

**IVAN JOSÉ SANTANA SANTOS**

**CONSTRUÇÃO DE *PATENT LANDSCAPES* COMO ESTRATÉGIA PARA  
IDENTIFICAÇÃO DE CENÁRIOS NA PESQUISA CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA**

Tese apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Bioquímica Aplicada, para obtenção do título de *Doctor Scientiae*.

Orientador: Gustavo Costa Bressan

Coorientadores: Rodrigo Gava  
Fabricia Pires Pimenta Ribeiro

**VIÇOSA – MINAS GERAIS  
2020**

**Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade  
Federal de Viçosa - Campus Viçosa**

T

S237c  
2020 Santos, Ivan José Santana, 1986-  
Construção de *patent landscapes* como estratégia para  
identificação de cenários na pesquisa científica e tecnológica /  
Ivan José Santana Santos. – Viçosa, MG, 2020.  
202 f. : il. (algumas color.) ; 29 cm.

Inclui apêndice.

Orientador: Gustavo Costa Bressan.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Viçosa.

Inclui bibliografia.

1. Inibidores enzimáticos - Inovações tecnológicas.  
2. Vacinas - Inovações tecnológicas. 3. Patentes. I. Universidade  
Federal de Viçosa. Departamento de Bioquímica e Biologia  
Molecular. Programa de Pós-Graduação em Bioquímica  
Aplicada. II. Título.

CDD 22. ed. 572.7

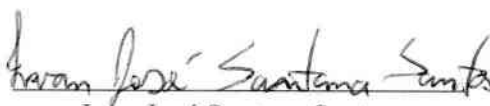
**IVAN JOSÉ SANTANA SANTOS**

**CONSTRUÇÃO DE *PATENT LANDSCAPES* COMO ESTRATÉGIA PARA  
IDENTIFICAÇÃO DE CENÁRIOS NA PESQUISA CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA**

Tese apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Bioquímica Aplicada, para obtenção do título de *Doctor Scientiae*.

APROVADA: 29 de outubro de 2020.

Assentimento:



Ivan José Santana Santos

Autor



Gustavo Costa Bressan

Orientador

## AGRADECIMENTOS

A Deus, pela força e amparo em todas as horas.

À minha família, em especial aos meus pais José Maria e Lucília, pelo apoio incondicional, orações e por não medirem esforços, todos os dias, para que eu consiga alcançar meus objetivos. Obrigado também pelo exemplo de respeito, caráter e amor ao próximo. Agradeço também aos meus irmãos, Rodrigo e Caio, pelo apoio em todos os momentos.

À minha esposa Camila, por ser minha duplinha de todas as horas. Obrigado pelo suporte e por me apoiar principalmente nos momentos mais difíceis dessa jornada. Obrigado também pelo exemplo de profissional e de dedicação à pesquisa. Amo-te!

À Sônia, Vicente, Juliana, Celso, Saulo e Robin pelo apoio e carinho ao longo de todos esses anos. Obrigado também pelos exemplos de dedicação à docência e à pesquisa, nas mais diferentes esferas.

Ao meu orientador, Professor Gustavo Bressan, pela confiança, por aceitar entrar comigo nessa jornada e pela liberdade concedida na exploração do tema. Obrigado também pelos ensinamentos, conselhos e amizade.

À Universidade Federal de Viçosa e ao Corpo Docente do Programa de Pós-Graduação em Bioquímica Aplicada, pela contribuição na minha formação acadêmica e pela estrutura concedida para a realização desse trabalho. Obrigado também por me possibilitar pensar “fora da caixa”.

Ao meu coorientador, Professor Rodrigo Gava, por fazer parte desde o início da minha formação na Propriedade Intelectual. Obrigado pelo exemplo de dedicação profissional e pelo entusiasmo em relação à Propriedade Intelectual e Inovação.

À minha coorientadora, Dra. Fabricia Pimenta, pela imensa contribuição na minha formação e pelas longas conversas ao longo de toda a tese. Seu suporte foi primordial para a concretização desse trabalho.

Ao Prof. Henrique Gomide, pela gentileza, disponibilidade e paciência em me auxiliar nas etapas de mineração de texto.

À Dra. Ana Paula Granato, por disponibilizar o uso da estrutura física do Instituto René Rachou/Fiocruz durante parte desse trabalho. Agradeço também por aceitar participar da banca de defesa e contribuir nas discussões.

À Profa. Marcia Rogéria por aceitar fazer parte da banca de defesa. Obrigada pela disponibilidade e contribuição.

Aos membros da banca de qualificação, Profa. Elza de Araújo e Profa. Juliana Fietto, pelas discussões e contribuições para o desenvolvimento dessa tese.

Aos meus amigos da CPPI/UFV, com os quais iniciei minha trajetória na área da Propriedade Intelectual. Agradeço em especial à Flávia, Yara e Lucas pelo companheirismo durante os diversos desafios que vivenciamos e pela parceria nos estudos.

Aos colegas de laboratório, Raoni, Éverton, Gabriela, Mônica e Victor, pela amizade, ensinamentos, conversas e pela paciência em escutar minhas “pregações” sobre Propriedade Intelectual.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

## RESUMO

SANTOS, Ivan José Santana, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, outubro de 2020. **Construção de *patent landscapes* como estratégia para identificação de cenários na pesquisa científica e tecnológica.** Orientador: Gustavo Costa Bressan. Coorientadores: Rodrigo Gava e Fabricia Pires Pimenta Ribeiro.

Nas Ciências da Vida, vultuosos investimentos são necessários para o desenvolvimento de produtos e processos inovadores. A proteção de tais tecnologias por meio de patentes é etapa fundamental para a comercialização e recuperação dos investimentos. Conseqüentemente, grande parte das tecnologias promissoras são descritas em documentos de patente, os quais se tornam uma importante fonte de informações técnico-científico-mercadológicas. O presente trabalho objetivou construir *Patent Landscapes* como forma de analisar o cenário técnico-científico de duas áreas: inibidores de fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K), uma classe promissora de moléculas para o tratamento de alguns tipos de cânceres; e vacinas veterinárias contra as principais doenças infecciosas que acometem bois, suínos e aves. Ainda, os dados obtidos dos documentos de patente de inibidores de PI3K foram comparados e complementados com dados de estudos clínicos. No estudo das vacinas veterinárias, foi avaliado também os documentos de patente com maior potencial de valor e qualidade. Os *Patent Landscapes* permitiram analisar as características técnicas dos objetos das patentes, o perfil dos depositantes, os países que dominam o desenvolvimento tecnológico e os principais mercados dos produtos em estudo. Os resultados obtidos contribuem na elucidação do cenário tecnológico e patentário e podem contribuir no direcionamento de pesquisas nessas duas áreas tecnológicas. Por fim, o presente trabalho apresenta um Guia Prático com o intuito de disseminar o uso de Patentes como fonte de informação na Pesquisa Científica junto à comunidade acadêmica. Ainda, espera-se que as informações apresentadas estimulem o uso das patentes como fonte de informação e a condução de estudos prospectivos rotineiros em outras áreas tecnológicas.

Palavras-chave: Prospecção Tecnológica. Patent Landscape. Inibidores de PI3K. Vacinas veterinárias.

## ABSTRACT

SANTOS, Ivan José Santana, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, October, 2020. **Identification of scientific and technological trends through patent landscape analyses.** Adviser: Gustavo Costa Bressan. Co-Advisers: Rodrigo Gava and Fabricia Pires Pimenta Ribeiro.

In the Life Sciences, major investments are necessary for the development of innovative products and processes. The protection of such technologies through patents is a key step for the commercialization and recovery of investments. Consequently, most of the promising technologies are disclosed in patent documents, which become an important source of technical-scientific-business information. The present work aimed to carry out Patent Landscapes analyses as a way to assess technical-scientific scenario of two technological areas: phosphatidylinositol-3-kinase inhibitors (PI3K), a promising class of molecules for the treatment of some types of cancers; and veterinary vaccines against the main infectious diseases that affect cattle, pigs and birds. Furthermore, PI3K inhibitors had the data obtained from the patent documents compared and complemented with data from clinical trials. In the study of veterinary vaccines, patent documents with greatest potential for high value and quality were also assessed. The Patent Landscapes allowed to analyze the technical features of patent objects, the assignees profiles, the countries that lead the technological development and the main markets of the products evaluated. Finally, this work also presents a Technical Booklet in order to disseminate the use of Patents as a source of information in Scientific Research among the academic community. We hope that the results obtained shed light on the technological and patent scenario, as well as contribute to driving research in these two technological areas. Moreover, we hope that the information presented here can encourage the use of patents as a source of information and the conduct of routine prospective studies in other technological areas.

Keywords: Patent Landscape. Technological Forecasting. PI3K inhibitors. Veterinary vaccines.

## SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 .....	9
APRESENTAÇÃO GERAL .....	9
1. CONTEXTUALIZAÇÃO E JUSTIFICATIVA .....	10
2. REVISÃO DE LITERATURA .....	13
3. OBJETIVOS .....	46
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	48
CAPÍTULO 2 .....	59
PI3K INHIBITORS IN CANCER: SHED LIGHT ON SCIENTIFIC AND TECHNOLOGICAL SCENARIO THROUGH A PATENT LANDSCAPE ANALYSIS .....	59
ABSTRACT .....	60
INTRODUCTION .....	61
METHODOLOGY .....	63
RESULTS AND DISCUSSION .....	68
CONCLUDING REMARKS .....	82
REFERENCES .....	85
CAPÍTULO 3 .....	88
PI3K INHIBITORS: A PROSPECTIVE AND COMPARATIVE STUDY FROM PATENT DOCUMENTS AND CLINICAL STUDIES .....	88
ABSTRACT .....	89
INTRODUCTION .....	90
METHODOLOGY .....	92
RESULTS AND DISCUSSION .....	97
CONCLUSION .....	108
REFERENCES .....	109
CAPÍTULO 4 .....	112
SCIENCE, TECHNOLOGY AND INNOVATION DECISION-MAKING PROCESSES THROUGH A VETERINARY VACCINE PATENT LANDSCAPE .....	112
ABSTRACT .....	113
INTRODUCTION .....	114
METHODOLOGY .....	116
RESULTS AND DISCUSSION .....	123
CONCLUDING REMARKS .....	147
REFERENCES .....	149
CAPÍTULO 5 .....	153

GUIA PRÁTICO: USO DAS PATENTES COMO FONTE DE INFORMAÇÃO NA PESQUISA CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA.....	153
RESUMO .....	154
I – Conceitos básicos relacionados à Propriedade Intelectual e Propriedade Industrial .....	156
II – O Documento de patente .....	160
III – Documentos de patente como fonte de informação tecnológica .....	167
IV - Busca de Documentos de patente .....	169
Material Complementar.....	182
REFERÊNCIAS .....	183
CAPÍTULO 6.....	198
CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS.....	198

## **CAPÍTULO 1**

### **APRESENTAÇÃO GERAL**

## 1. CONTEXTUALIZAÇÃO E JUSTIFICATIVA

Desde a 1ª Revolução Industrial, a inovação tecnológica passou a ter um papel fundamental como o motor do desenvolvimento e crescimento econômico. Ações governamentais que incentivassem a geração de novas tecnologias se tornaram estratégicas para a prosperidade das nações. Um dos principais mecanismos legais de estímulo à inovação, cuja origem data do século XV e vigora até os dias atuais, é o Sistema de Patentes (Inpi, 2004).

