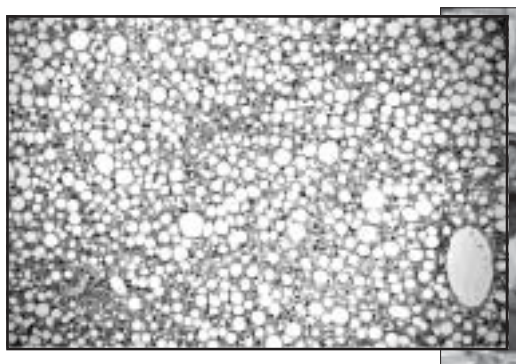
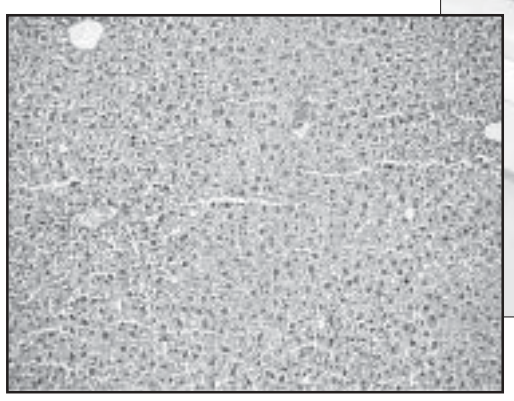
# Patentes internacionais 'exportam'

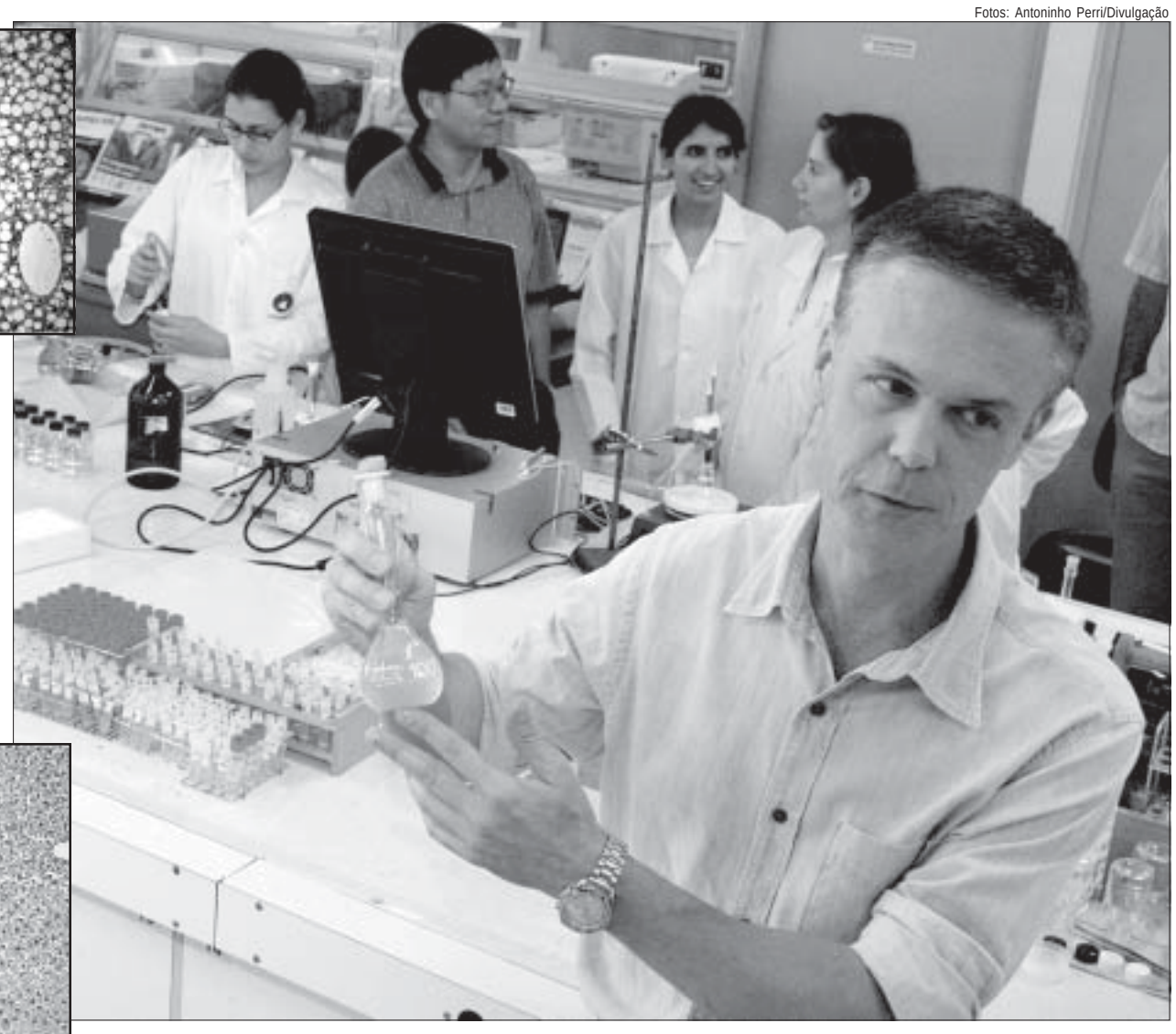
ÁLVARO KASSAB
kassab@reitoria.unicamp.br

