

**ANÁLISE DE PATENTES DE MEDICAMENTOS PROMISSORES PARA
A DOENÇA DE ALZHEIMER**

ANALYSIS OF PROMISSORY DRUG PATENTS FOR ALZHEIMER'S DISEASE

Jose Miguel Vicente-Gomila

Department of Engineering Projects - **Universitat Politècnica de València** – UPV – València – Espanha. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-2001-8964>

Diego de Oliveira Souza

Instituto de Humanidades, Artes e Ciência Professor Milton Santos - IHAC / Universidade Federal da Bahia (IHAC/UFBA)

Ângela Machado Rocha

Doutorado em Energia e Ambiente (UFBA). Professora do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia (ICS/UFBA). Orcid: <http://orcid.org/0000-0003-0174-3431>

Luciano de Sá Bittencourt

Instituto de Ciências da Saúde / Universidade Federal da Bahia (ICS/UFBA)

RESUMO: A Doença de Alzheimer (DA) é uma enfermidade incurável que debilita psicologicamente o paciente e afeta emocionalmente seus familiares que convivem com a doença. O trabalho pretende, através da análise de patentes, contribuir para a compreensão das tecnologias desenvolvidas recentemente no tratamento da DA. Na metodologia foi realizada uma pesquisa exploratória através da prospecção tecnológica patentária, além de revisões bibliográficas sobre o assunto. Embora existam 132 agentes em ensaios clínicos para tratar a DA, ainda não foi descoberto nenhum fármaco para a cura da doença, restando apenas terapias combinadas e ações de prevenção que permitem diminuir o seu progresso.

Palavras-Chave: Patentes. Doença de Alzheimer. Medicamentos. Envelhecimento da População. Indústria Farmacêutica.

ABSTRACT: Alzheimer's disease (AD) is an incurable disease that psychologically weakens the patient and emotionally affects his family members who live with the disease. Consistent work, through patent analysis, contributes to the understanding of technologies recently developed in the treatment of AD. In the methodology, an exploratory research was carried out through the patenting technological prospecting, in addition to bibliographic reviews on the subject. Although there are 132

agents in clinical trials to treat AD, no drug has yet been discovered to cure the disease, with only combination therapies and preventive actions remaining that allow it to slow its progress.

Keywords: Patents. Alzheimer's Disease. Medicines. Aging Population. Pharmaceutical Industry.

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma enfermidade neurodegenerativa progressiva que se manifesta inicialmente causando perda da memória de curto prazo e deterioração cognitiva, além de uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos e alterações comportamentais que se agravam com o passar do tempo. A DA se desdobra em diferentes estágios inexorável e lentamente. O seu quadro clínico pode ser definido em quatro fases de agravamento progressivo. No primeiro estágio, fase inicial, ocorrem as alterações de memórias. No segundo momento, em sua forma moderada, aparecem as dificuldades na fala e coordenação motora. Na terceira etapa, já considerada grave, as execuções de tarefas diárias se tornam impossíveis. Por fim, no quarto estágio, a fase terminal, as pessoas ficam retidas ao leito em um estado de não reatividade e de imobilidade (CATANIA *et al.*, 2019; CRUTCH *et al.*, 2017; DUBOIS *et al.*, 2016).

A causa da doença ainda é desconhecida, embora há suposições de que ela seja causada por fatores genéticos determinados. Alois Alzheimer, psiquiatra e neuropatologista alemão, foi a primeira pessoa a descrever a DA no ano de 1906, ao relatar em seu trabalho de título “Sobre uma estranha doença do córtex cerebral”, o caso da paciente Auguste Deter. Durante quatro anos ele acompanhou essa mulher e começou a perceber que ela apresentava alterações comportamentais, falhas de memória e desorientação. Ao analisar o cérebro dela após o óbito, Alois identificou uma atrofia generalizada das células do córtex cerebral, que é a camada externa do cérebro relacionada às habilidades intelectuais e percebeu que isso era causado pela DA. Estudos apontam que a investigação sobre a DA está em ascensão ao redor do mundo, uma vez que indústrias farmacêuticas e instituições de pesquisa estão buscando novos tipos de drogas para tratar e até mesmo curar os indivíduos acometidos por essa enfermidade, sendo está uma das áreas mais desafiadoras da pesquisa biomédica na atualidade. (AITKEN *et al.*, 2019; RICKS *et al.*, 2019; PANTEL, 2017).