Patente é um título de propriedade temporário concedido ao titular de uma invenção que passa a possuir o direito de impedir terceiros de produzir e comercializar a invenção descrita na patente. Em contrapartida, para se obter a patente dessa invenção, o inventor deve descrevê-la de forma suficiente para que um técnico da área consiga reproduzi-la. Além de informações técnico-científicas sobre a invenção, os documentos de patente possuem diversas outras informações e características que os tornam uma valiosa fonte de informações para pesquisadores e tomadores de decisão (Wipo, 2004).

*Patent Landscapes*, um dos tipos de estudos prospectivos baseados em documentos de patente, analisam a relação entre múltiplos indicadores de um conjunto de documentos de patentes e visam fornecer um retrato da situação patentária de uma tecnologia específica, num determinado contexto de interesse. *Patent Landscapes* podem ser conduzidos para uma série de propósitos, como analisar o progresso tecnológico, identificar oportunidades de inovação ou examinar a prática de patenteamento, e podem gerar informações valiosas tanto para a indústria, academia ou órgãos governamentais. Apesar do aumento da publicação de *Patent Landscapes* em periódicos científicos nos últimos anos, tem sido reportada a necessidade de um amadurecimento das boas práticas e maiores discussões em relação a esse tema (Bubela *et al.*, 2013; Grant *et al.*, 2014; Trippe, 2015; Smith *et al.*, 2017; Smith *et al.*, 2018).

No Brasil, diversos trabalhos apontam que o uso sistemático do Sistema de Patentes ainda é baixo na academia, tanto em termos de patenteamento, quanto no uso das patentes já publicadas como fonte de informação (De Paula Ravaschio *et al.*, 2010; Pereira *et al.*, 2015; Pimenta, 2017). Ainda, no contexto da Estratégia Nacional de Propriedade Intelectual, a qual se encontra atualmente em discussão no Brasil, o Relatório de Diagnóstico do Sistema Nacional de Propriedade Intelectual aponta diversas ações necessárias para tornar tal Sistema mais efetivo, dentre elas: o uso da informação de Propriedade Intelectual como ferramenta para nortear pesquisas; a produção de análises prospectivas para a identificação de tendências

tecnológicas e a disseminação da cultura da Propriedade Intelectual na comunidade acadêmica (Brasil, 2020).

Na presente Tese, duas áreas tecnológicas foram elencadas para a construção de *Patent Landscapes*: inibidores de fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K) e vacinas veterinárias. Tais áreas foram escolhidas com intuito de se avaliar dois temas distintos dentro das Ciências da Vida. Enquanto a primeira está inserida do contexto de um dos principais grupos de doenças crônicas humanas, o câncer, a segunda relaciona-se à saúde animal, mais especificamente às doenças infecciosas. Ainda, ambas as áreas são foco de linhas de pesquisas em curso no Programa de Pós-Graduação em Bioquímica Aplicada da Universidade Federal de Viçosa.

PI3K é uma quinase que está envolvida em vias de sinalização relacionadas a diversos processos celulares como proliferação, crescimento, motilidade, metabolismo e sobrevivência. A superexpressão de PI3K tem sido frequentemente relatada em alguns tipos de cânceres e o uso de inibidores dessa enzima tem se mostrado uma terapia eficaz nos tratamentos. Dessa forma, PI3K é um alvo terapêutico emergente e inibidores de PI3K possuem um futuro muito promissor em terapias contra alguns tipos de cânceres (Rodon *et al.*, 2013; Fruman e Rommel, 2014; Yang *et al.*, 2019).

Doenças infecciosas que acometem os animais de produção é um dos principais desafios do setor. Vacinas veterinárias são as principais formas de prevenção, tratamento e erradicação de grande parte dessas doenças. Ainda, as vacinas veterinárias contribuem para a redução do uso de antibióticos e no controle de zoonoses e doenças transmitidas por alimentos. O contínuo desenvolvimento de novas vacinas é necessário devido a diversas razões, dentre elas o surgimento de novos patógenos ou de novas linhagens de patógenos já conhecidos (Meeusen *et al.*, 2007; Roth, 2011).

Apesar de se tratar de áreas técnicas distintas, as análises realizadas nos diferentes capítulos da presente Tese foram planejadas para serem de certa forma complementares, com o intuito de se explorar ao máximo as informações provenientes dos documentos de patente. Ainda, a análise de duas áreas distintas permitiu perceber as particularidades na construção de *Patent Landscapes* dependendo da área tecnológica.

Por fim, o diagnóstico do cenário tecnológico de inibidores de PI3K e de vacinas veterinárias por meio da construção de *Patent Landscapes* podem contribuir significativamente para a compreensão do setor e ao direcionamento de atividades de pesquisa e desenvolvimento.

A metodologia e as análises propostas na presente Tese poderão também ser replicadas em outras áreas do conhecimento.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1. A Propriedade Intelectual e o Sistema de Patentes

A história da civilização humana está intrinsecamente relacionada com a capacidade inventiva do ser humano. Com o surgimento da economia de mercado, o desenvolvimento do capitalismo e a chegada da Primeira Revolução Industrial no século XVIII, as invenções com aplicação industrial ganharam importância ao impactar a produtividade e o lucro das empresas. Formas de se estimular as inovações tecnológicas, principalmente novos produtos e processos, tornaram-se cada vez mais importantes para a prosperidade das nações. Já no século XXI, a nova economia baseada no conhecimento, o capital humano e os ativos intangíveis, como as patentes, passam a ser as principais riquezas de indivíduos, empresas e países.

O Sistema de Patentes surge baseando em duas premissas: a) a necessidade de mais invenções do que o sistema econômico poderia gerar sem um mecanismo de incentivo específico; b) a concessão pelo Estado de um monopólio temporário sobre a invenção ao inventor é o melhor mecanismo para incentivar novas invenções. Dessa forma, a Patente visa premiar os inventores de produtos e processos mais rentáveis, por meio da concessão de monopólios temporários de exclusividade (Oliveira, 2015).

A história do Sistema de Patentes remonta-se ao século XV na República de Veneza. Esse Sistema surge com a intenção de atrair, para dentro do território nacional, inventores que desenvolviam produtos e processos com diferencial concorrencial frente ao comércio intenso que se apresentava, acarretando vantagens competitivas à República por meio da concessão de monopólios de exclusividade a esses inventores. O Sistema de Patentes concedia “aos inventores o uso exclusivo do novo conhecimento técnico de sua criação para a produção de mercadorias, recebendo a sociedade, em troca, a informação sobre esse novo conhecimento produtivo para uso público, para a geração de novos e mais evoluídos inventos” (Macedo e Barbosa, 2000; Inpi, 2004).

Assim, o Sistema de Patentes se alicerça em dois pilares: o da Exclusividade e o da Informação. Por um lado, a patente concedida pelo Estado garante ao titular um direito de impedir que terceiros explorem comercialmente sua invenção. Em contrapartida, o titular é obrigado a revelar detalhadamente a invenção desenvolvida, num documento que será público, ao invés de mantê-la sob segredo. Dessa forma, a concessão de patentes é uma forma de incentivar a contínua inovação tecnológica, estimulando investimentos para o desenvolvimento de novas tecnologias e a disponibilização de novos produtos para a sociedade. Ademais, o

monopólio concedido pela patente se restringe à produção industrial e à comercialização, não impedindo o uso científico ou tecnológico, com finalidade experimental, das informações nela apresentadas.

Desde o Estatuto de Veneza e principalmente após a 1ª Revolução Industrial, diversos países institucionalizaram a proteção de invenções em seus territórios, sendo o Estatuto dos Monopólios promulgado em 1623 na Inglaterra outro importante marco na história do Sistema de Patentes. O Brasil foi um dos primeiros países a definir regras de proteção da Propriedade Intelectual, por meio do Alvará de 28 de abril de 1809, de Dom João VI (Macedo e Barbosa, 2000; Inpi, 2004).

As patentes são apenas uma das modalidades de proteção do conhecimento e fazem parte do que hoje é conhecido com Propriedade Intelectual (PI). A PI, de forma ampla, é o direito imaterial sobre invenções industriais, científicas, literárias ou artísticas, originárias do intelecto humano e sobre objetos físicos originados da sua força de trabalho, tendo como objetivo reconhecer o direito de propriedade dos criadores sobre suas criações. A proteção da PI tem como principais objetivos reconhecer os direitos morais do criadores sobre suas invenções, promover a criatividade e a divulgação das invenções e estimular o comércio justo de forma a contribuir para o desenvolvimento econômico e social (Wipo, 2004).

Os primeiros tratados internacionais que reconheceram os direitos do inventor sobre sua PI, e fundamentam as legislações nacionais contemporâneas, foram firmados por meio da Convenção de Paris para a proteção da propriedade industrial (CUP), em 1883, e na Convenção de Berna para a Proteção das Obras Literárias e Artísticas, em 1886. Em 1967, foi criada a Organização Mundial da Propriedade Intelectual (OMPI, WIPO em inglês) como missão liderar o desenvolvimento de um sistema internacional de PI equilibrado e eficaz que possibilite inovação e criatividade para o benefício de todos. Atualmente, a OMPI administra 26 tratados internacionais relativos às diferentes modalidades de PI (Wipo, 2004).

A PI é tradicionalmente dividida em Propriedade Industrial, Direito autoral e Proteção *Sui generis*. A Propriedade Industrial trata de criações intelectuais voltadas para as atividades da indústria, comércio e prestação de serviços, abrangendo patentes, marcas, desenhos industriais, topografia de circuito integrado, indicações geográficas e segredos industriais.

No âmbito da Propriedade Industrial, um outro tratado internacional de grande relevância foi o Acordo Sobre Aspectos dos Direitos da Propriedade Intelectual Relacionados

ao Comércio (TRIPS, em inglês) firmado em 1994 pelos Estados membros da Organização Mundial do Comércio (OMC). O TRIPS veio fortalecer o Sistema de Patentes internacional, estabelecendo critérios mínimos às legislações nacionais de Propriedade Industrial, bem como o combate à violação dos direitos dos detentores de PI e garantia da isonomia jurídica de proteção dos nacionais e países estrangeiros membros. Uma das principais mudanças que o TRIPS impôs ao Brasil foi a concessão de patentes à produtos farmacêuticos e alimentícios e processos farmacêuticos, que não eram patenteáveis no Brasil até a publicação da Lei da Propriedade de Industrial, a LPI, em 1996 (Macedo e Barbosa, 2000; Inpi, 2004).

