que são reportadas pela Anvisa (2016) como prevalentes na comunidade hospitalar, conforme apresentado no Capítulo 3. Do total 931 especialistas que trabalham com a linha de pesquisa Resistência, 40 desses trabalham com resistência bacteriana. Observa-se que entre os 239 especialistas que trabalham com Infecção, apenas 31 trabalham com infecção hospitalar.

Tabela 3. Distribuição de especialistas por áreas

MRSA	**Nº de especialistas**
Total de especialistas - Brasil	1551
Resistência	931
Staphylococcus aureus	843
Staphylococcus	65
Enterococcus	266
Infecção	239
Resistência bacteriana	40
Infeção hospitalar	31

Fonte: Portal da Inovação, 2017

6.4.2 Resultados com Palavra-chave "anticorpos"

Na busca de competências utilizando a Palavra-chave "Anticorpos" foram localizados **12743** especialistas. O refinamento da busca foi feito mediante avaliação dos 10 termos que mais apareceram nos resultados da busca, relacionados à tecnologia de anticorpos monoclonais. Destes 10 termos, foram selecionados aqueles com relação direta com o foco da tese, quer sejam, infecção, anticorpos monoclonais, diagnóstico, PCR e Elisa.

Após este refinamento, foram localizados **473** especialistas, cuja caracterização por tipo de organização evidenciou a seguinte divisão: **11** especialistas lotados como **agente de**

inovação, **105** especialistas lotados em núcleos de inovação tecnológica (NIT), **353** especialistas lotados em Instituto e Centro de Pesquisa e Inovação (ICTI)**.**

6.3 AVALIAÇÃO DO SETOR TECNOLÓGICO - MAPEAMENTO DE EMPRESAS PRODUTORAS DE ANTICORPOS MONOCLONAIS NO BRASIL**.**

O mapeamento dos atores essenciais necessários para produção de anticorpos monoclonais (Brasil). Empresas produtoras, Governo, Agências Regulatórias, Agências de financiamento, pesquisadores e fornecedores deste setor tecnológico pode fornecer a dimensão da importância deste setor.

Após uma busca simples no sítio de buscas Google®, empregando a expressão "empresas produtoras de anticorpos monoclonais", foram localizadas 5 empresas, além de Bio-Manguinhos cujas informações extraídas das páginas eletrônicas são sumarizadas a seguir.

Proteimax

A Proteimax é uma empresa de biotecnologia 100% Brasileira que conforme descrito em sua página na *web* tem como objetivo principal auxiliar cientistas, de universidades, institutos de pesquisa e/ou empresas, prestando serviços e/ou consultorias em bioinformática, técnicas de DNA recombinante, biologia molecular, química de proteínas e imunoquímica (Portal Proteimax, 2017).

Não foi localizado no portfólio de produtos da Proteimax a descrição de um artigo monoclonal murino, todos os produtos localizados pertenciam a classe de anticorpos policlonais. A busca de patente pelo depositante localizou 3 pedidos de patentes nenhum deles se refere a um anticorpo monoclonal murino (Portal Proteimax, 2017).

FK Biotecnologia S.A

A FK Biotecnologia S.A. - FK Biotec - segundo as informações descritas na web é uma empresa nacional de base biotecnológica, criada em 1999, com o objetivo de realizar pesquisa, desenvolvimento e inovação na área de imunodiagnóstico humano e vacinas terapêuticas anticâncer. Vinculada ao Programa INOVAR da FINEP, a FK Biotec é considerada um marco para a indústria de Biotecnologia do país por ter sido a primeira empresa de Biotecnologia nacional a receber capital de risco. A empresa também atua como parceiro/colaborador do

Instituto Nacional de Nanobiotecnologia (UNB), Instituto Nacional de Pesquisa Translacional em Medicina (UFRGS) e Projeto CABBIO (Centro Argentina-Brasil de Biotecnologia) via CNPq (Portal FK Biotecnologia, 2017).

A FK Biotec possui o domínio da tecnologia de produção de anticorpos monoclonais (camundongos) e policlonais (coelhos) e oferece os serviços de: Purificação de anticorpos a partir de ascite, sobrenadante de cultura celular ou soro Conjugação de anticorpos com fluorocromos além de enzimas (Portal FK Biotecnologia, 2017).

A busca por depositante na página eletrônica do INPI localizou 8 pedidos de patente nenhum deles refere-se a anticorpos monoclonais murinos.

Bioaptus

A Bioaptus, segundo as informações obtidas em sua página eletrônica, desenvolveu uma tecnologia que permite a produção de anticorpos sem o uso de células ou imunização de animais. Trata-se do ANFITECH®, um anticorpo sintético que se comporta de forma semelhante aos anticorpos monoclonais, sendo a empresa pioneira nesse setor (Portal Bioaptus, 2017).

A empresa surgiu da oportunidade identificada no mercado de medicina laboratorial no Brasil: a oferta de anticorpos monoclonais. Cerca de 99% dos anticorpos usados para diagnóstico e tratamento de doenças no Brasil são importados (Portal Bioaptus, 2017).

Não foi localizado no portfólio de produtos da Bioaptus a descrição de nenhum anticorpo monoclonal murino, a empresa oferece soluções inovadoras desenvolvimento de anticorpos sintéticos. Com o uso dessa dessa tecnologia poderá customizar um anticorpo ANFITECH específico para a proteína alvo de sua linha de pesquisa (Portal Bioaptus, 2017).

Recepta Biopharma

A Recepta Biopharma é uma empresa de biotecnologia brasileira criada para desenvolver e testar moléculas biológicas com potencial eficácia na terapia do câncer. A empresa foi concebida por José Fernando Perez, pesquisador da USP, e lideranças do Instituto Ludwig de Pesquisas sobre o Câncer (LICR) que identificaram um conjunto de significativas vantagens competitivas no país para empreendimentos baseados em conhecimento científico e

tecnológico, particularmente na área de desenvolvimento de fármacos. A parceria resultou na formalização de acordo de cooperação com o objetivo de pesquisar, desenvolver e realizar testes clínicos com anticorpos monoclonais humanizados a serem utilizados na terapia de pacientes com câncer. Segundo os termos deste acordo, Perez teria a responsabilidade de liderar esse empreendimento, identificando as competências científicas e tecnológicas necessárias e atrair investimentos para o financiamento. O Instituto Ludwig contribuiria com o licenciamento da propriedade intelectual e transferência de conhecimento científico e tecnológico para suas atividades de pesquisa e desenvolvimento. Posteriormente, outras empresas se associaram a Perez e ao Instituto Ludwig propiciando a criação da Recepta Biopharma (Portal Recepta Biopharma, 2017).

A empresa segue modelo constituído de uma rede de instituições parceiras formada por centros de excelência em P&D, inclusive centros hospitalares. Essa rede conta atualmente com dezenas de pesquisadores distribuídos em diversas instituições de pesquisa e hospitais, conduzindo de forma integrada as seguintes atividades de P&D:

Entre as atividades desenvolvidas pela Recepta Biopharma compreende identificação de novos alvos e geração dos respectivos anticorpos; geração de linhagens celulares estáveis e de alta produtividade para a produção de anticorpos monoclonais; ensaios de imunohistoquímica para a determinação da reatividade de anticorpos com diversos tipos de tumor; desenho e avaliação de peptídeos com propriedades que afetem função de células tumorigênicas; elaboração de protocolos de ensaios clínicos para testar a eficácia terapêutica de anticorpos; realização de testes clínicos em centros hospitalares de excelência espalhados em várias regiões do Brasil (Portal Recepta Biopharma, 2017).

Um dos mecanismos importantes de financiamento da Recepta tem sido recursos de agências governamentais de fomento à inovação. A empresa tem sucesso ao participar de vários programas que oferecem recursos não reembolsáveis, em particular das seguintes agências: Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP) em programas financiados pelo Ministério da Ciência e Tecnologia e pelo Ministério da Saúde; Fundação de Amparo à Pesquisa de São Paulo (FAPESP), e; Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (Portal Recepta Biopharma, 2017).

Portfólio de produtos

Anticorpo monoclonal RebmAb100

O anticorpo monoclonal humanizado RebmAb100 reconhece o antígeno Y do grupo sanguíneo Lewis (LeY). O LeY tem uma acentuada expressão em tecidos de tumores, especialmente em carcinomas epiteliais, quando comparado com sua expressão em tecidos não tumorais. O antígeno LeY é considerado um alvo tumoral com importantes implicações diagnósticas e terapêuticas. Estudos de imuno-histoquímica, estudos pré-clínicos e testes clínicos de Fase I foram conduzidos com o RebmAb 100 pelos pesquisadores do LICR e seus resultados justificam a continuidade de ensaios clínicos visando determinar sua eficácia terapêutica. A RECEPTA conduz ensaios clínicos de Fase II em pacientes com tumor de mama e também está desenvolvendo estudos para avaliação do RebmAb 100 em conjugação com toxinas (Portal Recepta Biopharma, 2017).

Anticorpo monoclonal RebmAb200

A humanização do anticorpo murino anti-NaPi2b e a geração de uma linhagem celular estável para produção do anticorpo humanizado RebmAb200 foi um trabalho pioneiro no Brasil conduzido pela RECEPTA. A expressão do alvo do RebmAb200, NaPi2b, foi avaliada por pesquisadores colaboradores da RECEPTA e sua alta expressão em tumores de mama, pulmão e ovário, associada com alta especificidade, eficiência e sensibilidade do anticorpo, fizeram-no um promissor novo tratamento para esses tipos de câncer. Em julho de 2015, o RebmAb200 foi licenciado para a Mersana Inc, biofarmacêutica americana que contém tecnologia de ponta para a produção de ADC (*antibody-drug conjugates*). Esta foi a primeira propriedade intelectual de uma droga licenciada pelo Brasil. Testes pré-clínicos utilizando o RebmAb200 com tecnologia ADC da Mersana Inc, mostraram grande atividade antitumoral em modelos animais, confirmando seu potencial como novo biofármaco (Portal Recepta Biopharma, 2017).

Anticorpo monoclonal RebmAb300

Trata-se de anticorpo monoclonal que reconhece o antígeno B do grupo sanguíneo Lewis (LeB). Assim como observado para LeY, a expressão de LeB é aumentada em diversos tipos de carcinomas, como os de fígado, bexiga, endométrio e tireóide. Notadamente, a expressão elevada de LeB está correlacionada a prognósticos menos favoráveis nos carcinomas de cólon,

mama e pulmão, indicando perspectivas favoráveis para uso terapêutico do anticorpo em diferentes neoplasias (Portal Recepta Biopharma, 2017).

Anticorpo monoclonal RebmAb400

O anticorpo reconhece o antígeno A34, uma glicoproteína pertencente à família JAM (*junctional adhesion molecule*). O A34 é considerado um novo e promissor alvo para imunoterapia contra o câncer. Sua expressão é particularmente alta em adenocarcinomas gástricos e esofágicos. Uma avaliação mais abrangente da expressão de A34 em diversos tipos de câncer está em curso para definir focos terapêuticos (Portal Recepta Biopharma, 2017).

Anticorpo monoclonal RebmAb500

O anticorpo reconhece a proteína lysil-oxidase (LOX), um alvo altamente expresso em vários tipos tumorais. A super-expressão dessa proteína foi verificada em linhagens celulares de carcinomas como mama, próstata, útero cervical, colón intestinal e pulmão, entre outras. A expressão de LOX é particularmente aumentada em tumores do cérebro em comparação com tecidos normais. Este anticorpo, gerado por pesquisadores da RECEPTA, com caracterização in vitro e in vivo em andamento, tem potencial diagnóstico e terapêutico para tumores do sistema nervoso central, que são muito invasivos e resistentes a terapias tradicionais (Portal Recepta Biopharma, 2017).

Anticorpo monoclonal RebmAb600

Anticorpo desenvolvido por meio de uma parceria entre a RECEPTA Biopharma e a empresa 4-Antibody (que foi posteriormente adquirida pela Agenus Inc.). Trata-se de um anticorpo monoclonal totalmente humano que bloqueia o antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico (CTLA-4), importante regulador negativo (supressor) das respostas dos linfócitos T. Ao bloquear o CTLA-4, a resposta imune aumenta através da inibição da regulação negativa da ativação de linfócitos T, aumentando consequentemente a resposta imune antitumoral. O desenvolvimento pré-clínico do RebmAb600 foi finalizado e os testes clínicos iniciados nos EUA após aprovação pelo FDA. A RECEPTA irá desenvolvê-lo No Brasil. A principal indicação terapêutica do RebmAb600 no Brasil será para melanoma metastático, uma doença agressiva que apresenta prognóstico de sobrevida de 6-9 meses após diagnóstico (Portal Recepta Biopharma, 2017).

Anticorpo monoclonal RebmAb700

Anticorpo desenvolvido por meio de uma parceria entre a RECEPTA Biopharma e a empresa 4-Antibody (que foi posteriormente adquirida pela Agenus Inc.). Trata-se de um anticorpo monoclonal totalmente humano para bloquear a proteína de morte celular programada 1 (PD-1), importante regulador negativo (supressor) das respostas dos linfócitos T. Ao bloquear o PD-1, a resposta imune aumenta através da inibição da regulação negativa da ativação de linfócitos T, aumentando consequentemente a resposta imune antitumoral. Este anticorpo encontra-se em fase de término do desenvolvimento pré-clínico e o início dos testes clínicos ocorrerá em 2016/2017, simultaneamente no Brasil e nos EUA. Por atuar aumentando a resposta do sistema imune frente ao tumor, são previstas diversas indicações terapêuticas para o RebmAb700, especialmente câncer de pulmão de células não pequenas, que causa a morte de cerca de 20.000 brasileiros anualmente (Portal Recepta Biopharma, 2017).

RHEABIOTECH Ltda

A Rheabiotech é uma empresa de base tecnológica criada em 2008 por pesquisadores universitários e incubada inicialmente pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). A empresa tem como foco no desenvolvimento de soluções imunoquímicas para pesquisa e diagnóstico (Portal Rheabiotech, 2017).

A empresa consta hoje com laboratório próprio de 200 m^2 no centro universitário, tecnológico e industrial de Campinas, no Estado de São Paulo. Seus colaboradores possuem formação em nível de bacharelado, doutorado e/ou pós-doutorado e contam com a assessoria de professores da Unicamp e da USP (Portal Rheabiotech, 2017).

O modelo de negócios da Rheabiotech visa à produção de insumos para pesquisa e desenvolvimento, dentre eles, anticorpos policlonais e monoclonais primários e secundários, anticorpos conjugados e proteínas recombinantes. O desenvolvimento de kits diagnósticos para as áreas agrícola, veterinária e de saúde humana e a prestação de serviços na área imunoquímica (Portal Rheabiotech, 2017).

Além de iniciativas de desenvolvimento próprio, a empresa trabalha em parceria com as universidades e centros de pesquisa, atuando desta forma como ponte entre a pesquisa básica e o mercado (Portal Rheabiotech, 2017).

A empresa conta com todos os equipamentos e infraestrutura necessários para a produção dos insumos e para os serviços oferecidos na área imunoquímica, em conformidade com o Certificado de Qualidade de Biossegurança (CQB) da CTNBio (Portal Rheabiotech, 2017).

Sua missão é prover soluções de biotecnologia baseadas em pesquisa avançada em consonância com sua política de confidencialidade garantindo a seus clientes segurança e garantias dos direitos de propriedade intelectual. Fundada em agosto de 2008, a RHEABIOTECH Ltda. está localizada na cidade de Paulínia, no Estado de São Paulo, onde possui instalado um laboratório de Pesquisa e Desenvolvimento e também um escritório comercial no centro do distrito de Barão Geraldo, em Campinas. Hoje a empresa encontra-se na condição de Incubada na Incubadora de Empresas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), desde julho de 2009 (Portal Rheabiotech, 2017).

A Tabela 4 mostra as seis empresas produtoras de Anticorpos Monoclonais localizadas no Google, todas elas possuem um portfólio de documentos patentários, embora apenas duas tenham pedidos de patente de anticorpos monoclonais murinos específicos para *S.aureus*.

A RHEABIOTECH Ltda tem em seu portfólio anticorpos monoclonais primários que foram produzidos em ratos ou camundongos para *Staphylococcus* como apresentado na Tabela 4. Não foram localizados no Portal eletrônico do INPI nenhum pedido de patente de anticorpos monoclonais murinos depositado pela RHEABIOTECH Ltda.

Tabela 4. Empresas produtores de Anticorpos Monoclonais

Empresa	Produtos	Categoria de Produtos	Categorias de empresas
Bio-Manguinhos	MRSA *(S.aureus)*	Vacinas, Kits Diagnóstico e Biofármacos	Instituto de Pesquisa, Produtora de Produtos que abastecem o PNI
Proteimax	*nl	Anticorpos e proteinas recombinantes	Prestadora de Serviços Biotecnológicos
FK Biotecnologia S.A	*nl	Anticorpo monoclonais e policlonais	Prestadora de Serviços
Bioaptus	*nl	Anticorpos sintéticos	Bioaptus Consultoria & Serviços de Biotecnologia Ltda.
Recepta Biopharma	RebmAb100; RebmAb200; RebmAb300; RebmAb400; RebmAb500; RebmAb600	Anticorpos monoclonais	Prestadora de Serviços Biotecnológicos
RHEABIOTECH Ltda	IM-0661 (*S.aureus)*	Anticorpos monoclonais primários	Empresa Incubada na Universidade de Campinas

*nl- não localizado

Fonte: Busca Google, 2017.

Embora tenham sidos localizadas 6 empresas produtoras que tenham em seu portfólio de produtos anticorpos monoclonais, nenhuma das empresas avaliadas apresentou perfis similares à Bio-Manguinhos no que diz respeito a capacidade produtiva, área de produção, número de empregados, atividade exercida, A RHEABIOTECH Ltda tem em seu portfólio anticorpos monoclonais primários que foram produzidos em ratos ou camundongos para

Staphylococcus como apresentado na Tabela 4. Entretanto, não foram localizados no Portal eletrônico do INPI nenhum pedido de patente de anticorpos monoclonais murinos depositado pela RHEABIOTECH Ltda.

6.4 ESTUDO DE CASO

6.4.1 Caracterização da Instituição alvo do estudo de caso.

O Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos) é una unidade da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) responsável pelo desenvolvimento tecnológico e pela produção de vacinas, reativos, biofármacos voltados para atender prioritariamente às demandas da saúde pública nacional. As ações conjuntas não se restringem ao fornecimento de medicamentos para os programas de saúde internacionais, englobam intercâmbio de experiências e informações, eventos técnico-científicos, parcerias e cooperação (Portal de Bio-Manguinhos, 2017).

O Complexo Tecnológico de Vacinas (CTV) do Instituto é um dos maiores e mais modernos centros de produção da América Latina, instalado no campus da Fiocruz, garante a autossuficiência em vacinas essenciais para o calendário básico de imunização do Ministério da Saúde (MS) (Portal de Bio-Manguinhos, 2017).

Bio-Manguinhos desde sua fundação em 1976, tem atuação destacada no cenário internacional, não só pela exportação do excedente de sua produção para mais de 70 países, através da Organização Pan-Americana da Saúde (Opas) e do Unicef. (Portal de Bio-Manguinhos, 2017).

As competências de Bio-Manguinhos vão além da produção de imunobiológicos. O investimento contínuo na cadeia de inovação e em desenvolvimento tecnológico é outra marca do Instituto, assim como o domínio de tecnologias de ponta e avançados processos de produção. Parcerias com outras instituições - públicas e privadas - garantem acordos de transferência de tecnologia e de desenvolvimento tecnológico, contribuindo para a evolução dos projetos do Instituto. O cumprimento dos requerimentos de Boas Práticas de Fabricação (BPF) assim como a certificação de qualidade de seus laboratórios fazem do Instituto um importante agente para a melhoria da saúde pública do país (Portal de Bio-Manguinhos, 2017)

A crescente modernização de seu parque industrial permitiu aumento do número de vacinas entregue para o Programa Nacional de Imunizações (PNI) do MS. Em 2015, Bio atendeu à 32,9% do mercado público nacional de vacinas, incluindo fornecedores internacionais, e 39,27% considerando apenas os produtores nacionais. O Instituto entregou quase 81 milhões de doses de vacinas. Foram entregues quase 11 milhões de frascos de biofármacos e 5,7 milhões de reativos para diagnóstico. Os produtos de Bio-Manguinhos garantem à população brasileira acesso gratuito a imunobiológicos de alta tecnologia e permitem a redução dos gastos do Ministério da Saúde (Portal de Bio-Manguinhos, 2017)

O investimento na ampliação e modernização da infraestrutura é constante. A readequação e expansão das áreas físicas é parte integrante do processo de inovação que se implementa em Bio-Manguinhos, assim como a aquisição e a manutenção de equipamentos (Portal de Bio-Manguinhos, 2017)

O investimento se estende também à capacitação do seu corpo de trabalhadores, seja através do Mestrado Profissional em Tecnologia de Imunobiológicos (MPTI); do Curso de Formação de Inspetores em Biossegurança da Saúde; ou do Programa Anual de Treinamento. Além de conhecimento, o Instituto oferece qualidade de vida. Um programa voltado para o bem-estar físico e mental dos colaboradores disponibiliza 13 atividades que podem ser usufruídas na unidade (Portal de Bio-Manguinhos, 2017)

Não são apenas os funcionários que se beneficiam das ações oferecidas por Bio-Manguinhos. Desde 2008, através da sua Comissão de Responsabilidade Socioambiental (Somar), 480 jovens das áreas vizinhas já foram atendidos pelo projeto Crescendo com Manguinhos. O atendimento inclui também os seus responsáveis. Os participantes têm acesso a oficinas educativas, aulas de informática e de música, acesso à biblioteca, reforço escolar e ações de saúde integral (Portal de Bio-Manguinhos, 2017)

Para que essa seja a atual realidade de Bio-Manguinhos, cerca de 1,6 mil funcionários, dentre servidores públicos, terceirizados e bolsistas, trabalham no Instituto para mantê-lo como referência na área da saúde pública, desempenhando um papel estratégico para o Brasil. Sua posição destacada no mercado legitima suas ações e solidifica um futuro ainda mais promissor (Portal de Bio-Manguinhos, 2017).

Bio-Manguinhos tem 36 projetos em desenvolvimento: seis de vacinas bacterianas, 14 de vacinas virais, 11 de reativos para diagnóstico e 8 de biofármacos (Portal de Bio-Manguinhos, 2017). O portfólio de Bio-Manguinhos é composto por: 10 vacinas, cinco biofármacos e 15 reativos para diagnóstico.

Inovação na Fiocruz e o Sistema de Ciência e Tecnologia em Saúde

Bio-Manguinhos é parte integrante do sistema brasileiro de ciência, tecnologia e inovação em saúde, que envolve o Ministério da Saúde, unidades da Fiocruz, universidades, institutos de pesquisa, laboratórios públicos e privados e outros Ministérios. A Figura 30 mostra a estrutura da unidade e sua relação com diferentes atores, outras unidades da Fiocruz, universidades e institutos de pesquisas, laboratórios públicos e privados.

O papel estratégico do Instituto nesse sistema caracteriza-se pelo constante investimento na introdução de novos produtos por desenvolvimento interno e alianças estratégicas para atender às demandas de saúde pública (Portal Bio-Manguinhos, 2017).

