

ANÁLISE DAS PATENTES DO ANTIVIRAL FAVIPIRAVIR NO BRASIL

Izabela Souza da Silva¹ Leila Moura Soares Nunes² Ana Karla de Souza Abud³

¹Programa de Pós-Graduação em Ciência da Propriedade Intelectual- PPGPI
Universidade Federal de Sergipe – UFS – São Cristóvão/SE – Brasil
izabellapsi100@gmail.com

²Programa de Pós-Graduação em Ciência da Propriedade Intelectual- PPGPI
Universidade Federal de Sergipe – UFS – São Cristóvão/SE – Brasil
leilamourasn@gmail.com

³Programa de Pós-Graduação em Ciência da Propriedade Intelectual- PPGPI
Universidade Federal de Sergipe – UFS – São Cristóvão/SE – Brasil
ana.abud@gmail.com

Resumo

A indústria farmacêutica tem atraído a atenção para a busca e desenvolvimento de medicamentos para o combate à pandemia da COVID-19. Entre as alternativas avaliadas, tem-se um antiviral para o tratamento da influenza e para diferentes tipos de vírus RNA, o composto medicamentoso Favipiravir, descoberto em 2014, no Japão. O presente estudo busca analisar os pedidos de patentes do Favipiravir depositados no Brasil para uma melhor compreensão sobre as tecnologias associadas ao tratamento da COVID-19. Para isto, fez-se um recorte de depósitos de patentes do antiviral no Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) durante o período de 1999 a 2017, a partir de dados secundários das bases Cortellis®, Clarivate Registry® e Caplus®. Foram encontrados 28 depósitos de patentes do antiviral, sendo os Estados Unidos detentor de 50% do total desses pedidos, seguido pelo Japão, com 36%. O Brasil contribui com apenas 7% dos depósitos, ambos de uma parceria do grupo BMK com a Fiocruz. Em relação à situação dos pedidos de patentes, 35,7% se encontram em avaliação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e apenas 14,3% dos pedidos foram concedidos pelo INPI. Apesar dos Estados Unidos possui maior número de pedidos, o maior depositante (37,5%) é a empresa japonesa Toyama Chemical Co., Ltd.

Palavras-chave: propriedade intelectual; medicamentos; COVID-19.

1 Introdução

A pandemia da COVID-19 está impactando mundialmente no desenvolvimento da indústria farmacêutica. Segundo a Organização Pan Americana de Saúde (OPAS), a COVID-19 é uma doença provocada pelo vírus SARS-CoV-2 (Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2), identificado pela primeira vez no início de dezembro de 2019, em Wuhan, província de Cubei, na República Popular da China, e o primeiro caso reportado no final do mesmo mês (OPAS, 2020).

Segundo Denworth (2020), uma das características dos vírus é promover constante mutação, desencadeando pandemias ao fazerem com que o sistema imunológico do ser humano não os reconheça como invasores, o que facilita a sua disseminação. Com isso, um grande número de pessoas

adoece a curto prazo e fatores sociais, como aglomeração e indisponibilidade de medicamentos, podem elevar ainda mais os números de contaminação.

Em 11 de março de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou que o mundo estava vivendo uma pandemia devido ao novo coronavírus, fazendo com que alguns governos criassem, de forma emergencial, estratégias para enfrentamento da crise (WHO, 2020).