## **2.2. Patentes**

A Constituição Federal de 1988, no inciso XXIX do seu art. 5º, determina que “a lei assegurará aos autores de inventos industriais privilégio temporário para sua utilização, bem como proteção às criações industriais, à propriedade das marcas, aos nomes de empresas e a outros signos distintivos, tendo em vista o interesse social e o desenvolvimento tecnológico e econômico do País”. Desde 1996, a LPI passou a regular os direitos e obrigações relativos às Patentes de Invenção e de Modelo de Utilidade, Desenho Industrial, Marca, além da repressão às falsas indicações geográficas e à concorrência desleal no Brasil (Brasil, 1996). Como o direito patentário é concedido pelo governo de um país, é naturalmente função de um órgão governamental a concessão de patentes.

O Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) é a autarquia federal responsável pela execução, no âmbito nacional, das normas que regulam a Propriedade Industrial. É responsabilidade também do INPI o estímulo à inovação e à competitividade a serviço do desenvolvimento tecnológico e econômico do Brasil, por meio da proteção eficiente da propriedade industrial, como a concessão de patentes. O INPI também é responsável pela gestão de outras modalidades de Propriedade Intelectual não abrangidas na LPI, como programas de computador e topografia de circuito integrado, além da averbação de contratos de tecnologia.

De acordo com a LPI, Patente é um título de propriedade temporário, concedido pelo Estado ao seu titular que passa a possuir o direito de impedir terceiros, no território nacional, de produzir, usar, vender, colocar à venda ou importar o produto objeto da patente (Brasil, 1996; Cni, 2013). Dessa forma, a patente possibilita a seu titular impedir que terceiros explorem sua invenção, no entanto, não permite, automaticamente, a exploração da mesma pelo próprio

titular. Para isso, é necessário certificar se não há nenhum outro impedimento legal, como por exemplo a dependência de outra tecnologia com patente em vigência ou a necessidade de se obter licenças junto a órgãos reguladores, por exemplo (Ma, 2015). Ainda, a Carta Patente é um ativo intangível e a geração de riqueza a partir de um ativo requer esforços adicionais.

No contexto da Propriedade Industrial, a OMPI define invenção como um produto ou processo que proporciona uma nova maneira de fazer algo ou que soluciona um problema técnico pré-existente<sup>1</sup>. A LPI, em seu artigo 10, dispõe produtos e processos que não são considerados invenções. Já o artigo 18, dispõe produtos e processos considerados invenções, mas que não são patenteáveis. Não faz parte da definição de invenção, ou mesmo requisito de patenteamento, a implementação ou sucesso comercial de determinado produto ou processo. Em geral, o depósito da patente ocorre bem antes da possível utilização ou comercialização da invenção, além de que inúmeros fatores irão influenciar o sucesso desta.

A Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico ou Económico (OCDE), traz por meio do Manual de Oslo, que inovação é a “implementação de um produto (bem ou serviço) novo ou significativamente melhorado, ou um processo, ou um novo método de marketing, ou um novo método organizacional nas práticas de negócios, na organização do local de trabalho ou nas relações externas” (Oecd, 2005). Dessa forma, inovações abrangem produtos e processos, passíveis de patenteamento ou não, bem como métodos de marketing e métodos organizacionais. Ainda, o Manual de Oslo é claro ao dizer que um aspecto geral de qualquer inovação é que ela deve ter sido implementada, ou seja, introduzida no mercado. Assim, pode-se concluir que invenções patenteadas não nascem como inovações, mas se tornam inovações ao serem introduzidas no mercado.

O depósito de um pedido de patente, bem como sua concessão, são marcos importantes no processo de desenvolvimento tecnológico, mas certamente não devem ser o objetivo final do titular. A patente garante direitos ao titular, no entanto o retorno financeiro sobre o investimento só virá com a monetização da invenção. Existem diversas formas de se monetizar uma patente, como a comercialização do objeto pelo próprio titular ou o licenciamento ou transferência para terceiros (Ma, 2015).

Uma invenção é patenteável quando atende aos requisitos de novidade, atividade inventiva e aplicação industrial. Dessa forma, para uma determinada tecnologia ser patenteável

---

<sup>1</sup> <https://www.wipo.int/patents/en/>

ela não pode estar compreendida em um único documento do Estado da Técnica (novidade), não pode decorrer de forma óbvia para um técnico no assunto, com base nos ensinamentos do Estado da Técnica (atividade inventiva), e deve poder ser produzida ou utilizada em algum tipo de indústria (aplicação industrial). O Estado da Técnica é constituído por tudo aquilo tornado acessível ao público antes da data de depósito do pedido de patente (Brasil, 1996).

Outro requisito para a concessão da patente é a descrição da invenção de forma clara e suficiente para que um técnico da área consiga reproduzi-la (Brasil, 1996), reflexo do pilar “Informação” do Sistema de Patentes. Assim, o interesse público fica preservado com a divulgação da informação tecnológica, permitindo à sociedade o livre acesso ao conhecimento da matéria da patente e permitindo aos concorrentes o desenvolvimento de pesquisas a partir de um estágio mais avançado do conhecimento, estimulando o desenvolvimento tecnológico (Wipo, 2017).

A duração da proteção da patente é limitada a um determinado período, geralmente 20 anos contados da data do depósito do pedido, podendo variar em alguns casos específicos. Após o transcurso desse período, a invenção descrita na patente torna-se de domínio público, podendo ser usada livremente por toda a sociedade (Wipo, 2017). Ainda, a patente, por ser considerada um bem móvel, pode ser licenciada ou cedida, total ou parcialmente, a um novo titular a qualquer momento.

A patente possui também validade territorial, ou seja, o titular tem seus direitos resguardados apenas nos países onde a patente foi requerida e concedida. Cada país possui sua própria Lei de Propriedade Industrial e é soberano para examinar e conceder patentes em seu território. O requerimento de patente de uma mesma invenção em diversos países pode ser realizado por meio da CUP ou do Tratado de Cooperação em Matéria de Patentes (PCT, do inglês Patent Cooperation Treaty). Um dos principais objetivos do PCT, firmado em 1970, foi simplificar o depósito de um pedido de patente em vários países, tornando o processo mais eficaz e econômico, tanto para o usuário como para os Escritórios de Patentes.

Uma das consequências da territorialidade das patentes é a formação das Famílias de Patentes, ou seja, um conjunto de patentes depositadas em diferentes países objetivando proteger uma mesma invenção. Os documentos de patente de uma Família estão conectados por meio de um documento de prioridade, o qual se refere ao primeiro depósito da invenção. Uma das principais utilidades do agrupamento dos documentos de patente em Famílias é a redução

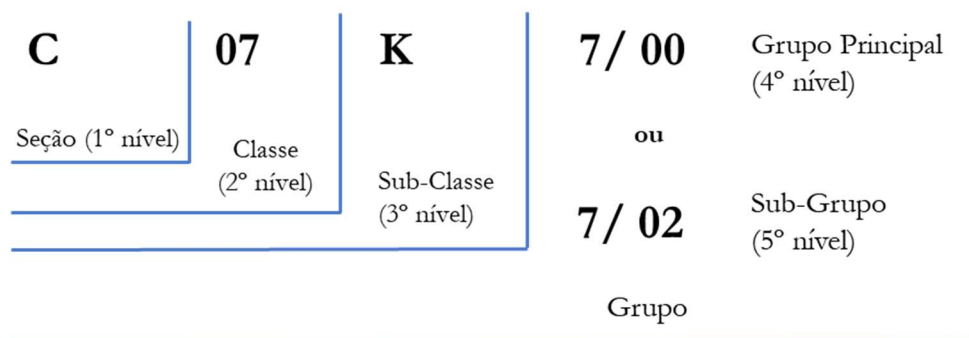
da redundância de documentos durante uma busca por invenções, contribuindo para o uso dos documentos de patente como fonte de informação.

### 2.3. Patentes como fonte de informação

Como apontado no início desse Capítulo, o Sistema de Patentes é construído sob os pilares da Exclusividade e da Informação. Em relação ao pilar da “Informação”, diversas são as características dos documentos de patentes que os tornam uma importante fonte de informação, como a descrição detalhada de invenções (requisito de suficiência descritiva) das mais diversas áreas do conhecimento.

Apesar da validade territorial, os documentos de patente possuem um formato básico internacional, possuindo vários campos identificados por meio dos códigos numéricos conhecidos pela sigla INID (*Internationally agreed Numbers for the Identification of bibliographic Data*), independentemente do país ou do idioma. Tais códigos possibilitam uma rápida identificação de informações como: título; resumo; data de depósito e data de concessão da patente; nome, endereço e nacionalidade do(s) inventor(es) e do(s) depositante(s); países onde o mesmo pedido foi depositado; dentre outras.

Os Escritórios de Patentes, como o INPI, também classificam os documentos de patente de acordo com áreas tecnológicas nas quais elas se enquadram. Tal classificação visa auxiliar a recuperação de potenciais documentos de interesse por terceiros. Um dos sistemas de classificação de patentes mais utilizados mundialmente é a Classificação Internacional de Patentes (CIP, IPC em inglês). A CIP baseia-se num sistema hierárquico de códigos alfanuméricos para a classificação de patentes de acordo com as diferentes áreas tecnológicas, sendo que um documento de patente pode conter um ou mais códigos de classificação. Essa classificação foi criada por meio do Acordo de Estrasburgo, em 1971, sendo um dos tratados administrados pela OMPI. Atualmente, a CIP possui mais de 70.000 subdivisões, sendo atualizada periodicamente, e é utilizada por mais de 100 Escritórios de Patentes (Wipo, 2009). A **Figura 1** traz como exemplo um código CIP com o significado de cada nível hierárquico.



C– Química, Metalurgia

C07 – Química Orgânica

C07K – Peptídeos

C07K 7/00 – Peptídeos contendo de 5 a 20 aminoácidos numa sequência completamente definida

C07K 07/02 – Peptídeos lineares contendo pelo menos uma ligação peptídica anormal

**Figura 1.** Exemplo da Classificação Internacional de Patentes para o código “C07K 07/02”.

Além das informações técnicas, um documento de patente apresenta informações legais, como os limites da proteção indicados pelas reivindicações, o status administrativo do processamento da patente (se está aguardando análise, se já foi concedida ou arquivada, por exemplo), bem como em quais países a patente foi solicitada. Dessa forma, o conteúdo e a estrutura de um documento possibilitam seu uso como fonte de informação não só para a Pesquisa e Desenvolvimento, mas também para atividades de negócios, como inteligência competitiva, e para ações de políticas públicas, como o direcionamento de estratégias nacionais de política industrial (Ernst, 2003; Oecd, 2009).