Assim, o presente trabalho visa contribuir para a visualização do cenário referente às tecnologias até então desenvolvidas no que diz respeito à Doença de Alzheimer através da análise dos registros de depósitos de patentes no mundo, com foco para as instituições atuantes na área e nas soluções apresentadas por elas.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A demência se caracteriza por ser uma doença progressiva, em que 80% dos diagnósticos são causados pela DA. Os domínios cognitivos dos indivíduos acometidos são comprometidos e podem causar alterações de memória, desorientação em relação ao tempo e ao espaço, raciocínio, concentração, aprendizado, realização de tarefas complexas, julgamento, linguagem e habilidades visuais-espaciais (WELLER; BUDSON, 2018).

Estima-se que em todo o mundo cerca de 50 milhões de pessoas possuem demência, sendo a DA a forma mais comum. O número de pessoas com demência dobrará a cada 20 anos e chegará a um quantitativo em 2050 de 152 milhões de pessoas com demência. Poderíamos ter 9 milhões de pessoas a menos com o diagnóstico de DA em 2050, caso fosse possível atrasar a sua progressão em um ano, assim como reduzir os gastos de saúde em 14%, ao retardar os sintomas iniciais da demência (IAB, 2020; SBGG, 2019; RICKS *et al.*, 2019).

Diante desse cenário, organizações internacionais estão mobilizadas a fim de orientar uma ação global comprometida em identificar uma cura ou uma alteração nos métodos terapêuticos até o ano de 2025. Os esforços atuais se concentram em estudos a respeito das características neurológicas, mecanismos fisiopatológicos e descobertas de medicamentos a fim de compreender as causas e como se dá o progresso da doença, bem como buscar uma forma de tratá-la (WU *et al.*, 2017).

As inovações tecnológicas que são desenvolvidas em nichos específicos, a destacar o segmento da indústria farmacêutica, podem ser acompanhadas e analisadas a partir da técnica de prospecção tecnológica de patentes. As patentes são concessões públicas outorgadas pelo Estado que garantem a exploração comercial de uma invenção ou modelo de utilidade. Os inventores, pessoas físicas ou jurídicas, tornam-se detentores dos direitos sobre a criação por um período e por território. O sigilo de uma patente é temporário e

quando seu tempo de proteção acaba ela passa a ser de domínio público, com isso qualquer pessoa poderá explorar os objetivos de uma patente, assim como ter acesso as informações que antes eram protegidas. O Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) é responsável pelo pedido e concessão de patentes no Brasil. Além dos benefícios supracitados, a contribuição social é muito valiosa, pois uma patente revela aspectos íntimos e técnicos do produto ou serviço, divulgando informações importantes para o desenvolvimento tecnológico e progresso do mundo (INPI, 2020; MCTI, 2020; GOMES, 2017; PROCACI *et al.*, 2016).

3 METODOLOGIA

De acordo com Gil (p. 41, 2002), ao proporcionar maior familiaridade com o problema, a pesquisa exploratória torna-o mais explícito e possibilita levantar hipóteses ao seu respeito, levando ao aprimoramento de ideias e possibilitando alcançar os variados aspectos relativos à problemática estudada. Dessa forma, foi realizado no presente trabalho uma prospecção tecnológica patentária por meio do software de pesquisa *LexisNexis TotalPatent One*[®], uma ferramenta desenvolvida para realizar buscas e análise abrangentes de patentes, que além disso permite filtrar e visualizar uma infinidade de dados referentes aos pedidos publicados em mais de 107 órgãos emissores do documento. As buscas se concentraram em famílias de patentes, que são grupos de invenções relacionados entre si. Muitas patentes estão registradas em diferentes países para protegerem uma mesma invenção, por isso é importante utilizar as famílias de patentes na prospecção, pois assim não há erros na análise de contagem e tendências de informações sobre tecnologias desenvolvidas para o tratamento da DA. (LEXISNEXIS, 2020; SPEZIALI; SINISTERRA, 2015).

Ademias, foi realizado uma revisão bibliográfica que segundo Gil (p. 44, 2002), “consiste no estudo de materiais já elaborado em artigos científicos e livros, e que também pode assumir um aspecto de pesquisa exploratória”, para encontrar as publicações científicas em periódicos que trouxessem os termos: DA, demência, fármacos, agentes moleculares, doenças correlacionadas à DA e gastos públicos.