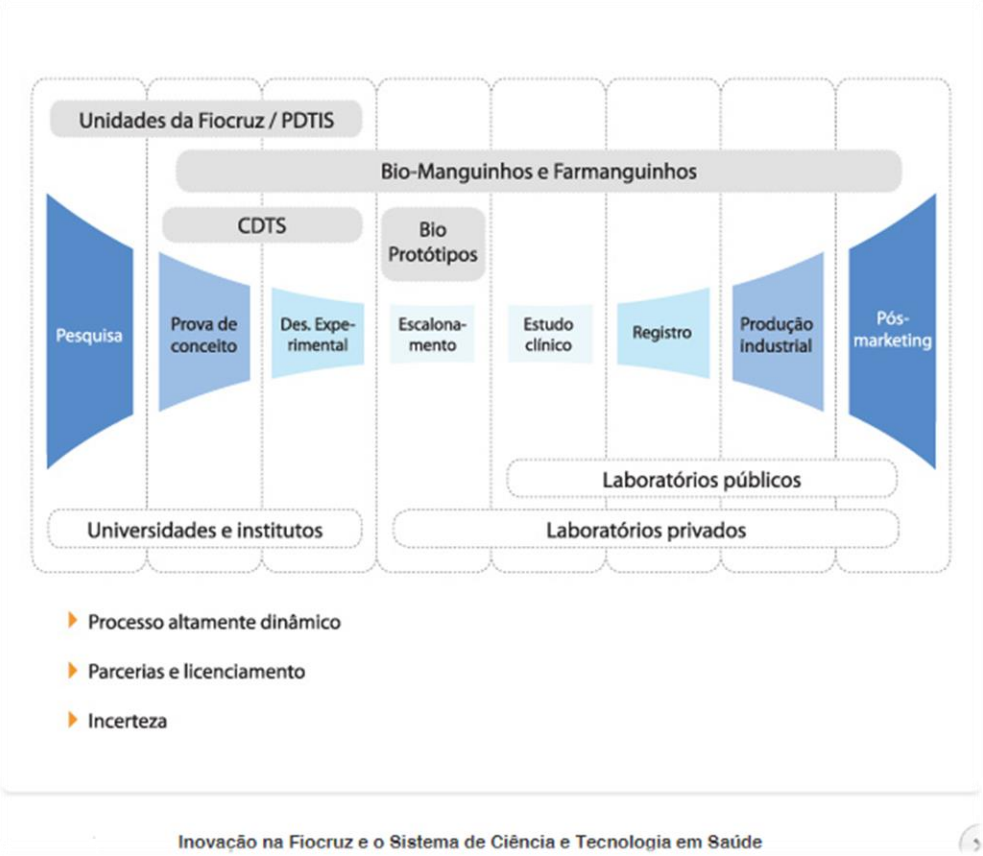


Figura 27. Sistema de Ciência e Tecnologia e Saúde.
Fonte: Portal Bio-Manguinhos, 2017.

Carteira de Projetos 2017

Bio-Manguinhos para atender às necessidades da saúde da população brasileira, investe no desenvolvimento e produção de vacinas, reativos para diagnóstico e biofármacos de qualidade assegurada. A Figura 31 mostra a carteira de projetos de Bio-Manguinhos vigentes em 2017.

	Desenvolvimento pré-clínico	Desenvolvimento clínico	Transferência de tecnologia	Pós-comercialização	Total
Vacinas bacterianas	–	1	2	–	3
Vacinas virais	4	1	4	5	14
Biofármacos	1	1	5	1	8
Reativos para diagnóstico	4	–	2	1	7
Total	9	3	13	7	32

Carteira de projetos (2017)

Figura 28. Carteiras de Projetos de Bio-Manguinhos (2017).
Fonte: Portal Bio-Manguinhos, 2017.

Plataformas Tecnológicas

Bio-Manguinhos tem como política a concepção de que investir no fortalecimento de plataformas tecnológicas é essencial para ampliar o acesso da sociedade a novos e modernos produtos, serviços e tecnologias estratégicos em saúde. Esse investimento envolve diversas áreas do Instituto, e, é a base para nossos esforços em pesquisa, desenvolvimento e inovação. Bio-Manguinhos tem concentrado suas iniciativas na consolidação e implantação de plataformas tecnológicas também em colaboração com parceiros nacionais e internacionais (Portal Bio-Manguinhos, 2017).

Parcerias

Bio-Manguinhos é uma instituição que investe em tecnologia de ponta, mediante dos projetos de desenvolvimento conjunto com parceiros nacionais e internacionais. É importante ressaltar a comunhão de interesses entre as áreas de desenvolvimento tecnológico e produção, que fortalece os objetivos de melhoria da capacidade da unidade de atender à demanda nacional

de saúde pública e a sua vocação como agente de inovação tecnológica (Portal Bio-Manguinhos, 2017).

A Tabela 5 mostra as parcerias realizadas por Bio-Manguinhos com outras unidade da Fiocruz e com outras instituições nacionais. Foram localizadas oito parcerias que visam garantir melhor integração entre as unidades e fortalecem o sistema brasileiro de ciência, tecnologia e inovação em saúde.

Tabela 5. Parcerias de Bio-Manguinhos.

Parcerias de Bio-Manguinhos	
1. Com outras Unidades Fiocruz	
Centro de Criação de Animais de Laboratório (Cecal)	
Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães (CPqAM/PE)	
Centro de Pesquisa Renné Rachou (CPqRR/MG)	
Escola Nacional de Saúde Pública (Ensp)	
Instituto Oswaldo Cruz (IOC)	
Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (Ipec)	
Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos)	
2. Parcerias com outras Instituições Nacionais	
Instituto Adolfo Lutz (IAL/SP)	
Instituto Nacional do Câncer (Inca)	
Coordenação dos Programas de Pós-Graduação em Engenharia (Coppe/UFRJ)	
Universidade Federal do Estado de São Paulo (Unifesp)	
Universidade do Estado do Rio de Janeiro (Uerj)	
Universidade de Brasília (UnB)	

Fonte: Elaborado a partir de Portal Bio-Manguinhos, 2017.

Em busca de atender as demandas internas da P&D de Bio-manguinhos e as necessidades do sistema brasileiro de ciência, tecnologia e inovação em saúde (MS) foram realizadas 6 parcerias com outras instituições nacionais.

A Tabela 6 mostra as parcerias de Bio-Manguinhos ao longo dos últimos 40 anos. A primeira parceria de Bio-Manguinhos com outras instituiçoes teve inicio no ano 1976. A parceria com Instituto Meriux teve como objetivo a produção da Vacina de Meningite A e C. Na década de 80 foram assinadas três parcerias para produção das Vacinas de Sarampo, Vacinas de poliomelite e Vacinas *Haemophilus influenzae* B (Hib) (Portal Bio-Manguinhos, 2017).

Na década de 2000 houve um aumento expressivo no número de parcerias com outras instituições, os valores passaram 3 para 16 de parcerias. A primeira parceria da década foi realizada com Instituto Butantã e deve como objetivo produzir a Vacina Dupla Tríplice Viral e Vacina da Hib.

Tabela 6. Parcerias de Bio-Manguinhos ao longo dos últimos 40 anos.

Empresas	Produto	Ano
Instituto Mérieux	Vacina Meningite A e C	1976
Instituto Biken	Vacina Sarampo	1980
Japan Poliomyelitis Research Institute (JPRI)	Vacina Poliomielite	1980
SmithKline	Vacina Haemophilus influenzae b (Hib)	1998
Instituto Butatan	Vacina DTP e Hib	2002
GlaxoSmithKline	Vacina Sarampo, caxumba e rubéola (tríplice viral)	2003
Chembio Diagnostics Inc.	Teste rápido HIV-1/2	2004
CIMAB	Biofármaco Alfaepoetina	2004
Heber Biotec	Biofármaco Alfainterferona 2b	2004
Instituto Finlay	Vacina Meningocócica AC, polissacarídica	2007
Chembio Diagnostics Inc.	Teste DPP® leishmaniose, leptospirose	2008
Centro de Pesquisa Gonçalo Muniz (CPqGM/BA)	Teste DPP® leishmaniose, leptospirose	2008
Chembio Diagnostics Inc.	Teste Imunoblot rápido DPP® HIV-1/2, TR DPP® HIV-1/2	2008
GlaxoSmithKline	Vacina Rotavírus	2008
Heber Biotec	Biofármaco Alfapeginterferona 2b	2008
Qiagen	Teste de Ácido Nucleico (NAT)	2009
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)	Teste de Ácido Nucleico (NAT)	2009
Instituto de Biologia Molecular do Paraná (IBMP/PR)	Teste de Ácido Nucleico (NAT)	2009
Chembio Diagnostics Inc.	Teste DPP® sífilis	2010
GlaxoSmithKline	Vacina Pneumocócica, dengue	2010
Fraunhofer	Subunitária da vacina Febre amarela (plataforma vegetal)	2011
Sanofi Pasteur	Vacina Poliomielite inativada	2011
GlaxoSmithKline	Vacina Sarampo, caxumba, rubéola e varicela (tetravalente viral)	2012
Luminex	Microarranjos	2012
Protalix	Biofármaco Alfataliglicerase	2013
Bill & Melinda Gates Foundation	Vacina Sarampo e rubéola (dupla viral)	2013
Janssen	Infliximabe	2014
Bionovis	Infliximabe	2014
Chembio Diagnostics Inc.	Teste DPP® Zika IgM IgG	2015
Merck	Betainterferona 1a	2015
Bionovis	Betainterferona 1a	2016

Fonte: Elaborado a partir de Portal Bio-Manguinhos, 2017.

No período de 2011 a 2016 foram realizadas 13 parcerias para desenvolvimento de produtos sistema brasileiro de ciência, tecnologia e inovação em saúde como pode ser visto na Tabela 6.

Em busca de atender as demandas internas da P&D de Bio-manguinhos e as necessidades do sistema brasileiro de ciência, tecnologia e inovação em saúde (MS) foram realizadas 6 parcerias com outras instituições nacionais.

Propriedade Intelectual

A propriedade intelectual, em especial a propriedade industrial – patentes, marcas e desenho industrial é considerado como um tema fundamental para o presente e o futuro de Bio-Manguinhos. As invenções científicas na área da saúde, tais como o desenvolvimento de novas moléculas biológicas, novos processos ou aplicações inovadoras do conhecimento existente começam dentro dos laboratórios. O Instituto reconhece a importância da apropriação e exploração deste conhecimento e investe na estruturação de sua gestão. Alinhadas ao disposto na Lei de Inovação, as atividades relacionadas à proteção, à gestão da propriedade intelectual e transferência de tecnologia são conduzidas pelo Núcleo de Inovação Tecnológica (NIT-Bio), que integra o Sistema Gestec-NIT, da Fiocruz (Portal Bio-Manguinhos, 2017).

Na área contratual, destaca-se a vasta experiência do Instituto na negociação de contratos envolvendo propriedade intelectual e comercialização de tecnologia: desde sua criação, na década de 1970, até as atuais negociações no âmbito da Política para o Desenvolvimento Produtivo (PDP), caracterizada pela internalização de tecnologias estratégicas e de elevado valor agregado. Entre 2007 e 2015 foram assinados (incluindo os aditivos): 143 Acordos de Confidencialidade, 20 Acordos de Transferência de Material Biológico, 22 Acordos de Pesquisa e Desenvolvimento (incluindo os Acordos para Estudos Clínicos), 21 Acordos de Transferência de Tecnologia, e 05 Acordo de Prestação de Serviços Tecnológicos (Portal Bio-Manguinhos, 2017).

Além disso, o investimento institucional em capacitação na área de patentes, com o aprimoramento das atividades de busca e análise de patentes de interesse. Na Fiocruz, a área que centraliza as atividades de gestão tecnológica é a Coordenação de Gestão Tecnológica (Gestec), integrada à Vice-Presidência de Produção e Inovação em Saúde (VPPIS). Atualmente, o portfólio de patentes de Bio-Manguinhos contempla 50 pedidos de patentes vigentes, dentre os quais, 28 são relativos a pedidos de patentes requeridos e 22 de patentes já concedidas (Portal Bio-Manguinhos, 2017).

O NIT-Bio vem realizando, desde 2013, em colaboração com a Vice-Presidência de Ensino, Informação e Comunicação da FIOCRUZ e como integrante da Comissão Permanente de Classificações das Informações, a CPAI, a classificação das informações, à luz da Lei de

Acesso à Informação (LAI), referentes às informações relativas às Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP), que totalizam 14 (quatorze) processos de classificação, atendendo assim a demanda do Ministério da Saúde em proteger informações consideradas de interesse nacional, como a saúde pública. Ainda no âmbito da LAI, foram classificadas informações consideradas sensíveis pela Unidade totalizando 23 processos relativos aos Projetos Ceará (três processos), Santa Cruz (três processos), e Empresa Pública (11 processos). Outrossim, foram classificadas as informações referentes à Política Institucional e Desenvolvimento Estratégico de Bio-Manguinhos, totalizando seis processos. Atualmente o NIT-BIO atua na Comissão Interna de Bio-Manguinhos, para a implementação da Lei na Unidade (Portal Bio-Manguinhos, 2017).

Desde 2014, destaca-se a participação ativa do NIT-BIO no trabalho realizado junto ao "Comitê da Lei de Patrimônio Genético" (GESTEC/VPPIS/VPPLR), quando foi discutida a nova proposta de lei de acesso e uso do patrimônio genético e do conhecimento tradicional associado, bem como a sua regulamentação. Após a aprovação da Lei e do Decreto, dois membros do NIT foram indicados a compor o "GT da Biodiversidade" da Vice-Presidência de Pesquisa e Laboratórios de Referência (VPPLR), que tem como competências: acompanhar as atividades relacionadas ao acesso ao patrimônio genético e/ou conhecimento tradicional associado, disponibilizadas no Sistema Eletrônico Fiocruz de Cadastro de Projetos da Biodiversidade, deliberando e emitindo autorizações, quando necessárias; atuar no mapeamento e regularização das atividades promovidas pela instituição nas quais foram realizadas acesso ao patrimônio genético e/ou conhecimento tradicional associado a partir de 30/06/2000; elaborar procedimentos e modelos de documentos institucionais necessários para a aplicação da legislação na instituição; acompanhar a aplicação da legislação referente ao tema e seus efeitos no dia a dia da instituição; e analisar e emitir parecer quanto às propostas normativas pertinentes apresentadas às diversas instâncias dos Poderes Executivo e Legislativo (Portal Bio-Manguinhos, 2017).

Desde 2011 que o NIT-BIO tem atuado de forma intensiva, juntamente com a GESTEC, a VPPIS e a Assessoria Institucional de Bio-Manguinhos, na discussão do PL 2177/2011 que deu origem ao novo Marco Legal da Ciência, Tecnologia e Inovação, incluindo a nova Lei de Inovação. Atualmente, faz parte do GT de Bio-Manguinhos para a implementação dessa lei e do GT da VPPIS para a discussão e elaboração de propostas para a regulamentação da nova Lei (Portal Bio-Manguinhos, 2017).

No âmbito de Bio-Manguinhos, o NIT-BIO vem contribuindo na formatação da proposta do Código de Conduta nas matérias que lhe são pertinentes. Em âmbito externo, destacam-se os Comitês de Propriedade Intelectual e de Biodiversidade da Associação Brasileira da Indústria de Química Fina, Biotecnologia e suas Especialidades (ABIFINA) (Portal Bio-Manguinhos, 2017).

O NIT-Bio, visando à estruturação dos procedimentos internos e ao aprimoramento da comunicação com usuários e áreas afins, criou em 2014 o serviço de solicitação de serviços (SOS NIT-Bio). Essa medida permitiu criar indicadores para as atividades desenvolvidas no setor, bem como garantir maior dinâmica no acompanhamento dos processos e melhoria dos serviços prestados aos usuários. Os serviços disponíveis no SOS NIT-Bio se referem à Busca de Patenteabilidade, Exigências Técnicas, Contratos, Acesso ao Software VantagePoint® e Aprovação da Divulgação Científica e Tecnológica (Artigos, Congressos, Seminários, Apresentações, Pôsteres, Anais, Teses e Dissertações). Em 2016, houve o aprimoramento do SOS, com ampliação para a área de Contratos e Patrimônio Genético. Desta forma, na área de contratos foram inseridas três subcategorias: Acordos de Confidencialidade, Termo de Transferência de Material e Acordos de Cooperação Técnica. A área de acesso ao Patrimônio Genético foi dividida em duas subcategorias: Cadastro e Divulgação Científica. As atividades prestadas pelo NITBIO foram categorizadas em sete: Divulgação Científica e Tecnológica (93 atendimentos); Busca de Patenteabilidade (20 atendimentos); Exigências Técnicas (49 atendimentos); Acesso ao software VantagePoint® (2 atendimentos); Contratos (7 atendimentos); Acesso ao Patrimônio Genético (1 atendimentos); Outros Serviços (6 atendimentos) (Portal Bio-Manguinhos, 2017).

Sistema de Gestão da Informação e Conhecimento

Segundo as informações encontradas no Portal Bio-Manguinhos, 2017 a informação, conhecimento e inovação são essenciais no mundo contemporâneo e particularmente em Bio-Manguinhos, onde tais ativos intangíveis se transformam em um bem ainda maior: saúde para milhões de brasileiros (Portal Bio-Manguinhos, 2017).

Novas tecnologias vêm acelerando a produção, o tratamento e a distribuição da informação. Compreendendo sua importância para as estratégias, a vantagem competitiva e a

sustentabilidade das organizações, o Instituto tem gerenciado a informação, o conhecimento de forma a estimular a inovação, utilizando-se da expertise de várias áreas internas (Portal Bio-Manguinhos, 2017).

Estas áreas atuam desde a busca, passando pela identificação, classificação, processamento, armazenamento até a disseminação de informações, estimulando uma cultura que propicie a convergência de ideias, o compartilhamento de soluções e a geração de conhecimento. (Portal Bio-Manguinhos, 2017).

A geração do conhecimento é estimulada à medida que se interage com os ambientes interno e externo através de absorção de informações e de práticas a mobilizarem o conhecimento organizacional. Em Bio-Manguinhos essas práticas de GC são definidas pelas seguintes diretrizes de trabalho:

- Inserção de ações colaborativas nos processos de trabalho para construção do conhecimento com foco na inovação, na transformação de ideias e projetos em produtos de qualidade que possam ser disponibilizados para a população brasileira no menor tempo possível; e

- Estímulo a uma cultura organizacional dirigida para a Inovação e Conhecimento, promovendo um ambiente social favorável e estimulador do compartilhamento do saber, ajudando a desenvolver melhores práticas e a alcançar resultados desejados (Portal Bio-Manguinhos, 2017).

Quando se fala em conhecimento e inovação dentro de uma organização, a forma de gerir é baseada em três dimensões do conhecimento apoiadas em pessoas, processos e sistemas. Tais pilares são desenvolvidos sobre um ativo denominado informação que deve ser gerenciada para dar suporte à criação, organização, disseminação e proteção de maneira a garantir a extração do conhecimento (Portal Bio-Manguinhos, 2017).

Reforçando a detenção do conhecimento tácito das pessoas, Bio-Manguinhos entende a gestão do conhecimento como um método para mobilizar o conhecimento para atingir os objetivos estratégicos da organização e assim melhorar o seu desempenho organizacional com foco em resultados (Portal Bio-Manguinhos, 2017).

Bio-Manguinhos participa de uma rede integrada coordenada pela Vice-presidência de Ensino, Informação e Comunicação, a qual tem como uma de suas competências “promover a

gestão da informação e do conhecimento orientada à inovação e a qualidade/excelência das ações institucionais" em parceria com as unidades da Fundação em ações afins (Portal Bio-Manguinhos, 2017).

6.4.2 Escolha e caracterização do projeto

O projeto mAb MRSA foi selecionado para o estudo em questão por ter sido considerado para Bio-Manguinhos um projeto estratégico no ano de 2008 e ter tido o melhor desempenho dos projetos da carteira de projetos de Bio-Manguinhos ganhando em 2008 a bolsa de produtividade que garantiu maiores recursos para pesquisa e desenvolvimento neste ano.

6.4.3 Proteção Patentária dos resultados P&D do projeto

Os resultados oriundos do projeto mAb MRSA foram avaliados quanto aos requisitos de patenteabilidade por meio do Estudo de Viabilidade Patentária (EVP). Em função do consenso da relevância estratégica desse projeto para instituição, a Diretoria de Bio-Manguinhos recomendou a elaboração de uma Notificação de Invenção (NI) para proteger os resultados da pesquisa. A Comissão de Propriedade Intelectual da Fiocruz (COPAT) aprovou a NI para proteção dos resultados do projeto mAb MRSA.

Os procedimentos necessários para formalização do pedido de NI, foram: busca preliminar, busca de anterioridade, verificação se os resultados apresentavam os requisitos de patenteabilidade, adequação e aprovação da notificação de invenção levando em consideração, aspectos técnicos, legais estratégicos da unidade, do país e da Instituição. Após aprovação da NI pela Diretoria de Bio-Manguinhos foi recomendado para COPAT aprovação do depósito do pedido MAB MRSA. O pedido oi depositado no INPI em 10/08/09.

Antes de completar 12 meses do depósito do pedido no INPI, a GESTEC, setor responsável pelo gerenciamento dos pedidos na Fiocruz, solicitou o posicionamento de Bio-Manguinhos (BM) em relação aos avanços do projeto e à perspectiva de proteção desta tecnologia em outros países, através do Tratado de Cooperação de Patentes (PCT). A avaliação da prevalência das infecções hospitalares (mostrada no Capítulo 3, Figura 5 no mundo), além da avaliação perspectiva de comercialização e possibilidade de proteção desta tecnologia, em função das legislações específicas de cada país, foram fundamentais para a determinação dos

países onde seriam protegidas estas tecnologias. A Comissão de patentes aprovou a indicação de BM e o pedido foi depositado em 19 países conforme apresentado na Tabela 4.

Após o depósito do pedido de patente internacional (PCT) e da divulgação do relatório de busca internacional, o escritório emitiu duas opiniões escrita relativas ao pedido. A equipe do Núcleo de Inovação Tecnológica (NITBIO) em parceria com a Gestec e escritório de patentes representante tem acompanhado o processamento do pedido no país e no exterior.

Sempre que necessário são elaboradas minutas técnicas, feitas adequações do pedido em função da legislação no território em que o pedido está sendo processado. O fluxograma apresentado na Figura 32 mostra os avanços do projeto MRSA murino, desde do depósito em 10 agosto de 2009 até 2017. Existe a perspectiva de avanço em relação a produção de um kit de diagnóstico e no projeto de humanização do anticorpo anti-MRSA.