Outro indicador da importância das patentes é número de documentos publicados anualmente. Só em 2018, mais 3,3 milhões de documentos foram depositados no mundo, o que também representa um crescimento de 5,2% em relação a 2017 (Wipo, 2019). Todos os documentos de patentes são publicados pelos Escritórios de Patente dos países, ou região, onde a patente foi depositada e disponibilizados gratuitamente em suas bases. Atualmente, existem também diversas bases, públicas ou comerciais, que compilam num único local os acervos de documentos de patentes de vários Escritórios de Patente. A publicação dos documentos de patente pelos Escritórios ocorre geralmente após 18 meses da data de depósito do pedido, prazo conhecido como período de sigilo, sendo este prazo um dos principais limitantes do acesso à informação patentária.

De maneira geral, as patentes normalmente são o primeiro local de divulgação de grande parte das tecnologias, uma vez que qualquer divulgação anterior, mesmo se realizada pelo próprio inventor, pode tirar sua novidade, requisito básico para o patenteamento, e inviabilizar a concessão da patente. Além disso, em muitas situações, como o potencial comercial, não é de interesse do titular a divulgação científica de sua invenção, sendo tais invenções publicadas apenas na forma de documentos de patente (Rodriguez-Esteban e Bundschus, 2016). Como exemplo, um estudo analisando 48 patentes relacionadas com hipertensão, arteriosclerose e aneurisma, demonstrou que 33 destas não tinham artigos científicos correspondentes (Mucke, 2011). Um outro estudo analisando compostos de alguns grupos químicos observou uma tendência de que compostos que foram primeiramente divulgados em patentes não foram publicados em artigos científicos ou a publicação ocorreu muito depois (Bregonje, 2005). Outro estudo analisando compostos bioativos, encontrou que apenas 6% dos compostos foram publicados tanto em patentes quanto em artigos científicos (Southan *et al.*, 2009).

Em resumo, os documentos de patente são uma importante fonte de informação tecnológica, uma vez que:

- Possuem conteúdo suficiente para que um profissional da área consiga reproduzir a invenção;
- Possuem um formato universal;
- São classificados de acordo com campos tecnológicos específicos;
- São documentos públicos, de acesso gratuito;
- São de fácil acesso, por serem disponibilizados pelos escritórios nacionais de patente;
- Podem conter informações que não estão disponíveis em nenhum outro local;
- São publicados milhares de documentos diariamente.

No entanto, os documentos de patente também possuem algumas características que limitam seu uso como fonte de informação e devem levadas em conta durante estudos que as utilizam:

- Via de regra, os pedidos de patentes só são publicados após os 18 meses de período de sigilo;
- O processo de exame e concessão da patente normalmente é demorado, podendo chegar a mais de 10 anos como no Brasil, sendo que apenas após o exame da invenção é que se tem a garantia de que ela atende aos requisitos de patenteabilidade;

- Nem todas as invenções são passíveis de proteção por patentes;
- Invenções podem ser protegidas por segredo industrial, a critério do titular/inventor;
- O documento de patente é redigido no idioma do país onde se está requisitando a proteção (existem documentos que só foram publicados em russo ou mandarim, por exemplo);
- Nem toda invenção descrita numa patente se torna uma inovação com impacto no mercado.

É importante frisar ainda que um pedido de patente é solicitado, de maneira geral, quando há um desenvolvimento, ou aperfeiçoamento, de um produto ou processo frente ao Estado da Técnica. Dessa forma, as patentes colocam-se como uma importante ferramenta para estudos prospectivos e/ou de evolução tecnológica.

#### **2.4. Prospecção Tecnológica**

Prospecção tecnológica pode ser definida como um estudo sistemático que analisa a relação entre diferentes fontes de informação ou que analisa informações de determinada fonte em função de dimensões como tempo, espaço ou técnica, tendo como objetivo central compreender e antecipar desenvolvimentos científicos e tecnológicos futuros. Os estudos prospectivos possuem objetivos diversos, podendo citar: a) a minimização de riscos de investimento e a orientação da alocação de recursos; b) o auxílio à gestão da Pesquisa e Desenvolvimento; c) a identificação e a avaliação de oportunidades ou ameaças no mercado; d) a avaliação de novas soluções técnicas (novos produtos ou processos) (Coelho e Coelho, 2003).

Estudos prospectivos são conduzidos de forma mais sistemática desde a década de 50, tendo se intensificado a partir da década de 80. A evolução tecnológica, o acesso à informação e novas ferramentas de mineração e análise de dados têm propiciado a construção de estudos prospectivos cada vez mais robustos, os quais tornam-se cada vez mais fundamentais nos processos de tomada de decisão em diversos níveis (Mayerhoff, 2008).

As fontes de informação para estudos prospectivos podem ser as mais variadas possíveis, como artigos científicos, dados de ensaios clínicos, dados mercadológicos, relatórios de empresas, opinião de especialistas e documentos de patente (Madeira, 2013; Trippe, 2015). Devido às características apresentadas até aqui, os documentos de patentes são uma importante

fonte de informação para estudos prospectivos, os quais podem ser realizados com diferentes propósitos e em diferentes momentos do desenvolvimento tecnológico, desde a elaboração de um projeto de pesquisa, até a definição de potenciais mercados e/ou concorrentes, por exemplo. Ainda, estudos prospectivos baseados em documentos de patentes podem ser de grande relevância tanto para empresas privadas, quanto para órgãos governamentais e universidades.

Existem diversas metodologias para a realização de estudos prospectivos. No entanto, elas se baseiam principalmente na coleta de informações sobre o objeto de estudo e na avaliação de tendências, obtendo cenários de futuro, que irão auxiliar nas ações que irão compor o futuro desejado (Alencar, 2008; Abbas *et al.*, 2014). Os estudos de Prospecção Tecnológica também podem ser divididos em quatro fases: 1) preparatória, na qual ocorre a definição de objetivos, escopo, abordagem e metodologia; 2) pré-prospectiva, na qual é realizado o detalhamento da metodologia e o levantamento da fonte de dados; 3) prospectiva, que se refere à coleta, ao tratamento e à análise dos dados; e 4) fase pós-prospectiva, que inclui a comunicação dos resultados, a implementação das ações e o monitoramento. Ainda, existem diferentes termos que podem ser utilizados como sinônimos de prospecção tecnológica na literatura, como por exemplo “*forecasting*”, “*foresight*”, “*future studies*” e “*landscapes*” (Mayerhoff, 2008).

### **2.5. Patent Landscapes**

Um dos principais tipos de estudos prospectivos baseados em documentos de patente é o *Patent Landscape*, que pode ser definido como uma análise das relações entre múltiplos conjuntos de indicadores ou desses indicadores medidos em relação às dimensões técnicas, temporais ou espaciais, sendo documentos de patente a fonte dos dados, isoladamente ou em combinação com outras fontes. Os *Patent Landscapes* analisam um conjunto inteiro de dados relevantes e possibilitam obter percepções que não seriam alcançadas pela análise isolada dos documentos. Ainda, os *Patent Landscapes* podem fornecer um retrato da situação patentária de uma tecnologia específica, seja no contexto de um país ou globalmente, podendo subsidiar discussões de políticas públicas, planejamento estratégico de pesquisa ou transferência de tecnologia (Bubela *et al.*, 2013; Trippe, 2015; Smith *et al.*, 2017).

De forma geral, metodologicamente, os *Patent Landscapes* baseiam-se na coleta de documentos de patentes de interesse, por meio da elaboração e aplicação de estratégias de busca em uma ou mais bases de patentes, seguido por etapas de preparo dos documentos obtidos e

dados destes. Em seguida, são conduzidas as análises quantitativas e interpretações a partir de informações disponibilizadas diretamente pela base de patente e/ou a partir de informações recuperadas pelos autores após a leitura e curadoria dos documentos (Trippe, 2015; Smith *et al.*, 2017).

Atualmente, as principais formas de avaliação quantitativa da ciência são baseadas nos chamados estudos métricos da informação. A bibliometria é o estudo dos aspectos quantitativos da produção, disseminação e uso da informação registrada, usando seus resultados para elaborar previsões e apoiar tomadas de decisão (Tague-Sutcliffe, 1992). A bibliometria pode ser subcategorizada de acordo com a fonte de informação utilizada, com a cientometria, que utiliza a literatura científica com fonte de dados e a patentometria, a qual baseia-se em documentos de patente (Noronha e De Melo Maricato, 2008). Muitos modelos de estudos prospectivos, como os *Patent Landscapes*, se baseiam em análises patentométricas.

Como apresentado no tópico anterior, os documentos de patente possuem diversas informações que são apresentadas nos campos identificados com os códigos INID, sendo que a análise de cada campo proporciona atingir diferentes objetivos. A **Tabela 1** apresenta algumas informações que podem ser recuperadas diretamente das bases de patente e os principais objetivos dos autores ao analisá-las:

**Tabela 1.** Campos bibliográficos do documento de patente e objetivos da análise.

<b>Campo</b>	<b>Objetivo da análise</b>
Ano de prioridade ou da publicação	Evolução do número de patentes depositadas ao longo de um período temporal
Depositantes	Principais <i>players</i> do setor
Inventores	Principais inventores do setor
País de prioridade	Países de origem e/ou principal mercado da tecnologia
Fases Nacionais	Principais mercados da tecnologia
CIP	Principais áreas tecnológicas e/ou características técnicas dos objetos das patentes
Citações	Patentes mais relevantes (mais citadas)

Uma outra forma de analisar as informações das patentes é por meio da correlação entre os diferentes campos. A **Tabela 2** apresenta algumas correlações e as informações que podem ser evidenciadas a partir delas.

**Tabela 2.** Exemplos de informações que podem ser evidenciadas a partir da correlação entre informações de campos bibliográficos dos documentos de patente.

	<b>Depositantes</b>	<b>Inventores</b>	<b>País de Prioridade</b>	<b>Ano de prioridade</b>	<b>CIP</b>
<b>Depositantes</b>	Co-desenvolvimento, parcerias	Local de trabalho dos inventores	País de origem ou principal mercado da tecnologia	Evolução do patenteamento do depositante	Áreas tecnológicas de atuação do depositante
<b>Inventores</b>		Colaborações	País de origem do inventor	Evolução do patenteamento do inventor	Áreas de pesquisa do inventor
<b>País de Prioridade</b>			Colaborações entre países	Evolução do patenteamento do país	Países expoentes na área tecnológica
<b>Ano de prioridade</b>					Evolução tecnológica do setor
<b>CIP</b>					Relações entre diferentes áreas tecnológicas

Fonte: Adaptado de (Jürgens e Clarke, 2019).