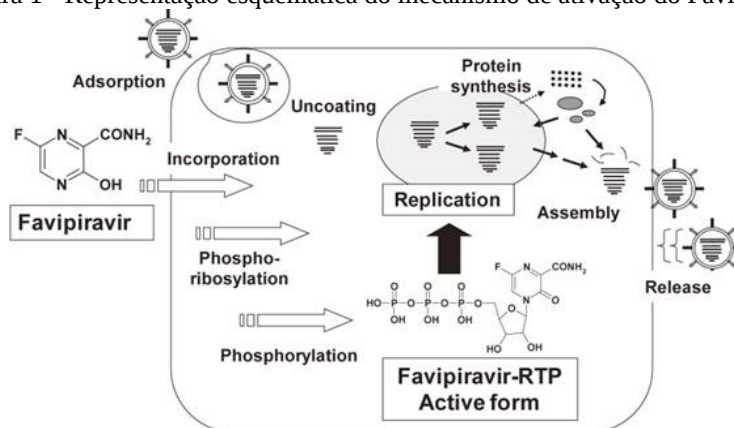
O Brasil declarou Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) em decorrência da COVID-19 por meio da Portaria nº 188/2020 (BRASIL, 2020), possibilitando que os Estados Federativos e seus respectivos Sistemas Únicos de Saúde (SUS) pudessem empregar medidas urgentes de prevenção, de controle e de contenção de riscos para danos e agravos à saúde pública (DINIZ *et al.*, 2020).

Devido à urgência em tratar as pessoas infectadas e prevenir um maior número de mortos, fez-se necessário um esforço mundial na busca e desenvolvimento de medicamentos. Por serem aprovados e conhecidos, o reaproveitamento de medicamentos antivirais são considerados uma estratégia eficiente contra o SARS-CoV-2. Devido a isso, alguns deles estão sendo testados em vários países, tendo-se o destaque para o Favipiravir, do laboratório Fujifilm Toyama Chemical, Remdesivir, da Gilead Sciences, e Kaletra, anti-HIV da AbbVie, além de outros (ZHANG; XIE; HASHIMOTO, 2020).

O composto Favipiravir surgiu em 2014, no Japão, como um antiviral promissor para o tratamento da influenza resistente e contra diferentes tipos de vírus RNA, causando o impedimento da replicação viral. Diante da gravidade da doença, a estratégia de reposicionamento de medicamentos conhecidos está sendo adotada por muitos países e, no Brasil vários pedidos de patentes no INPI estão relacionados ao medicamento Favipiravir (CHEDID; FERRAZ; CARESTIATO, 2020).

O Favipiravir ou Avigan® (nome comercial) foi descoberto por modificação química de um análogo da pirazina, inicialmente rastreado pela atividade do vírus anti-influenza *in vitro* nas células, por triagem fenotípica contra o vírus influenza nos Laboratórios de Pesquisa da Toyama Chemical Co., Ltd. O antiviral é incorporado nas células (Figura 1) e convertido no ribofuranosil trifosfato pelas enzimas de células hospedeiras, onde a forma ativa, Favipiravir-RTP, inibe a atividade da RNA polimerase viral da influenza (FURUTA *et al.*, 2013).

Figura 1 - Representação esquemática do mecanismo de ativação do Favipiravir



Fonte: Adaptado de Furuta *et al.* (2013)

É considerado um medicamento de amplo espectro, com diversos estudos descrevendo a capacidade de inibir outras infecções virais, tais como H₅N₁, Ebola, febre de Lassa, norovírus e raiva e uma ampla gama de vírus RNA (GOLDHILL *et al.*, 2018; SHIRAKI; DAIKOKU, 2020).

Chen *et al.* (2020) realizaram em fevereiro de 2020 um estudo prospectivo, multicêntrico, aberto e randomizado com 120 pacientes contaminados pela COVID-19 que não foram tratados com antiviral anteriormente. O estudo indicou que o Favipiravir teve uma alta taxa de recuperação clínica em 7 dias, reduzindo mais efetivamente a incidência de febre e tosse.

Por outro lado, embora os estudos realizados com o Favipiravir sejam promissores, o medicamento apresentou um risco de teratogenicidade ou embriotoxicidade (dano ao embrião ou ao feto durante a gravidez). Por isso, o Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-Estar concedeu aprovação condicional de marketing, com regulamentos estritos para sua produção e uso clínico (NAGATA *et al.*, 2015).

Um impeditivo para que inovações contra a COVID-19 possam ocorrer no Brasil está na lentidão da análise de pedidos de propriedade intelectual. Isto torna o *status* da patente uma importante informação, pois indica a situação da proteção da matéria contida no pedido de patente ou na patente concedida.