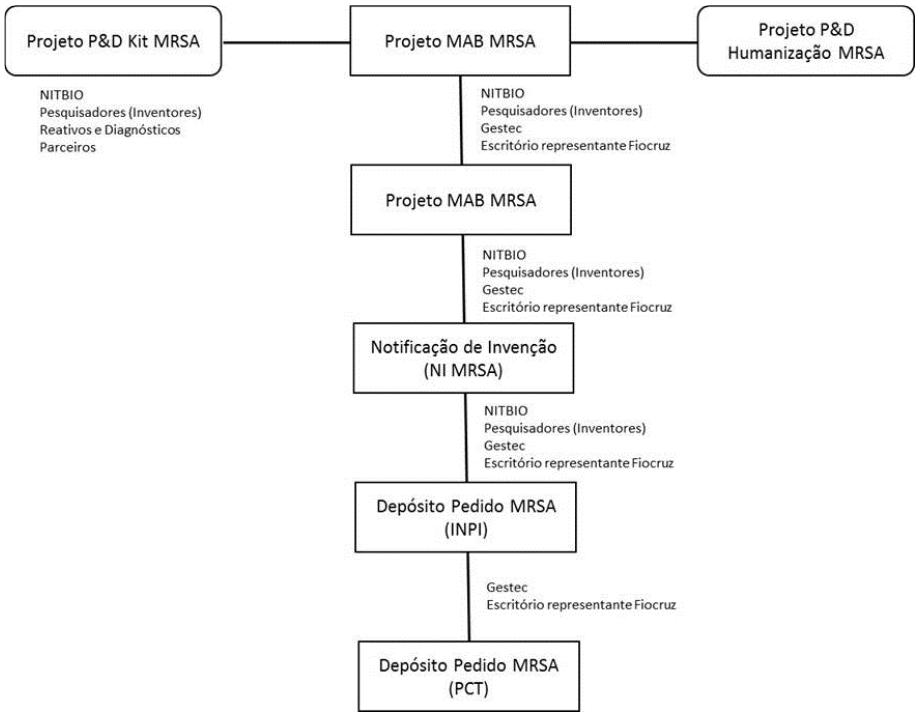


Figura 29: Projetos MRSA murinos e Avanços.
Fonte: Elaboração própria.

O pedido foi depositado em 19 países e em 13 países a patente MRSA murino já foi concedida. Os territórios onde a tecnologia MRSA já está protegida são: Estados Unidos, México, Japão, Cuba (2), Singapura, Turquia, China, Colômbia, Rússia, África do Sul, Austrália e Hong Kong.

Tabela 7: Proteção Patentária do Projeto MAB MRSA

Nº Pedido Prioritário: PI0914508-7 Data do Depósito Prioritário: 10/08/09					
Título: Anticorpos Monoclonais para a Proteína PBP2a e Sequências Homólogas para o Tratamento de Infecções e Imunodiagnóstico em Bactérias do Filo Firmicutes					
Países	Data de depósito no país	Nº Pedido / Patente (correspondentes)	Status	Data do status	Status Final
Brasil	10/08/2009	PI0914508-7	requerido	10/08/2009	Requerido
EUA	10/02/2012	US 8.940.304	concedido	27/01/2015	Concedido
		US-2012-0195907-A1	deferido	11/09/2014	
		US 13/389.860	requerido	10/02/2012	
		(Abertura Fase nacional PCT/BR2010/000263)			
Canadá	10/02/2012	CA 2770771	requerido	10/02/2012	Requerido
		(Abertura Fase nacional PCT/BR2010/000263)			
México	10/02/2012	MX 328754	concedido	23/03/2015	Concedido
		MX/A/2012/001790	deferido	23/01/2015	
		(Abertura Fase nacional PCT/BR2010/000263)	requerido	10/02/2012	
		CU 24095	concedido	08/04/2015	
Cuba	06/02/2012	CU 26/2012	deferido	14/01/2015	Concedido
		(Abertura Fase nacional PCT/BR2010/000263)	requerido	06/02/2012	
		CU 2014-0101	requerido	15/08/2014	
Cuba	15/08/2014	(Pedido de Divisão do CU 26/2012)	requerido	15/08/2014	Requerido
		(Pedido de Divisão do CU 26/2012)			
Chile	09/02/2012	(Abertura Fase nacional PCT/BR2010/000263)	requerido concedido	09/02/2012 31/07/2015	Requerido
		JP 5785544			
Japão	09/02/2012	JP 2013-501732	deferido	30/06/2015	Concedido
		JP 2012-524064	requerido	09/02/2012	
		(Abertura Fase nacional PCT/BR2010/000263)			
		Singapura 201200920-5	concedido	13/09/2013	
Singapura	09/02/2012	(Abertura Fase nacional PCT/BR2010/000263)	requerido	09/02/2012	Concedido
		(Abertura Fase nacional PCT/BR2010/000263)	requerido	09/02/2012	
Turquia	09/05/2012	(Abertura Fase nacional PCT/BR2010/000263)	deferido	16/12/2014	Concedido
			requerido	09/05/2012	
		ZL 2010 8 0043628.X	concedido	25/02/2015	

Tabela 7: Proteção Patentária do Projeto MAB MRSA (continuação)

Nº Pedido Prioritário: PI0914508-7 Data do Depósito Prioritário: 10/08/09					
Título: Anticorpos Monoclonais para a Proteína PBP2a e Sequências Homólogas para o Tratamento de Infecções e Imunodiagnóstico em Bactérias do Filo Firmicutes					
China	29/03/2012	CN 201080043628.X	deferido	15/11/2014	Concedido
		(Abertura Fase nacional PCT/BR2010/000263)	requerido	29/03/2012	
		CO 6585	concedido		
Colômbia	09/03/2012	CO12-041846	requerido	13/03/2015	Concedido
		(Abertura Fase nacional PCT/BR2010/000263)		09/03/2012	
		EP 10807822.1	requerido	08/03/2012	
Europa	08/03/2012	(Abertura Fase nacional PCT/BR2010/000263)	requerido concedido	08/03/2012 18/01/2016	Requerido
		RU 2575070			
Rússia	11/03/2012	RU 201208941	deferido	03/12/2015	Concedido
		(Abertura Fase nacional PCT/BR2010/000263)	requerido	11/03/2012	
		ZA 2012/01754	concedido	30/04/2014	
África do Sul	09/03/2012	(Abertura Fase nacional PCT/BR2010/000263)	deferido	18/02/2014	Concedido
			requerido	09/03/2012	
		KR 2012-7006442	requerido	12/03/2012	
Coréia do Sul	12/03/2012	(Abertura Fase nacional PCT/BR2010/000263)	requerido requerido	12/03/2012 07/03/2012	Requerido
		IN 577/MUMNP/2012			
Índia	07/03/2012	(Abertura Fase nacional PCT/BR2010/000263)	requerido concedido	07/03/2012 15/09/2016	Requerido
		AU 2010282162			
Austrália	09/03/2012	(Abertura Fase nacional PCT/BR2010/000263)	deferido	02/06/2016	Concedido
			requerido	09/03/2012	
		HK 1176077	concedido	31/07/2015	
Hong Kong	20/03/2013	HK 13103458.4	deferido	15/11/2014	Concedido
		(Abertura Fase nacional PCT/BR2010/000263)	requerido	20/03/2013	

6.4.4 Avaliação da Transferência de Tecnologia/ Cooperação Técnica/ Prestação de Serviços

O NITBIO tem como uma de suas atribuições controlar a divulgação das informações sensíveis relativas a Propriedade intelectual. Neste contexto as informações antes de divulgadas são avaliadas, em relação a estratégia de Bio-Manguinhos, no que tange a questões contratuais ou de mecanismos necessários a proteção. Avaliação de parcerias internas e externas que venham contribuir para o P&D e geração de novas produtos são uma prática em Bio-Manguinhos.

Foram identificados dois contratos de prestação de serviços visando o processo de humanização do anticorpo monoclonal murino. A contratação de prestações de serviço realizada com Instituto de Biologia Molecular do Paraná (IBMP) visava o desenvolvimento de Clone Secretor de Alto Rendimento. Com a empresa Epitope a prestação de serviço visava estudos de avaliação de imunogenicidade *in silico* de anticorpos (Diário oficial, 2015 e 2016).

Até o momento todos os avanços em relação ao Projeto MRSA murino tem sido desenvolvido por Bio-Manguinhos. Entretanto, a avaliação de parcerias internas ou com outas instituições estão sendo avaliadas pela unidade com objetivo de produzir Kit de Diagnóstico e otimizar o processo de humanização.

Em relação aos avanços na humanização do anticorpo anti-MRSA foi celebrado um contrato de prestação de serviços entre Bio-Manguinhos e a CIMAB S.A. O contrato previa realização do serviço conforme previsto no plano de trabalho e a transferência de tecnologia da técnica de humanização de anticorpos monoclonais. Embora a prestação de serviço tenha sido realizada, isto é, foram obtidos os anticorpos monoclonais humanizados, a quantidade obtida não foi suficiente para o escalonamento da tecnologia para escala piloto e em virtude disso, o contrato foi cancelado amigavelmente tendo como justificativa o risco tecnológico.

7 CONCLUSÕES

Os estudos relativos à Anticorpos Monoclonais Murinos mostraram ser de grande relevância para compreender como se dá o desenvolvimento e a proteção por patentes de anticorpos monoclonais terapêuticos, seguros e eficazes para proteção e tratamento de doenças infecciosas e do câncer no Brasil e no mundo.

A hipótese formulada no presente trabalho, quer seja,

> *A análise dos mecanismos necessários à proteção patentária seria uma das condições desejáveis para o desenvolvimento de tecnologia nacional para a produção de anticorpos monoclonais murinos*

pode ser respondida como:

Sim, a proteção patentária é uma condição desejável para proteção de tecnologias em territórios de interesses, garantindo vantagem competitiva no mercado para os detentores da tecnologia em questão.

Entretanto, é importante ressaltar, que a proteção por patente, não garante que o produto chegue até o mercado. Também não se constitui no único caminho possível para o desenvolvimento da tecnologia nacional, em especial, para produção de anticorpos monoclonais murinos. Especialmente em instituições em que o compromisso com a saúde pública faz parte da sua missão e um compromisso com a sociedade.

O mapeamento tecnológico de patentes e artigos científicos indicam uma evolução ao longo do período analisado, com a liderança dos Estados Unidos. Pode-se, ainda, destacar Japão, França e China como mercados potenciais para esta tecnologia, face ao número de pedido de patentes prioritárias depositados nesses territórios.

Observa-se que os Estados Unidos, além de ser o país com maior número de pedidos prioritários, também é o pais que mais utiliza o sistema PCT como estratégia de proteção, são cerca de 584 documentos prioritários depositados pelo sistema PCT.

Apesar de a Academia e órgãos governamentais mostrarem interesse no desenvolvimento de invenções nessa área, as empresas configuram com o maior número de pedidos depositados. Um outro fator interessante é observar que por ser uma tecnologia de

grande especificidade o desenvolvimento se iniciar na academia e as parecerias constituem um caminho utilizado pelos grandes produtores para levar o produto ao mercado de forma rápida e eficaz.

Os líderes em depósitos prioritários no período analisado foram National Institute for Health and Medical Research (INSERM), Genentech, Roche, Universidade da Califórnia, The National Center for Scientific Research (CNRS), Lpath, MedImunnne, Abbott, Biogen Idec e Janssen Biotech.

China, Coréia, Israel, Cingapura tiveram os primeiros pedidos prioritários depositados a partir do ano de 2009, assim como Brasil. A China aumentou o número de pedidos depositados de forma expressiva e ocupa hoje uma posição de destaque juntos as demais potencias como Estados Unidos, Japão e França.

A China que era considerada uma economia emergente. Foi inicialmente criticada por ter patentes sem grande valor agregado (denominadas de meras cópias) e revolucionou a proteção patentária em áreas tecnológicas de grande especificidade como a de anticorpos monoclonais. Talvez um estudo mais detalhado do sistema de propriedade intelectual e de inovação possa contribuir para impulsionar o avanço tecnológico em outros territórios.

As condições que mais se destacaram foram caracterizadas pelo o uso de anticorpos monoclonais murinos para o tratamento de câncer, diagnósticos, inflamação e tratamento de doenças autoimunes.

Os escopos das invenções mais reivindicados para o Grupo I, grupo caracterizado por possuir mais de 10 documentos prioritários depositados, são os anticorpos monoclonais, as drogas e os métodos de uso. No Grupo II, grupo que representa um número inferior a 10 documentos prioritários depositados se destacaram as reivindicações de formas de dosagem e composição, de biomarcadores e das proteínas de fusão. Observa-se que as parcerias têm um papel de destaque nesse grupo.

Em relação às competências institucionais relacionadas à Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação (P&DI) no Brasil, embora tenham sidos localizadas cinco empresas produtoras que tem em seu portfólio de produtos, anticorpos monoclonais, nenhuma das empresas avaliadas apresentou perfis similares à Bio-Manguinhos.

Bio-Manguinhos reuni condições mínimas adequadas, tais como, grupo especializado no setor, áreas produtivas e equipamentos adequados para produção de Biofármacos, expertise nos mecanismos necessários à regulação, e, ao controle de qualidade, além de fazer uso de parcerias e da transferência de tecnologia para aprimorar o desenvolvimento interno da unidade. Apesar de todas as vantagens, apresentadas pela unidade, frente as outras empresas do estudo, observa-se que ainda existem gargalos e condições importantes para atingir condições de produção anticorpos monoclonais similares as encontradas nos Estados Unidos, Japão, França e China.

A RHEABIOTECH Ltda tem em seu portfólio anticorpos monoclonais primários que foram produzidos em ratos ou camundongos para *Staphylococcus*. Não foram localizados no Portal eletrônico do INPI nenhum pedido de patente de anticorpos monoclonais murinos depositado pela RHEABIOTECH Ltda.

O sucesso para chegada de um produto ao mercado exige, celeridade em um conjunto de aspectos técnicos, estruturais, financeiros, regulatórios e estratégicos ainda não estruturados adequadamente pelas indústrias nacionais do Brasil.

A tecnologia em questão é muito especializada e sofre alterações constantes. Os mecanismos da propriedade intelectual, embora existentes, não são suficientes para garantir a eficiência do sistema e impulsionar a inovação. Só as empresas estrangeiras que fazem uso de estratégias de proteção, regulação e monitoramento do mercado e tem dinamismos no conjunto de todas essas ações conseguem vencer os gargalos e garantem que seus produtos cheguem ao mercado de forma competitiva. Infelizmente no Brasil quando os produtos chegam até o mercado a tecnologia em questão já se tornou obsoleta ou resta apenas um pequeno período de tempo para usufruir dos benefícios advindos de sua comercialização.

O Brasil tem apenas um pedido de patente depositado de anticorpo monoclonal murino específico para *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina. Bio-Manguinhos mostrou ter uma trajetória consolidada e favorável ao desenvolvimento de produtos tão especializados como anticorpos monoclonais. O projeto MRSA murino foi protegido em 19 territórios de interesse para essa tecnologia, o depósito prioritário no Brasil foi realizado em 10 de agosto de 2009.

O pedido anti-MRSA murino protege em linhas gerais os anticorpos monoclonais que se ligam a proteína PBP2 e PBP5, e, ao uso de sequências homólogas que caracterizam esses

anticorpos para tratar de infecções e seu uso em imunodiagnóstico. Atualmente já foram concedidas patentes do anti-MRSA murino em 13 países. Nos demais países o pedido encontra-se em exame técnico.

Até o momento o projeto é considerado como sendo um desenvolvimento interno da unidade. Entretanto, houve contração de prestações de serviços para impulsionar a produção de clone produtor de grande rendimento e no processo de humanização do anticorpo anti-MRSA. Há ainda uma avaliação interna em Bio-Manguinhos que visa a produção de kit de diagnóstico contendo anticorpo murinos anti-MRSA em parceria ou em desenvolvimento conjunto com outras empresas.

Dentre os seis anticorpos monoclonais murinos que foram comercializados em vários países, todos eles são radiomarcadores, Tositumomabe (Bexxar®) e Ibritumomabe/Tiuxetan (Zevalin®) usados para fins oncológicos, exceto o Muromonabe-CD3 (Orthoclone OKT3®) que foi usado para tratar artrite, inflamações ou doenças autoimunes e o Imciromabe (Myoscint® / Pentetate) que teve uso cardiológico.

Para dar continuidade de trabalhos nessa linha, apresentam-se como sugestões:

1. Identificar anticorpos monoclonais cujas patentes estão prestes a cair em domínio público. Selecionar mAb para o estudo e verificar as possibilidades de usar esses ativos na produção genéricos ou biossimilares.

2. Identificar anticorpos monoclonais de interesse particular, por exemplo, uma doença rara, negligenciável... verificar estágio de P&D do ativo selecionado. Identificar os gargalos existentes para sua produção de modo que o anticorpo consiga chegar até o mercado.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A.K.; LICHTMAN A.H.; PILLAI S. Anticorpos e antígenos In: ABBAS, A.K. et al. (Eds) Imunologia celular e molecular, 6ª ed. Elsevier, 2008. p. 75-96.

ABBAS, A.K.; LICHTMAN A.H.; PILLAI S. Ativação da célula B e produção de anticorpos In: ABBAS, A.K. et al. (Eds) Imunologia celular e molecular, 6ª ed. Elsevier, 2008. p. 221-241.

ABBAS, A.K.; LICHTMAN A.H.; PILLAI S. Propriedades gerais da resposta imunológica. In: ABBAS, A.K. et al. (Eds) Imunologia celular e molecular, 6ª ed. Elsevier, 2008. p. 3-17.

ALENCAR, M.S. M.; BARROSO, W. B. G.; REIS, K.; LEITE, L.S. PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA DE PATENTES REFERENTE À STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE À METICILINA Cadernos de Prospecção - ISSN 1983-1358. (print), 2317-0026 (online), 2015, vol.8, n.2, p.319-330.D.O.I.: 10.9771/S.1983-1358.2015.002.036.

ALFENITO, M.: Conversion from non-human to human, near-germline therapeutic antibodies via Humaneering. Cambridge Healthtech Institute's Third Annual PEGS, The Protein Engineering Summit, 2007

ANVISA – Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home/, /, acesso em 25 de abril de 2016.

ASTAGNEAU, P.; FLEURY, L.; LEROY, S.; LUCET, J-C.; GOLLIOT, F.; RÉGNIER, B.; BRÜCKER, G. Cost of Antimicrobial Treatment for Nosocomial Infections Based on a French Prevalence Survey. Journalof Hospital Infection, v.42, p. 303-312, 1999

BARBOSA, A. L. F. Sobre a Propriedade do Trabalho Intelectual, Uma Perspectiva Crítica. Ed. UFRJ, 1999.

BERMUDEZ, J.; ESZTEJN, R.; OLIVEIRA, M.; HASENCLEVER, L. O Acordo TRIPS da OMC e a Proteção Patentária no Brasil. Rio de Janeiro, FIOCRUZ/ENSP, 2000

BRASIL. Lei n. 10196. Altera e acresce Dispositivos à Lei n° 9.279, de 14 de maio de1996, que Regula Direitos e Obrigações Relativos à Propriedade Industrial, e dá outras providências.

BRASIL. Lei n. 5772. Institui o novo Código da Propriedade Industrial, e dá outras providências. 21 dez 1971.

BRASIL. Lei n. 9279. Regula Direitos e Obrigações Relativos à Propriedade Industrial. 14 mai. 1996.

BRASIL. Medida Provisória n. 2014-1. Altera e acresce dispositivos à Lei no 9.279, de 14de maio de 1996, que regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial, e dá outras providências. 30 dez 1999.

BURMESTER, G.R.; PEZZUTTO A. Color atlas of immunology. Georg Thieme Verlag, 2003.

CARVALHO, A.P. Biotecnologia. In SCHWARTZMAN, S. Ciência e Tecnologia no Brasil: a capacitação brasileira para a pesquisa tecnológica e científica. Rio de Janeiro: Ed. Fundação Getúlio Vargas, 1996

CASADEVALL, A, DADACHOVA, E, PIROFSKI, L (2004) Passive antibody therapy for infectious diseases. Nat Rev Microbiol 2: 695–703.

CASSIER, M; CORRÊA, M. C. D. V.; Scalling up and Reverse Engineering. Acquisition of Industrial Knowledge by Copying Drugs in Brazil. In: Coriat Benjamin. (Org.). The Political Economy of HIV/ Aids in Developing Countries. The Impacts of TRIPS on Public Health in the South. London: Edward Elgar, 2008, p. – 130-159.

CASSIER, Maurice CORRÊA, M. C. D. V. Intellectual Property Rights and Public Health: Copying of HIV/Aids drugs by Brazilian Public and Private Pharmaceutical Laboratories. RECIIS Revista Eletrônica Informação, Inovação e Comunicação em Saúde, v.1, p. 83-91, 2007

COOPER, M. D., ALDER, M. N.; The Evolution of Adaptive Immune Systems. Cell, v.124, p. 815-822, 2006

CORRÊA, FÁTIMA C.; GOMES; SANDRA LÚCIA, R. A Patente na Universidade: Sigilo, Transparência e Direito à Informação VIII ENANCIB – Encontro Nacional de Pesquisa em Ciência da Informação Bahia; 2007

DALL'ACQUA, ET AL.: A mutational analysis of binding interactions in an antigen-antibody protein-protein complex. Biochemistry; 37, 7981-7991, 1998

DI BLASI JR., CLESIO GABRIEL; GARCIA, MAURICIO AUGUSTO SOERENSEN; MENDES, PAULO PARENTE MARQUES. A propriedade industrial: os sistemas de marcas, patentes e desenhos industriais analisados a partir da Lei n° 9.279, de 14mai. 1996.

FDA – Food and Drugs Administration. Disponível em http://www.fda.gov/, acesso em 25 de abril de 2016.

FLAJNIK, M.F., KASAHARA, M. Origin and evolution of the adaptive immune system: genetic events and selective pressures. Nature Reviews, v.11, p. 47-59, 2010.

FUH, G., ET AL.: Structure-function studies of two synthetic anti-vascular endothelial growth factor Fabs and comparison with the Avastin Fab. J. Biol. Chem., 281,6625-31, 2006

GAYNES, R. P. Surveillance of Nosocomial Infections: A Fundamental Ingredient for Quality. Infection Control and Hospital Epidemiology, v.18(7), p. 475-478. 1997.

GOLDSBY, R. A., et al. Geração, ativação e diferenciação da célula B. In: GOLDSBY, R. A., et al; Kuby Imunologia, 4ª ed. Livraria e Editora Revinter Ltda, 2002, p. 269-300.

GOLDSBY, R. A., et al. Imunoglobulinas: estrutura e função. In: GOLDSBY, R. A., et al; Kuby Imunologia, 4ª ed. Livraria e Editora Revinter Ltda, 2002, p. 83-114.

GOLDSBY, R. A., et al. Organização e expressão dos genes das imunoglobulinas. In: GOLDSBY, R. A., et al; KubyImunologia, 4ª ed. Livraria e Editora Revinter Ltda, 2002, p.115-148.

GOLDSBY, R. A., et al. Visão geral do sistema imune. In: GOLDSBY, R. A., et al; Kuby Imunologia, 4ª ed. Livraria e Editora Revinter Ltda., 2002, p. 3-26.

GRAZIANO, R. ET AL. Construction and characterization of a humanized anti-gamma-Ig receptor type I (Fc gamma RI) monoclonal antibody. J. Immunol., 155, 4996-5002, 1995.

GRUNDMAN H., ET AL. Emergence and resurgence of Methicillin-resistant ***Staphylococcus aureus*** as a public health treat. Lancet 2006. 368:874-85.

GUIMARAES, E. De Biasi R. Dissertação de Mestrado IMS-UERJ 2008

JUAN C. ALMAGRO, JOHAN FRANSSON. Humanization of antibodies. Frontiers in Bioscience 13, 1619-1633, 2008.

KLEIN, R., TEMPLETON, D. M., SCHWENK, M. Applications of immunochemistry in human health: advances in vaccinology and antibody design. Pure and Applied Chemistry. Volume 86, Issue 10, Pages 1573–1617, Oct, 214

KOHLER G, MILSTEIN C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature 256:495, 1975.

LAZAR, G. A., J. R. DESJARLAIS, J. JACINTO, S. KARKI & P.W. Hammond: A molecular immunology approach to antibody humanization and functional optimization. Mol.