Ainda, campos textuais da patente como título, resumo e reivindicações, podem ser minerados, manual ou automaticamente, para se analisar as áreas tecnológicas e/ou características técnicas dos objetos das patentes, por meio da frequência de termos chave, por exemplo (Kim *et al.*, 2016; Rodriguez-Esteban e Bundschus, 2016).

Estudos prospectivos ainda mais completos correlacionam, complementam ou comparam as informações obtidas de documentos de patentes com outras fontes de dados, como por exemplo informações econômicas (produto interno bruto, faturamento de empresas, etc.), demográficas (população de um país, estimativas de mercado para determinado produto, etc), publicações científicas, estudos clínicos, dentre outras (Daiha *et al.*, 2015; Rodríguez-Salvador *et al.*, 2017; Picanço-Castro *et al.*, 2020).

*Patent Landscapes* vem sendo frequentemente publicados por órgãos governamentais e Escritórios Nacionais de Patentes. No Brasil, o INPI tem publicado periodicamente edições do “Radar Tecnológico”<sup>2</sup>, que objetiva estimular o uso estratégico da informação tecnológica pela indústria brasileira. A OMPI também produz *Patent Landscape Reports*<sup>3</sup> de temas de potencial interesse de países em desenvolvimento e menos desenvolvidos, além de divulgar *Patent*

<sup>2</sup> Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/aceso-a-informacao/pasta-x/radar-tecnologico>

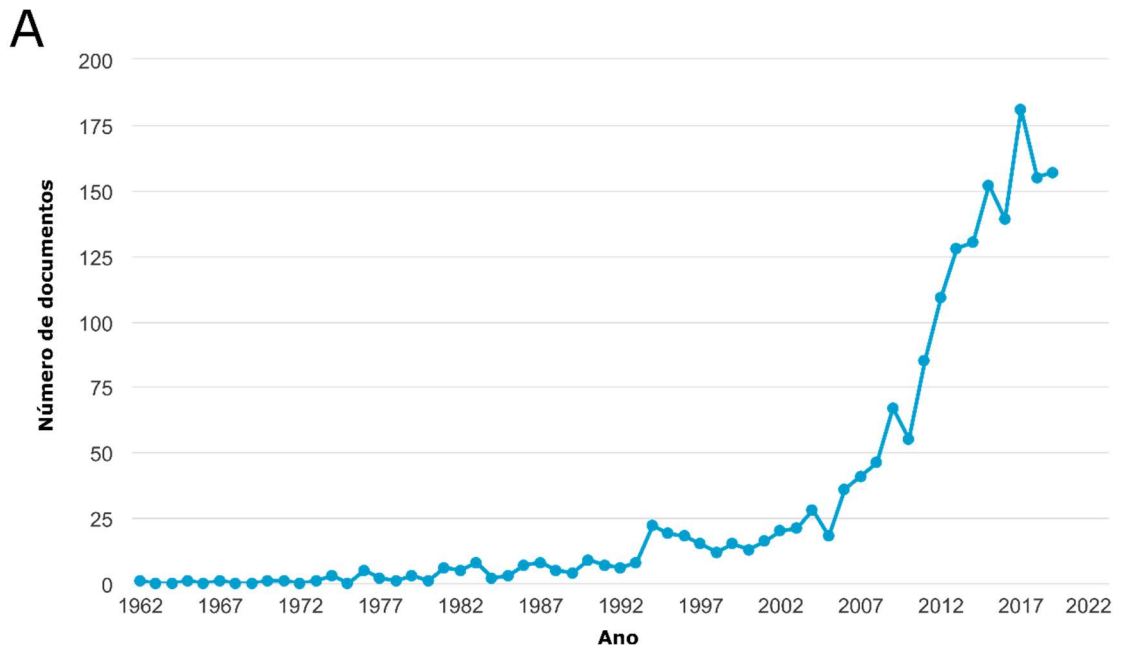
<sup>3</sup> Disponível em: [https://www.wipo.int/patentscope/en/programs/patent\\_landscapes/](https://www.wipo.int/patentscope/en/programs/patent_landscapes/)

*Landscapes* produzidos por outras agências governamentais e por empresas privadas. Como é de se esperar, devido ao valor estratégico, poucos são os *Patent Landscapes* produzidos por empresas que são disponibilizados publicamente.

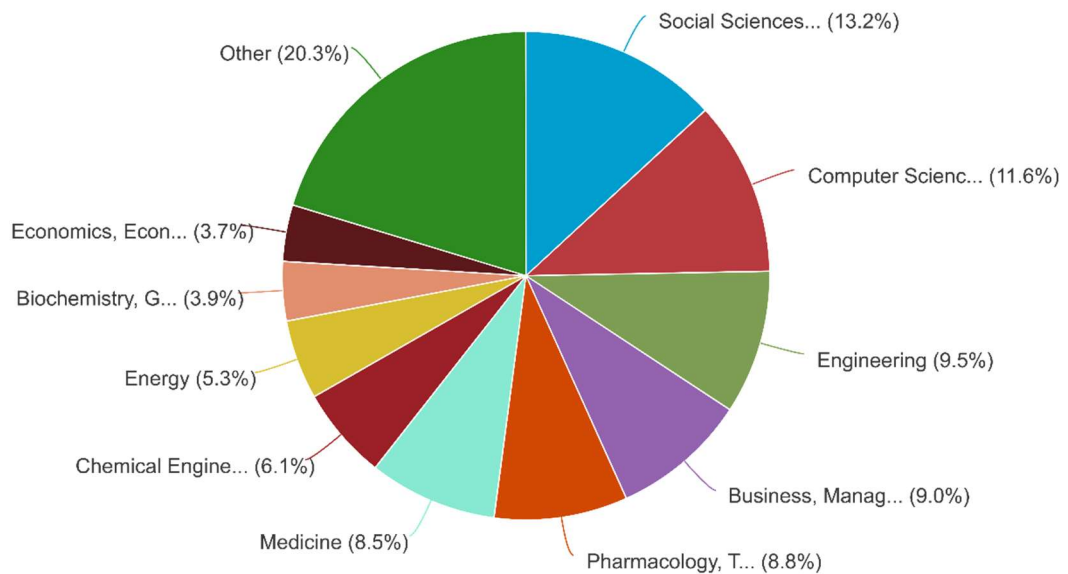
Trabalhos relacionados à “análise de patentes” também são temas de diversas publicações em periódicos científicos. A **Figura 2a** ilustra o número de publicações indexadas na base Scopus que abordam o tema “análise de patentes” ao longo do tempo. Percebe-se um aumento do interesse do tema pela comunidade científica no início dos anos 2000, com um aumento significativo das publicações a partir de 2012. A **Figura 2b** apresenta as principais áreas temáticas dessas publicações. É possível notar que “análise de patentes” é foco de publicações de diversas áreas do conhecimento, como ciências sociais, gestão/negócios e economia; ciências da computação; engenharia; farmacologia, medicina e bioquímica. Nas ciências sociais discute-se, por exemplo, o impacto do Sistema de Patentes e o uso das patentes políticas públicas e de desenvolvimento (Park *et al.*, 2005; Qian, 2007). Nas ciências da computação muitos trabalhos têm reportado novas ferramentas e técnicas para analisar com mais robustez e velocidade as informações dos documentos de patentes (Tseng *et al.*, 2007; Yoon e Kim, 2011).

Nas ciências da vida, *Patent Landscapes* analisam o cenário patentário de diversas áreas tecnológicas ou tecnologias específicas e sob diferentes olhares (Madeira *et al.*, 2013; Dara e Sangamwar, 2014; Roberts *et al.*, 2014; Chen *et al.*, 2015; Zhang *et al.*, 2015; Carbonell *et al.*, 2016; Egelie *et al.*, 2016; Song, 2016; Kang *et al.*, 2017; Pereira *et al.*, 2018).

Apesar da relevância e do aumento no número *Patent Landscapes* publicados em periódicos científicos, publicações recentes têm relatado uma série de limitações desses trabalhos, ao mesmo tempo que apontam boas práticas para melhorar a consistência dos mesmos (Bubela *et al.*, 2013; Grant *et al.*, 2014).



**B**



**Figura 2.** Número de artigos de pesquisa ou revisões indexados na base Scopus recuperados por meio das seguintes palavras chave: (TITLE (patent\*) AND TITLE (analy\* OR landscap\* OR trend\* OR foresight\* OR forecast\* OR mining) AND NOT TITLE-ABS-KEY (foramen OR ovale OR ductus OR blue)). “Patent foramen ovale”, “patent ductus arteriosus” e “patent blue” são expressões recorrentes em publicações científicas, mas que não tem relação com o objeto do estudo, e por isso os termos “foramen”, “ovale”, “ductus” e “blue” foram especificamente removidos. A) Número de publicações ao longo dos anos. B) Áreas temáticas das publicações, de acordo com classificação própria da base. Fonte: Scopus/Elsevier

Smith e colaboradores, ao analisarem 81 artigos do tipo *Patent Landscape* e publicados na área das ciências da vida até 2016, reportaram que nenhum desses possuíam os 20 itens que os autores consideraram necessários num *Patent Landscape*. A falta de informações metodológicas, como a estratégia de busca utilizada, os campos textuais nos quais se aplicou a estratégia de busca e os processos de seleção de documentos, foram alguns dos pontos levantados. Outras falhas como a falta de clareza dos objetivos e dos principais resultados encontrados, a identificação de todos os documentos de patente analisados e a apresentação das limitações do estudo também foram levantados. Ademais, os autores reportaram que não houve correlação entre a qualidade do *Patent Landscape* e o fator de impacto do periódico no qual foi publicado. Por último, 51 dos 81 trabalhos analisados foram publicados entre 2011 e 2015, cinco últimos anos completos do estudo, demonstrando também que apesar dos estudos prospectivos não serem uma prática recente, eles se intensificaram significativamente nos últimos anos (Smith *et al.*, 2017).

Num segundo trabalho, Smith e colaboradores reforçam a importância dos *Patent Landscapes* na área das ciências da vida, principalmente por se tratarem de uma fonte ímpar de informações para cientistas e tomadores de decisão, e apresentam um *checklist* de itens que devem ser apresentados em *Patent Landscapes* que almejam ser publicados em periódicos científicos, de acordo com a opinião de 18 especialistas do tema (Smith *et al.*, 2018). Dessa forma, tais trabalhos corroboram com a importância da realização e publicação de *Patent Landscapes* em periódicos científicos, ao mesmo tempo em que apontam uma certa deficiência desse tipo de abordagem.

## **2.6. Patentes como indicador de inovação e avaliação da qualidade das patentes**

As patentes são utilizadas historicamente como métrica de inovação e de investimento em P&D em estudos que visam identificar os principais *players* ou países que lideram um setor tecnológico. Tal uso baseia-se nas premissas de que grande parte das tecnologias fruto dos investimentos em P&D são patenteáveis e que os *players* as protegem por meio do Sistema de Patentes.