Fotos: Antoninho Perri/Divulgação





*Fotos mostram cortes histológicos de tecido do fígado de ratos tratados com dieta gordurosa (acima) e com dieta gordurosa mais o fármaco (abaixo); na imagem acima, as vesículas brancas são de gordura acumulada no fígado (exceto a maior, que é uma secção de corte de artéria); e a figura abaixo mostra o resultado histológico de ratos tratados com a mesma dieta que receberam o princípio ativo oralmente: normalização depois do tratamento com o princípio ativo fica evidente em razão do desaparecimento das vesículas de gordura*



*O professor Marcelo Ganzarolli de Oliveira, coordenador das pesquisas: "Obtivemos resultados inéditos que nunca foram relatados"*

Dois inventos desenvolvidos na Unicamp acabam de se transformar em patentes internacionais. Mais do que ganhar visibilidade no mercado externo, por meio de processo conduzido pela Agência de Inovação Inova Unicamp, as pesquisas abrem perspectivas inéditas no tratamento de várias doenças – da obesidade a linhagens diferentes de câncer.

É o caso, por exemplo, do invento de formulações farmacêuticas que contêm um princípio ativo que controla a esteatose hepática – e que poderá controlar, também, outras manifestações derivadas da síndrome metabólica, entre as quais, a obesidade.

As pesquisas, financiadas com recursos da Fapesp e do CNPq, são coordenadas pelo professor Marcelo Ganzarolli de Oliveira, do Instituto de Química da Unicamp (IQ), e pela professora Cláudia Pinto Marques Souza de Oliveira, médica do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da USP. O docente da Unicamp, um especialista na síntese e caracterização das propriedades biológicas e biomédicas de moléculas doadoras de óxido nítrico, é um colecionador de patentes depositadas – 12 no total.

Mas não é isso que o move. Ganzarolli implantou a linha de pesquisa no Instituto de Química em 1995, quando voltou da Inglaterra, onde foi fazer pós-doutorado. Nesses 12 anos, o docente e suas sucessivas equipes estiveram mais preocupados em desenvolver formulações que possam melhorar a qualidade de vida das pessoas, produzindo de compostos farmacêuticos a veículos que liberam essas substâncias.

Algumas dessas invenções devem chegar a curto e médio prazos às prateleiras dos hospitais, por meio de tecnologias licenciadas para a indústria farmacêutica e de produtos médicos. A aplicabilidade desses produtos oriundos do laboratório do IQ abrange um amplo espectro – do tratamento de problemas cardiovasculares e de lesões cutâneas, passando pelo desenvolvimento de bactericidas e microbicidas.

A invenção que acaba de ter a patente depositada é emblemática nesse contexto. As investigações entraram agora na segunda etapa. Na primeira fase das pesquisas, destinada ao tratamento específico da esteatose hepática não-alcoólica, Ganzarolli e Cláudia Pinto Marques Souza de Oliveira testaram *in vivo* a formulação com sucesso em ratos e camundongos.