LITTLE, M. (ed). Recombinant Antibodies for Immunotherapy. Cambridge University Press 978-0-521-88732-8

LOYOLA, M. A. Medicamentos e saúde pública em tempos de Aids: metamorfoses de uma política dependente. Ciência & Saúde Coletiva, v. 13, p. 603-610, 2008

MACEDO, MARIA FERNANDA G.; BARBOSA, A. L. FIGUEIRA. Patentes, Pesquisa e Desenvolvimento: Um manual de Propriedade Intelectual. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2000. 161p. maio de 1996. Rio de Janeiro: Forense, 1998.

MACIAS-CHAPULA, Cesar A. O papel da Infometria e da Cienciometria e sua perspectiva nacional. Ciência da Informação, Brasília, v. 27, n. 2, p. 134-140, maio/ago.1998.

MARANHÃO, A.Q., Revista Biotecnologia, ano IV 23, 38-43, 2001.

MEJIA, Carlos; ZURITA, Jeannete; GUZMAN-BLANCO, Manuel. Epidemiologia e vigilância de Staphylococcus aureus resistente à meticilina na América Latina. Braz J Infect Dis, Salvador, v. 14, supl. 2, p. 79-86, Dec. 2010.

MURPHY, K., et al. Basic concepts in immunology In: MURPHY, K., et al. Janeway´s Immunobiology, 7ª ed., Garland Science, 2008, p.1-38.

MURPHY, K., et al. Development of B lymphocytes. In: MURPHY, K., et al. Janeway´s Immunobiology, 7ª ed., Garland Science, 2008, p.259-271.

MURPHY, K., et al. Primary immunoglobulin gene rearrangement. In: MURPHY, K., et al. Janeway´s Immunobiology, 7ª ed., Garland Science, 2008, p.143-154.

MURPHY, K., et al. The structure of a typical antidoby molecule. In: MURPHY, K., et al. Janeway´s Immunobiology, 7ª ed., Garland Science, 2008, p.111-117.

OSBOURN, J., M. GROVES & T. VAUGHAN: From rodent reagents to human therapeutics using antibody guided selection. Methods., 36, 61-8 (2005)

PÁL, G., ET AL.: Comprehensive and quantitative mapping of energy landscapes for protein-protein interactions by rapid combinatorial scanning. J. Biol. Chem., 281, 22378-85, 2006.

PAUGH, J.; LAFRANCE, J.C. The U.S. Biotechnology Industry. U.S. Departament of Commerce Office of Technology Policy, julho de 1997

PICARELLI, MÁRCIA FLÁVIA SANTINI. Política de Patentes em Saúde Humana. In Pesquisa e Propriedade Intelectual. p. 33-36. São Paulo: Atlas, 2001.

PORTAL BIOMANGUINHOS. Disponível em https://www.bio.fiocruz.br/index.php/home/quem-somos, acesso em 20 de março de 2013

PORTAL DA INOVAÇÃO. Disponível em http://www.portalinovacao.mct.gov.br/, acesso em 08 de outubro de 2015

ROSOK, M. J., D. E. YELTON, L. J. HARRIS, J. BAJORATH, K.-E. HELLSTROM, I. HELLSTROM, G. A. CRUZ, K.KRISTENSSON, H. LIN, W. D. HUSE & S. M. GLASER: A Combinatorial Library Strategy for the Rapid Humanization of Anticarcinoma BR96 Fab. J. Biol. Chem., 271, 22611-18 (1996)

RYFFEL, C.; KAYSER, F.H.; BERGER-BÄCHI, B. Correlation between Regulation of mec A Transcription and Expression of Methicillin Resistance in Staphylococci. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, v.36, p.25-31, 1992.

SALDHANA, J. W.: Molecular Engineering I: Humanization. In: Handbook of therapeutic antibodies. Ed: Dubel S. Wiley-VCH, Weinheim, 2007.

SILVEIRA, J.M.J.; FUTINO, A.M.; OLADE, A.R. Biotecnologia: corporações, financiamento da inovação e novas formas organizacionais. Revista Economia e Sociedade nº 18. Campinas: IE/UNICAMP, 2002

TENOVER FC 2006. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. Am J Med 119 (Suppl. 1): S3-S10.

Vantage Point Search Technology. disponível em www.thevantagepoint.com, acesso em 24 de abril de 2016.

WANG, W. et al. Antibody Structure, Instability, and Formulation. JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, v.96, p. 1-26, 2007

WEIGEL, L.M. et.al. Genetic Analysis of a High-level Vancomycin-Resistant Isolate of *Staphylococcus aureus*. Science 302. 1569-1571 (2003).

WHO – World Health Organization. Disponívelem http://www.who.int/en/, acessoem 25 de abril de 2016.

WIPO - World Intellectual Property Organization. Disponível em http://www.wipo.int/portal/en/, /, acesso em 25 de abril de 2016.

WTO – World Trade Organization.Disponível em https://www.wto.org/index.htm, /, acesso em 25 de abril de 2016.

ZOLA, H., et al. CD molecules 2006 - Human cell differentiation molecules. Journal of Immunological Methods, v.319, p.: 1-5, 2007.

Cad. Prospec., Salvador, v. 8, n. 2, p. 319-330, abr./jun. 2015 D.O.I.: 10.9771/S.CPROSP.2015.008.036

PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA DE PATENTES REFERENTE À *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTENTE À METICILINA

Maria Simone de Menezes Alencar[1]; Wanise Borges Gouvea Barroso[2]; Kátia Reis[1]; Leonardo Silva Leite[1]

[1]Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, UNIRIO, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. (maria.alencar@unirio.br)
[2]Fundação Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Rec.: 06.07.2014. Ace.: 02.06.2015

RESUMO

A infecção pela bactéria *Staphylococcus aureus* resistente à Meticilina (MRSA) é uma das causas mais frequentes de infecções associadas à resistência a antibióticos em todo o mundo. Face a esse panorama mundial, o presente trabalho realiza prospecção tecnológica através de busca em bases de patentes e trata os resultados em *software* de mineração de dados dos documentos referente à *Staphlococcus aureus* resistente à meticilina de modo a identificar a evolução dos depósitos dos documentos, as áreas tecnológicas em que os documentos foram depositados, os principais países, as bactérias descritas nos documentos, dentre outras. Através dos documentos de patente constata-se que existe pesquisa e desenvolvimento com a geração de produtos na prevenção (desinfectantes), diagnóstico (diagnóstico e aparatos) e tratamento (drogas e medicamentos) de infecções por bactérias, sendo as empresas as maiores solicitantes de documentos de patente pela necessidade de proteção para comercialização de produtos como forma de obter vantagem competitiva.

Palavras chave: Prospecção Tecnológica. Patentes. *Staphylococcus Aureus.*

ABSTRACTS

The infection by the bacterium *Staphylococcus aureus* methicillin resistant (MRSA) is one of the most frequent causes of infections associated with antibiotic resistance worldwide. Face to this panorama, this paper conducts technology foresight by searching patent databases and treats the results of text mining software applications related to *Staphlococcus aureus* resistant to methicillin in order to identify the evolution of deposits of applications, the technology areas in which the applications were filed, the major countries, the bacteria described in the applications, among others. Through the patent applications it appears that there is research and development with the creation of products for the prevention (disinfectants), diagnosis (diagnosis and apparatus) and treatment (drugs and medicines) of bacterial infections, the companies with the largest asylum-orders the need for patent protection for marketing products as a way to gain competitive advantage.

Keywords: Technological foresight. Patent. *Staphylococcus aureus.*

Área tecnológica: Farmacêutica

INTRODUÇÃO

A infecção pela bactéria *Staphylococcus aureus* resistente à Meticilina (Methicillin resistant Staphylococcus aureus - MRSA) é uma das causas mais frequentes de infecções associadas à resistência a antibióticos em todo o mundo. Apesar dos surtos da infecção poderem iniciar facilmente a partir de um paciente infectado, os mesmos não são facilmente tratados pelos antibióticos. Pacientes imunossuprimidos, assim como as crianças e os idosos são os mais suscetíveis aos riscos dessa infecção, que pode resultar em morte dentro de horas quando expostas a essas bactérias. Assim, a detecção precoce de um indivíduo infectado é crucial tanto para o tratamento eficaz do paciente como para a contenção de um surto (WHO, 2014).

Os sintomas de MRSA depende do local onde o paciente foi infectado. Na maioria das vezes, causa infecções leves na pele, como feridas ou furúnculos. Mas pode causar também infecções de pele mais graves ou infectar feridas cirúrgicas, a corrente sanguínea, os pulmões, ou o aparelho urinário (GOLDSMITH, 2007).

A maioria das infecções por MRSA não são graves, entretanto, algumas podem ser fatais. Muitos especialistas em saúde pública estão preocupados com a propagação de cepas resistentes de MRSA. Porque é difícil de tratar, MRSA é às vezes chamado de "super bug" (GOLDSMITH, 2007).

São comuns as infecções por MRSA em pessoas com o sistema imunológico debilitado e que se encontram em hospitais, asilos e outros centros de saúde. As infecções surgem ao redor de feridas cirúrgicas ou dispositivos invasivos, como cateteres ou tubos de alimentação implantados. As taxas de infecção em hospitais têm diminuído desde 2005. A MRSA também está aparecendo de forma alarmante em pessoas saudáveis que não foram hospitalizadas. Este tipo de MRSA é chamado MRSA associada à comunidade, ou CA-MRSA (Community-Associated-MRSA). O Centers for Disease Control and Prevention (CDC) relata que em 2007, 14% das pessoas com infecções por MRSA contraíram a mesma do lado de fora de um estabelecimento de saúde (WEBMD, 2014).

Estudos têm demonstrado que as taxas de infecção CA-MRSA estão crescendo rápido. Cita-se como exemplo um estudo realizado em crianças no sul do Texas onde os casos de CA-MRSA tiveram um aumento de 14 vezes entre 1999 e 2001 (WEBMD, 2014).

Infecções de pele de CA-MRSA foram identificadas entre certas pessoas próximas ou que tiveram contato pele-a-pele. Exemplos disso são os atletas da equipe, recrutas militares e presidiários. As infecções CA-MRSA estão sendo estudadas na comunidade em geral, especialmente em determinadas regiões geográficas (WEBMD, 2014).

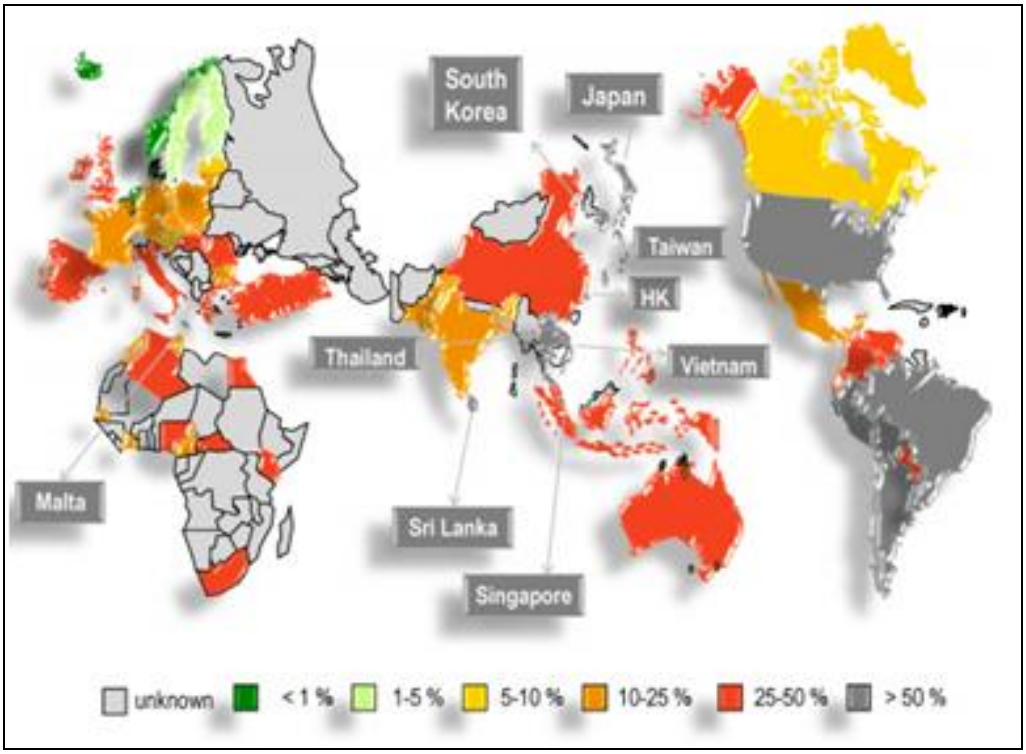
CA-MRSA também está infectando pessoas cada vez mais jovens. Em um estudo de Minnesotans publicado no Journal of the American Medical Association, a média de idade das pessoas com MRSA em um hospital ou unidade de saúde foi de 68 anos. Mas a idade média de uma pessoa com CA-MRSA foi de apenas 23 anos (WEBMD, 2014).

Infecção resistente à meticilina (MRSA) é causada por uma estirpe de bactérias *Staphylococcus aureus* que se tornou resistente aos antibióticos comuns utilizados no tratamento de infecções por estafilococos comuns (MAYO CLINIC, 2014).

Stefani (2011) mostra a epidemiologia global e a harmonização dos métodos de tipagem de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA). A Figura 1 mostra a prevalência mundial de infecções por *Staphylococcus aureus meticilina-resistente* adquiridas em meio hospitalar (Stefani, et al., 2011). Observa-se que em alguns países não existem informações sobre a incidência de prevalência deste tipo de infecção hospitalar, e nos países onde existe essa informação onde ocorre maior taxa de

prevalência são nos países da América do Sul e nos Estados Unidos com um percentual maior que 50%. A Austrália, China e alguns países da Europa e da África o valor da prevalência é da ordem de 25 a 50%. Os países onde a incidência é menor é a Noruega com o valor menor de 1%, Suécia entre 1 a 5 % e Canadá de 5 a 10%.

Figura 1 - Prevalência mundial de infecções por Staphylococcus aureus meticilina resistente adquiridas em meio hospitalar



Fonte: Stefani et al. (2011).

Para identificar a evolução das tecnologias que envolvem o MRSA foi realizado um estudo de informações oriundas de depósitos de patentes em todo o mundo. As patentes são um tipo de documento com alta padronização e que oferece campos que permitem a análise estratégica sobre as tecnologias protegidas. Santos e Antunes (2008) afirmam que o documento de patente é um dos mais importantes indicadores para medir o crescimento de determinada área tecnológica.

Em face desse panorama mundial, o objetivo do presente trabalho compreende realizar a prospecção tecnológica a partir de busca em bases de dados de patentes. Os dados foram tratados em *software* de mineração de dados, permitindo a análise dos documentos referente à *Staphlococcus aureus* resistente à meticilina de modo a identificar-se a evolução dos depósitos dos documentos, as áreas tecnológicas em que os documentos foram depositados, os principais países, as bactérias descritas nos documentos, dentre outras.

METODOLOGIA

Para a realização da busca de pedidos[1] de patente selecionou-se a base de dados *Derwent Innovation Index* (DII), produzida pela Thompson Scientific, que agrega patentes desde 1966 (variando de acordo com área tecnológica) e contem documentos de mais de 40 escritórios de patentes de todo o mundo. Esta base está disponível através do Portal de Periódicos da Capes.

A estratégia de busca foi elaborada utilizando-se palavras-chave referentes ao tema do estudo e foram buscadas no campo "Tópico" da base DII, que inclui o título e resumo do documento. A seguir encontram-se as palavras-chave com a respectiva truncagem e a sintaxe utilizada na busca.

Estratégia de busca: (MRSA or "methicil* resist*" or "methicil*-resist*" or "methicil* toleran*" or "methicil*-toleran*" or MRSE or MRCNS)

Os registros foram recuperados e importados para o *software* VantagePoint de modo a ser realizada a análise das informações. O VantagePoint é um aplicativo para mineração de textos desenvolvido pelo Georgia Institute of Technology, comercializada pela empresa americana Search Technology. Esta ferramenta permite a padronização de campos da base de dados individualmente, gera matrizes e mapas de conhecimento.

Como o estudo pretende analisar os documentos de patente com prioridade a partir do ano de 2000, elaborou-se novo conjunto de documentos selecionando aqueles com ano de prioridade entre os anos de 2000 a 2013, totalizando 1.850 documentos.

Para esse conjunto de registros foram feitas as análises referentes ao patenteamento relativo ao MRSA.

Para a identificação das bactérias que estão sendo citadas nos usos dos documentos de patentes, utilizou-se os campos "Abstract USE" e "Abstract USE/ADVANTAGE". Esses campos são escritos pela equipe da DII, baseados no documento original, onde são descritos sucintamente a aplicação/uso da invenção do documento de patente.

A partir da junção desses dois campos, foi gerada uma lista de termos a partir de um processamento de linguagem de processamento natural (NLP) disponível no VantagePoint.

A seguir, foram retirados termos comuns dessa lista, tais como preposições, advérbios e demais *stopwords* e utilizado um *thesaurus* do software VantagePoint com a finalidade de identificar termos similares e agrupá-los, como, por exemplo, do singular e plural ou grafias semelhantes.

A partir dessa lista, com mais de 11 mil termos, verificou-se quais as bactérias presentes e as agrupou em novo campo.

A partir da Classificação Internacional de Patentes (CIP) foram identificados os setores industriais aos quais as classificações dos documentos de patente se referiam.

As categorias foram criadas a partir da observação das CIPs presentes no conjunto de registros recuperados. A Tabela 1 apresenta a estrutura desta categorização.

[1] Este estudo não analisou o status do depósito da patente, sendo usados sem distinção os termos: pedido de patente, documento de patente, registro de patente.

Tabela 1 - Categorização de acordo com a CIP

Categoria	CIP
Aparato	A61F, A61G, A61H, A61J, A61L, A61M e A61N
Drogas e medicamentos	A61K e A61P
Diagnóstico	A61B, C12Q e G01N
Desinfectantes	A01N e A01P

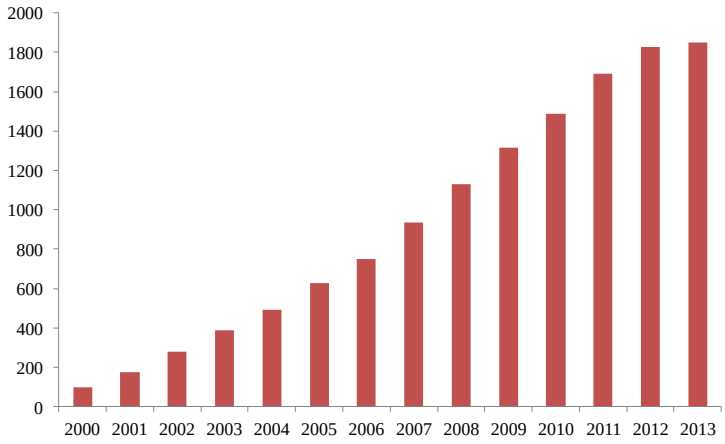
Fonte: Autoria própria, 2014.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca na base de dados Derwent Innovation Index recuperou 2.479 registros. Quando foi realizado o corte para o ano de prioridade entre 2000 a 2013, o universo se restringiu a 1.850 registros, que foram utilizados para as análises que se seguem.

Observa-se na Figura 2 que há um aumento significativo no número de documentos de patente ao longo dos últimos anos, são cerca de 200 documentos depositados por ano. Entende-se que o discreto decréscimo nos últimos anos (2012 e 2013) pode ser devido ao período de sigilo de 18 meses do documento de patente conforme a determinação das legislações nacionais.

Figura 2 - Número de documentos de patente acumulado por ano de prioridade



Fonte: Autoria própria, 2014.

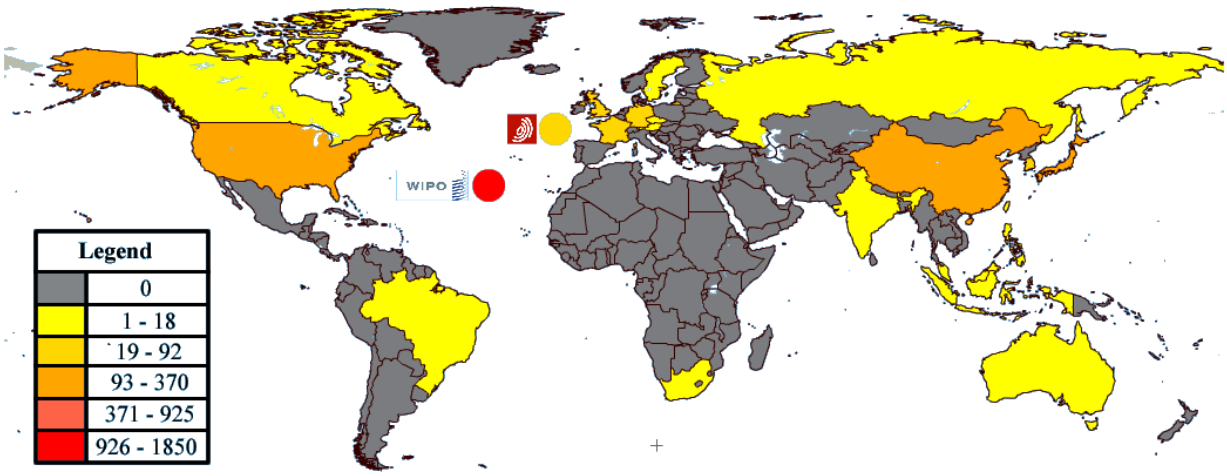
A seguir, apresenta-se figuras elaboradas empregando-se o VantagePoint® (VP), de modo a demonstrar-se a incidência e perfil das patentes que estão relacionadas à infecção pela bactéria

Staphylococcus aureus resistente à Meticilina, além disso, mostra-se a importância da patente como fonte de informação tecnológica e indicador de inovação.

A Figura 3 trata de um Mapa Mundi elaborado a partir do VP representando a quantidade de documentos de patente depositados no mundo no período de 2000 a 2013 que tratam de invenção referente à infecção pela bactéria *Staphylococcus aureus* resistente à Meticilina.

De acordo com a lógica deveria haver maior quantidade de depósitos de documentos de patente nos países onde ocorrem mais casos de infecção pela bactéria *Staphylococcus aureus* resistente à Meticilina, uma vez que os mesmos precisariam patentear invenções para tratar e combater as doenças oriundas dessa infecção. Entretanto, ao comparar-se a Figura 1 com a Figura 3, verifica-se que há pelo menos um depósito de documento na maioria dos países (ver Figura 3) onde ocorre a infecção (ver Figura 1). Nos Estados Unidos e na América do Sul onde a quantidade de ocorrência de infecção é maior que 50%, tem-se 321 documentos de patente depositados nos EUA e apenas 1 documento no Brasil. No grupo de países composto pela China, Indonésia, Austrália, Espanha, Itália, Grã Bretanha e África do Sul onde a ocorrência da infecção está em um valor entre 25-50% verifica-se que a maior quantidade de depósitos de documentos (129) foi efetuada na China, os outros países contribuíram com poucos documentos ou nenhum. Os demais países da Europa (França, Alemanha, Áustria) e a Índia que possuem infecção numa faixa de 10 a 25%, contribuíram com os seguintes depósitos: Europa (EPO) 41, Alemanha 30, França 21, Áustria 3, sendo que a Índia teve 15 depósitos.