Um conflito de competência quanto à proteção patentária de produtos e processos farmacêuticos foi sanado a partir da Portaria Conjunto nº 1/2017, entre a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e o Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), no que tange à competência de análise dos processos de concessão de patentes. Todavia, diante da situação de emergência sanitária, o INPI relatou que a questão das licenças compulsórias de patentes, também conhecidas como “quebra de patentes”, voltou a ser discutida.

Enquanto a patente é conhecida como um título de propriedade temporária sobre uma invenção ou modelo de utilidade, outorgado pelo Estado aos inventores ou autores, a licença compulsória é a possibilidade de exploração efetiva por terceiros de uma patente, mesmo sem o consentimento do titular, sob certas condições e com pagamentos de *royalties*, definidos de forma impositiva (INPI, 2020).

Em virtude da importância pela busca de patentes associadas ao tratamento da COVID-19, o propósito do estudo é analisar os pedidos de patentes depositados no Brasil relacionados ao composto medicamentoso Favipiravir, na busca de uma melhor compreensão a respeito das tecnologias depositadas referentes ao assunto em estudo.

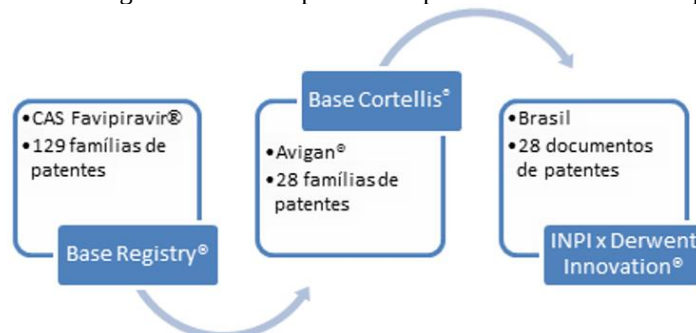
2 Metodologia

O banco de patentes do INPI, tem sido bastante utilizado para o estudos sobre a biotecnologia da saúde humana no período pandêmico. Esse estudo utilizou dados secundários das bases Cortellis®, da Clarivate Registry®, e Caplus®, da American Chemical Society (ACS), disponibilizadas pelo observatório de tecnologias associadas à COVID-19 (INPI, 2020).

Trata-se de um recorte do estudo a respeito do medicamento antiviral Favipiravir no tratamento da COVID-19 a partir de depósitos de patentes no INPI durante o período de 1999 a 2017 (CHEDID; FERRAZ; CARESTIATO, 2020).

Os dados analisados foram previamente coletados pelo INPI através de uma estratégia de busca pelo pedidos de patentes do composto Favipiravir conforme ilustra a Figura 2.

Figura 2 - Estratégia de busca dos pedidos de patentes do antiviral Favipiravir®



Fonte: Elaborado pelos autores (2020).

Como estratégia de busca da base Registry®, do STN utilizou-se o número do CAS referente ao nome comercial do Favipiravir, que é Avigan®. O CAS (Chemical Abstract Service Registry

Number) do Avigan® é 259793-96-9. Esta busca apresentou 129 famílias de patentes que citavam o composto.

As buscas nas bases Cortellis®, da Clarivate, e Caplus®, da ACS, foram realizadas a fim de recuperar todas as famílias de patentes que citavam os compostos do nome comercial Avigan®. A busca na base Cortellis®, da Clarivate, disponibilizou 28 patentes.

A busca na base do INPI cruzou os dados disponibilizados com os da base da Derwent Innovation®, recuperando 28 documentos de patentes equivalentes depositados no Brasil. O INPI informou o número do pedido/patente concedida, a data de depósito, o depositante, o título e status da patente no INPI em 27/05/2020, o resumo e os membros da família obtidos na Derwent Innovation®.

Outras informações importantes foram levantadas na base Derwent Innovation®, da Clarivate Analytics, que cedeu as informações para divulgação visando colaborar com o INPI em ações que contribuam, de forma direta ou indireta, com a busca de soluções para o tratamento da COVID-19.