No entanto, o uso apenas do número bruto de patentes pode não ser um indicador seguro. Isso porque é possível depositar qualquer conteúdo, muitas vezes sem valor técnico ou econômico, como um pedido de patente. Ainda, diversos *players* podem ter um pequeno

portfólio de patentes, mas com potencial qualidade e valor, como por exemplo startups (Fankhauser *et al.*, 2018). Dessa forma, a avaliação da qualidade das patentes torna-se primordial para diminuir distorções no uso do número de patentes como métrica, ainda mais nos contextos em que são avaliados pedidos de patentes, ou seja, patentes que ainda não foram examinadas pelos Escritórios de Patentes e que podem vir a não serem concedidas (Ernst e Omland, 2011; Squicciarini *et al.*, 2013). Ainda, a adoção do número bruto de depósitos de pedidos de patente como métrica em avaliações para concessão de subsídios governamentais, por exemplo, pode estimular o depósito de patentes de baixo valor e/ou qualidade.

A avaliação de pequenos portfólios ou documentos de patente individuais pode ser feita por meio de metodologias mais robustas ou pela análise de especialistas. No entanto, quando se trata de grandes portfólios ou grandes conjuntos de documentos de patente, o uso de indicadores que auxiliem nessa avaliação torna-se necessário (Ernst e Omland, 2011).

Indicadores que ajudem a mensurar o valor e/ou a qualidade das patentes e que sejam de fácil acesso podem ser bastante úteis para avaliar um grande conjunto de documentos ou mesmo como uma etapa inicial de identificação de patentes promissoras. Nesse sentido, diversos estudos têm apontado que informações obtidas do próprio documento de patente, ou das bases de dados dos Escritórios de Patente, podem ser uma forma eficiente de inferir o valor ou a qualidade das patentes. Números de fases nacionais, de reivindicações independentes, de titulares, de inventores, de IPCs em nível de sub-classe (IPC de 4 dígitos) e de citações, além do status legal do pedido (se foi arquivado, indeferido, concedido ou se aguarda análise) são informações dos próprios documentos de patente que podem ser utilizados como indicadores de valor ou qualidade (Sapsalis *et al.*, 2006; Sapsalis e Van Pottelsberghe De La Potterie, 2007; Trappey *et al.*, 2012; Han e Sohn, 2015; Jürgens e Clarke, 2019).

## **2.7. Uso do Sistema de Patentes na Pesquisa Científica**

No contexto da pesquisa científica, a revisão de literatura pode ser considerada uma primeira e importante etapa a ser conduzida. Compreender o Estado da Arte é crucial para que a pesquisa que se iniciará seja inovadora e ao mesmo tempo possua base teórica e científica. Tradicionalmente, revisões bibliográficas baseiam-se prioritariamente em artigos de pesquisa e revisões publicados em periódicos científicos. No entanto, como fundamentado até aqui, os

documentos de patentes não devem ser preteridos e sim utilizados de forma complementar na construção do Estado da Arte.

Mundialmente, poucos são os artigos científicos que citam documentos de patente (Schmoch, 1997). Um estudo avaliando artigos científicos indexados na *Science Citation Index* (SCI) entre 1996 e 2000 demonstrou que apenas 1,7% citavam patentes (Glänzel e Meyer, 2003). Ainda, uma pesquisa conduzida com diversos pesquisadores residentes nos Estados Unidos, um dos países com maior cultura de proteção da propriedade intelectual, observou que 22% dos pesquisadores entrevistados que eram vinculados a instituições governamentais, acadêmicas ou sem fins lucrativos, nunca leram um documento de patente (Ouellette, 2017).

No Brasil, apesar dos esforços governamentais em disseminar a cultura de proteção da Propriedade Intelectual, como a criação dos Núcleos de Inovação Tecnológica (Brasil, 2004) e a exigência por parte de algumas Agências de Fomento da revisão de patentes para submissão de projetos e a avaliação da produção de invenções como critério de julgamento para aprovação de bolsas e projetos (Cnpq, 2006; Fapemig, 2016), percebe-se ainda uma falta de conhecimento do Sistema de Patentes e seus potenciais usos na pesquisa, por grande parte da comunidade acadêmica.

Um reflexo desse cenário é o baixo número de patentes depositadas por instituições brasileiras. Em 2014, foram indexados 63.077 artigos com autores brasileiros na plataforma Scopus (Mctic, 2017). Neste mesmo ano, 2.163 pedidos de proteção intelectual foram solicitados por Entidades de Ciência Tecnologia e Inovação (ECTIs) brasileiras junto ao INPI (Mcti, 2015), o que corresponde a aproximadamente 3,5% do número de artigos publicados. Ainda, Pimenta reportou que apenas 2,87% de um conjunto de 556 teses e dissertações defendidas entre 2003 e 2015 no âmbito dos Programas de Pós-Graduação da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) e que tiveram a biotecnologia como principal temática, citaram ao menos um documento de patente (Pimenta, 2017). Um estudo analisando 586 teses e dissertações vinculadas à Faculdade de Engenharia Química da Universidade Estadual de Campinas, defendidas entre 2000 e 2007, mostrou que apenas 16,4% citaram algum documento de patente (De Paula Ravaschio *et al.*, 2010). Já um outro estudo avaliando 37 teses defendidas entre 2010 e 2012 no Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, mostrou que apenas duas destas geraram a algum pedido de patente (Pereira *et al.*, 2015). A capacitação, compreensão e uso do Sistema de Patentes pelos pesquisadores, e não só pelos membros dos

NITs, é de suma importância para o amadurecimento da proteção intelectual no âmbito das universidades.

## 2.8. Estratégia Nacional de Propriedade Intelectual

Em 2019, visando principalmente o aumento da competitividade e o desenvolvimento econômico e social do Brasil, foi instituído, por meio de Decreto Presidencial<sup>4</sup>, o Grupo Interministerial de Propriedade Intelectual, com a responsabilidade de fornecer orientações políticas e gerais para a construção de uma Estratégia Nacional de Propriedade Intelectual (ENPI). Uma ENPI é definida pela OMPI como um “conjunto de medidas formulado e implementado por um governo para incentivar e facilitar a criação, desenvolvimento, gerenciamento e proteção eficazes da PI em nível nacional”. Ainda em 2019, foi constituído o Grupo Técnico específico para a construção da ENPI do país. No momento da elaboração da presente tese, a ENPI encontra-se em debate e construção, contando com a participação de representantes do governo, da iniciativa privada e da sociedade civil.

Em 2020, foi publicado o primeiro Relatório de Diagnóstico do Sistema Nacional de Propriedade Intelectual, elaborado pelo Grupo Técnico (Brasil, 2020). Tal Relatório concluiu que o Sistema Nacional de Propriedade Intelectual é inefetivo, ou seja, não tem capacidade plena de fazer ou executar da melhor maneira possível os seus objetivos.

Além de apontar as causas de tal inefetividade, o Relatório de Diagnóstico apresenta diretrizes a serem estabelecidas para permitir que o SNPI seja efetivo e equilibrado, que seja amplamente utilizado e que incentive criatividade, investimentos em inovação e acesso ao conhecimento. Para se atingir tais objetivos, foram propostos sete eixos estratégicos de ações (**Fig. 3**). Destacam-se três eixos aos quais os objetivos da presente tese de doutorado se alinham:








- Estimular o uso da informação de PI como ferramenta estratégica para nortear pesquisas, desenvolvimentos, inovações, negócios e geração de ativos de PI (Eixo 1 – PI para a Competitividade e o Desenvolvimento);
- Promover ações para disseminar a cultura de PI entre agentes econômicos, consumidores, comunidade acadêmica e a sociedade em geral, com o propósito de tornar o

---

<sup>4</sup> [https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2019-2022/2019/decreto/d9931.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2019/decreto/d9931.htm)

sistema e suas ferramentas conhecidas para inventores e criadores, bem como formar e capacitar profissionais de diversas áreas no tema (Eixo 2 – Disseminação, Formação e Capacitação em PI);

- Fomentar a produção de análises prospectivas sobre o uso da Propriedade Intelectual, com o propósito de identificar tendências tecnológicas, desafios para a proteção da Propriedade Intelectual sobre novas tecnologias e novas formas de se apropriar de criações protegidas por Direitos de PI e estimular o uso das bases de dados sobre PI para apoiar a inovação e a economia criativa (Eixo 6 – Inteligência e Visão de Futuro).

Eixos	Descrição	Eixos	Descrição
 <p><b>Eixo Estratégico 1</b> PI PARA A COMPETITIVIDADE E O DESENVOLVIMENTO</p>	Promover a geração e o uso estratégico da propriedade intelectual em prol do interesse nacional para a competitividade e o desenvolvimento de negócios no Brasil e no mundo. As ações deste eixo são direcionadas à geração e agregação de valor de PI aos bens, serviços e processos, que por sua vez resultarão em maior competitividade e aumento na geração de renda.	 <p><b>Eixo Estratégico 5</b> OBSERVÂNCIA E SEGURANÇA JURÍDICA</p>	Conscientizar e esclarecer a sociedade a respeito da relevância dos direitos de propriedade intelectual e da necessidade de promover a sua proteção adequada. Fortalecer o ambiente de negócios e a segurança jurídica no Brasil, inclusive no ambiente digital, incluindo medidas voltadas ao melhor aparelhamento e organização dos órgãos judiciais e de fiscalização. Coordenar ações de repressão às infrações administrativas e penais contra a propriedade intelectual.
 <p><b>Eixo Estratégico 2</b> DISSEMINAÇÃO, FORMAÇÃO, CAPACITAÇÃO EM PI</p>	Promover ações para disseminar a cultura de PI entre agentes econômicos, consumidores, comunidade acadêmica e a sociedade em geral, com o propósito de tornar o sistema e suas ferramentas conhecidas para inventores e criadores, bem como formar e capacitar profissionais de diversas áreas no tema.	 <p><b>Eixo Estratégico 6</b> INTELIGÊNCIA E VISÃO DE FUTURO</p>	Fomentar a produção de análises prospectivas sobre o uso da propriedade intelectual, com o propósito de identificar tendências tecnológicas, desafios para a proteção da propriedade intelectual sobre novas tecnologias e novas formas de se apropriar de criações protegidas por direitos de PI. Fomentar o uso das bases de dados sobre PI para estimular a inovação e a economia criativa.
 <p><b>Eixo Estratégico 3</b> GOVERNANÇA E FORTALECIMENTO INSTITUCIONAL</p>	Atuar ativamente na governança do sistema de propriedade intelectual com objetivo de garantir o alinhamento, articulação e implementação de ações da Estratégia Nacional de PI com os objetivos e diretrizes das políticas de inovação, desenvolvimento, competitividade e cultura, bem como direcionar medidas para reestruturação e fortalecimento das instâncias administrativas responsáveis pelos serviços de PI.	 <p><b>Eixo Estratégico 7</b> INSERÇÃO DO BRASIL NO SISTEMA GLOBAL DE PI</p>	Fortalecer a inserção estratégica do Brasil nos foros internacionais de propriedade intelectual, estimular a presença de produções culturais e de empresas brasileiras no exterior e promover ambiente de negócios doméstico favorável à atração de investimentos estrangeiros.
 <p><b>Eixo Estratégico 4</b> MODERNIZAÇÃO DOS MARCOS LEGAIS E INFRALEGAIS</p>	Promover a revisão de marcos legais existentes com o objetivo de tornar o ambiente regulatório de PI mais transparente, seguro e previsível em relação às demandas de um mercado global dinâmico e inovador, e, sempre que possível, simplificando procedimentos para facilitar o acesso e o uso do sistema.		