Figura 3 - Mapa Mundi mostrando a quantidade de documentos de patente depositados no mundo no período de 2000 a 2013



Fonte: Autoria própria, 2014.

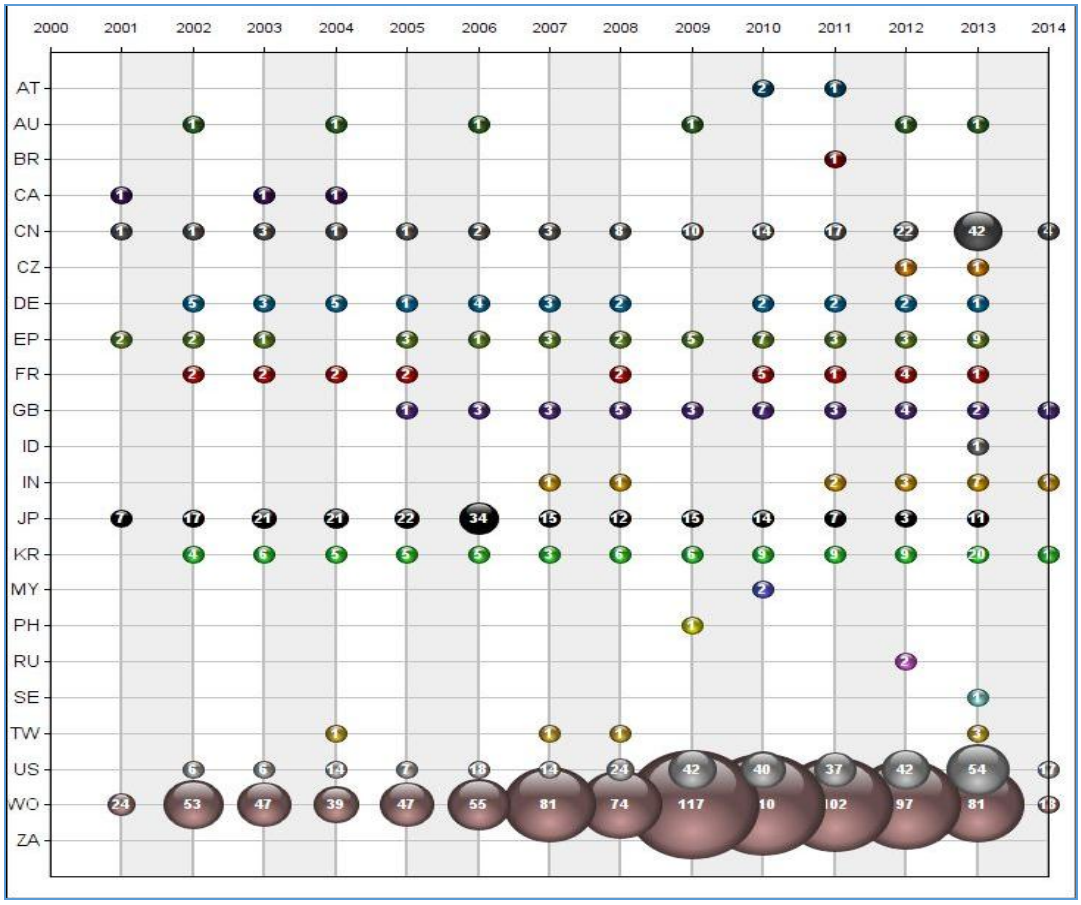
O Canadá, que possui a infecção na faixa de 5 a 10%, depositou 3 documentos; a Noruega, cuja a infecção é menor que 1% não teve depósitos de patentes e a Suécia, cuja infecção é de 1 a 5%, depositou apenas 1 documento.

Essa análise nos mostra que em alguns países emergentes (China e Índia) onde há grande incidência de infecção foram realizadas pesquisas que geraram o depósito de documentos, entretanto outros países

emergentes, tais como os da América Latina, foi depositado apenas 1 documento no Brasil referente a essa área, mostrando a ausência de pesquisas nessa área.

Observa-se na Figura 4, construída empregando-se as informações do campo “Basic Patent Country"[2] do VP, que os documentos de patente encontrados na busca foram depositados em 22 países[3]. A maioria foi depositada através do Tratado de Cooperação em Matéria de Patentes (PCT), cujos depósitos foram realizados na Organização Mundial da Propriedade Intelectual (OMPI, WIPO em inglês), representada pela sigla WO (total de 945 documentos) onde a maior parte dos depósitos foi realizada em 2009, com uma ligeira redução nos anos seguintes.

Figura 4 - Documentos de patente versus países, período de 2000 a 2014



Fonte: Autoria própria, 2014.

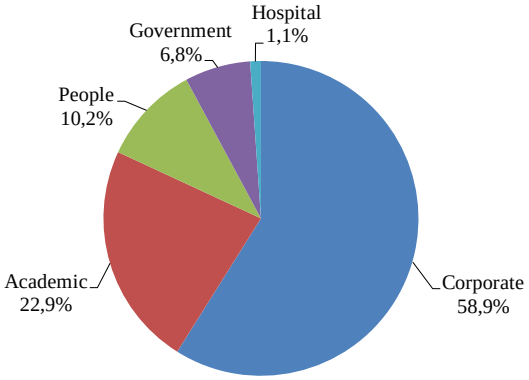
[2] Na base de patentes *Derwent Innovation Index* o termo “basic patente country” é definido como o território do primeiro membro de uma família de patentes inserido na base onde, não necessariamente, é o território do pedido de patente prioritário

[3] AT-Áustria; AU-Austrália; BR-Brasil; CA-Canadá; CN-China; CZ-República Tcheca; DE-Alemanha; EP-Europa; FR-França; GB-Grã Bretanha; ID-Indonésia; Índia; JP-Japão; KR-República da Coréia; MY- Malásia; PH-Filipinas; RU-Rússia; SE-Suécia; TW-Taiwan; US- USA; WO-PCT; ZA-África do Sul.

Nos 1850 documentos depositados no período do estudo foram encontrados mais de 1300 depositantes diferentes, o que demonstra grande dispersão de atores. Utilizando-se ferramentas do VantagePoint classificou-se os depositantes em 5 categorias, a saber, Corporate (Corporações/Empresas), Academic (Universidades e Institutos de Pesquisa), People (Inventores isolados), Government (Órgãos governamentais) e Hospital (Hospitais).

A Figura 5 mostra os depositantes segundo a categoria a qual pertencem. Verifica-se que a categoria Corporações/Empresas dominam o setor pois possuem cerca de 59% documentos depositados, mais do que o percentual somado dos depositantes das demais categorias. Os órgãos governamentais e a academia representam cerca de 30% dos documentos. Assim, pode-se concluir que existe o grande interesse comercial de desenvolvimento e produção de invenções nessa área devido a participação das empresas, mas também existe um grande interesse por parte dos governos uma vez que visam solucionar grave problema de saúde pública.

Figura 5 - Categorias de depositantes



Fonte: Autoria própria, 2014.

Em relação aos setores industriais, onde existe a maior quantidade de documentos depositados é a categoria de Drogas e Medicamentos, as demais categorias possuem quantidade semelhantes. A Figura 6 confronta o setor industrial com a tipologia dos depositantes, onde pode-se observar que as empresas lideram em todos os setores identificados.

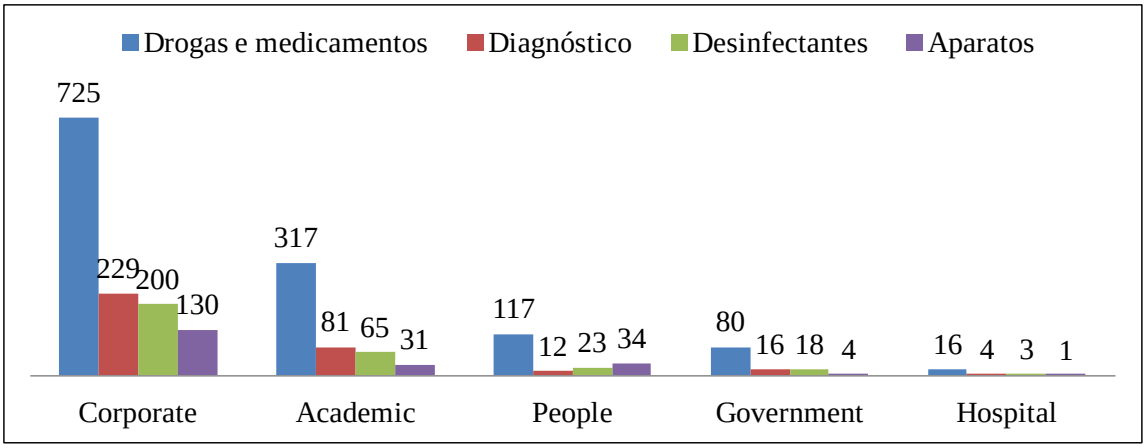
Apesar dos hospitais possuírem poucos documentos de patente os mesmos foram depositados em todos os setores identificados pelas CIPs neste estudo. O maior interesse da Academia e do Governo compreende a geração de invenções em Drogas e Medicamentos. Enfim, ao analisar os depósitos em todos os perfis verifica-se que os mesmos foram distribuídos proporcionalmente.

Como era de se esperar, devido ao seu perfil e área de atuação, os depositantes isolados (People) possuem uma maior quantidade de depósitos em Drogas e Medicamentos e Aparatos, enquanto Diagnóstico e Desinfectantes são bem poucos.

Foram encontrados 92 gêneros de bactérias citadas no subcampo de uso e/ou uso/vantagem dos documentos de patentes. A sua maioria, 90, estava nos depósitos relacionados a drogas e medicamentos, seguidos de 57 relativos a desinfetantes, 48 a diagnóstico e 32 a aparatos. Dois gêneros

de bactérias se apresentaram somente nos documentos relacionados à desinfectantes (*Tannarella* e *Solobacterium*).

Figura 6 - Categorias de depositantes versus categorização de acordo com a CIP



Fonte: Autoria própria, 2014.

A Tabela 2 apresenta os 10 principais gêneros de bactérias citadas nos documentos de patentes, com o número de registros entre colchetes. Essa lista pode ser dividida em três faixas de grandeza em relação aos gêneros. Verifica-se que o gênero Staphylococcus é o principal, presente em 1259 documentos, e que representa 95,3% do total. A segunda faixa engloba desde o gênero Enterococcus com 356 documentos até a sexta posição, o gênero Escherichia com 300 documentos, todos na casa de 20%. A terceira faixa agrega bactérias presentes na casa de 10% dos documentos, representados entre os gêneros Bacillus com 168 documentos (12,7%) e o gênero Proteus com 134 dos documentos (10,1%). Cabe ressaltar que o somatório passa de 100% devido ao escopo do documento de patentes poder abordar mais de um gênero de bactéria.

Com relação a categorização de acordo com a CIP (2ª coluna da Tabela 2), foi verificada a maior concentração dos documentos associados a drogas e medicamentos, média de 79,7%. Cabe destacar que o gênero *Staphylococcus* é predominante em todas as categorias apresentadas.

Além do predomínio desse gênero, destaca-se na categoria diagnóstico o gênero *Escherichia* com 49 documentos (13,8%). Na categoria desinfectantes foi observado uma maior proximidade, em números, dos gêneros *Pseudomonas*, *Enterococcus* e *Escherichia* com 75, 74 e 73 documentos respectivamente, todos na faixa de 23%. O gênero *Pseudomonas* se destaca na categoria aparatos com 29 dos documentos (13,6%).

Na análise da categoria dos depositantes (3ª coluna da Tabela 2) foi verificado o predomínio de proteções por empresas para todos os 10 gêneros apresentados, média de 65,4%, seguida pela academia, média de 31,5%. Os inventores independentes e o governo apresentam média inferior a 10%, e a presença dos hospitais é de baixa representatividade (0,04%).

Tabela 2 - Lista dos 10 principais gêneros de bactérias identificados em documentos de patente e suas respectivas categorias de acordo com a IPC e categorias de depositantes

Gêneros de Bactérias (Top10)	Categorização de acordo com a IPC	Categorias de depositantes
Staphylococcus [1259]	Drogas e medicamentos [919]; Diagnóstico [232]; Desinfectantes [214]; Aparatos [114]	Corporate [777]; Academic [398]; People [107]; Government [87]; Hospital [12]
Enterococcus [356]	Drogas e medicamentos [290]; Desinfectantes [74]; Diagnóstico [27]; aparatos [25]	Corporate [254]; Academic [96]; People [18]; Government [17]
Streptococcus [355]	Drogas e medicamentos [301]; Desinfectantes [51]; Diagnóstico [36]; Aparatos [12]	Corporate [265]; Academic [82]; People [21]; Government [18]
Yersinia [329]	Drogas e medicamentos [265]; Desinfectantes [67]; Diagnóstico [38]; Aparatos [27]	Corporate [209]; Academic [111]; Government [23]; People [22]; Hospital [1]
Pseudomonas [322]	Drogas e medicamentos [258]; Desinfectantes [75]; Aparatos [29]; Diagnóstico [29]	Corporate [201]; Academic [118]; People [27]; Government [18]; Hospital [2]
Escherichia [300]	Drogas e medicamentos [214]; Desinfectantes [73]; Diagnóstico [49]; Aparatos [20]	Corporate [185]; Academic [103]; People [21]; Government [19]; Hospital [2]
Bacillus [168]	Drogas e medicamentos [140]; Desinfectantes [39]; Diagnóstico [22]; Aparatos [9]	Corporate [92]; Academic [75]; Government [21]; People [5]
Mycobacterium [153]	Drogas e medicamentos [128]; Desinfectantes [29]; Diagnóstico [16]; Aparatos [14]	Corporate [94]; Academic [51]; People [11]; Government [7]
Clostridium [143]	Drogas e medicamentos [102]; Desinfectantes [40]; Diagnóstico [17]; Aparatos [14]	Corporate [104]; Academic [32]; People [10]; Government [5]
Proteus [134]	Drogas e medicamentos [117]; Desinfectantes [23]; Aparatos [15]; Diagnóstico [4]	Corporate [93]; Academic [38]; People [11]; Hospital [2]; Government [2]

Fonte: Autoria própria, 2014.

CONCLUSÕES

O estudo realizado possibilitou observar a relevância de realização do mesmo devido a constatação do interesse público e privado nessa área em função do aumento de casos de infecção pela bactéria *Staphylococcus aureus* resistente à Meticilina.

Através dos documentos de patente constata-se que em todas as quatro categorias de invenções, existe pesquisa e desenvolvimento com a geração de produtos onde observa-se o interesse na prevenção (desinfectantes), diagnóstico (diagnóstico e aparatos) e tratamento (drogas e medicamentos) de doenças.

Apesar da Academia e Órgãos do Governo mostrarem interesse no desenvolvimento de invenções nessa área, as empresas são as responsáveis pela comercialização dos produtos e por isso conseguem gerar mais invenções e por conseguinte, solicitam a maior quantidade de documentos de patente.

PERSPECTIVAS

O presente trabalho possibilitou identificar as principais áreas de depósito de documentos e o perfil dos depositantes, assim como o interesse crescente de invenções nessa área. A infecção pela bactéria Staphylococcus aureus resistente à Meticilina (*Methicillin resistant Staphylococcus aureus* - MRSA) é tema de grande relevância para os tomadores de decisão na área da saúde, portanto, pretende-se dar continuidade à pesquisa de modo a subsidiar a criação de políticas públicas nesse segmento em nosso país.

REFERÊNCIAS

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Disponível em**:** <http://www.cdc.gov>**. A**cesso em**:** 15 jun**.** 2014.

Derwent Innovations Index. Disponível em: <http://thomsonreuters.com/derwent-innovations-index/>. Acesso em: 03 jun. 2014.

GOLDSMITH, C. **Superbugs strike back: When antibiotics fail**. 2007.

MAYO CLINIC. *MRSA Infection.* Disponível em: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/mrsa/basics/definition/con-20024479>. Acesso em: 15 jun. 2014.

PCT. The International Patent System. Disponível em: <http://www.wipo.int/pct/en/>, acesso em 15 jun 2014.

CAPES. Portal periódicos. Disponível em <http://www.periodicos.capes.gov.br/>. Acesso em: 03 jun. 2014.

SANTOS, A.; ANTUNES, A. M. S. Uso de patentes como fonte de informação tecnológica. In: ANTUNES, A. M. S.; MAGALHÃES, J. L. **Patenteamento & Prospecção Tecnológica no setor farmacêutico**. Rio de Janeiro: Interciência, 2008.

STEFANI, S.; CHUNG, D. R.; LINDSAY, J. A.; FRIEDRICH, A. W.; WESTH, H.; MACHENZIE, F. M. Meticillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA): global epidemiology and harmonisation of typing methods. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 39, n. 4, p. 273-282, 2012.

THE VANTAGE POINT. Disponível em: <https://www.thevantagepoint.com>. Acesso em: 15 jun. 2014.

WEBMD. Understanding MRSA Infection - the Basics. Disponível em: <http://www.webmd.com/skin-problems-and-treatments/understanding-mrsa-methicillin-resistant-staphylococcus-aureus>. Acesso em: 15 jun. 2014.

WHO. World Health Organization. Evidence of hand hygiene to reduce transmission and infections by multigrug resistant organisms in health-care settings. 2014?. Disponível em: <http://www.who.int/gpsc/5may/MDRO_literature-review.pdf?ua=1>. Acesso em: 15 jun. 2014.

WIPO. World International Property Organization. **International Patent Classification (IPC).** Disponível em: <http://www.wipo.int/classifications/ipc/en/>. Acesso em: 15 jun. 2014.

Journal of Advances in Biology & Biotechnology

14(2): 1-11, 2017; Article no.JABB.34759
ISSN: 2394-1081

Technological and Patent Evolution of Murine Monoclonal Antibodies

Kátia dos Reis[1*], José Procópio Moreno Senna[1], Nei Pereira Júnior[2] and Maria Antonieta Peixoto Gimenes Couto[2]

[1]Institute of Technology in Immunobiology Biomanguinhos (Bio-Manguinhos), Oswaldo Cruz Foundation (Fiocruz), Av. Brasil, 4365 –Manguinhos, 21040-900, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
[2]Department of Engineering Biochemistry, Federal University of Rio de Janeiro (UFRJ), Av. Horácio Macedo, 2030, Centro de Tecnologia, Bloco E, sala E-203, Cidade Universitária 21941-909, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Authors' contributions

This work was carried out as collaboration among all authors. All authors managed the literature searches and organized and wrote the primary manuscript. All authors also proofread the manuscript and approved the final manuscript.

Article Information

DOI: 10.9734/JABB/2017/34759
Editor(s):
(1) Laura Pastorino, Laboratory of Nanobioscience and Medical Informatic, Department Informatics, Bioengineering, Robotics and Systems Engineering (DIBRIS), University of Genoa, Italy.
Reviewers:
(1) Denong Wang, USA.
(2) Toshi Nagata, Hamamatsu University School of Medicine, Japan.
(3) Mahana, University Paris-Saclay, France.
Complete Peer review History: http://www.sciencedomain.org/review-history/20290

Review Article

Received 10th June 2017
Accepted 26th July 2017
Published 31st July 2017

ABSTRACT

Among the pharmaceutical products targeted for patent protection, monoclonal antibodies stand out. Technological advances involving monoclonal antibodies aim to minimize detrimental human immune responses to antibodies (e.g., human anti-murine antibodies [HAMA]) and increase the binding affinity of antibodies to their antigen, making them more specific for their therapeutic target. This work evaluates the main technological advances pertaining to monoclonal antibodies, from the creation of technology for the immortalization of cells to generate hybridomas through the generation of chimeric and humanized antibodies by genetic engineering techniques, phage display technology, and transgenic mice. It also aims to provide an overview of commercially available and patented murine monoclonal antibodies and to correlate the main players, markets, and therapeutic uses for which the antibodies were developed. The study of mMAB (murine monoclonal antibodies) proved to be of great importance to understand how the development of these antibodies and their

**Corresponding author: E-mail: katia.reis@bio.fiocruz.br;*

protection by patents affects their therapeutic use in cancer patients, in diagnostics, to treat inflammation, etc. The United States (US), Japan (JP), France (FR), and China (CN) constitute potential markets for these protected technological advances. Among current usage trends of three murine monoclonal antibodies whose patents have expired, the use of generic and/or biosimilar is evidenced, as well as the use of these assets to guarantee the protection of new products, new associated processes (e.g., new combinations, associations, or dosage forms), or new processes. The newest market trends related to patent protection in this technological area incorporate the use of monoclonal antibody fragments.

Keywords: Murine monoclonal antibodies; patents; Biopharmaceuticals; Intellectual property.

1. INTRODUCTION

Since the first description of hybridoma technology by Kohler and Milstein in the journal Nature in 1975 [1], the development and therapeutic applications of monoclonal antibodies have abounded. The first monoclonal antibody with a clinical application, OKT3®), was approved eleven years after Kohler and Milstein's article.

However, the fact that the administration of murine antibodies can induce an immune response against the injected animal protein in humans (e.g., human anti-murine antibodies [HAMA]), combined with low plasma half-life, means that few murine antibodies have been used effectively to treat humans [2]. The exception is the murine monoclonal antibody OKT3®, which is employed to treat tissue rejection; This antibody is tolerated well. Other commercial murine antibodies used to treat human patients include Zevalin® (also called Ibritumomab or Tiutexan), an antibody conjugated to Y-90, and Bexxar® (also called Tositumomab), which is conjugated to I-131; Both are indicated for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma [3].

The need to overcome these limitations led to the development of the so-called chimera antibody. In chimeric antibodies, the sequence responsible for target recognition (i.e., the complementarity determining regions and frameworks of the heavy and light chains of the murine monoclonal antibody) are linked to a human constant region (Fc) by molecular engineering. This strategy assures three important properties of the new molecule: (i) reduction of adverse effects because approximately 70% of the new molecule is human rather than mouse [4]: (ii) plasmatic half-life and circulation time increase because the new antibody has a constant region capable of binding FcRn receptors, and (iii) better antibody activity due a human glycosylation pattern which promotes an interaction with the host immune system. Sherrie Morison developed this new approach in 1984 [4].

Data from 2009 indicates that six chimeric antibodies have been commercialized. Some of them are considered "blockbusters". These antibodies are ReoPro®-Abciximab®, Rituxan®-Rituximab®, Synagis®-Palivimumab®, Remicade®-Infliximab®, Simulect®-Basiliximab®, and Erbitux®-Cetuximab® [5]. These data confirm the efficacy of chimerizing murine monoclonal antibodies.

Despite the success presented by these six chimeric antibodies, molecular engineering techniques have advanced humanization strategies of therapeutic antibodies. For example, complementary determinant region (CDR) grafting was developed by Jones and collaborators in 1986 [6] and this technique conserves the murine CDR, while the remainder of the molecule is completely human. These "humanized" antibodies are approximately 85-90% of human sequence and are less immunogenic than murine and chimeric antibodies [4]. Currently, approximately 40% of commercialized monoclonal antibodies are humanized [2,6,7,8].

Over the next decade, a new approach was developed to create completely human antibodies. Humanized transgenic mice were created by replacing the full repertoire of murine IgG with a human repertoire [9]. Despite some problems, such as reduced levels of human IgG expression [10], these humanized mice produce human monoclonal antibodies employing the traditional hybridoma technology. These human antibodies represent an important part of licensed monoclonal-based therapies and tend to have an important role in the development of new therapeutic monoclonal antibodies. Besides obtaining monoclonal antibodies by hybridoma technology, *in vitro* selection methods can also

be employed. Panitumumab (also called Vectibix) was the first therapeutic humanized MAB approved. Humanized transgenic mice were used as a tool to develop this MAB; however, a CHO cell-based platform is employed for its large-scale production [11].