"Obtivemos resultados inéditos que nunca foram relatados na literatura. O princípio ativo demonstrou-se altamente eficaz no bloqueio e reversão da esteatose hepática não-alcoólica, doença que atinge cerca de 20% a 30% da população mundial e pode causar cirrose hepática e carcinoma hepatocelular [tumor de fígado]. Isso nos deixou muito entusiasmados, pois abre várias perspectivas para a sua aplicação em humanos", relata o docente.

Segundo Cláudia, não existe um tratamento efetivo para o controle desta doença. A administração por via oral de antioxidantes clássicos, explica a pesquisadora da USP, não tem demonstrado efeitos terapêuticos significativos no tratamento de humanos. "Na maior parte dos casos, os efeitos benéficos são apenas discretos e não inibem a progressão da doença". Ademais, informa a médica, outros tratamentos usados até o momento também não impedem a evolução da doença.

Os cientistas observaram que a droga desenvolvida no IQ, quando administrada em animais, não apenas previne o início da doença, como também a reverte depois de ela já ter se instalado. "Os médicos que trabalham diretamente com esteatose hepática, por exemplo, ficaram muito impressionados com os resultados".

As investigações não só renderam teses e quatro artigos em publicações internacionais de alto impacto, como fizeram com que os pesquisadores acreditassem que o efeito terapêutico obtido poderia ser estendido a outras manifestações da síndrome metabólica.

As equipes constataram, prossegue Ganzarolli, que a formulação tinha um "potencial enorme" no que se refere ao tratamento da obesidade e de complicações a ela associadas. "Concluímos que, uma vez tratada a obesidade, sintomas dela decorrentes também poderiam ser atacados".

O raciocínio do pesquisador obedece a uma lógica fundamentada em uma infinidade de testes, nos quais o princípio ativo foi caracterizado físico-quimicamente em relação à estrutura molecular, solubilidade, estabilidade e toxicidade em cultura de células.

Uma das conclusões dessas baterias de exames é irrefutável do ponto de vista científico: ficou demonstrado que os animais tratados nos casos de esteatose hepática, quando submetidos à formulação, apresentaram redução significativa de massa corpórea.

Segundo os pesquisadores, trata-se de uma evidência bastante forte de que o mesmo efeito poderia ser obtido em modelos de obesidade, inclusive com a redução de acúmulo de depósitos gordurosos, sobretudo no fígado. Os cientistas decidiram então fazer um pedido de adição da patente, estendendo-a para essas outras aplicações.

São elas que serão investigadas na segunda etapa da pesquisa, cujo início já foi deflagrado. O pedido de adição foi depositado no Exterior, juntamente com a patente anterior registrada no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (Inpi).

A fase atual da pesquisa envolverá outros pesquisadores da Universidade, revela Ganzarolli, entre eles, o professor e médico Lício Velloso, da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp (FCM). Velloso e Cláudia se incumbirão dos testes sobre obesidade, que serão conduzidas *in vivo* com modelos animais, na Faculdade de Medicina da USP e na FCM.

Cláudia e a equipe de pesquisadores da USP também prosseguirão nos estudos sobre a esteatose hepática, enquanto a parte de desenvolvimento e caracterização físico-química da formulação continuará a cargo do grupo de Ganzarolli. O pesquisador lembra que, para se transformar em medicamento, o composto precisa ser ainda submetido a uma bateria de testes, inclusive com humanos. Ademais, protocolos preconizados por agências de controle, entre as quais a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), precisam ser seguidos.

**Compostos –** Mas do que exatamente são formados esses compostos? Genericamente, ensina Ganzarolli, são moléculas que liberam uma outra, muito menor, que tem apenas dois átomos – um de nitrogênio e outro de oxigênio – que é chamada de óxido nítrico (NO). Cabe aos pesquisadores preparem a molécula mais complexa, que libera o NO.

O papel desempenhado pelo óxido nítrico, explica o cientista, é fundamental para o funcionamento do organismo humano. A importância do NO só foi descoberta no início da década de 80. Até então, observa Ganzarolli, não se imaginava que essa pequena molécula fosse produzida pelo corpo humano. E muito menos que ela pudesse ter ações celulares sinalizadoras tão importantes.

