

APLICAÇÃO FARMACÊUTICA DE INIBIDORES DE PROTEASES: UMA PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA

PHARMACEUTICAL APPLICATION OF PROTEASE INHIBITORS: AN FORECASTING TECHNOLOGY

Kátia da Conceição Machado¹; Keylla da Conceição Machado²; Antonio Luiz Gomes Júnior³
Rivelilson Mendes de Freitas⁴

¹Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina/PI – Brasil
katiamachado05@hotmail.com

²Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina/PI – Brasil
keyllamachado06@hotmail.com

³Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina/PI – Brasil
junior-gonzaga01@hotmail.com

⁴Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina/PI – Brasil
rivmendes@hotmail.com

RESUMO

As proteases são enzimas proteolíticas que degradam proteínas por quebra de ligações peptídicas específicas. Muitas proteases estão associadas com doenças como o câncer, a osteoporose, doenças inflamatórias e neurodegenerativas, bem como doenças parasitárias, virais ou bacterianas. Essas proteases estão envolvidas na patogênese de várias doenças e podem ser bons alvos terapêuticos, juntamente com os seus inibidores específicos. Essa prospecção teve como objetivo analisar as patentes que envolvem inibidores de proteases com aplicações farmacêuticas. A prospecção foi realizada tendo como base os pedidos de patente depositados em 4 bancos de dados analisados, sendo eles, Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), no European Patent Office (EPO), United States Patent and Trademark Office (USPTO) e World Intellectual Property Organization (WIPO). Após a pesquisa foi constatado apenas 13 patentes, demonstrando que em 2007 ocorreu o pico de depósito e que os Estados Unidos e a França são os maiores depositários. Quanto a classificação internacional de patentes, a maioria corresponde a A61K, que trata de preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas. Contudo, foi observado que ainda existe um pequeno número de patentes, sendo necessário um interesse maior na aplicação farmacêutica para os inibidores de proteases.

Palavras-chave: Aplicação farmacêutica, Inibidores de proteases, Patentes.

ABSTRACT

Proteases are proteolytic enzymes that degrade proteins by specific peptide bonds break. Many proteases are associated with diseases like cancer, osteoporosis, neurodegenerative and

inflammatory diseases, as well as parasitic diseases, bacterial or viral, since they are involved in the pathogenesis of various diseases that may be good therapeutic targets together with their inhibitors specific protease. This prospect was to analyze patents involving these inhibitors with pharmaceutical applications. Prospecting was carried out based on the patent applications filed in 4 analyzed databases, namely, National Institute of Industrial Property (INPI) of Brazil, the European Patent Office (EPO), United States Patent and Trademark Office (USPTO) and World Intellectual Property Organization (WIPO). After research it was found only 13 patents, showing that in 2007 was the peak of deposit and the United States and France stand as the largest depository, and demonstrating to the international classification A61K was most abundant, which is preparations for medical purposes, dental or hygienic. However, it was observed that there remains a small number of patents, necessitating a greater interest in the pharmaceutical application of protease inhibitors.

Keywords: Pharmaceutical applications, Protease inhibitors, Patents.

1. INTRODUÇÃO

Inibidores de enzimas têm recebido uma atenção crescente como ferramentas úteis, não apenas para o estudo das estruturas e mecanismos de reação da enzima, mas também para a sua potencial utilização em farmacologia (BIJINA et al., 2011).

As proteases são enzimas proteolíticas que degradam proteínas por quebra de ligações peptídicas específicas. Essas enzimas são responsáveis, direta ou indiretamente, por todas as funções celulares, incluindo o crescimento, diferenciação, nutrição, migração e invasão, bem como *turnover* proteico, apoptose, fertilização e implantação (POLLARO et al., 2012).

As enzimas proteolíticas não simplesmente quebram as proteínas. Elas também estão envolvidas em uma ampla variedade de processos fisiológicos, importantes nas células e tecidos. Ao clivar ligações peptídicas, as proteases podem levar a uma perda, um ganho ou ainda interromper uma função. Sua atividade é controlada, mas pode ser desregulada de forma inadequada (ZANI; MOREAU, 2010).