Posteriormente, foi realizada mineração de texto através do software *VantagePoint*[®] (VP), que por meio de técnicas bibliométricas avançadas permite fazer diversas correlações

pertinentes. Os resultados obtidos pelo VP possibilitam extrair informações e conhecimentos valiosos, graças a um processo que utiliza algoritmos capazes de analisar uma variedade de coleções de textos em diferentes formatos de arquivos. Dessa forma, a rápida capacidade de coletar e interligar informações, junto com a otimização de resultados, podem ser considerados uma ferramenta importante nas pesquisas científicas em diferentes áreas de conhecimento (PEZZINI, 2016).

4 RESULTADOS

Como resultado, foram localizadas 5.145 famílias de patentes que possuíam a palavra-chave “Alzheimer” no título, resumo e reivindicações. Paralelamente a isso, com a ajuda do VP foram analisados 4249 artigos sobre Alzheimer e diabetes; 5265 artigos sobre Alzheimer e inflamação; 1367 artigos sobre Alzheimer e distúrbios do sono; 3339 artigos sobre Alzheimer e a Apolipoproteína Epsilon 4; 1238 artigos sobre Alzheimer e vírus; 2324 artigos sobre Alzheimer e príons. Foram eliminados os artigos que falavam sobre a distúrbio do sono dos cuidadores de pessoas com a DA, visto que o objetivo de analisar a correlação da DA e distúrbio do sono era para saber se isso era um aspecto responsável pelas causas potenciais da doença.

Para que pudéssemos estabelecer uma correlação com as famílias de patentes encontradas, usamos o VP para identificar alguns artigos que apresentassem os agentes moleculares mais atuais em fase de testes e análises para o tratamento da DA. Apenas um trabalho foi escolhido e os demais foram descartados por não apresentarem informações pertinentes e atualizadas sobre os fármacos em testes. O artigo analisado foi publicado em 2019 na revista *Alzheimer’s & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions (TRCI)*, um periódico que busca apresentar as explorações e pesquisas sobre descobertas de medicamentos e estudos clínicos para tratar formas de demência e a DA. Escrito por Jeffrey Cummings e colaboradores, o trabalho traz como título: *Alzheimer’s disease drug development pipeline: 2019*. Nessa pesquisa os autores reuniram todos os testes farmacológicos mais atuais para o tratamento da DA realizados no ano de 2019. Isso foi possível porque os autores do trabalho fizeram uma revisão através do *Website ClinicalTrials.gov*, página eletrônica que visa fornecer informações sobre estudos clínicos -

públicos e privados - de diversas doenças para pesquisadores, pacientes, profissionais da saúde e familiares (NLM, 2020).

Pode-se inferir sobre o artigo supracitado que existem 132 agentes em ensaios clínicos para o tratamento da DA, sendo que destes, 28 agentes estão em fase 3 de desenvolvimento, 74 agentes estão em ensaios de fase 2 e 30 agentes estão em fase 1. Entende-se por fase de ensaio, as etapas em que um medicamento é submetido às análises e testes para saber os efeitos terapêuticos ou profiláticos. Na fase 1 é avaliada e determinado a segurança do fármaco; na etapa de fase 2 observa a eficácia da droga no combate de uma doença; na fase 3 entram as avaliações de segurança e inviabilidade da relação entre o efeito da ação e os objetivos pretendidos, por último a fase 4, que representa o momento de observação e monitorização da comercialização do fármaco. Além disso, foi observado em 2019 que houve um aumento em relação ao ano de 2018, no número de agentes em cada fase do *pipeline*, palavra essa usada para se referir aos agentes em teste de estágio inicial, intermediário e final, no processo de desenvolvimento de um medicamento. Existem 19 agentes em ensaios alvo para o aprimoramento cognitivo, e 14 destinam-se a tratar sintomas neuropsiquiátricos e comportamentais da DA (CUMMINGS *et al.*, 2019).