O óxido nítrico, exemplifica o docente, regula a pressão sanguínea, sendo produzido constantemente na parede das artérias e veias. Nessa função, a molécula controla o tônus muscular das artérias. "Se o nosso organismo parar durantes alguns instantes de produzir óxido nítrico, há uma constrição arterial que provoca um aumento da pressão. Pessoas que sofrem de hipertensão, em geral, têm uma deficiência na produção endógena de NO".

O pesquisador chama a atenção para o fato de que, tão importante quanto o desenvolvimento dos compostos, é a forma como a sua liberação vai se dar. O docente e sua equipe, que atualmente conta com sete alunos, projetaram vários veículos de liberação, conhecidos como biomateriais, que podem ser usados na incorporação da droga para, na seqüência, liberá-la de forma controlada.

Essas formulações, resultantes do esforço de pesquisa empreendido pelo grupo, usam várias matrizes poliméricas que incorporam os compostos. Segundo o especialista, esses veículos são biocompatíveis e bioabsorvíveis, ou seja, não causam nenhum mal ao organismo.

Ganzzarolli explica que, como ocorre no caso da esteose hepática não-alcoólica, as moléculas desenvolvidas pelos cientistas do IQ são administradas exogenamente, repondo a carga de óxido nítrico que está em falta nos pacientes. Invariavelmente, explica, esse déficit na produção endógena está associado às doenças sobre as quais o grupo do Instituto vem se debruçando, em colaboração com a equipe da USP e de outros pesquisadores.

Com a reposição de NO, explica o cientista, é possível obter efeitos biológicos benéficos, desde que seja controlada a concentração da dose administrada. Esse é o propósito desses biomateriais, que produzem a liberação nas medidas desejadas de óxido nítrico. "Do contrário, os efeitos do princípio ativo podem ser nocivos", observa o especialista, lembrando que, no caso do depósito internacional, foram patenteados, além do método de tratamento, as formulações, que são constituídas do medicamento e do respectivo veículo de aplicação.

O procedimento, explica o docente, é fundamental para uma ação mais eficaz do medicamento. No caso da última invenção, o princípio ativo pode ser administrado na forma de solução ou pode ser incorporado em formulações sólidas, entre as quais, comprimidos, cápsulas ou drágeas para ingestão oral.

**Parceria –** A expectativa dos pesquisadores é que empresas estejam dispostas a financiar parte da pesquisa, para que as investigações possam avançar, atingindo as fases de testes exigidas para que a invenção se torne de fato um produto. "Esperamos que a tecnologia seja em breve transferida para empresas interessadas".

Na opinião de Ganzarolli, caso sejam concretizados, os convênios são interessantes para ambas as partes, uma vez que a empresa pode se beneficiar de toda a infra-estrutura e de todo conhecimento gerado na Universidade, enquanto a academia pode tirar lições da experiência da indústria.

"A indústria pode dar diretrizes mais específicas para a preparação da formulação, gerando mais rapidamente um produto comerciável. Ademais, o suporte financeiro é muito importante para a Universidade", afirma Ganzarolli, cujo grupo de pesquisa já teve 11 patentes licenciadas para empresas.

## O passo-a-passo do registro internacional

**1 Depósito nacional**
Ciro de La Cerda, analista de Propriedade Intelectual da Inova, considera o depósito nacional junto ao Inpi como o primeiro passo para o pedido do PCT. "As patentes depositadas no Brasil passam por uma análise para avaliar se o depósito internacional é viável e necessário", explica.