Através da diversidade estrutural e funcional, as proteases realizam uma gama de funções críticas. Essa diversificação dos papéis biológicos de proteases decorrem da evolução de inúmeros suportes estruturais (LI et al., 2013). Um total de 686 proteases e seus homólogos são definidas no genoma humano, a maioria dos quais pertence a um dos cinco grupos descritos: metalo, serina, cisteína, treonina ou aspartato protease (MARNETT; CRAIK, 2004).

Muitas proteases estão associadas com doenças como o câncer, a osteoporose, doenças inflamatórias e neurodegenerativas, bem como doenças parasitárias, virais ou bacterianas, visto que elas estão envolvidas na patogênese de várias doenças e que podem ser bons alvos terapêuticos, juntamente com os seus inibidores específicos (SAFAVI; ROSTAMI, 2012). O fato de proteases estarem ligadas a muitas doenças, tem estimulado pesquisadores financiados pelo setor privado e público a identificar e desenvolver drogas que agem sobre as proteases (BURK, 2006).

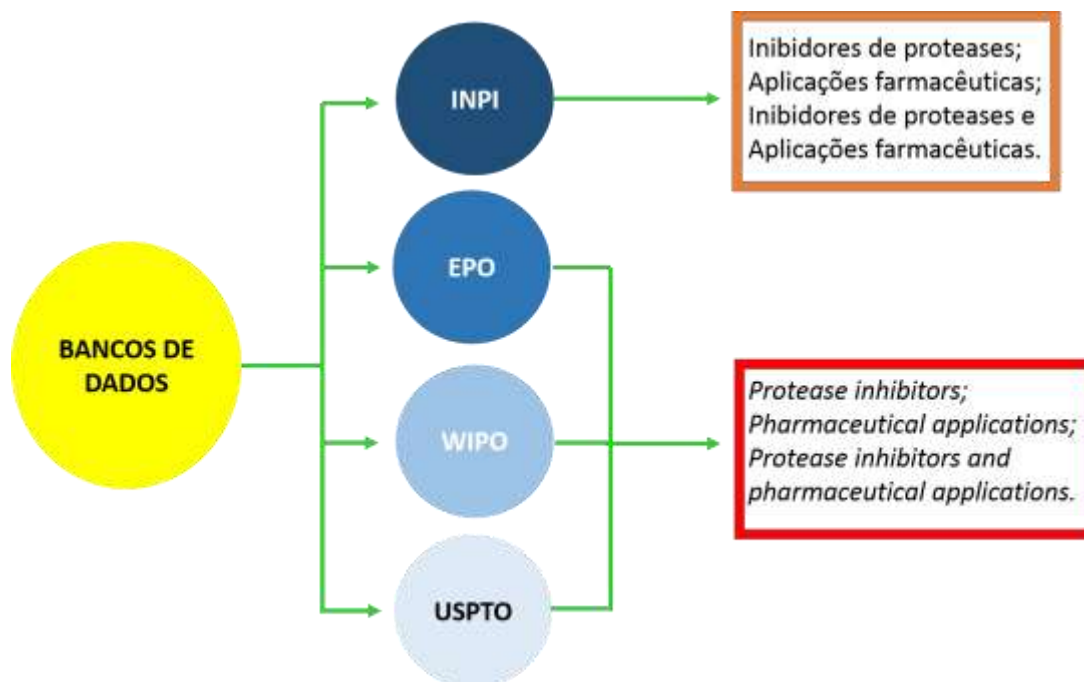
A concepção de inibidores de protease deve levar em consideração tanto a localização e o tipo ou classe de protease. Exercem a regulação pela ligação e na mediação da depuração do sinal pelo receptor de protease, eliminando, assim, a proteólise indesejada. Dadas as suas funções fisiológicas importantes, inibidores de proteases naturais ou sintéticos, têm sido intensamente estudado por pesquisadores médicos (LI et al., 2012).

Tendo em vista a importância das proteases para diversas doenças, essa prospecção teve como objetivo analisar as patentes que envolvem esses inibidores com aplicações farmacêuticas, por meio do mapeamento de patentes nas bases de dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), Organização Mundial de Propriedade Intelectual (WIPO), Banco Europeu de Patentes (EPO) e no Banco Americano de Marcas e Patentes (USPTO), a fim de verificar a frequência de depósitos e as perspectivas sobre aplicação farmacêutica dos inibidores de proteases.