Antibody phage display (APD) is based on genetic engineering of bacteriophages (viruses that infect bacteria) and repeated rounds of antigen-guided selection and phage propagation [12]. This technique allows *in vitro* selection of MABs of virtually any specificity, greatly facilitating recombinant production of reagents for use in research and clinical diagnostics, as well as for pharmaceuticals for therapeutic use in humans (e.g., adalimumab®, the first fully human APD-derived MAB) [13]. By 2008, there were at least thirteen monoclonal antibodies derived from phage display platforms in clinical trials [14]. Most therapeutic monoclonal antibodies originate from platforms based on hybridoma technology and its derivatives (i.e., chimeras, humanized antibodies, and human antibodies obtained from transgenic animals). In contrast, phage display-derived antibodies originate from the pipelines of a few companies. Information on their development is more difficult to obtain; sometimes this information can only be found on the company's website [15].

Thus, the advent of *in vitro* phage display technology and the generation of transgenic mice expressing human variable domains have allowed the generation of fully human antibodies. In addition to the development of the strategies described above to obtain therapeutic monoclonal antibodies, a better understanding of factors that influence MAB immunogenicity has led to the development of *in silico* and *in vitro* tools to reduce clinical immunogenicity through deselection or deimmunization [16-18]. These tools allow for the identification of potential epitopes on the molecule and for the prediction of amino acid substitutions such that the new molecule is less immunogenic to the host without losing its activity.

Glycosylation of proteins is a complex and versatile post-translational modification that influences protein biological activity, conformation, stability, solubility, secretion, pharmacokinetics, and antigenicity [19]. Oligosaccharides at Asn297 on the immunoglobulins (IG), Fc region bind with Fcγ receptors (FcγRs) on leukocytes and C1 component of complement. This activates effector functions including antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) and complement-dependent cytotoxicity (CDC) which are some mechanisms by which therapeutic antibodies function [20]. Improvement of immunoglobulin G Fc glycosylation is a rational strategy to improve efficacy of therapeutic MAB.

Chemoenzymatic glycoengineering is a recent approach which inserts a specific glycosylation to optimize effector functions of therapeutic MABs. This process consists of a deglycosylation step performed by an endo-β-N-acetylglucosaminidase (ENGase) followed by reglycosylation step performed by an ENGase-based glycosynthase to transfer a predefined N-glycan substrate to the innermost N-acetylglucosamine (GlcNAC) of the antibody [21].

Immunoglobulin Fc glycoengineering provides a strategy for the development of next-generation therapeutic MAB. This technique may enhance or silence Fc effector functions, thus, optimizing the safety, functionality, and efficacy of MABs.

These advancements have allowed for the development of safer therapeutic monoclonal antibodies with a lower risk of side effects due to the generation of HAMA by patients. Despite these advances, murine monoclonal antibodies obtained by hybridoma technology represent an important basis for the development of therapeutic antibodies. A major advantage of using these antibodies is the possibility of using the animal itself (mouse) for proving the efficacy (proof of principle). This is especially true for infectious bacterial diseases, where the probability of using a murine model is very high [22], and some cancers [23]. Prior investigation regarding the efficacy of a new monoclonal antibody prototype allows researchers to save time and resources, because non-consistent data promotes looking for alternatives before carrying out pre-clinical and clinical trials.

Within this context, the present work examines the evolution of technological strategies and patents pertaining to murine monoclonal antibodies between 1979 and 2014. To achieve this goal, the analysis was carried out by identifying holder countries, by checking the markets where this technology has been protected, and by examining the developmental phase of potential products. We also assess trends in production and patent protection pertaining to murine monoclonal antibodies.

2. METHODOLOGY

The used in this study was the Thomson Reuters Integrity Database, which is an analytical tool designed to provide information about drugs and pathologies. The platform helps researchers in various stages of research and development by providing integrated information in thirteen areas of knowledge: Disease Briefings, Targets and Pathways, Genomics, Biomarkers, Drugs and Biological, Pharmacology Experimental, Experimental Models, Pharmacokinetics/ Metabolism, Clinical Trials, Organic Synthesis, Companies and Research Institutes, Literature and Patents.

The database covers seven of the most representative patent offices in the world, The European Patent Office (EPO), The Japanese Patent Office (JPO), The United States Patent and Trademark Office (USPTO), Patent Cooperation Treaty System (PCT), China Patent & Trademark Office (CPO), Intellectual Property India (IPI), and Korean Industrial Property Office (KIPO).

For this study, the search strategy was performed using either "murine monoclonal antibodies" or “murine monoclonal antibody” in different search categories: quick search or advanced search. The records were retrieved and then categorized using the classifications of base integrity and analyzed. This set of records was used to assess the patenting of MABs.

3. RESULTS AND DISCUSSION

3.1 Macro Analysis

Between 1979 and 2014, searching for the term "murine monoclonal antibody”, we found 881 patent documents, whose temporal evolution is shown in Fig. 1. The low number of patents applied for in 2014 could be because many patent applications have not yet been published, due to the confidentiality term which corresponds to 18 months from the priority date. In the first ten years (1979-1989), the greatest number of priority occurred in 1984, with 20 patent documents deposited. After that, another peak occurred in 2002, and 25 patent applications were deposited. The year 2005 stands out with 41 applications deposited. The last peaks occurred in 2009 and 2011 with 95 and 109 documents, respectively, deposited. In 2011, 109 applications were deposited.

In the first ten years (1979-1989), the greatest number of priority occurred in 1984, with 20 patent documents deposited. After that, another peak occurred in 2002 and 25 patent applications were deposited. The year 2005 stands out because 41 applications deposited. The last peaks occurred in 2009 and 2011 with 95 and 109 documents, respectively, deposited. In 2011, 109 applications were deposited.

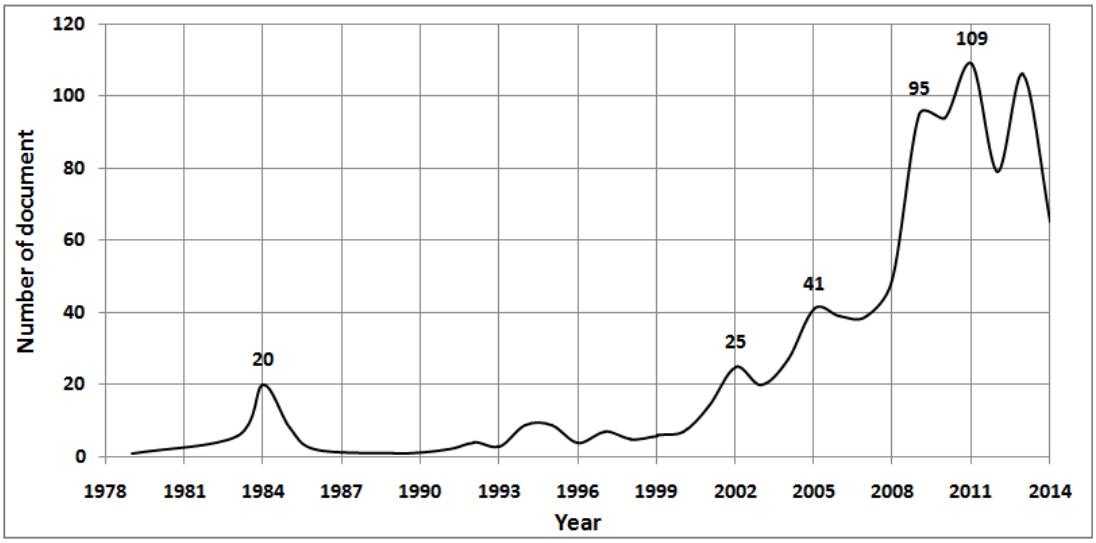


Fig. 1. Priority date versus number of documents between 1979-2014

A subset of priority applications for murine monoclonal antibody technology that corresponds to the period of 20 years was selected (1995-2014). Due the large number of documents, this cut has generated a subset of data containing 841 patent documents. Using this subset, the following analyzes were made as detailed below:

3.1.1 Analysis of Top 10 (countries, assignees, and targets)

Table 1 summarizes a general analysis relating to the applicant countries, applicant assignee, and target, which was the ten first positions, involved in murine monoclonal technology during the last 20 years and therefore called Top 10.

The first analysis refers to the types of assignee, categorized as academic and company (Fig. 2). Among applications filed by institutions categorized as academic, INSERM and University of California are the most expressive among the top ten in the rank. These two institutions together present approximately 35% of the patents documents deposited. The other assignees represent companies and correspond to 65% of the total. Among the companies, Roche stands out with the largest number of deposits (17). Corporations provide almost twofold more contributions than academic institutions.

Concerning the analysis of countries, Table 1 shows that the market potential for murine monoclonal antibody technology is geographically distributed in the United States (US), Japan (JP), France (FR), China (CN), Switzerland (CH), Germany (DE), the United Kington (GB), Korea (KR), Australia (AU), and Canada (CA).

The United States is the isolated leader in this area and has 377 documents filed, which is approximately four times more applications than those filed in Japan. Japan is in the second position with 91 documents. Even though China filed their first application in this area in 2011, this country is in the fourth position regarding the number of applications filed. Perceptual patents filed by the United States correspond to 46.3% of the total. Japan, France, China, Switzerland, the United Kingdom, and Germany appear with 11%, 7.5%, 6.0%, 4.7%, 3.7%, and 3.7%, respectively.

With regards to the Top 10 patent protection targets, shown in Fig. 3, it can be observed that cancer (41%), diagnostics (22%), infections (9%), and autoimmune disease (8%) are the most expressive targets. On the other hand, treatments of infections, transplant rejection, inflammation, rheumatoid arthritis, and asthma each appear in 2-3% of documents.

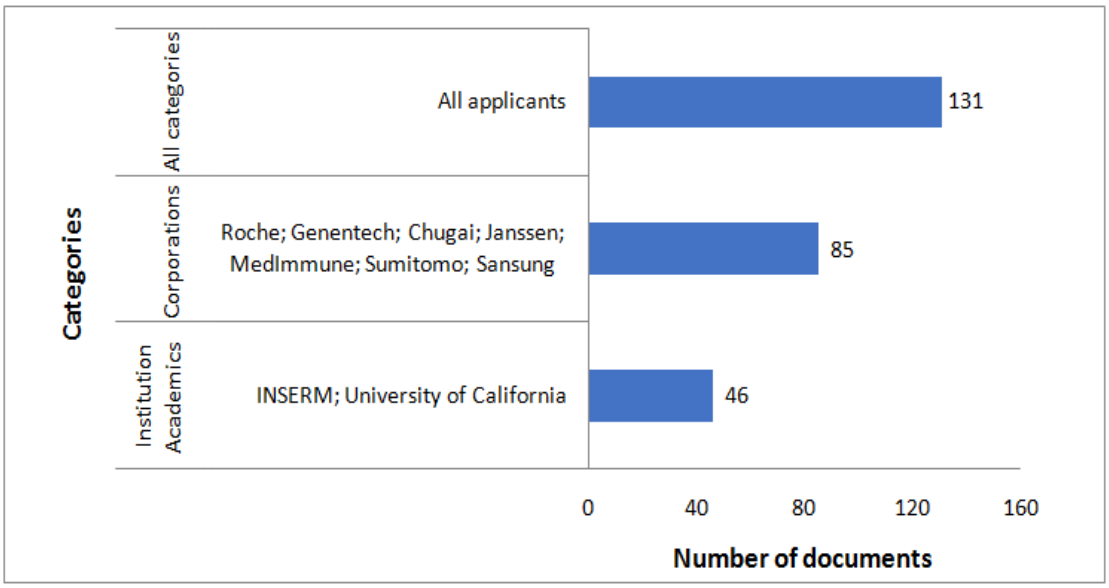


Fig. 2. Top 10 applicants categorized as either academic or corporate

Table 1. Ten first positions in murine monoclonal technology during the last 20 years (1995 to 2014)

	Priority date 1995-2014					
Top	**Top 10 Applications/assignee**		**Top 10 aplicant country**		**Top 10 target**	
	Applications/ assignee	**Number documents**	**Aplicant country**	**Number documents**	**Target**	**Number documents**
1	INSERM	31	United States	377	Cancer	362
2	Roche	16	Japan	91	Diagnostics	189
3	University of California	15	France	64	Inflammation	78
4	Genentech	13	China	61	Autoimmune disease	68
5	Chugai Pharmaceutical	12	Switzerland	44	Dementia, Alzheimer's type	39
6	Janssen Biotech	10	Germany	33	Rheumatoid arthritis	29
7	MedImmune	9	United Kingdom	29	Cardiovascular Disorders	24
8	Lpath	9	Korea, Republic of	23	Infections	24
9	Sumitomo Dainippon Pharma	8	Australia	19	Asthma	21
10	Samsung Electronics	8	Canada	16	Psoriasis	21
					Transplant rejection	21

3.2 Analysis of the Claims

For the analysis of the subset of data, the 841 patent documents related to murine monoclonal antibodies were subdivided in two groups: Group I included the claims that have over 50 patent documents and Group II included those that have fewer than 50 patent documents.

3.2.1 Group I

Fig. 4 shows Group I, classified by categories of applicants. It is observed that antibodies, drugs substances, methods of use, and combination products are the most protected type of claims. It should be noted that product claims (i.e., combination products, drugs substances, antibodies, etc.) appear in greater numbers compared to process claims (i.e., methods of use).

A partnership aimed at the development of murine monoclonal antibodies was evaluated. It was observed that the level of contributions between universities and corporations was the same as those partnerships between research institutions and universities. No contribution was observed by People (isolated inventor) in this area.

3.2.2 Group II

For Group II, which had less than 50 patent documents, it was noted that most important claims are related to process (48), compositions and dosage form (9), biomarkers (9), and fusion proteins (9). Other prominent groups refer to RNA interference and immune conjugates; both contained seven documents. Other initiative claims target cells and contained six documents (Fig. 5).

In Group II, process claims stand out in relation to product claims. In this group, there were more product claims than process claims, although the number of processes claimed were more expressive than the isolated types of products claimed. It was verified that, in the product category, there was more diversification and 13 different types of products (dosage form, biomarkers, fusion proteins, etc.) were found. Additionally, in Group II, academics are the most significant assignee of companies contrasted with the profile shown for Group I.

3.3 Murine Monoclonal Antibodies: Evaluation of Commercial Technologies

Table 2 shows information about the only three murine monoclonal antibodies approved by Food and Drug Administration (FDA), commercialized, and protected by patents in several countries during the last twenty years.

The oldest patent application in this area of technology is entitled "Monoclonal-antibody-producing hybrid cell line *E. coli*". This claim describes a murine monoclonal antibody and its preparation as well as its diagnostic and therapeutic uses. This patent was deposited in 1979 by the North American company Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals Inc. [24]. Muromonab-CD3 or OKT-3®, an oral anti-CD3 (α-CD3) monoclonal antibody immunotherapy, was first launched in 1986 on the U.S. market for the treatment of kidney transplant rejection [25,30].

Subsequently, the product's scope was extended to include the treatment of liver transplant rejection and heart transplant rejection. In 2010, Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals Inc. developed a phase II trial that was initiated by NasVax LTD in Israel for the oral treatment of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in patients with metabolic syndrome; and in 2011, another phase II was initiated [26].

The second FDA-approved monoclonal antibody was Ibritumomab, which is an anti-CD20 monoclonal antibody derived from ATCC HB 111388 (hybridoma 2B8), and it was commercialized as Zevalin®. Radiolabeling of ibritumomab (2B8) with yttrium-90 produces Y2B8. The anti-CD20 monoclonal antibody labeled with yttrium-90, Ibritumomab Tiuxetan (SHL-749), was initially launched in 2002 for the treatment of relapsed or refractory low-grade, follicular, B-cell non-Hodgkin's lymphoma (NHL).

In October 2006, the companies Biogen Idec, Inc. and Schering AG (now Bayer) announced the start of a phase III clinical trial in the U.S. for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). However, no recent developments have been reported for this trial. In 2012, Spectrum Pharmaceuticals Inc. commenced a phase III clinical study for this indication. In Denmark, early clinical studies are under way for the treatment of mantle-cell lymphoma at Rigs Hospitalet. In the U.S., Bayer Health Care Pharmaceuticals (Bayer's subsidiary) filed a marketing authorization application (MAA) seeking approval for the first line treatment of follicular lymphoma. The MAA was approved in 2008.

RIT Oncology originally filed for approval in the U.S. to use ibritumomab tiuxetan for the treatment of patients with previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma, who had achieved a partial or complete response to first-line chemotherapy. This indication was approved in 2009. RIT was a joint venture formed between CTI BioPharma (formerly known as Cell Therapeutics) and Spectrum Pharmaceuticals in 2008. This collaboration lasted until 2009, when the former sold its share to Spectrum. Originally developed by Biogen, the antibody was licensed to Schering on a worldwide basis for marketing and distribution, except for the U.S., where Spectrum Pharmaceuticals Inc. holds rights pursuant to a license agreement signed in 2007.

In Japan, ibritumomab tiuxetan is licensed to Nihon Schering KK. In 2005, the compound received orphan drug designation in Japan for the treatment of B-cell lymphoma. In 2008, a license agreement between Bayer and FUJIFILM RI Pharma was established for the marketing rights in Japan. In 2012, Spectrum Pharmaceuticals Inc. acquired the licensing rights to sell the product from Bayer outside of the U.S. In 2015, Spectrum Pharmaceuticals Inc. licensed the marketing rights in select territories such as Japan, Asia (except for India and China), Africa, the Middle East, and Latin America. In 2016, Servier Canada Inc. obtained exclusive rights to develop and commercialize the product in Canada [31].

Zevalin® is the only one of the three FDA-approved murine monoclonal antibodies that was deposited in Brazil in the form of a pipeline. Patent PPBR1100622 B1 was extinguished on 11/13/2012 [32].

The ending patent family for Bexxar® covers the use of a monoclonal antibody, labelled with iodine131, to target CD20 and Fab, Fab', or F(ab')2 portions thereof, for the imaging and immunotherapy of B-cell lymphoma and other neoplasms of a B-cell lineage [33].

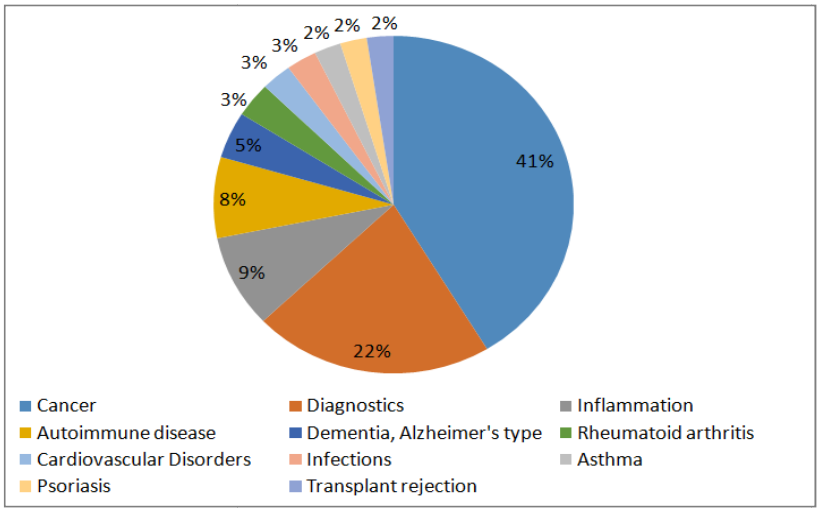


Fig. 3. Top 10 protected therapeutic targets

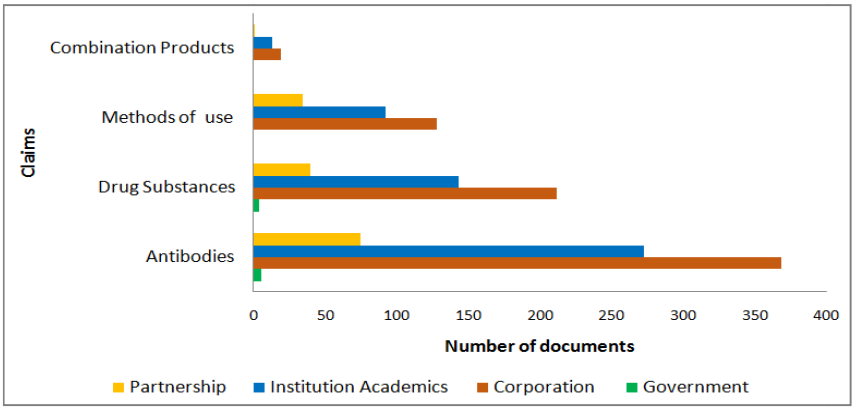


Fig. 4. Depicts the main claims of Group I classified by applicant category

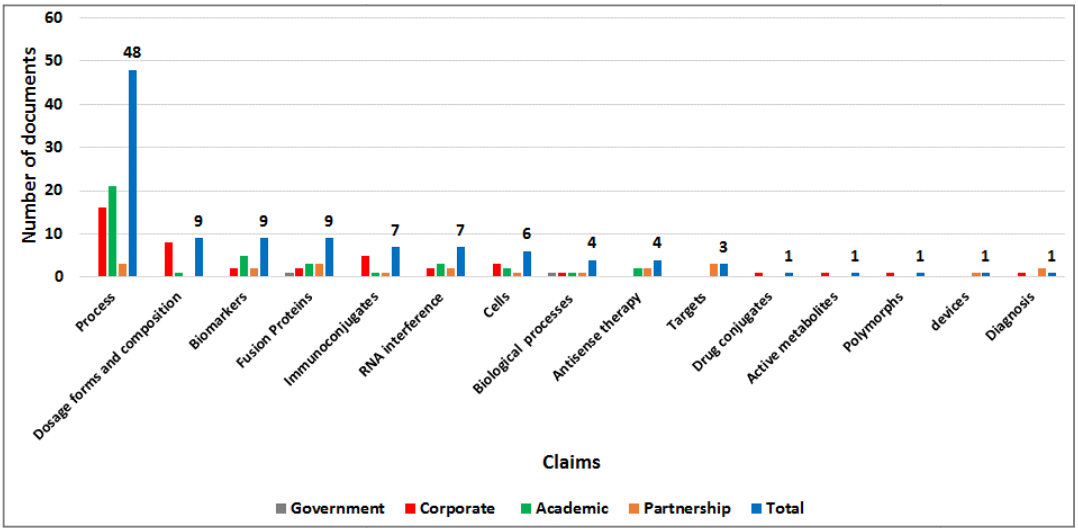


Fig. 5. Depicts the main claims of group II classified by applicant category

Table 2. Murine monoclonal antibodies approved by the FDA, commercialized, and patented during the last 20 years

Murine Monoclonal Antibodies			
	Brand name		
	Ortochone OKT3®	**Zevalin®**	**Bexxar®**
Chemical Name/Description	Murine monoclonal IgG2a antibody against the (CD3) antigen of human T - cells	Imnunoglobulin G1, anti-(human CD20 (antigen) (mouse monoclonal IDEC-Y2B8gamma. 1-chain) [30]	Combination regimen consisting of tositumomab followed by iodine (I131) tositumomab
Protein format	Murine IgG2a	Murine IgGκ conjugate, Y-90 or In-111	Murine IgG2a /ʎ-131
Molecular Target	CD3 on T-cells	CD20 on B-cells	CD20 on B-Cells
Generic Name	Muromomab-CD3®	MAb, B-cell radiation therapy, Mab, pan-B-ythrium, ibritumomab tiuxetan (pINN)	Mab, CD20-iodine 131; Tositumomab iodune-131
Product Category	Murine monoclonal antibody	Radiolabelled Monoclonal Antibodies	Combination; Radiolabelled Monoclonal Antibodies
Production Cell line	*E. coli*	CHO	Mammalian
Route & form	IV, Liquid	IV, Liquid	NHL
Filing date	04/25/1980	05/13/1997	09/16/1993
Est. Expiry Date	2000	11/13/2012	01/21/2014, 09/16/2013, 09/16/2015
Patent Number	JP 1989098478 US 4658019 US 4654210 EP 0018795 US 4361549 [23, 24 25,26]	WO 9411026 US5763137 EP1005870B1 PPBR1100622 B1 [31,32]	US5595721 US5843398 US6015542 [27,28,29]
Company	Ortho-McNeil-Janssen	Biogen Idec	Glaxo Smith Kline
Approval Data	06/19/1986	09/21/2002	06/27/2003
Major Indication	OTR	NHL	NHL

Abbreviations: E. coli-Escherichia coli; CHO-Chinese Hamster Ovary; OTR-Organ Transplantation Rejection, NHL-Non-Hodgkin's Lymphoma

4. CONCLUSION

The study of MAB proved to be of great importance to understand how the development and protection by patents of monoclonal antibodies influences their therapeutic, safe, and effective uses in diagnostics and the treatment of various diseases.