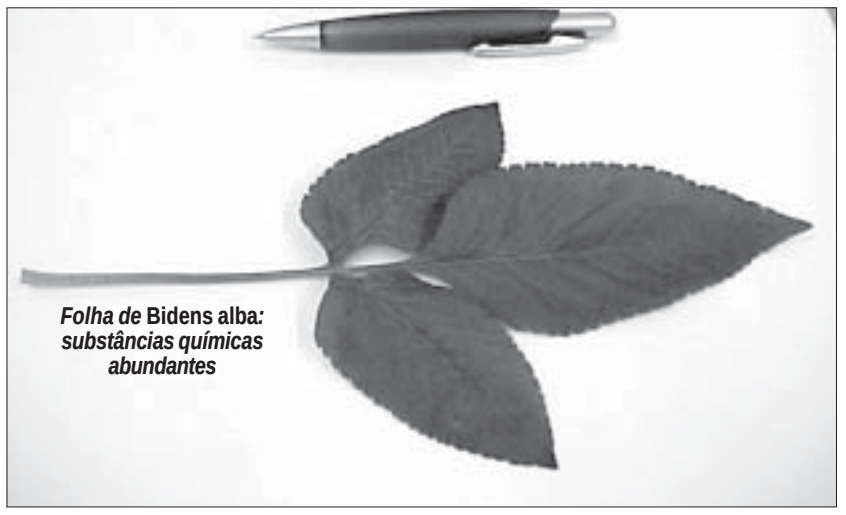
**2 Pedido do PCT**
Depois do depósito nacional, o titular da patente tem um prazo de 12 meses para pedir o PCT. A documentação é enviada para o Inpi, que faz o pedido.

**3 Análise de mercado**
A partir do depósito do PCT, o titular tem 18 meses para avaliar quais países têm mercados interessantes para a exploração comercial da tecnologia. No caso da Unicamp, a Agência de Inovação também conta com este período para procurar possíveis parceiros para a transferência da tecnologia.

**4 Definição**
Decorridos os 18 meses, a patente pode ser depositada nos países escolhidos. Segundo Vera Crósta, esta fase geralmente depende de um parceiro, que assume os custos dos depósitos e define os mercados mais interessantes.

*Fonte: Inova*

# pesquisas com a grife da Unicamp



***Folha de* Bidens alba*: substâncias químicas abundantes***

***O médico Alexandre Eduardo Nowill (à esquerda), a química Carmen Lucia Queiroga e o farmacêutico Gilberto Carlos Franchi Júnior, três dos quatro autores da patente, no Cipoi: resultados promissores***

## Grupo desenvolve extrato fitoterápico

Um estudo envolvendo pesquisadores de diferentes áreas da Unicamp chegou à obtenção de um extrato fitoterápico retirado da planta *Bidens alba*. Em testes preliminares, realizados *in vitro*, grupos químicos separados do extrato mostraram eficiência quando submetidos a três linhagens de carcinoma e a cinco tipos de leucemia. O processo de obtenção da composição fitoterápica teve a patente internacional depositada em dezembro de 2006.

Os autores são o médico Alexandre Eduardo Nowill, a química Carmen Lucia Queiroga, o farmacêutico Gilberto Carlos Franchi Júnior e a botânica Maria Tereza Grombone Guaratini. Atualmente, as pesquisas vêm sendo conduzidas por cientistas do Centro Integrado de Pesquisas Onco-Hematológicas da Infância (Cipoi), em parceria com o Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas (CPQBA).

Segundo o farmacêutico Gilberto Carlos Franchi Júnior, do Cipoi, as pesquisas tiveram origem em 2000, quando a botânica Maria Tereza Grombone Guaratini desenvolvia seu trabalho de pós-doutorado no âmbito do programa Biota, financiado pela Fapesp. Seu foco eram os componentes genéticos do picão-preto (*Bidens pilosa*), planta também conhecida por infestar grandes extensões da cultura de soja.

Em seus estudos sobre a variabilidade genética da planta, informa Franchi, a bióloga constatou a existência de três tipos de picão-preto – duas bastante conhecidas, ambas da espécie *Bidens pilosa*, e uma terceira, a *Bidens alba*, planta originária do México e encontrada no país apenas em uma pequena faixa do litoral paulista – especula-se que tenha chegado a bordo de embarcações.

Se de um lado as menções na literatura internacional sobre a ação antimicrobiana e antiulcerogênica das espécies *Bidens pilosa* eram fartas, por outro, a pesquisadora não havia encontrado nenhuma referência acerca da *Bidens alba*. Ademais, Maria Tereza sabia que o picão-preto é usado popularmente para aplacar dores musculares e outras finalidades, tanto na forma de emplastro quanto ingerido como chá.