2. Metodologia

A prospecção foi realizada com base nos pedidos de patentes depositados nos:

Figura 1 – Metodologia de Busca



Os documentos encontrados foram analisados individualmente, a fim de caracterizar o avanço tecnológico dessas patentes considerando o ano de depósito, Classificação Internacional de Patentes (CIP) e país de depósito. O levantamento foi realizado em agosto de 2013.

3. Resultados e Discussão

Estudos de Prospecção constituem a ferramenta básica para a fundamentação nos processos de tomada de decisão em diversos níveis. O propósito desses estudos não é desvendar o futuro, mas sim delinear e testar visões possíveis e desejáveis para que sejam feitas, hoje, escolhas que contribuirão, da forma mais positiva possível, na construção do futuro (MAYERHOFF, 2008).

A Prospecção Tecnológica deve ser desmistificada, e considerada como uma ferramenta rotineira, influenciando os processos de tomada de decisão, podendo facilitar a apropriação com qualidade da Propriedade Intelectual (PI) e melhorar a gestão da inovação, ao aumentar o senso crítico e ampliar a visão dos gargalos tecnológicos e das oportunidades a eles associadas em cada aspecto técnico de energia e de preservação do ambiente, além de outras áreas (QUINTELLA et al., 2011).

Após a análise das palavras-chave e suas combinações foi avaliado o número de pedidos de patentes depositados, avaliados por base de dados de acordo com os termos utilizados (Tabela 1).

Tabela 1. Total de depósitos de patentes pesquisadas nas bases da INPI, EPO, USPTO e WIPO

Palavras-chave	INPI	EPO	WIPO	USPTO
Inibidores de proteases ou <i>protease inhibitors</i>	128	8.688	5.955	1.442
Aplicações farmacêuticas ou <i>pharmaceutical applications</i>	104	4.306	4.453	155
Inibidores de proteases e aplicações farmacêuticas (<i>protease inhibitors and pharmaceutical applications</i>)	0	3	10	0

No banco de dados nacional (INPI) nos campos de título e resumo, foram constatadas 128 patentes referentes ao termo *inibidores de proteases*, quando relacionado ao termo *aplicações farmacêuticas* foram detectadas 104 patentes, entretanto, quando confrontados esses termos nenhuma patente foi encontrada.

Na base de dados europeu (EPO) utilizando os campos título e resumo, foram verificados 8.688 depósitos de patentes com o termo *protease inhibitors*, já com o termo *pharmaceutical applications* foram detectadas 4.306 patentes, porém quando conectados os ambos termos (*protease inhibitors and pharmaceutical applications*), foram encontradas 3 patentes.

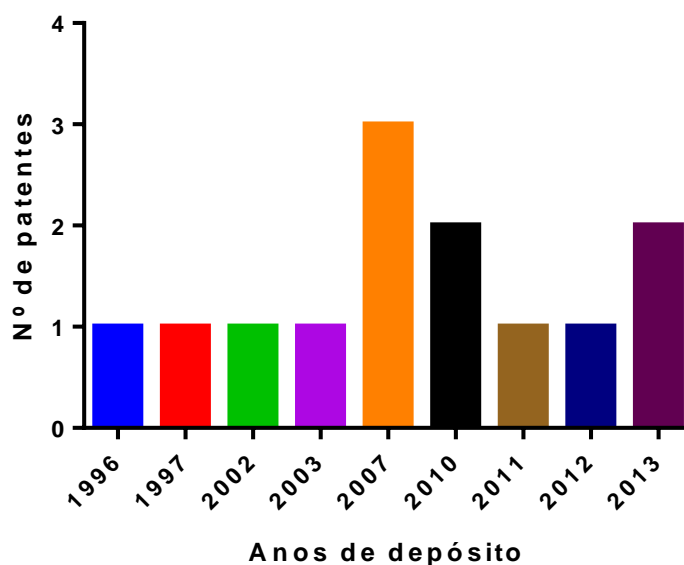
No banco de dados mundial (WIPO) nos campos título e resumo foram verificados 5.955 *protease inhibitors* patentes referentes ao termo, na busca pelo termo *pharmaceutical applications*, foram encontrados 4.453 patentes e quando estes termos combinados (*protease inhibitors and pharmaceutical applications*) foram detectados 10 patentes. Constatando que o banco de dados Mundial apresentou o maior número de patentes relacionado à associação dos termos.