As informações coletadas foram organizadas em planilhas no Excel® (versão 2010). Os indicadores analisados do Favipiravir no Brasil foram os países de origem dos depósitos de patentes, o percentual de pedidos de patentes dividido nas categorias residente e não-residente, o status dos processos de depósitos e os depositantes de pedidos de patentes.

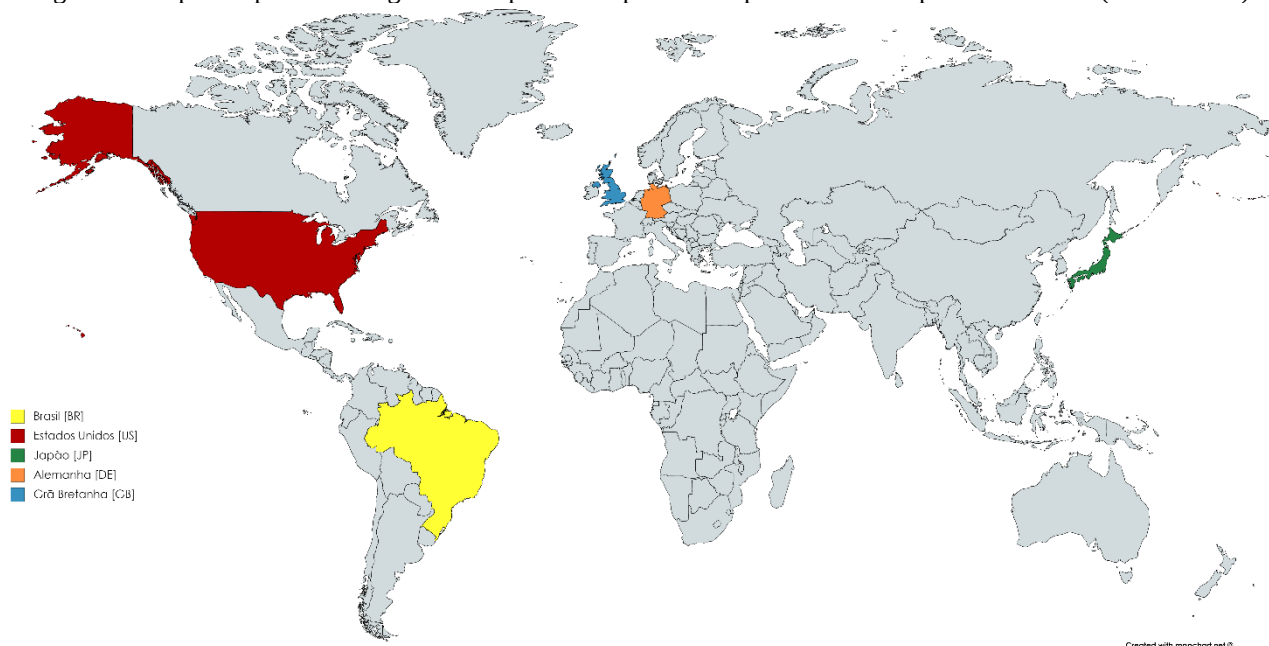
Também foram empregados os seguintes programas Mapchart (<https://mapchart.net/>), para elaboração de mapas, e WordArt (<https://wordart.com/>), para produção de nuvem de palavras.

3 Resultados e discussões

As estratégias de busca das bases para as coletas de dados permitiram a recuperação de patentes relacionadas ao composto do antiviral Favipiravir concedidas ao Brasil durante o período de 1999 a 2017.

Observa-se na Figura 3 o mapa dos países de origem dos depósitos de patentes do referido composto antiviral: Estados Unidos, Japão, Alemanha, Grã-Bretanha e Brasil.

Figura 3 - Mapa dos países de origem dos depósitos de pedidos de patentes do Favipiravir no Brasil (1999 a 2017).