"Maria Tereza é uma profunda conhecedora de pragas agrícolas. Logo descobriu que havia ali um material inédito de pesquisa. Constatou, por exemplo, que a *Bidens alba* era geneticamente diferente das demais espécies da família. Descobriu também que a planta possuía composições químicas que ainda não haviam sido descritas", testemunha Franchi.

Disposta a ir além da tradição oral, a botânica enviou amostras do extrato de *Bidens alba* ao Instituto de Biociências da Unesp de Botucatu, onde constatou-se, por meio de testes em camundongos coordenados pela professora Clélia Akiko Hiruma Lima, que o material retirado da planta funcionava como protetor da mucosa gástrica, podendo vir a ser utilizado no tratamento de úlcera. O sucesso das pesquisas originou o primeiro depósito de patente do extrato, feito pela Agência de Inovação Inova Unicamp em 2004.

**Outras aplicações** – Começa aí, de acordo com Franchi, a "internacionalização" da patente. Querendo saber se a *Bidens alba* possuía propriedades anticancerígenas, a botânica enviou, no início de 2005, amostras do extrato ao Cipoi, centro voltado para o desenvolvimento de pesquisa básica e aplicada na área de onco-hematologia. A patente começava a ser escrita.

Os trabalhos foram abertos em duas frentes. Como o extrato estava dividido em 73 frações – e tornava-se inviável conhecer a composição química de cada uma delas –, foram selecionadas algumas para os primeiros testes. Coube à pesquisadora Carmen Lúcia Queiroga, do CPQBA, a tarefa de empreender a separação química.

Depois da operação, teve início a segunda etapa: as amostras passaram a ser analisadas pelo próprio Franchi e pelo médico Alexandre Eduardo Nowill, coordenador adjunto do Cipoi. Ambos ficaram surpresos com os primeiros resultados. Decidiram tocar adiante o projeto, com a devida autorização de Maria Tereza.

"Fizemos testes *in vitro* para cinco tipos de leucemia e para três tipos de adenocarcinoma [câncer] – de próstata, de ovário e de mama. Em todas as investigações, as frações selecionadas se mostraram eficazes, inibindo o crescimento das linhagens oncológicas" revela Franchi.

As tarefas foram facilitadas, prossegue Franchi, pelos equipamentos de ponta de que dispõe o Cipoi. Dois robôs, por exemplo, colocam as células sobre a droga, diluem o extrato e promovem a leitura das placas de cultura, entre outras tarefas. "Isso garante maior confiabilidade e agilidade aos procedimentos". Segundo o farmacêutico, o centro tem capacidade de analisar até sete concentrações diferentes de 80 drogas diariamente. "Nosso ritmo de *screening* é muito rápido".

Os pesquisadores do Cipoi e do CPQBA estão agora repetindo o "desmonte" das frações químicas da droga. "A equipe faz uma série de testes *in vitro* até chegar na fração química responsável pelo efeito", revela Franchi

"Estamos refinando os aspectos químicos", esclarece o pesquisador que, juntamente com Alexandre Nowill, coordenou as pesquisas. O Cipoi trabalha em parceria com o Centro Infantil Boldrini e com outros 13 pesquisadores de diferentes centros, institutos e faculdades da Unicamp e de outras universidades brasileiras.

A próxima etapa, após a localização do composto químico responsável pelo efeito, consistirá em testar o fármaco *in vivo*. "Invariavelmente, quimioterápicos comerciais, investigados *in vitro*, apresentaram resultados promissores quando testados em animais. Esperamos que, após a obtenção do produto químico, tenhamos o mesmo sucesso", afirma o farmacêutico.

Na opinião de Franchi, as perspectivas para o desenvolvimento de fármacos à base do extrato de *Bidens alba* são "muito boas", embora ressalte que ainda há "um longo caminho" a ser trilhado até que se chegue a um composto final. "Muitos quimioterápicos utilizados atualmente em diversas neoplasias são derivados de plantas naturais", compara.