Foram encontradas nos campos de título e resumo 1.442 depósitos de patentes referente ao termo *protease inhibitors* no banco de dados americano (USPTO) na busca pelo termo *pharmaceutical applications* foram detectados 155 pedidos. Porém, quando esses termos são associados, nenhuma patente foi verificada.

3.1 Patentes relacionando *protease inhibitors and pharmaceutical applications* no EPO e WIPO

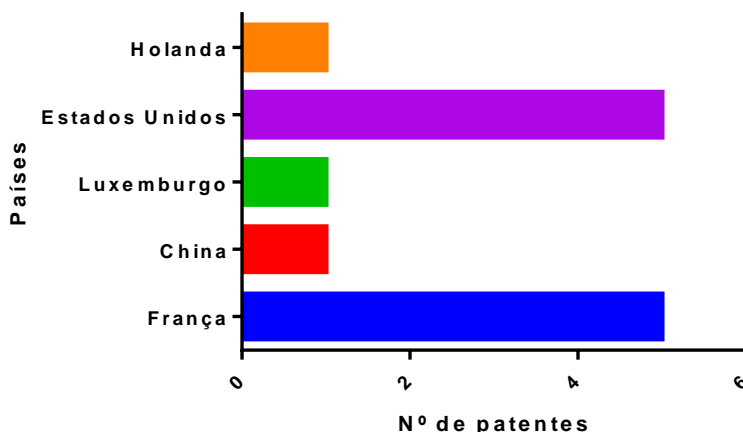
Foi analisada a evolução anual de depósitos das patentes (Figura 2), sendo observado uma distribuição variada ao longo dos anos, desde o primeiro depósito realizado em 1996 até 2013, com destaque para o ano de 2007 que foram depositadas 3 patentes. Nos últimos 3 anos, foram depositadas 6 pedidos de patente, o que corresponde a 46,1% do número total de documentos encontrados. Esses resultados demonstram um aumento nos estudos e nos investimentos em pesquisa na área de aplicações farmacêuticas dos inibidores de proteases.

Figura 2: Evolução anual de depósitos de patentes nos bancos de dados.



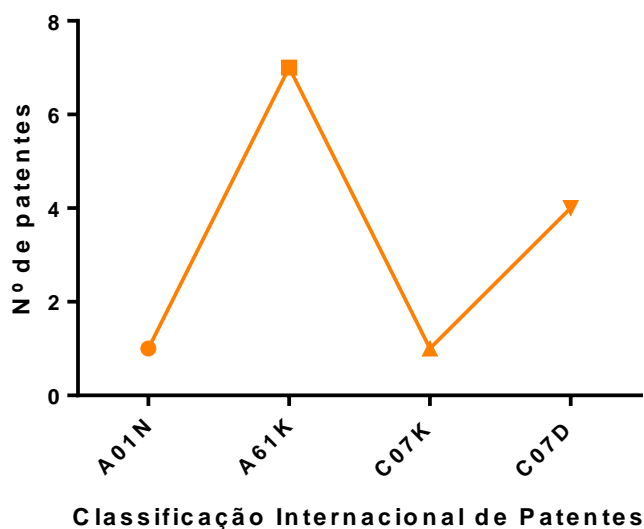
Diante das 13 patentes encontradas, os Estados Unidos e a França são os países que mais possuíam depósitos de patentes, com cinco patentes em cada (Figura 3). Os resultados comprovam que existe uma preocupação maior com a proteção de pesquisas pelos Estados Unidos e França, uma vez que esse países podem ser considerados mais competitivos e inovadores em relação aos demais países com base nessa prospecção tecnológica (CARVALHO et al., 2013). Não foi relatado nenhum depósito de patentes no Brasil, relacionando os termos, demonstrando pouco interesse dos pesquisadores brasileiros em aplicar os inibidores de proteases em formulações farmacêuticas.

Figura 3: Distribuição de patentes depositadas nos bancos de dados EPO e WIPO por país.



A Classificação Internacional de Patentes (CIP), na qual as patentes são classificadas de acordo com a aplicação, são divididas em oito (8) seções, 21 subseções, 120 classes, 628 subclasses e 69.000 grupos (SERAFINI et al., 2012). Assim, foram analisados os documentos conforme CIP (Figura 4) e foi detectado que a seção A (necessidades humanas) é a mais depositada, seguida pela seção C (química; metalurgia).

Figura 4: Distribuição por CIP dos pedidos de patentes.