**Figura 3.** Descrição dos Eixos Estratégicos que norteiam a Proposta da ENPI. Fonte: (Brasil, 2020).

Um dos setores mais dependentes do Sistema de Patentes é o farmacêutico (Lehman, 2003). Disseminar a cultura da PI e conduzir estudos prospectivos utilizando documentos de

patentes em tópicos de interesse de grupos de pesquisa brasileiros que atuam no campo farmacêutico podem contribuir com a qualidade e impacto dessas pesquisas.

## **2.9. Patentes na indústria farmacêutica**

Os avanços no descobrimento e desenvolvimento de novos fármacos, principalmente nas últimas décadas, têm propiciado uma significativa melhoria na qualidade e na expectativa de vida de milhares de pessoas em todo o mundo.

A era moderna da indústria farmacêutica surge nas décadas de 40 e 50, no contexto pós 2ª Guerra Mundial, com a descoberta de novos antibióticos e com a produção em larga escala de substâncias isoladas quimicamente, sendo liderada principalmente por empresas norte-americanas (Rêgo, 2000).

Na década de 50 ocorre uma grande disponibilização comercial de novos medicamentos, no entanto, sem testes rigorosos de segurança e eficácia. No início da década de 60, em consequência do caso da talidomida, que causou malformações congênitas em milhares de recém-nascidos cujas mães utilizaram o medicamento durante a gravidez, os EUA passam a adotar uma política mais rígida para aprovação de novas drogas. A partir de então, o USFDA (US Food and Drug Administration) passou a exigir às empresas farmacêuticas testes clínicos mais rígidos que garantissem a segurança e a eficácia de novas drogas, marcando a era moderna dos estudos clínicos (Rêgo, 2000). Dessa forma, para que uma nova droga seja disponibilizada comercialmente, um longo caminho de pesquisa e significativos investimentos financeiros tornaram-se mais necessários.

Atualmente, a inovação farmacêutica é conhecidamente complexa, cara e demorada, sendo necessárias várias fases de pesquisas e testes, com investimentos de até bilhões de dólares para se colocar um novo medicamento no mercado, por exemplo (Dimasi *et al.*, 2016). Ao mesmo tempo, a indústria farmacêutica tem sido líder em desempenho financeiro, com diversas empresas figurando entre as de maior receita e valor de mercado no mundo.

Frente a um processo de P&D tão complexo e oneroso, a garantia de comercialização exclusiva, obtida prioritariamente por meio das patentes, é fundamental para permitir a recuperação dos investimentos. Sem a proteção, outras empresas poderiam produzir o mesmo medicamento a um preço bem inferior, uma vez que não teve o custo de P&D e os produtos farmacêuticos geralmente são de relativa facilidade de replicação e relativo baixo custo de

produção. Além disso, muitas empresas, bem como as ECTIs, têm como produto a patente em si, a qual almeja-se o licenciamento e/ou transferência da tecnologia para empresas de grande porte que têm capacidade de levar o produto até o mercado. Portanto, a proteção conferida pela patente é um instrumento muito valioso e imprescindível para que o desenvolvimento tecnológico se torne um investimento rentável (Lehman, 2003).

Uma das limitações do Sistema de Patentes é falta de base de dados que correlacionam documentos de patente com produtos e processos em real uso pelo setor produtivo ou disponíveis no mercado. Ou seja, não é uma tarefa trivial levantar tecnologias protegidas por patentes que estão de fato sendo utilizadas ou quais patentes protegem um determinado produto comercial. Uma exceção é o caso da USFDA, que exige que as empresas farmacêuticas listem a(s) patente(s) americana(s) que protegem determinada tecnologia para ter o registro liberado. Os códigos de tais patentes são disponibilizados no Orange Book<sup>5</sup> e ajudam a correlacionar as patentes e os compostos que foram aprovados e, possivelmente, serão comercializados.

No processo de desenvolvimento tecnológico de moléculas com atividade terapêutica, o patenteamento das invenções normalmente é um dos primeiros marcos do desenvolvimento. Habitualmente, moléculas, ou grupos de moléculas, que obtiveram êxito na fase de *drug discovery* têm o pedido de patente solicitado antes do início da fase estudos clínicos (Blass, 2015). A solicitação da patente ocorre normalmente nesse momento uma vez que a novidade absoluta da invenção é requisito para a concessão da patente e as etapas seguintes do desenvolvimento exigirão a publicidade de informações. Ademais, dados de eficácia e segurança não são requisitos de patenteabilidade. Dessa forma, documentos de patente recentes tendem a indicar um cenário futuro, pois entre o depósito de um pedido de patente e a possível aprovação da molécula pelos órgãos regulatórios há ainda um longo caminho de pesquisa e desenvolvimento, sendo que a maioria dessas invenções não chegarão à etapa final.

## 2.10. Estudos Clínicos

No contexto da indústria farmacêutica, estudos clínicos são estudos realizados em seres humanos e têm como objetivo agregar conhecimentos acerca de novas formas tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças. Os estudos clínicos são desenhados para gerar dados principalmente sobre a segurança e eficácia da intervenção proposta. Os resultados desses

---

<sup>5</sup> <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>

estudos irão compor o pedido de aprovação junto aos órgãos regulatórios. O primeiro estudo clínico que incorporou características da metodologia moderna foi conduzido em 1948 para a avaliação da estreptomicina no tratamento de infecções causadas por *Mycobacterium tuberculosis* (Blass, 2015).

De forma mais ampla, os estudos clínicos modernos são divididos em quatro fases, sendo as três primeiras conduzidas antes da aprovação do candidato à fármaco ou do tratamento. A **Tabela 3** apresenta as principais características de cada fase.

**Tabela 3.** Fases dos estudos clínicos.

<b>Fase</b>	<b>Principais objetivos</b>
<b>I</b>	Primeiros estudos em humano, conduzido em um pequeno grupo de voluntários saudáveis. Tem como objetivos principais avaliar dosagem, segurança e efeitos colaterais do tratamento.
<b>II</b>	Conduzida em um grupo maior de voluntários saudáveis e em pacientes com a doença/condição. Tem como objetivos avaliar a eficácia e/ou a atividade biológica do tratamento, bem como fornecer mais informações sobre dosagem e segurança.
<b>III</b>	Conduzida em grandes grupos de voluntários e pacientes. Tem como objetivo confirmar a eficácia e comparar os resultados do tratamento com tratamentos padrões, bem como fornecer mais informações sobre dosagem e segurança.
<b>IV</b>	Conduzida após o tratamento ter sido aprovado pelo órgão regulador e já estar disponível no mercado. Tem como objetivo garantir a segurança do tratamento (farmacovigilância) e obter informações sobre melhores forma de uso e os efeitos colaterais, riscos e benefícios a longo prazo

Fonte: [https://www.canada.ca/en/health-canada/services/clinical-trials.html#\\_Phases\\_of\\_clinical](https://www.canada.ca/en/health-canada/services/clinical-trials.html#_Phases_of_clinical) e (Blass, 2015).

Após a obtenção de resultados satisfatórios em todas as fases, um pedido para comercialização da molécula poderá ser solicitado aos órgãos regulatórios. Estima-se que é necessária uma avaliação de 100.000 moléculas para se chegar em 10 candidatas que entrarão no estágio de estudos clínicos, onde então apenas 1 molécula obterá sucesso. Ainda, é estimado que o tempo para se aprovar uma nova droga possa ultrapassar 13 anos de pesquisa, com um custo que pode chegar a US\$1,75 bilhões (Paul *et al.*, 2010; Blass, 2015).

Normalmente, o custo para se reproduzir uma molécula recém-desenvolvida e aprovada, por uma empresa de genéricos, por exemplo, é muito inferior ao valor gasto nas etapas de desenvolvimento. O monopólio temporário concedido pelo Sistema de Patentes é uma das formas auxiliar o desenvolvedor a recuperar os investimentos na pesquisa e é utilizado de forma expressiva pela indústria farmacêuticas desde a década de 40. Moléculas que por algum motivo não possam ser patenteadas dificilmente avançarão em estudos conduzidos por organizações privadas, devido à maior dificuldade para se recuperar os investimentos (Rêgo, 2000; Blass, 2015).

Da mesma forma que o pedido de patente, a entrada de uma molécula no estágio de estudo clínico também é um marco expressivo do processo de desenvolvimento de novos fármacos. Os estudos clínicos precisam ser publicamente documentados, sendo que tais documentos relatam informações que permitem realizar diversas análises técnicas e do perfil dos patrocinadores, o que os torna uma importante fonte de informação. O tipo de tratamento, se monoterapia ou combinação com outra droga, a doença ou condição a ser tratada, a fase do estudo e os patrocinadores são alguns dados que podem ser obtidos e que permitem analisar as tendências de um setor.

As moléculas avaliadas nos estudos clínicos, e principalmente na Fase III, são aquelas que obtiveram maiores êxitos nas etapas de *drug discovery* e, diferentemente dos documentos de patente, podem indicar as moléculas, ou tratamentos, que estão mais próximas de chegar ao mercado.

## 2.11. Câncer

Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se para outras regiões do corpo (Inca, 2019b).

O câncer é causado por mutações em proto-oncogenes, em genes supressores de tumor ou em genes de microRNA (Croce 2008; Inca, 2019b). Apesar dessa causa indicar que o câncer é uma doença essencialmente genética, apenas uma pequena fração segue um padrão mendeliano de herança. A grande maioria dos casos resulta da ação de carcinógenos ambientais em indivíduos geneticamente susceptíveis. Dessa forma, o câncer não pode ser considerado nem puramente genético e nem puramente ambiental, mas sim fruto da interação gene-ambiente (Mucci *et al.*, 2001).