O pesquisador observa que a planta *Bidens alba* é da família das *Asteraceae*. Substâncias químicas são particularmente abundantes em algumas famílias de dicotiledôneas. Algumas das inúmeras espécies de plantas da família das *Asteraceae* já tiveram seus compostos fitoterápicos estudados, e a sua atividade farmacológica comprovada *in vitro* e *in vivo*, como no caso da arnica. Estudos farmacológicos e fitoquímicos realizados em outras espécies do gênero *Bidens*, entre as quais, a *Bidens pilosa*, têm demonstrado que diferentes extratos apresentaram inúmeras atividades.

Segundo o pesquisador, a *Bidens alba* é uma erva que pode atingir 1,5 metro de altura, tem o caule ereto e quadrangular, e apresenta muitas folhas grandes. Seu ciclo de vida é de aproximadamente dois anos, tempo considerado pelo farmacêutico como ideal para o agronegócio. "Infelizmente, não temos a planta em abundância no país, mas esse problema pode ser solucionado a partir de estudos agrotecnológicos", pondera.

O pesquisador acredita que o fato de a patente internacional ter sido registrada é fundamental para o avanço das investigações. "Todo pesquisador que busca resultados, busca também parcerias. Sem elas, fica muito difícil chegar a definições concretas". Nesse aspecto, avalia Franchi, a patente tem a dupla vantagem de atrair a indústria e de salvaguardar a invenção. No âmbito do registro internacional, acredita o cientista, as garantias são certas. "Os laboratórios dispõem de mecanismos que zelam pela invenção".

Ademais, acredita Franchi, cabe à universidade a produção do conhecimento e da pesquisa. As empresas, prossegue o cientista, ficam incumbidas de desenvolver o produto final. "No caso da nossa pesquisa, por exemplo, apenas a indústria farmacêutica poderia finalizar o medicamento à base da planta. Essa parceria é fundamental". **(A.K.)**

## Inova faz a gestão da propriedade intelectual

**VANESSA SENSATO**
*Especial para o JU*

O pesquisador da Unicamp que tem uma pesquisa a ser patenteada pode procurar a Agência de Inovação Inova Unicamp, que é o núcleo de inovação tecnológica da Universidade. A Agência faz a gestão da propriedade intelectual da Unicamp, oferecendo aos pesquisadores o apoio necessário para a busca e redação de patentes e outras formas de proteção dos resultados de sua pesquisa.

Por ano, a Inova faz cerca de 60 depósitos de patentes no Instituto Nacional de Propriedade Industrial (Inpi), dentre as quais, cerca de 12 são depositadas no exterior. Atualmente, em vigor, a Universidade possui 14 tecnologias protegidas internacionalmente, com 38 desdobramentos em diversos países. Cada desdobramento, em linhas gerais, representa um pedido de proteção em um mercado diferente.

Divulgação

***Vera Crósta: apoio aos pesquisadores***

De acordo com Vera Crósta, agente de Parcerias da Inova Unicamp, o patenteamento das tecnologias possibilita a sua transferência para a indústria. No caso de empresas internacionais, o pedido é levado à escala internacional através do PCT, o *Patent Cooperation Treaty*, que se refere ao tratado de cooperação em matéria de patentes, com a finalidade de facilitar a obtenção de proteção para tecnologias em qualquer dos países signatários do tratado, que são atualmente 137 em todo o mundo.

Vera explica que o PCT permite a solicitação para proteção patentária em vários países porque o titular ganha um maior prazo para definir em quais países a tecnologia deve ser protegida. "Após o depósito do PCT, a tecnologia está protegida em todos os países signatários do tratado e o titular da patente tem 18 meses para escolher os mercados mais interessantes", afirma. Segundo Vera, este processo dá mais tranqüilidade para a tomada de decisão e evita maiores custos, já que o depósito da patente custa em torno de dois mil dólares por país.

A agente de Parcerias comenta que esta decisão também é apoiada porque durante o processamento do PCT é feita uma avaliação da patente, por meio de um documento chamado *writting opinion*, que é um balizador da tecnologia em questão. "O documento contém não só o resultado da busca de anterioridade, mas também um relatório sobre a inventividade e apelo mercadológico da tecnologia", conclui.