A *Food and Drug Administration (FDA)*, agência estadunidense responsável pela proteção e promoção da saúde pública aprovou 59 novas farmacoterapias em todas as áreas terapêuticas em 2018, superando o ano de 1996 que teve 53 aprovações de medicamentos. Vários agentes concluíram os ensaios clínicos desde o momento da análise do *pipeline* do ano de 2018 e não mostraram diferença entre medicamentos e placebo, alguns exemplos são: a droga *Leuco-methylthioninium (LTMX)*, que tinha como alvo a proteína *TAU* na DA. O receptor *Azeliragon* responsável por inibir os produtos finais da glicação, momento em que a proteína se une a outra substância. O anticorpo monoclonal *Crenezumab*, que destina as formas oligoméricas de proteína *amilóide-beta (aβ)*, peptídios que constitui placas de amiloide presente em pacientes com Alzheimer. O *Aducanumab*, anticorpos humanos usados para tratar a DA foram interrompidos. O *Verubecestat* e o *Atabecestat*, inibidores da *Beta-secretase (BACE)*, protease importantes para formação das bainhas de mielinas e o

Lanabecestat. Desta forma dos 17 modelos experimentais de drogas que estavam em fase 3 de desenvolvimento, 8 foram descontinuados (CUMMINGS *et al.*, 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A prospecção realizada no trabalho se mostrou uma ferramenta valiosa para obter fonte de informações científicas e tecnológicas, que apontassem os progressos alcançados na descoberta e desenvolvimento de novos agentes e descrição dos ensaios clínicos para o tratamento da DA. Tais achados possibilitam conhecer, em minuciosos detalhes, as informações e processos empregados nos métodos inventivos, o que permite aos pesquisadores adquirirem diversas informações que os ajudem no melhoramento dos seus estudos e que possa culminar na descoberta de drogas eficazes.

Entretanto, a falta de sucesso no desenvolvimento de medicamentos para a DA tem dado origem a inexistência de agentes que modifiquem de forma significativa a progressão da demência. Com isso os cientistas abandonam alvos terapêuticos amplamente pesquisados e acabam buscando soluções em terapias combinadas ou até mesmo dão uma ênfase maior em ações de prevenção da doença. O progresso depende da inovação, da aprendizagem, da exploração de novos alvos e da implementação de novos recursos de avaliação. Como em outras doenças crônicas, como câncer, vírus da imunodeficiência humana (HIV) e doença cardiovascular, uma fase de aprendizado precedeu períodos cujos sucessos que vieram em seguida levaram a tratamentos que mudaram significativamente o curso das doenças.

REFERÊNCIAS

- AITKEN, MURRAY *et al.* The Global Use of Medicine in 2019 and Outlook to 2023: Forecasts and Areas to Watch. 2019. Parsippany, NJ: **IQVIA Institute for Human Data Science**. Disponível em: <https://informatiori.it/wp-content/uploads/2019/03/the-global-use-of-medicine-in-2019-and-outlook-to-2023.pdf>. Acesso em: 20 jul. 2020.
- CATANIA, Marcella *et al.* Dreaming of a New World Where Alzheimer's Is a Treatable Disorder. **Frontiers in Aging Neuroscience**. 2019 Nov 15; 11:317. eCollection 2019. DOI:10.3389/fnagi.2019.00317. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2019.00317/full>. Acesso em: 20 jul. 2020.

CUMMINGS, Jeffrey *et al.* Alzheimer's disease drug development pipeline: 2019. **Alzheimers Dement (N Y)**. 2019; 5: 272–293. DOI: 10.1016/j.trci.2019.05.008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6617248/>. Acesso em: 22 jul. 2020.

CRUTCH, Sebastian J. *et al.* Consensus classification of posterior cortical atrophy. **Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association**. 2017 Aug;13(8):870-884. DOI: 10.1016/j.jalz.2017.01.014. Epub 2017 Mar 2. Disponível em: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/j.jalz.2017.01.014>. Acesso em: 20 jul. 2020.

DUBOIS, Bruno *et al.* Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. **Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association**. 2016 Mar;12(3):292-323. DOI: 10.1016/j.jalz.2016.02.002. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1552526016000509?casa_token=fjUmlLu bAwAAAAA:22lgCTifHpzxNSXM_SqUmKAEvpz-l9pWABaYqEX1UzPYmEosje3-ZueRccja7YJt7aj2uIDCHtY. Acesso em: 23 jul. 2020

GIL, Antonio Carlos. **Como elaborar projetos de pesquisas**. São Paulo: Editora Atlas S.A. 4. ed. 2002. 41p. Acesso em: 25 jul. 2020.

GOMES, Franklin. Quais as vantagens em obter uma patente? **Propriedade Intelectual: Patente**. 2017. Disponível em: <https://www.fgpi.com.br/vantagens-em-obter-uma-patente/>. Acesso em: 25 jul. 2020.