Na seção A61K que se refere a preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas foram encontradas sete (7) depósitos de pedidos de patentes, comprovando que os inibidores de proteases vêm sendo estudados com a perspectiva de gerar produtos com potencial

terapêutico. Seguida pela C07D, com quatro (4) depósitos, que trata da purificação, separação, estabilização ou uso de aditivos.

4. CONCLUSÃO

Levando em consideração as bases consultadas, foi possível observar que até o presente momento houve um número insatisfatório de patentes envolvendo as aplicações farmacêuticas de inibidores de proteases, ressaltando que o Brasil não possui, ainda, nenhum pedido de depósito. Contudo, o presente estudo de prospecção tecnológica reflete a falta de investimento nacional em pesquisa, inovação e desenvolvimento de tecnologias com maior valor agregado envolvendo esses inibidores. Diante disso, é válido incentivar as pesquisas em relação ao estudo e aplicação dos inibidores de protease com o objetivo de combater doenças de diversas origens.

REFERENCIAS

BIJINA, B.; CHELLAPPAN, S.; KRISHNA, J.G.; BASHEER, S.M.; ELYAS, K.K.; BAHKALI, A.H.; CHANDRASEKARAN, M. Protease inhibitor from *Moringa oleifera* with potential for use as therapeutic drug and as seafood preservative. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 18, n. 3, p. 273-281, 2011.

BURK, T. Targeting proteases: successes, failures and future prospects. **Nature reviews: Drug discovery**, v. 5, n. 9, p. 785-799, 2006.

CARVALHO, R.B.F.; ALMEIDA, A.A.C.; COELHO, M.L.; FREITAS, R.M.; NUNES, L.C.C. Prospecção tecnológica: sesquiterpeno e atividade anticonvulsivante. **Revista Geintec**, v. 3, n. 2, p. 138-146, 2013.

LI, Y.; ZHAO, P.; LIU, S.; DONG, Z.; CHEN, J.; XIANG, Z.; XIA, Q. A novel protease inhibitor in *Bombyx mori* is involved in defense against *Beauveria bassiana*. **Insect Biochemistry and Molecular Biology**, v. 42, n. 10, p. 766-775, 2012.

LI, Q.I.; YI, L.; MAREK, P.; IVERSON, B.L. Commercial proteases: Present and future. **FEBS Letters**, v. 587, n. 8, p. 1155-1163, 2013.

MARNETT, A.B.; CRAIK, C.S. Papa's got a brand new tag: advances in identification of proteases and their substrates. **Trends in Biotechnology**, v. 23, n. 2, p. 59-64, 2005.

MAYERHOFF, Z.D.V.L. Uma análise sobre os estudos de prospecção tecnológica. **Cadernos de prospecção**, v. 1, n.1, p. 7-9, 2008.

POLLARO, L.; DIDERICH, P.; ANGELINI, A.; BELLOTO, S.; WEGNER, H.; HEINIS, C. Measuring net protease activities in biological samples using selective peptidic inhibitors. **Analytical Biochemistry**, v. 427, n. 1, p. 18-20, 2012.

QUINTELLA, C.M.; MEIRA, M.; GUIMARÃES, A.K.; TANAJURA, A.S.; SILVA, H.R.G. Prospecção Tecnológica como uma Ferramenta Aplicada em Ciência e Tecnologia para se Chegar à Inovação. **Revista Virtual de Química**, v. 3, n. 5, p. 406-415, 2011.

SAFAVI, F.; ROSTAMI, A. Role of serine proteases in inflammation: Bowman-Birk protease inhibitor (BBI) as a potential therapy for autoimmune diseases. **Experimental and Molecular Pathology**, v. 93, n. 3, p. 428-433, 2012.

SERAFINI, M.R.; QUINTANS, J.S.S.; ANTONIOLLI, A.R.; SANTOS, M.R.V.; QUINTANS-JUNIOR, L.J. Mapeamento de tecnologias patenteáveis com o uso da hecogenina. **Revista Geintec**, v. 2, n. 5, p. 427-435, 2012.

ZANI, M.L.; MOREAU, T. Phage display as a powerful tool to engineer protease inhibitors. **Biochimie**, v. 92, n. 11, p. 1689-1704, 2010.

Recebido: 08/12/2013

Aprovado: 23/03/2014