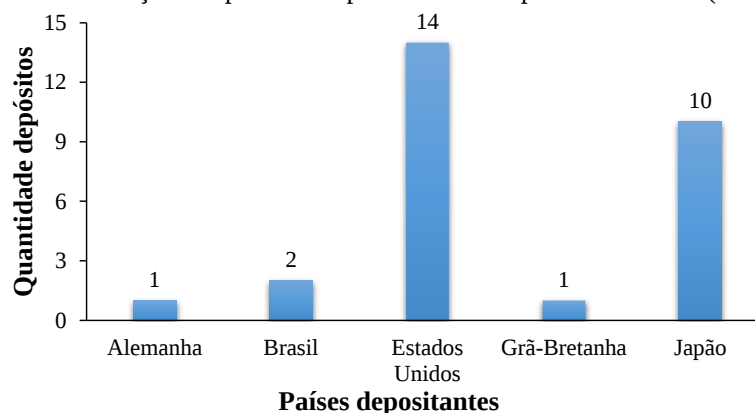
Fonte: Elaborado pelos autores (2020).

O fato de apenas 28 depósitos de pedidos de patentes do antiviral terem sido encontrados, pode ser justificado pela possibilidade de outros pedidos de patentes relacionados ao medicamento

Favipiravir encontrarem-se em sigilo, por terem sido depositados nos últimos 18 meses, conforme disposto no artigo 30 da Lei nº 9.279/96, não sendo incluídos no estudo.

A Figura 4 apresenta a distribuição dos países quanto aos números de depósitos de pedidos de patentes do Favipiravir no Brasil de 1999 a 2017.

Figura 4 - Distribuição dos pedidos de patentes do Favipiravir no Brasil (1999-2017)

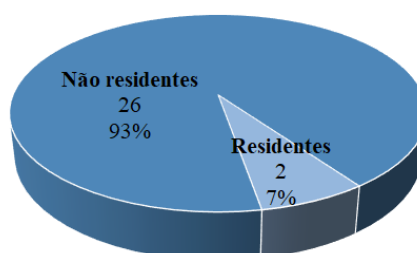


Fonte:Elaborado pelos autores (2020).

Com relação aos países que solicitaram depósitos de pedidos de patentes do Favipiravir no Brasil, os Estados Unidos detém 50% do total de pedidos, enquanto o Japão possui 36% e o Brasil contribui apenas com 7%.

O interesse dos países estrangeiros no mercado brasileiro fica ainda mais evidente na Figura 5, onde cerca de 93% dos pedidos de depósito no Brasil são de não-residentes.

Figura 5 - Percentual de depósitos de patentes dividido nas categorias residente e não-residente



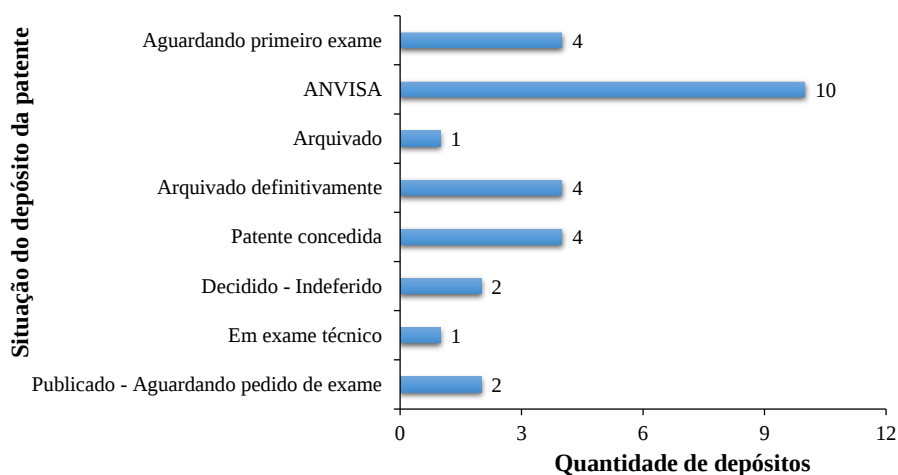
Fonte: Elaborado pelos autores (2020).