Despite academic and governmental agencies showing interest in the development of inventions in this area, companies are largely responsible for marketing these products and therefore can generate more inventions. Thus, companies require a greater quantity of patent documents. The Institute National de la Santé et de la Recherché Medical (INSERM) and the University of California are both categorized as academic institutions and were considered high assignees.

The United States, Japan, France, and China constitute potential markets for protection of this technological area. Although China has started protecting these technologies only recently (the first priority was filed in 2011), China appears 4th on the list of the Top 10 countries with the highest number of applications filed.

Of the three murine monoclonal antibodies approved by the FDA and marketed worldwide, Zevalin® was the only murine MAB protected as a patent pipeline.

COMPETING INTERESTS

Authors have declared that no competing interests exist.

REFERENCES

1. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature. 1975;256(5517):495-7.
2. Almagro C, Fransson J. Humanization of antibodies. Front. Biosci. 2008;13:1619–1633.
3. Tomblyn M. Radioimmunotherapy for B-cell non-Hodgkin lymphomas. Cancer Control. 2012;19(3):196-203.
4. Chames P, Van Regenmortel M, Weiss E, Baty D. Therapeutic antibodies: Successes, limitations, and hopes for the future. Br J Pharmacol. 2009;57(2):220-33.
5. Morison SL, MJ Johnson, LA Herzenber, VT Oi. Chimeric human antibody molecules: Mouse antigen-binding domains with human constant region domains. Proc. Natl. Acad. Sci. 1984; 81:6851-6855.
6. Zhiqiang A. Therapeutic Monoclonal Antibodies: From Bench to Clinic. A. John Wiley, Inc; 2009.
7. Jones PT, Dear PH, Foote J, Neuberger MS, Winter G. Replacing the complementarity-determining regions in a human antibody with those from a mouse. Nature. 1986;321(6069):522-5.
8. Buss NA, Henderson SJ, McFarlane M, Shenton JM, de Haan L. Monoclonal antibody therapeutics: history and future. Curr Opin Pharmacol. 2012;12(5):615-22.
9. Lonberg N. Human antibodies from transgenic animals. Nature Biotechnol. 2005;23:1117-1125.
10. Brüggemann M, Osborn MJ, Ma B, Hayre J, Avis S, Ludstron B, Buelow R. Human Antibody Production in Transgenic Animal. Arch. Immunol. Ther. Exp. 2015;63:101-108.
11. Mendez MJ, Green LL, Corvalan JR, et al. Functional transplant of megabase human immunoglobulin loci recapitulates human antibody response in mice. Nat. Genet. 1997;15:146-156.
12. Barbas CF, AS Kang; RA Lerner, SJ Benkovic. Assembly of combinatorial antibody libraries on phage surfaces: The gene III site. Proc. Natl. Acad. Sci. 1991; 88:7978-7982.
13. Rau R. Adalimumab (a fully human anti-tumors necrosis factor alpha monoclonal antibody) in the treatment of active rheumatoid arthritis: The initial results of five trials. Ann. Rheum. Dis. 2002;61(Suppl 2):ii70-3.
14. Thie H, Meyer T, Schirrmann T, Hust M, Dübel S. Phage display-derived therapeutic antibodies. Curr. Pharm. Biotechnol. 2008;9(6):439-46.
15. King C, Garza EN, Mazor R, Linehan JL, Pastan I, Pepper M, Baker D. Removing T-cell epitopes with computational protein design. Proc. Natl. Acad. Sci. 2014; 111(23):8577-82.
16. De Groot AS, Terry F, Cousens L, Martin W. Beyond humanization and deimmunization: Tolerization as a method for reducing the immunogenicity of biologics. Expert Rev. Clin. Pharmacol. 2013;6(6):651–662.
17. Parker AS, Griswold KE, Bailey-Kellogg C. Optimization of therapeutic proteins to

delete T-cell epitopes while maintaining beneficial residue interactions. J. Bio. Inform. Comput. Biol. 2011;9(2):207–229.
18. Dwek RA. Biological importance of glycosylation. Dev. Bio. Stand. 1998; 96:43-47.
19. Mimura Y, Katoh T, Saldova R, O'Flaherty R, Izumi T, Mimura-Kimura Y, Utsunomiya T, Mizukami Y, Yamamoto K, Matsumoto T, Rudd PM. Glycosylation engineering of therapeutic IgG antibodies: Challenges for the safety, functionality and efficacy. Protein Cell. 2017;1-16.
20. Giddens JP, Wang X. Chemoenzymatic glyco-engineering of monoclonal antibodies. Methl Mol, Biol. 2015; 1321:375-87.
21. Hall AE, Domanski PJ, Patel PR, Vernachio JH, Syribeys PJ, Gorovits EL, Johnson MA, Ross JM, Hutchins JT, Patti JM. Characterization of a protective monoclonal antibody recognizing *Staphylococcus aureus* MSCRAMM protein clumping factor A. Infect. Immun. 2003;71(12):6864-70.
22. Mandl SJ, Rountree RB, Dalpozzo K, Do L, Lombardo JR, Schoonmaker PL, Dirmeier U, Steigerwald R, Giffon T, Laus R, Delcayre A. Immunotherapy with MVA-BN®-HER2 induces HER-2-specific Th1 immunity and Alters the Intra tumoral Balance of Effector and Regulatory T cells. Cancer Immunol. Immunotherapy. 2012; 61(1):19-29
23. OrthoPharmaceutical Corp. Complement-fixing monoclonal antibody to human T cells. US; 1979. US06709232.
24. OrthoPharmaceutical Corp. Methods and compositions using complement fixing monoclonal antibody to human T cells; 1979. US06709232.
25. Ortho Pharmaceutical Corp. Monoclonal-antibody-producing hybrid cell line, antibody and method of preparing it, therapeutic composition containing it and its diagnostic and therapeutic uses; 1979. EP0018795.
26. Ortho Pharmaceutical Corp. Complement-fixing monoclonal antibody to human T cells and methods of preparing same; 1979. US 4361549.
27. Coulter Pharmaceutical. Radioimmunotherapy of lymphoma using anti-CD2; 1979. US5595721.
28. Coulter Pharmaceutical Inc. Radioimmunotherapy of lymphoma using anti-CD20 antibodies; 1993. US5843398.
29. Coulter Pharmaceutical Inc. Radioimmunotherapy of lymphoma using anti-CD20 antibodies; 1993. US6015542.
30. Murine monoclonal IgG2a antibody against the T3 (CD3) antigen of human T cells. Product report. Thomson Reuters Integrity; 2014. Available:http://integrity-thomson-pharma.ez68.periodicos.capes.gov.br (Last accessed 13 January 2014)
31. Anticorpo Anti-CD20 quimérico imunologicamente ativo e composição farmacêutica. Available:http://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/patentServletController?action=detailEcodpedido=258952&Searcparamenter=PI1100622thomson-pharma.com. (Last accessed 09 August 2016)
32. Combination of two radio-labeled Immunoconjugates Comprising Indium-111 (111In) or Yttrium-90 (90Y) Labeled Murine IgG1 kappa Monoclonal antibodies targeting CD20 antigen. Conjugated. Available:http://integrity-thomson-pharma.ez68.periodicos.capes.gov.br. (Last accessed 22 July 2016)
33. Combination regimen consisting of tositumomab followed by Iodine (I131) Tositumomab. Product report. Thomson Reuters Integrity; 2014. Available:http://integrty.thomson-pharma.com (Last acessed2 2 March 2014)

© 2017 Reis et al.; This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Peer-review history:
The peer review history for this paper can be accessed here:
http://sciencedomain.org/review-history/20290

Revista SODEBRAS – Volume 12
N° 144 – DEZEMBRO/ 2017

ASPECTOS DA PROTEÇÃO PATENTÁRIA DE ANTICORPOS MONOCLONAIS E SUA RELAÇÃO COM O ESTABELECIMENTO DE PARCERIAS PARA O DESENVOLVIMENTO PRODUTIVO

ASPECTS OF PATENTARY PROTECTION OF MONOCLONAL ANTIBODIES AND THEIR RELATIONSHIP WITH THE ESTABLISHMENT OF PARTNERSHIPS FOR PRODUCTIVE DEVELOPMENT

KÁTIA DOS REIS[1]; MARIA ANTONIETA PEIXOTO GIMENES COUTO[2], CÍNTIA REIS COSTA[1]; NEI PEREIRA JÚNIOR[2]
1 – BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ; 2 – UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO/UFRJ
katia.reis@bio.fiocruz.br, gimenes@eq.ufrj.br

Resumo – O objetivo deste estudo é avaliar a vigência da proteção patentária no Brasil dos anticorpos monoclonais, Adalimumabe, Etanercepte, Infliximabe, Rituximabe, Bevacizumabe e Trastuzumabe, visando verificar se há impeditivos legais para produção desses biossimilares no país e a influência do prazo de vigência para o fornecimento desses ativos no âmbito das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP). Os anticorpos foram selecionados a partir da "Lista de produtos estratégicos com PDP vigentes" do Ministério da Saúde (MS). Foram identificadas as patentes de origem destes anticorpos e estruturada uma estratégia metodológica de modo a verificar o status quo das patentes vigentes no Brasil.

Palavras-chave: Anticorpos Monoclonais. PDP. Patente. Biossimilares.

Abstract - The aim of this study is to evaluate the validity of patent protection in Brazil of the following monoclonal antibodies: Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Rituximab, Bevacizumab and Trastuzumab, in order to examine if there are legal impediments to the production of these biosimilars in Brazil and the influence of the term of validity for the supply of these assets under the Partnerships for Productive Development (PPD). The antibodies were selected from the "List of strategic products with current PPD of the Ministry of Health (MoH). Patents of origin of monoclonal antibodies were identified and a methodological strategy was structured for the purpose of verifying the status quo of patents in force in Brazil.

Keywords: Monoclonal Antibodies. PPD. Patent. Biosimilar.

I. INTRODUÇÃO

As Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) foram estabelecidas a partir de março de 2008, no âmbito da Política de Desenvolvimento Produtivo e associadas às prioridades do Plano Brasil Maior em 2011 e do Plano Nacional de Saúde de 2012-2015. O reconhecimento do caráter sistêmico e estratégico do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (CEIS), inclusive na perspectiva social, exigiu uma série de ações e estratégias por parte do Ministério da Saúde (MS) para a consolidação do CEIS (GADELHA e COSTA, 2012; GADELHA, COSTA e MALDONADO, 2012; COSTA, METTEN e DELGADO, 2016).

Algumas normas regulamentaram a matéria até a vigência da atual Portaria nº. 2.531/MS, de 12 de novembro de 2014 (Ministério da Saúde, 2014), que estabelece as diretrizes e critérios relacionados aos produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde (SUS) e PDP. Trata-se do reconhecimento do mercado como patrimônio nacional e do dever do Estado em estimular o desenvolvimento científico e tecnológico para a consecução do direto à saúde (GADELHA e BRAGA, 2016).

Em recente publicação, o MS definiu a lista dos produtos estratégicos para o ano de 2017, por meio da Portaria nº. 252 de 26 de janeiro de 2017 (BRASIL, 2017). São considerados estratégicos os produtos necessários ao SUS para ações de promoção, prevenção e recuperação da saúde, com aquisições centralizadas ou passíveis de centralização pelo Ministério, cuja produção nacional e de seus insumos farmacêuticos ativos ou componentes tecnológicos críticos sejam relevantes para o CEIS. Dentre os produtos, destacam-se seis anticorpos monoclonais: Adalimumabe, Etanercepte, Infliximabe, Rituximabe, Bevacizumabe e Trastuzumabe.

Assim, a discussão sobre a apropriação no campo da saúde se torna essencial no âmbito do CEIS e da definição das políticas de saúde relacionadas à PDP, pois, como bem destaca CHAMAS (2008), é neste campo que as patentes mais agregam valor estratégico. A proteção patentária garante ao seu titular ganhos decorrentes da exploração monopolística, que somente será alcançada posteriormente pelos seus concorrentes (GAVA, MIYAMOTO e COLETI, 2016).

Com base no exposto, o presente trabalho visa analisar o prazo de vigência da proteção patentária no Brasil dos anticorpos monoclonais presentes nesse estudo e avaliar como os mesmos podem influenciar a implementação de PDP no país.

II. DIRETRIZES PARA O ESTABELECIMENTO DE PDP

As PDP envolvem a cooperação, mediante acordo entre Instituições Públicas e Entidades Privadas, para o desenvolvimento, a transferência e a absorção de tecnologia, a produção e a capacitação produtiva e tecnológica do país em produtos estratégicos, para atendimento às demandas do SUS (BRASIL, 2014).

A transferência de tecnologia dos laboratórios privados para os laboratórios públicos deve capacitá-los na produção competitiva dos produtos necessários ao bom funcionamento do sistema de saúde público brasileiro (COSTA, METTEN e DELGADO, 2016). Tais parcerias tratam da internalização da

ISSN 1809-3957

tecnologia de produtos e insumos estratégicos para o SUS e para Instituições Públicas, ao mesmo tempo em que garantem a aquisição pelo MS dos produtos objetos da PDP, no prazo estabelecido para a transferência de tecnologia (OLIVEIRA *et al*, 2015; GADELHA, COSTA e MALDONADO, 2012).

O processo para o estabelecimento de PDP possui quatro fases, segundo a Portaria nº. 2.531/MS: (a) proposta de projeto de PDP, (b) projeto de PDP, (c) execução de PDP e (d) internalização de tecnologia (BRASIL, 2014).

A primeira fase se consubstancia pela submissão da proposta de PDP ao MS e análise da sua viabilidade e, em caso de aprovação, celebração do termo de compromisso entre o MS e a Instituição Pública. A segunda fase se caracteriza pela implementação da proposta de projeto de PDP aprovada e do termo de compromisso. A terceira fase se dá na execução do desenvolvimento do produto, transferência e absorção de tecnologia de forma efetiva e celebração do contrato de aquisição do produto estratégico entre o MS e a Instituição Pública. Finalmente, a quarta fase é a conclusão do desenvolvimento, da transferência e da absorção da tecnologia objeto da PDP, em condições de produção do produto objeto de PDP no Brasil, e portabilidade tecnológica por parte da Instituição Pública.

A análise das patentes tem destaque em dois momentos: na Fase 1 e na Fase 3. Na primeira fase, é preciso indicar os números dos documentos das patentes concedidas ou em processamento no país, seus respectivos titulares e a sua vigência, relacionados ao produto objeto de PDP. Além do mais, é necessário apresentar estudos com as projeções de redução de preços para produtos, cujo prazo de expiração de patente ocorrer durante as fases do projeto executivo. Da mesma forma, é mister observar a legislação de propriedade intelectual em vigor. A Fase 3 também se propõe à reanálise dos preços, a partir das estimativas de valores de mercado, para produtos que estejam próximos ao período de expiração da patente.

A lista de produtos estratégicos para o SUS abrange os seguintes grupos: fármacos; medicamentos; adjuvantes; hemoderivados e hemocomponentes; vacinas; soros; produtos biológicos ou biotecnológicos de origem humana, animal ou recombinante; produtos para a saúde; produtos para diagnóstico de uso "*in vitro*"; e "*software*" embarcado no dispositivo médico ou utilizado na transmissão de dados em saúde, na recuperação, reconstrução e processamento de sinais e imagens ou na comunicação entre dispositivos (BRASIL, 2017).

Dentre os produtos biológicos, destacam-se seis anticorpos monoclonais, que estão inseridos na "Lista de produtos estratégicos com PDP vigentes ou outras formas de transferência de tecnologia", e são objeto da presente análise: Adalimumabe, Etanercepte, Infliximabe, Rituximabe, Bevacizumabe e Trastuzumabe.

A decisão de se definir listas prioritárias se fundamenta, segundo OLIVEIRA *et al*. (2015),

> "na premência de que formuladores de políticas devem realizar constantemente diagnósticos de necessidades de saúde e a partir deles estimular a produção de produtos e serviços que atendam a população".

Assim, observa-se a importância da análise da vigência das patentes da lista de produtos estratégicos com PDP vigentes ou outras formas de transferência de tecnologia, para a definição da viabilidade da PDP e, principalmente, para os custos e preços dos medicamentos no âmbito do MS.

De acordo com COSTA, METTEN e DELGADO (2016), a descrição da tecnologia e a avaliação da capacidade de internalização da mesma, também são imprescindíveis para:

> "garantir o desenvolvimento interno de pesquisas e medicamentos e o controle nacional sobre as patentes e o conhecimento, assegurando, a médio e longo prazos, a capacidade produtiva nacional e a autonomia do sistema de saúde brasileiro" (COSTA, METTEN e DELGADO, 2016).

III. ANTICORPOS MONOCLONAIS

Anticorpos monoclonais (mAb) são uma classe de proteínas de alta especificidade, produzidas por clones de células híbridas derivadas da fusão de linfócitos B e uma célula de mieloma (KÖHLER, MILSTEIN, 1975). São moléculas de grande importância e versatilidade de uso, podendo ser utilizadas na pesquisa básica, diagnóstico e tratamento de doenças. No campo terapêutico, são utilizadas para fins profiláticos ou no tratamento de rejeições a transplantes, tratamento de câncer, doenças autoimunes e doenças.

Foram selecionados para o presente estudo os anticorpos Adalimumabe, Etanercepte, Infliximabe, Rituximabe, Bevacizumabe e Trastuzumabe, cujas ações terapêuticas são brevemente descritas a seguir:

Adalimumabe (Humira®): é um mAb recombinante da imunoglobulina humana (IgG1) contendo apenas sequências humanas de peptídeos. Foi desenvolvido a partir de técnica utilizando um fago contendo regiões variáveis de cadeias leves e pesadas totalmente humanas, o que confere especificidade ao fator de necrose tumoral (TNF), e sequências de cadeias pesadas e de cadeias leves capa (k) de IgG1 humana. Se liga com alta afinidade e especificidade ao fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), mas não à linfotoxina (TNF- beta). A sua produção é feita por tecnologia de DNA recombinante em um sistema de expressão em Células de Hamister Chinês (CHO). Consiste de 1330 aminoácidos e apresenta massa molar de, aproximadamente, 148 quilodaltons. (MEDICINANET, 2017). Adalimumabe é indicado para reduzir os sinais e sintomas, induzir uma resposta clínica e remissão clínica maior, inibir a progressão dos danos estruturais e melhorar a capacidade física em pacientes adultos com artrite reumatoide (AR) ativa de intensidade moderada a grave, que apresentaram resposta inadequada a uma ou mais drogas antirreumáticas modificadoras do curso da doença ARMD. Também é destinado ao tratamento da artrite reumatoide grave, ativa e progressiva em pacientes não tratados com metotrexato previamente. Pode ser utilizado isoladamente ou em combinação com metotrexato ou outra ARMD (MEDICINANET, 2017).

Etanercepte (Enbrel®): é uma proteína de fusão do receptor p75 do fator de necrose tumoral humano com o fragmento Fc, produzida por tecnologia de DNA recombinante em um sistema mamífero de expressão em células CHO. Trata-se de um dímero de uma proteína quimérica, obtido pela fusão do domínio de ligação extracelular do receptor 2 do fator de necrose tumoral humano (TNFR2/p75), com o domínio Fc da IgG1 humana. Este componente Fc contém as regiões CH2 e CH3, mas não possui a região CH1 da IgG1. É solúvel em água e sua massa molar aparente é de 150 quilodaltons. É indicado para redução dos sinais, sintomas e inibição da progressão do dano estrutural em pacientes com AR ativa moderada a grave e para tratamento de: AR ativa em adultos que apresentaram resposta insatisfatória a um ou mais antirreumáticos modificadores da doença, e artrite crônica juvenil em curso poliarticular em menores com idade entre 4 a 17 anos que apresentaram resposta insatisfatória a um ou mais ARMD. Pode ser usado em associação ao metotrexato em pacientes adultos que não respondem satisfatoriamente à monoterapia

ISSN 1809-3957

com metotrexato. Também é indicado para redução dos sinais e sintomas articulares e cutâneos em pacientes com artrite psoriática ativa e progressiva com resposta inadequada a antirreumáticos modificadores da doença (MEDICINANET, 2017).

Infliximabe (Remicade®): é um mAb quimérico humano-murino que se liga com uma elevada afinidade tanto à forma solúvel como a forma transmembranar do TNFα, mas não à forma linfotoxina α (TNFβ). É usado em terapia antirreumática controladora da doença, para redução de sinais e sintomas; prevenção de lesão articular estrutural (erosões e estreitamento do espaço articular) e melhora na função física; em pacientes com doença ativa já tratados com metotrexato (AR estabelecida) e com doença ativa ainda não tratados com metotrexato (AR inicial) (MEDICINANET, 2017).

Rituximabe (Mabthera®): é um mAb quimérico obtido pela combinação da região variável do anticorpo de camundongo com a região constante do anticorpo humano, contra a proteína de superfície celular CD20, tendo sua ação pela depleção seletiva das células B CD20+ periféricas. É indicado para o tratamento dos linfomas não-Hodgkin indolentes de células B, que não tenham respondido ou quando a doença tenha progredido, durante ou após, pelo menos, um tratamento padrão contendo agente alquilante. (MEDICINANET, 2017).

Bevacizumabe (Avastin®): é produzido a partir da técnica de DNA recombinante, em um sistema de expressão de célula CHO, em um meio nutriente contendo o antibiótico gentamicina e é purificado por um processo que inclui inativação viral específica e etapas de remoção. É constituído por 214 aminoácidos e tem uma massa molar de aproximadamente 150 quilodaltons. Pode ser usado em combinação com quimioterapia à base de fluoropirimidina é indicado para tratamento de primeira-linha de pacientes com carcinoma metastático do cólon ou do reto. (MEDICINANET, 2017).