INSTITUTO ALZHEIMER BRASIL. **Doença de Alzheimer: Epidemiologia**. 2020. Disponível em: <http://www.institutoalzheimerbrasil.org.br/epidemiologia/>. Acesso em: 30 jul. 2020.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL - INPI. **Patentes**. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/perguntas-frequentes/patentes>. Acesso em: 4 ago. 2020

LEXISNEXIS IP. **Software de pesquisa LexisNexis TotalPatent One®**. 2020. Disponível em: <https://www.lexisnexusip.com/products/totalpatent-one/>. Disponível em: 16 ago. 2020.

MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO. **Nota Geral: Patentes**. Disponível em: <http://www.mctic.gov.br/mctic/opencms/textogeral/patentes.html#:~:text=Uma%20fam%C3%ADlia%20de%20patentes%20%C3%A9,dos%20escrit%C3%B3rios%20de%20patenteamento%20envolvidos>. Acesso em 4 ago. 2020.

NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE – NLM. **Histórico de ClinicalTrials.gov**. 2020. Disponível em: < <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-site/background> >. Acesso em: 17 de ago. de 2020.

PANTEL, Johannes. Alzheimer-Demenz von Auguste Deter bis heute. **Zeitschrift Für Gerontologie Und Geriatrie**. 2017 Oct;50(7):576-587. DOI: 10.1007/s00391-017-1307-2. Epub 2017 Sep 18. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00391-017-1307-2>. Acesso em: 8 ago. 2020.

PEZZINI, Anderson. Mineração de textos: conceito, processo e aplicações. **R. Eletr. do Alto Vale do Itajaí – REAVI**, v. 5, n. 8, p. 01-13, dez., 2016 ISSN: 2316-4190, DOI:

10.5965/2316419005082016058. Disponível em:

<http://www.revistas.udesc.br/index.php/reavi/article/viewFile/6750/6415>. Acesso em: 8 ago. 2020.

PROCACI, Thiago B. *et al.* Prospecção Tecnológica: Levantamento de Patentes, Atuação da Academia e Potenciais Inovações em Ambientes de Aprendizagem no Brasil de 2000 a 2015 iSys | **Revista Brasileira de Sistemas de Informação**, Rio de Janeiro, vol. 9, No. 3, pp. 69-88, 2016. Disponível em: <https://sol.sbc.org.br/journals/index.php/isys/article/view/316/324>. Acesso em: 11 ago. 2020

RICKS, David *et al.* Reaching New Frontiers for Alzheimer's through Research and Innovation [Chapter 6]. In S. Dutta, B. Lanvin, & S. Wunsch-Vincent (Eds.). **Global Innovation Index 2019: Creating Healthy Lives—The Future of Medical Innovation**. Ithaca, Fontainebleau, and Geneva: Cornell University, INSEAD, and WIPO. Disponível em: <https://www.wipo.int/publications/en/details.jsp?id=4434&plang=PT>. Acesso em: 6 ago. 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA. **Em Dia Mundial do Alzheimer, dados ainda são subestimados, apesar de avanços no diagnóstico e tratamento da doença.** setembro 20, 2019. Disponível em: <https://sbgg.org.br/em-dia-mundial-do-alzheimer-dados-ainda-sao-subestimados-apesar-de-avancos-no-diagnostico-e-tratamento-da-doenca/>. Acesso em: 12 ago. 2020

SPEZIALI, Marcelo Gomes; SINISTERRA, Rubén Dario. Buscas de informações tecnológicas com base em dados de patentes: Estudo de caso dos líquidos iônicos no Brasil. **Quim. Nova**, Vol. 38, No. 8, 1132-1138, 2015. DOI: 10.5935/0100-4042.20150126 Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/qn/v38n8/0100-4042-qn-38-08-1132.pdf>. Acesso em: 12 ago. 2020.

WELLER, Jason; BUDSON, Andrew. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. **F1000Research**, v. 7, 2018. DOI: 10.12688/f1000research.14506.1. Disponível em:

https://www.researchgate.net/publication/326722127_Current_understanding_of_Alzheimer's_disease_diagnosis_and_treatment. Acesso em: 15 ago. 2020

WU, Y. T. *et al.* The changing prevalence and incidence of dementia over time - current evidence. **Nature Reviews Neurology**, 13(6), p. 327, 2017. Disponível em: https://eprint.ncl.ac.uk/file_store/production/233403/E8C7461D-EB32-4EC3-B77F-DFE2D88ACED3.pdf. Acesso em: 15 ago. 2020.

Recebido/ Received: 18/08/2020 Aceito/ Accepted: 09/09/2020 Publicado/ Published: 25/10/2020