Desse modo, é perceptível a falta de investimento e de políticas públicas para a pesquisa e desenvolvimento de fármacos antivirais no Brasil, ficando evidente a necessidade de se estabelecer uma política de incentivo à Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação (P,D&I) no país.

Quanto ao *status* dos 28 processos de depósitos de pedidos de patentes do Favipiravir no Brasil, a Figura 6 demonstra que 10 pedidos de patentes (35,7%) foram encaminhados para a ANVISA, enquanto apenas 4 patentes (14,3%) foram concedidas pelo INPI.

Destaca-se que os processos de depósitos de patentes do setor farmacêutico são, inicialmente, encaminhados para a ANVISA, para fins de cumprimento da Lei da Propriedade Industrial (Lei nº 9.279/96), que regula direitos e obrigações relativos à propriedade intelectual. Somente após a análise de anuência pela ANVISA é que os pedidos de patentes retornam ao INPI para dar prosseguimento técnico dos mesmos. Cabe ressaltar que, mesmo após a decisão final do INPI sobre a patenteabilidade de um pedido de patente, ainda existe a possibilidade de acionamento do Poder Judiciário pelo requerente ou por terceiro interessado, através da ação de nulidade, o que pode levar à alteração do status do pedido ou da patente concedida.

Figura 6 – situação dos pedidos de patentes do Favipiravir no Brasil (1999-2017)



Fonte: Elaborado pelos autores (2020).

A Tabela 1 apresenta a distribuição dos titulares de pedidos patentes do antiviral e seus respectivos países.

Tabela 1 – Titulares e seus respectivos países que realizaram pedidos de patentes do Favipiravir no Brasil (1999-2017)

Depositantes/Países	Quantidade de depósitos
Alios Biopharma, Inc. [US]	2
Atriva Therapeutics GmbH [DE]	1
Consórcio BMK [BR]; Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) [BR]	2
Contrafect Corporation - [US]; Trellis Bioscience, Llc [US]	1
Fujifilm Toyama Chemical Co., Ltd. [JP]	3
Gemmus Pharma, Inc. [US]	1
Gilead Sciences, Inc. [US]	5
Glaxosmithkline Intellectual Property (No 2) Limited [GB]	1
Quest Diagnostics Investments Llc [US]	1
Regeneron Pharmaceuticals, Inc. [US]	1
Shionogi & Co., Ltd. [JP]	1
Toyama Chemical Co., Ltd. [JP]	5
Toyama Chemical Co., Ltd. [JP]; Fujifilm Corporation [JP]	1
Vertex Pharmaceuticals Incorporated [US]	3

Fonte: Elaborado pelos autores (2020).

O maior número de patentes depositadas no Brasil foi realizado pelos Estados Unidos com 14 pedidos de patentes, em seguida destaca-se o Japão com 10 pedidos de patentes do antiviral. No Brasil, a Fiocruz e o Consórcio BMK, formado pelas empresas Blanver Farmoquímica, Microbiológica Química e Farmacêutica e Karin Bruning, realizaram apenas 2 pedidos de patente.

Vale ressaltar que foi nos laboratórios de pesquisa japonesa Toyama Chemical Co. Ltd. E Fujifilm Corporation que o medicamento foi descoberto como um promissor antiviral no combate ao vírus influenza (FURUTA *et al.*, 2013).

Ao analisar a distribuição dos perfis dos titulares referente aos 28 pedidos de patentes do antiviral no Brasil, observa-se que o maior percentual de depositantes (93%) é constituído por empresas privadas. O restante restante (7%) corresponde a instituições públicas, não havendo na distribuição dos perfis universidade ou pessoa física como depositante do Favipiravir.

A Figura 8 analisa os conteúdos abordados nas patentes, utilizando a frequência das palavras encontradas nos títulos. É possível verificar que as patentes do antiviral Favipiravir envolvem os temas método (22%), pirazina (18%), sal (18%), antiviral (16%), farmacêutica (16%) e vírus (14%).



Fonte: Elaborado pelos autores (2020).