Trastuzumabe (Herceptin®): é um mAb humanizado, obtido por tecnologia de DNA-recombinante, que atinge seletivamente o domínio extracelular da proteína do receptor-2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2). O anticorpo é uma IgG1 que contém regiões de estrutura humana e regiões que determinam a complementaridade, provenientes de um anticorpo murino anti-p185 HER2, que se liga ao HER2. É indicado para o tratamento de: pacientes com câncer de mama inicial HER2 positivo após cirurgia, quimioterapia (neoadjuvante ou adjuvante) e radioterapia (quando aplicável), e de pacientes com câncer de mama metastático que apresentam tumores com super expressão do HER2. Também é indicado como monoterapia para o tratamento de pacientes que receberam um ou mais tratamentos de quimioterapia para suas doenças metastáticas, e, em combinação com paclitaxel ou docetaxel, para o tratamento daqueles pacientes que não receberam quimioterapia para suas doenças metastáticas (MEDICINANET, 2017). Cabe ressaltar a importância desse mAb, uma vez que o câncer de mama, segundo estimativas do Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva, é o segundo câncer mais comum no Brasil e mundo e o mais frequente entre as mulheres, com uma estimativa de cerca de 58.000 novos casos e 14.388 óbitos em 2016 (INCA, 2016; Kamangar, Dores e Anderson, 2006).

Como verificado nas indicações terapêuticas descritas, os mAb são biofármacos de alta especificidade, com uso, muitas vezes associado à um determinado estágio de avanço da doença alvo do tratamento, o que reforça a sua importância e a necessidade de produção com baixo custo, para atendimento às necessidades do SUS.

IV. PROTEÇÃO PATENTÁRIA NO BRASIL

A proteção patentária no Brasil está sob a égide da Lei de Propriedade Industrial (nº. 9.279) desde 14 de maio de 1996 (LPI) (BRASIL, 1996). A assinatura do Brasil ao tratado internacional denominado "Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual relacionados ao Comércio (ADPIC)", em 01 de janeiro de 1995, e o fato do Brasil não ter cumprido as obrigações estabelecidas por este acordo no período de transição entre a lei anterior, Lei Nº 5772 /71, e a LPI, tornou objeto de discussões e ações judiciais, para estabelecimento do prazo de vigências de patentes. Esse acordo estabelecia que o Brasil, após a adesão ao ADPIC, teria o prazo até 1º de janeiro de 2004 para conceder os pedidos de patentes relativos a produtos farmacêuticos e produtos químicos para a agricultura, pedidos que, anteriormente, não eram privilegiáveis e que passaram a ser, mediante esse novo contexto (BRASIL, 1971; BRASIL, 1996).

Devido ao fato de o Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), órgão responsável pela concessão de patentes no Brasil, não atender as obrigações de tempo de análise e exame, advindas do período de transição e de adesão ao ADPIC, a análise da proteção patentária de produtos farmacêuticos, entre os quais os mAb, deve levar em conta os seguintes aspectos: a existência de pedidos *mailbox* e o depósito de pedidos *pipeline*. Assim, o prazo de vigência das patentes no Brasil deve se pautar em quatro cenários propostos em função dos prazos de vigência, conforme detalhado nas metodologias.

A entrada em vigor do ADPIC significou um desafio aos gestores de saúde, pois a possibilidade de patenteamento no setor farmacêutico possibilitou a prática de preços altos para insumos essenciais impactando nas políticas de saúde pública (SCOPEL e CHAVES, 2016).

V. METODOLOGIA

Etapa 1: Seleção dos anticorpos

Para a seleção dos anticorpos abordados neste estudo, inicialmente fez-se uma busca no Portal do MS para a identificação da lista de produtos estratégicos para PDP. A partir dessa lista, foram selecionados os anticorpos monoclonais listados nas Fases 1, 2, 3, detalhadas a seguir:

i. Fase 1: Submissão e análise da viabilidade da proposta PDP
ii. Fase 2: Implementação da proposta de projeto PDP
iii. Fase 3: Execução do desenvolvimento do produto e absorção de tecnologia

Etapa 2: Detalhamento dos anticorpos selecionados

O Índice Merck foi utilizado como fonte primária para a caracterização dos mAb e as patentes prioritárias desses ativos. O detalhamento foi feito com base na estrutura da molécula, número de registro no *Chemical Abstract (CAS Number*), sinonímia e alvo terapêutico, denominado aqui de RX dos anticorpos monoclonais. A importância das informações contidas no RX dos anticorpos é a consolidação das diferentes formas de descrever o mesmo produto, garantindo que todos os documentos relativos a cada princípio ativo serão localizados na busca patentária, independente da forma que estes foram descritos no documento de patente. Por exemplo, em um documento em que a única descrição estivesse relacionada

ISSN 1809-3957

apenas ao alvo terapêutico CD20, seria facilmente localizado e relacionado ao produto Rituximabe.

As patentes prioritárias referem-se ao primeiro depósito desta tecnologia em um território, sendo também conhecidas como patente mãe ou patente de origem. Neste estudo foram identificadas no Índice Merck e serviram de suporte em conjunto com as informações do RX dos mAb e das informações do relatório de desenvolvimento de produto, obtidas nas bases *Sci Finder Scholar*, *Thomson Reuters Integrity* e *Espacenet* (Família *INPADOC*), para a localização dos pedidos correspondentes depositados no Brasil no Portal do INPI.

O relatório de desenvolvimento descreve todas as etapas do desenvolvimento do produto até a sua comercialização. Para este estudo, utilizamos as informações disponíveis nas bases do Portal Capes, o *Sci Finder Scholar* e *Thomson Reuters Integrity*.

Etapa 3: Verificação do status do processamento do documento no Brasil e Identificação de Cenários

Foram realizadas buscas no Portal do INPI para verificar o *status* do processamento de cada documento de patente localizado na Etapa 2. As patentes dos ativos identificadas foram analisadas, com base no prazo de vigência no Brasil, sendo classificadas em quatro cenários, sumarizados na Tabela 1. "Cenário 01" relaciona as patentes com prazo de proteção de 20 anos a partir da data de depósito; o "Cenário 02" se refere às patentes que por motivos impeditivos não foram concedidas pelo INPI dentro dos prazos estabelecidos no ADPIC, as denominadas patentes *mailbox* e que, portanto, seus titulares buscam na justiça o prazo mínimo de 10 anos após a concessão (Art.40 da LPI); o "Cenário 03" se configura um dispositivo de transição de caráter excepcional, que se deu na mudança do antigo Código de Propriedade Intelectual e a LPI, as chamadas patentes *pipelines*, cujo prazo de vigência está vinculado à patente prioritária; o "Cenário 04" se caracteriza pelas patentes que caíram em domínio público, as denominadas patentes extintas.

Tabela 1 – Cenários identificados para avaliar o prazo de vigência das patentes

Cenário 1	Cenário 2
Vigência de 20 anos da data de depósito	Vigência de no minímo 10 anos da concessão (Art. 40 LPI)
Cenário 3	**Cenário 4**
Pipeline: Vigência de 20 anos da prioridade requerida	Patente Extinta : Extinta a patente seu objeto cai em domínio público

VI. RESULTADOS

A Tabela 2 apresenta a seleção dos anticorpos mAb selecionados da lista de produtos estratégicos e de acordo com as fases constantes da Portaria nº. 2.531/GM/MS para o estabelecimento de PDP. A Fase 1, que contempla a submissão e análise da viabilidade da proposta PDP, entre os produtos listados, foram identificados três Anticorpos Monoclonais: Infliximabe, Rituximabe, Adalimumabe. Na fase de implementação da proposta de projeto PDP, Fase 2, foram identificados cinco anticorpos monoclonais: Etanercepte; Adalimumabe; Bevacizumabe; Rituximabe, Transtuzumabe. Na fase de execução do desenvolvimento do produto e absorção de tecnologia, Fase 3 do presente estudo, foi identificado o anticorpo monoclonal Infliximabe. De acordo com a Tabela 2, verifica-se que somente para esse anticorpo existe uma PDP em execução (BRASIL, 2017).

As informações apresentadas na Tabela 3 consolidam as diferentes formas de descrever o mesmo produto e garantir que todos os documentos relativos a cada princípio ativo serão encontrados na busca patentária, independente da forma que este foi descrito no documento de patente (número do registro *CAS* ou sinonímia ou alvo de ação terapêutica ou marca registrada).

A Tabela 4 descreve as patentes prioritárias, onde se verifica que esses anticorpos, com exceção do Infliximabe, foram inicialmente protegidos nos Estados Unidos. Inclusive aqueles que optaram para o primeiro depósito utilizando o sistema internacional do Tratado de Cooperação em Matéria de Patentes (PCT), usaram a prioridade americana no pedido internacional (WIPO, 2017). As patentes prioritárias são importantes para definir o prazo de vigência destes ativos no Brasil, de acordo com os quatros cenários estabelecidos neste estudo, especialmente no que se refere aos pedidos *pipeline*, cuja vigência está vinculada à patente origem, ou aos pedidos *mailbox* depositados no Brasil no período de transição para a LPI e em função da adesão do Brasil ao ADPIC (BRASIL, 1995).

A Tabela 5 mostra o *status* da proteção patentária no Brasil dos mAb selecionados. O Adalimumabe tem duas patentes prioritárias nos Estados Unidos US6258562 (B1) e US6509015 (B1). No Brasil as patentes correspondentes foram depositadas em 10/02/1997 (PI9707379-2 C8 e PI9715219-6 C8). Estes depósitos ocorreram no período de transição para a LPI. Trata-se de pedidos *mailbox* e deveriam ter sido concedidos até 2004, em função da adesão do Brasil ao ADPIC que garantia a concessão de patente neste setor tecnológico. A concessão destas patentes no Brasil só ocorreu em 03/11/2009 e 23/11/2010, respectivamente. Tal demora em conceder essas patentes resultou em discussões e ações judiciais, visando à extensão no prazo de vigência dessas patentes no Brasil.

O INPI, em função das disposições da LPI, estabeleceu um prazo de 20 anos, contados do depósito do pedido (Cenário 01), onde estas patentes teriam vigência até 2017, mas os titulares das patentes lutam na justiça para que a vigência desses ativos fique de acordo com o Cenário 02, cuja vigência seria contada com o mínimo de 10 anos após sua concessão, conforme disposto no artigo 40 da LPI 9279/96. A questão é que estes pedidos estão *subjudice* e, até que haja definição, os Cenários 01 e 02 devem ser levados em conta para que esses ativos possam ser utilizados nas PDP. Como estas patentes ainda estão vigentes, a inserção desses ativos em PDP pode ser utilizada para reanálise dos preços desses ativos por parte do MS.

Não foram localizadas patentes vigentes no Brasil do Etanercepte correspondentes às patentes prioritárias desde anticorpo nos Estados Unidos. Desde modo, não existe impeditivos legais, até o momento, que limitem a produção deste ativo como biossimilar no país. Verificou-se, ainda, que o Trastuzumabe e o Rituximabe também podem ser utilizados livremente para produção de biossimilares em PDP, visto que esses anticorpos configuram na classe de patentes *pipelines* que não estão mais vigentes no Brasil (Cenários 03 e 04). O Infliximabe tem um pedido de patente correspondente depositado no Brasil, pedido PI 0113110-9 (A), que se encontra em exame técnico. Sua última publicação na Revista de Propriedade Industrial se refere ao encaminhamento para a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), conforme determinado pelo art. 229-C da LPI. Tal dispositivo determina que a ANVISA examine o objeto do pedido de patente à luz da saúde pública (BRASIL, 1999).

ISSN 1809-3957

Tabela 2 - Fases de implementação de Parceria Desenvolvimento Produtivo

Anticorpos Monoclonais					
Fase 1	**Infliximabe**	**Adalimumabe**	**Rituximabe**		
Fase 2	**Etanercepte**	**Adalimumabe**	**Bevacizumabe**	**Rituximabe**	**Transtuzumabe**
Fase 3	**Infliximabe**				

Fonte: Elaboração própria a partir da lista de produtos estratégicos MS, 2017.

Tabela 3 - RX dos Anticorpos Monoclonais

RX dos Anticorpos Monoclonais	Nº registro CAS	Sinônimos	Alvo
Infliximabe (Remicade)	170277-31-3	Avakine; CT-P 13; Inflectra; Infliximab; Remicade; Remsima	TNFalfa
Rituximabe (Rituxan)	174722-31-7	Kikuzubam; MabThera; RITUXIN; Reditux; Rituxan; Rituximab	CD20
Etanercepte (Embrel)	185243-69-0	Embrel; Enbrel; Etacept; Etanercept; Recombinant human TNF; SB 4 (biosimilar); TNFR-Fc; TNFR:Fc; rhu TNFR:Fc	TNF inibidor
Adalimumabe (Humira)	331731-18-1	Adalimumab; Adalimumab-atto; Amjevita; D 2E7; Humira; LU 200134	TNF alfa
Bevacizumabe (Avastin)	216974-75-3	Avastatin; Avastin; Bevacituzumab; Bevacizumab; HyBEV; rhuMAb-VEGF	VEGF-A
Trastuzumabe (Herceptin)	180288-69-1	PF 05280014; THIOMAB; Trastuzumab; rhumAb 4D5AntiHER2/neu Mab; MKC454; R597; RG597; Ro452317;huMAb4D58	HER

Fonte: Elaboração própria a partir dados disponíveis no Índice Merck e Bases do Portal Capes.

Tabela 4 - Patentes Prioritárias

Patentes Prioritárias					
Anticorpos Monoclonais	Nº de Patente	Status US*	Vigência	Alvo de ação	Titular
Infliximabe (Remicade)	WO9216553	Concedida	não se aplica	TNF alfa	Centocor (JJ)
Rituximabe (Rituxan)	US5736137	Concedida	04/07/2015	CD20	Biogen Idec Inc
	US5500362	Concedida	03/19/2013	CD20	Biogen Idec Inc
Etanercepte (Embrel)	US6143866	Concedida	11/07/2017	TNF inibidor	Amgen Inc
	USRE36755	Concedida	10/23/2012	TNF inibidor	Amgen Inc (Immunex Corporation)
	US5610279	Concedida	03/11/2014	TNF inibidor	Pfizer Inc (Hoffman-La Roche Inc.)
	US5514582	Concedida	05/26/2009	TNF inibidor	Amgen Inc (Genentech, Inc.)
	US5344915	Concedida	09/06/2011	TNF inibidor	Amgen Inc (Basf Aktiengesellschaft)
Adalimumabe (Humira)	US6258562 (B1)	Concedida	ni	TNF alfa	BASF AG [DE]
	US6509015 (B1)	Concedida	ni	TNF alfa	BASF AG [DE]
	US8206714 (B2)	Concedida	ni	TNF alfa	Abbott Biotechnology Ltd (AbbVie Biotechnolo
	US7541031 (B2)	Concedida	ni	TNF alfa	Abbott Biotechnology Ltd.
	US 6090382	Concedida	ni		BASF AG [DE]
	US8372401 (B2)	Concedida	ni	TNF alfa	BASF AG [DE]
Bevacizumabe (Avastin)	US7365166 (B2)	Concedida	ni	VEGF-A	Genentech, Inc. (US)
Trastuzumabe (Herceptin)	US5821337	Concedida	13/10/2015	HER	Genentech, Inc. (US)
	US5677171	Concedida	14/10/2014	HER	Genentech, Inc. (US)
	US5585089	Concedida	17/12/2013	HER	Genentech, Inc. (US)

Fonte: Elaboração própria a partir dados disponíveis no Índice Merck e Bases do Portal Capes.

Tabela 5 - Proteção Patentária de Anticorpos Monoclonais no Brasil Cenário 1; Cenário 2; Cenário 3; Cenário 4

Proteção Patentária no Brasil de Anticorpos Monoclonais			
Anticorpos Monoclonais	N º Patente	Status INPI	Data de vigência
Infliximabe (Remicade)	PI 0113110-9 (A)	Pedido encaminhado Anvisa	07/08/2021
Rituximabe (Rituxan)	PI1100622-6 (B1)	Patente Pipeline	13/11/2012
Etanercepte (Embrel)	Sem depósito correspondente INPI	Sem depósito correspondente INPI	não se aplica
Adalimumabe (Humira)	PI9707379-2 C8	Patente Concedida	09/02/2017 (19)
	PI9715219-6 C8	Patente Concedida	09/02/2017 (20)
Bevacituzumabe (Avastin)	BRPI 9809388-6 B1	Patente Concedida	03/04/2018(23
	BRPI9809387-8 B1	Patente Concedida	06/08/2018 (26)
Trastuzumabe (Herceptin)	PP 1101137-8 B1	Patente Pipeline	17/11/2013

Fonte: Elaboração própria a partir dados disponíveis no sítio do INPI.

ISSN 1809-3957

VII. CONCLUSÃO

A partir da análise das patentes, conclui-se que há liberdade de operar para os seguintes anticorpos: Rituximabe, Etanercepte e Trastuzumabe, cujos ativos não estão protegidos no país. Assim, não há impedimentos para produção destes biossimilares no Brasil. No caso do Adalimumabe e Bevacizumabe, que possuem patentes vigentes, a PDP pode ser utilizada para regulação/diminuição de preços por parte do MS. Em relação ao Infliximabe, cuja patente se encontra em processamento, os prazos dependerão da data de concessão: ou 20 anos a contar da data do depósito, ou 10 anos de extensão, nos moldes do parágrafo único do art.40 da LPI 9279/96, se a data de concessão for após dez anos do depósito no Brasil. Esta definição influenciará a fase implementação do ativo na PDP.

VIII. REFERÊNCIAS

CHAMAS, Cláudia. **Propriedade industrial e inovação em saúde no Brasil.** Pontes – Informações e Análises sobre Comércio e Desenvolvimento Sustentável. Abril 2008 Vol. 4 Nº. 2.

COSTA, Laís Silveira; METTEN, Antoine; DELGADO, Ignácio José Godinho. As Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo em saúde na nova agenda de desenvolvimento nacional. **Saúde debate**, Rio de Janeiro, v. 40, n. 111, p. 279-291, Dec. 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-11042016000400279&lng=en&nrm=iso>. Acesso: 17 de maio de 2017. http://dx.doi.org/10.1590/0103-1104201611122.

BRASIL. **Lei n. 10196.** Altera e acresce Dispositivos à Lei n° 9.279, de 14 de maio de1996, que Regula Direitos e Obrigações Relativos à Propriedade Industrial, e dá outras providências.

BRASIL. **Lei n. 5772.** Institui o novo Código da Propriedade Industrial, e dá outras providências, de 21 dez 1971.

BRASIL. **Lei n. 9279.** Regula Direitos e Obrigações Relativos à Propriedade Industrial, de 14 mai. 1996.

BRASIL. **Medida Provisória n. 2014-1.** Altera e acresce dispositivos à Lei no 9.279, de 14de maio de 1996, que regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial, e dá outras providências, de 30 dez 1999.

BRASIL. **Ministério da Saúde**. Portaria GM/MS nº.252, de 26 de janeiro de 2017. Disponível em: http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=37&data=27/01/2017 Acesso em: 12 fevereiro 2017.

BRASIL. **Decreto n. 1.355.** Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual relacionados ao Comércio, de 30 de dezembro de 1994. Disponível em http://www.inpi.gov.br/legislacao-1/27-trips-portugues1.pdf

Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of câncer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce câncer disparities in diferente geographic regions of the world. **J ClinOncol**. 2006; 24(14): 2137-50.

GADELHA, Carlos Augusto Grabois; COSTA, Laís Silveira. Saúde e desenvolvimento no Brasil: avanços e desafios. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo , v. 46, supl. 1, p. 13-20, Dec. 2012. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102012000700003&lng=en&nrm=iso>. access on 28 Sept. 2017. Epub Dec 18, 2012. http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102012005000062.

GADELHA, Carlos Augusto Grabois; COSTA, Laís Silveira; MALDONADO, José. O complexo econômico-industrial da saúde e a dimensão social e econômica do desenvolvimento. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo , v. 46, supl. 1, p. 21-28, Dec. 2012. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102012000700004&lng=en&nrm=iso>. access on 28 Sept. 2017. Epub Dec 18, 2012. http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102012005000065.

GADELHA, Carlos Augusto Grabois; BRAGA, Patrícia Seixas da Costa. Saúde e inovação: dinâmica econômica e Estado de Bem-Estar Social no Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 32, supl. 2, e00150115, 2016. Disponível em:<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2016001402002&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 20 de maio de 2017. Epub Nov 03, 2016. http://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00150115.

GAVA, Gustavo Bonin; MIYAMOTO, Bruno César Brito; COLETI, Jamile de Campos. O complexo econômico-industrial da saúde e a indústria farmacêutica brasileira: avanços e desafios. **Espacios.** Vol. 37 (Nº 14) Ano 2016. Pág. 2.

KOHLER G, MILSTEIN C. **Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity**. Nature 256:495, 1975.

MEDICINANET, **Bula Adalimumabe (Humira®)** Disponível em: <http://www.medicinanet.com.br/bula/2759/humira.htm>. Acesso em: 20 de maio de 2017.

MEDICINANET, **Bula Trastuzumabe (Herceptin®)** Disponível em: http://www.medicinanet.com.br/bula/2695/herceptin.htm Acesso em: 24 de maio de 2017.

MEDICINANET, **Bula Bevacizumabe (Avastin®)** Disponivel em: http://www.medicinanet.com.br/bula/741/avastin.htm Acesso em: 26 de maio de 2017.

MEDICINANET, **Bula Rituximabe (Mabthera®)** Disponível em: http://medicinanet.com.br/bula/3211/mabthera.htm Acesso em: 28 de maio de 2017.

MEDICINANET, **Bula Infliximabe (Remicade®)** Disponível em: http://www.medicinanet.com.br/conteudos/medicamentos/837/infliximabe.htm Acesso em: 29 de maio de 2017.

MEDICINANET, **Bula Etanercepte (Enbrel®).** Disponível em: http://medicinanet.com.br/conteudos/medicamentos_injetaveis/3454/etanercepte.htm. Acesso em: 29 de maio de 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE**.** Portaria GM/MS nº. 2.531, de 12 de novembro de 2014. Disponível em:

<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=102&data=13/11/2014>. Acesso em: 12 fevereiro 2017.

OLIVEIRA, Eduardo Jorge Valadares; VIVAN, Ana Luiza; ALBUQUERQUE, Flávia Caixeta; SILVA, Gabriela de Oliveira; REZENDE, Kellen Santos; BARBOSA, Luciana Pimenta. A consolidação do marco regulatório das parcerias para o desenvolvimento produtivo. **Revista Eletronica Gestão & Saúde**, [S.l.], p. Pág. 3175-3193, ago. 2015. ISSN 1982-4785. Disponível em: <http://periodicos.unb.br/index.php/rgs/article/view/22105/15801>. Acesso em: 05 de maio de 2017. doi: http: //dx.doi.org/10.18673/gs. v 6i4.22105.

SCOPEL, Carolinne Thays; CHAVES, Gabriela Costa. Iniciativas de enfrentamento da barreira patentária e a relação com o preço de medicamentos adquiridos pelo Sistema Único de Saúde. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro , v. 32, n. 11, e00113815, Nov. 2016. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2016001105001&lng=en&nrm=iso>. access on 28 Sept. 2017. Epub Dec 01, 2016. http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00113815.

WIPO – World Intellectual Property Organization. **Tratados em Cooperação de Patentes**. Disponível em http: //www.wipo.int/pct/pt/treaty/about.html. Acessado em: 20/07/2017.

IX. COPYRIGHT

Direitos autorais: Os autores são os únicos responsáveis pelo material incluído no artigo.

Submetido em: 06/09/2017
Aprovado em: 06/10/2017