3 Conclusões

De acordo com o pequeno percentual dos pedidos de patentes no Brasil, nota-se uma incipiente sofisticação tecnológica da indústria farmacêutica brasileira e de sua capacidade de inovação. Ficou evidente que não existem grandes investimentos em P,D&I sobre este antiviral no país, pois o composto Favipiravir é dominado por titulares não residentes (93%), demonstrando que há interesse internacional no setor brasileiro de medicamentos.

Todavia, os resultados também mostraram que, diferente do que acontece no mundo, onde empresas farmacêuticas têm depositado patentes sobre esta tecnologia, o Brasil se destaca com uma Instituição Científica, Tecnológica e de Inovação (ICT), a Fiocruz. Isto evidencia que, apesar do Brasil possuir pesquisadores de universidades e instituições de pesquisa que podem contribuir no tratamento da doença, existe uma grande fragilidade na estrutura de pesquisa brasileira devido à escassez de investimentos em P,D&I.

4 Referências

CHEDID, N.G.B.; FERRAZ, L.G.F.; CARESTIATO, T. **Favipiravir: Tratamento da COVID-19. Pedidos de patentes depositados no INPI.** Ministério da Economia. Instituto Nacional da

Propriedade Intelectual. Observatório de Tecnologias Associadas à COVID-19. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/tecnologias-para-covid-19/Arquivos%20Teste/copy_of_ESTUDO5.pdf>. Acesso em: 01jun. 2020.

CHEN, C.; ZHANG, Y.; HUANG, J.; YIN, P.; CHENG, Z.; WU, J.; CHEN, S.; ZHANG, Y.; CHEN, B.; LU, M.; LUO, Y.; JU, L.; ZHANG, J.; WANG, X. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A randomized clinical trial. **MedRxiv**, 2020. Disponível em: <<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037432v4>>. Acesso em: 03 jun. 2020.

DENWORTH, L. How the COVID-19 pandemic could end. **Scientific American**, v. 322, n. 6, p. 44-45, 2020. Disponível em: <<https://www.scientificamerican.com/article/how-the-covid-19-pandemic-could-end1/>>. Acesso em: 02 jun. 2020.

DINIZ, M.C.; MARTINS, M.G.; XAVIER, K. V. M.; DA SILVA, M. A. A.; SANTOS, E.A. Crise global coronavírus: Monitoramento e impactos. **Cadernos de Prospecção**, v. 13, n. 2, p. 359-377.

FURUTA, Y.; GOWEN, B.B.; TAKAHASHI, K.; SHIRAKI, K.; SMEE, D.F.; BARNARD, D.L. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. **Antiviral Research**, v. 100, n. 2, p. 446-454, 2013.

GOLDHILL, D.H.; TE VELTHUIS, A.J.W.; FLETCHER, R.A.; LANGAT, P.; ZAMBON, M.; LACKENBY, A.; BARCLAY, W.S. The mechanism of resistance to Favipiravir in influenza. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 115, n. 45, p. 11613-11618, 2018.

INPI – Instituto Nacional da Propriedade Industrial. **Patentes**. Disponível em: <<https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/perguntas-frequentes/patentes#patente>>. Acesso em: 26 mar. 2020.

NAGATA, T.; LEFOR, A.K.; HASEGAWA, M.; ISHII, M. Favipiravir: A new medication for the Ebola virus disease pandemic. **Disaster Medicine and Public Health Preparedness**, v. 9, n. 1, p. 79-81, 2015.

WHO – World Health Organization. **Coronavirus disease (COVID-19) pandemic**. 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>>. Acesso em: 02 jun. 2020.

OPAS – Organização Pan Americana da Saúde. **Folha informativa – COVID-19 (doença causada pelo novo coronavírus)**, 2020. Disponível em <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6101:covid19&Itemid=875>. Acesso em: 08 jun. 2020.

SHIRAKI, K. ; DAIKOKU, T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 209, 2020. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107512

ZHANG, J.; XIE, B.; HASHIMOTO, K. Current status of potential therapeutic candidates for the COVID-19 crisis. **Brain, Behavior, and Immunity**, 2020. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.046