De acordo com estimativas do projeto Globocan, da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (Iarc) e da Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2018 houve 18,1 milhões de novos casos e 9,6 milhões de mortes por câncer no mundo (Bray *et al.*, 2018). No Brasil, a estimativa reportada pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA) para o ano de 2020 é de 686 mil novos casos, incluindo os casos de pele não melanoma (Inca, 2019a). Em 2018, foram registrados aproximadamente 225 mil óbitos, correspondendo a cerca de 17,1% do total no país (Inca, 2020).

Além disso, de acordo com o Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) a classe anatômica de agentes antineoplásicos e imunomoduladores é a de maior faturamento no Brasil. Só em 2018, as empresas farmacêuticas faturaram R\$12,4 bilhões somente com drogas incluídas nessa classe (Anvisa, 2019).

### **2.11.1. Quinases no contexto do câncer**

Vias de sinalização iniciadas a partir de sinais vindos do ambiente externo para o interior e núcleo da célula são cruciais para o crescimento e proliferação natural das células. Nessas vias, sinais de ativação, como por exemplo fatores de crescimento, são recebidos por receptores e transmitidos por meio de diversas vias de sinalização intracelulares que regulam, por exemplo, o ciclo e o crescimento celular. As vias de sinalização que empregam fosforilações para transduzir sinais estão diretamente envolvidas na grande maioria dos aspectos da função celular (Ardito *et al.*, 2017).

A fosforilação de proteínas é a modificação pós-traducional reversível mais comum e é estimado que 50% de todas as proteínas possam ser fosforiladas. O estado de fosforilação de uma proteína é controlado pela ação coordenada de enzimas quinases e fosforilases, que adicionam ou removem grupos fosfato, respectivamente (Ardito *et al.*, 2017). No genoma humano, existem pelo menos 518 quinases, as quais têm como principal característica modificar outras proteínas por meio da transferência de um grupo fosfato do ATP a um grupo hidroxila de um aminoácido da segunda proteína. Cascatas fosforilação envolvendo quinases são as principais vias de transdução de sinais intracelulares, como as relacionadas ao ciclo e o crescimento celular (Zhang *et al.*, 2009; Gross *et al.*, 2015). Nas células cancerígenas, diversos fatores podem levar a uma sinalização proliferativa desregulada, dentre eles a ativação anormal das quinases (Cohen, 2002; Hanahan e Weinberg, 2011).

### **2.11.2. PI3K**

A fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K), descoberta na segunda metade da década de 80 (Whitman *et al.*, 1985; Whitman *et al.*, 1988), é uma quinase lipídica associada à membrana e é uma molécula heterodimérica, composta pela subunidade regulatória p85 e pela subunidade catalítica p110. PI3K é ativada por uma variedade de estímulos extracelulares, como fatores de crescimento, citocinas e hormônios. Uma vez ativada, PI3K é capaz de catalisar a fosforilação

do grupo 3'-hidroxila de fosfatidilinositol e fosfoinosítídeos, que residem na membranas celulares, produzindo o mensageiro fosfatidil-inositol-3,4,5-trisfosfato (PIP3), o qual está relacionada à ativação de outras quinases envolvidas em vias de crescimento e sobrevivência celular (Yang *et al.*, 2019).

PI3K está envolvida na regulação de processos celulares como proliferação, crescimento, motilidade, metabolismo e sobrevivência, e também em processos angiogênicos e inflamatórios. Alterações na função da PI3K estão diretamente relacionadas à ocorrência de alguns tipos de câncer, o que tornam os inibidores de PI3K opções interessantes para o desenvolvimento de terapias antineoplásicas (Fruman e Rommel, 2014; Thorpe *et al.*, 2015).

### **2.11.3. Inibidores de PI3K**

O tratamento do câncer é ainda um grande desafio, principalmente por causa dos efeitos colaterais das terapias convencionais, como a quimioterapia com drogas citotóxicas, a radioterapia, cirurgias, ou a combinação entre essas. A busca por terapias mais eficazes e menos invasivas tem direcionado esforços de pesquisadores em todo o mundo.

Uma das abordagens terapêuticas que vem obtendo sucessos clínicos notáveis, fruto dos avanços científicos na compreensão dos complexos mecanismos moleculares relacionados à tumorigênese, são as terapias molecularmente direcionadas. Essas se referem a uma classe de moléculas capazes de bloquear o crescimento e a proliferação de células ao interagir com alvos celulares específicos, críticos para a progressão do tumor, como por exemplo a PI3K (Huang *et al.*, 2014). Essas terapias são compostas principalmente por anticorpos monoclonais e pequenas moléculas químicas.

Nas últimas décadas, pesquisas relacionadas a inibidores de quinases se intensificaram e grandes sucessos clínicos foram obtidos, tornando as quinases o segundo principal alvo terapêutico para o desenvolvimento de novos fármacos (Cohen, 2002).

As quinases são reconhecidas por sua capacidade de catalisar a transferência do fosfato terminal de ATP para substratos que geralmente contêm um resíduo de serina, treonina ou tirosina. A maioria dos inibidores de quinase já descritos são moléculas ATP competitivas capazes de mimetizar as ligações de hidrogênio que são normalmente formadas pelo anel de adenina de ATP. No entanto, também já são conhecidos inibidores alostéricos, que se ligam

fora do sítio de ligação do ATP, e inibidores covalentes, os quais se ligam irreversivelmente ao sítio ativo da quinase (Zhang *et al.*, 2009).

Uma das quinases que vem sendo bastante explorada como alvo terapêutico para o tratamento do câncer é a fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K), devido às observações que relacionam a sua hiperativação com a progressão tumoral. No início da década de 90, foram descritos os primeiros inibidores de PI3K: a wortmanina, um esteroide fúngico, e a molécula sintética 2-(4morpholinyl)-8-phenyl-4H-1-benzopyran-4-one (LY294002), derivada da quercetina (Arcaro e Wymann, 1993; Vlahos *et al.*, 1994; Janku, 2017). Enormes esforços têm sido dedicados, tanto por empresas farmacêuticas como por instituições acadêmicas, no desenvolvimento de estratégias de inibição de PI3K (Yang *et al.*, 2019). Em 2003, a molécula IC87114 foi publicada como o primeiro inibidor isoforma seletivo de PI3K (Sadhu *et al.*, 2003).

Os primeiros estudos clínicos de inibidores de PI3K se iniciaram em 2008 (Arteaga, 2010; Wu *et al.*, 2016). Em 2014, o FDA aprovou o Idelalisib, primeiro inibidor de PI3K e indicado inicialmente para o tratamento de leucemia linfóide crônica recidivada (Markham, 2014; Yang *et al.*, 2015). Desde então, a busca por novos inibidores tem se intensificado ainda mais, sendo assinalada pelo alto número de documentos de patentes depositados e estudos clínicos realizados.

#### **2.11.4. *Patent Landscape* de Inibidores de PI3K**

Devido à grande relevância de terapias contra o câncer e o grande volume de informação publicado constantemente, seja em artigos científicos, em estudos clínicos, em patentes ou em outros formatos, trabalhos que analisem tais informações podem contribuir efetivamente nas atividades de P&D, políticas públicas e estratégias comerciais. *Patent Landscapes* sob diferentes olhares em relação a terapias anticâncer têm sido publicados nos últimos anos (Antunes *et al.*, 2013; Dara e Sangamwar, 2014; Fierro *et al.*, 2014; Zhang *et al.*, 2015; L Von Ranke *et al.*, 2016; Jürgens e Clarke, 2019).

Devido ao sucesso clínico obtido pelos inibidores de quinases nas últimas décadas, um grande número de moléculas com potencial de inibição de PI3K tem sido objetos de patentes, tanto por empresas quanto por instituições públicas de pesquisa. Dara e Sangamwar, analisando as patentes relacionadas às terapias anticâncer de 20 universidades com destaque mundial na área farmacêutica, reportaram que inibidores de quinases é notoriamente a principal área de

patenteamento (Dara e Sangamwar, 2014). Identificar as características técnicas dessas moléculas, os objetos das patentes, bem como o perfil dos depositantes e os locais de origem e de proteção podem identificar diversas tendências do setor.

Por fim, poucos são os trabalhos reportados na literatura que analisam e avaliam cenários científicos e tecnológicos, combinando documentos de patentes e estudos clínicos (Phukan *et al.*, 2010; Trappey *et al.*, 2014; Picanco-Castro *et al.*, 2020; Picanço-Castro *et al.*, 2020). Na saúde animal, mais especificamente no setor de vacinas veterinárias, análises patentárias também têm sido pouco reportadas na literatura científica.

## **2.12. Vacinas Veterinárias**

De acordo com a Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO), o Brasil é segundo maior produtor de carnes bovinas e avícolas e quinto maior produtor de carne suína. A produção nacional total desses três produtos em 2017 foi de aproximadamente 27 milhões de toneladas<sup>6</sup>.

Inevitavelmente, a produção animal cada vez mais intensiva leva ao aumento da propagação de doenças infecciosas e ao surgimento de novos patógenos ou linhagens de patógenos já conhecidas têm sido cada vez mais comum em todo o mundo. Doenças infecciosas são resultantes de infecções causadas por patógenos, principalmente espécies de vírus, bactérias e protozoários. A doença pode surgir se os mecanismos de proteção imunológica do hospedeiro estiverem comprometidos e o patógeno for capaz de causar danos.

Vacinas são consideradas uma das formas mais eficazes e de melhor custo-benefício para prevenir, controlar e erradicar doenças infecciosas. As vacinas são preparações biológicas que fornecem um estímulo antigênico para ativar mecanismos celulares envolvidos na resposta imunológica altamente específica e gerar uma memória imunológica protetora contra agentes infecciosos. Dessa forma, o objetivo da vacinação é estimular uma resposta específica do sistema imunológico do hospedeiro a partir da administração de agentes antigênicos que simulam uma infecção natural do patógeno, mas sem levar ao desenvolvimento da doença e construindo uma resposta imune protetora, eficaz e de longa duração (Domínguez *et al.*, 2014; Brun, 2016).

---

<sup>6</sup> FAOSTAT disponível em: <http://www.fao.org/faostat/en/#data>

As primeiras vacinas veterinárias foram desenvolvidas por Louis Pasteur, no século XIX, utilizando cepas atenuadas das bactérias *Pasteurella multocida*, causadora da cólera em aves, e *Bacillus anthracis*, causadora de carbúnculo hemático em ovelhas (Tuells, 2012). Já a primeira vacina veterinária recombinante foi desenvolvida na década de 80, contra a doença de Aujeszky (pseudo-raiva) (Kit *et al.*, 1985; Kit, 1990).

Além de obviamente contribuir com o bem-estar ao animal, a administração de vacinas veterinárias possui também diversas outras importâncias, como contribuírem para a redução do uso de antibióticos, pois são uma alternativa para a prevenção e o tratamento de algumas doenças causadas por patógenos bacterianos. O uso intensivo de antibióticos, tanto na saúde animal quanto na humana, se tornou uma grande preocupação mundial devido ao aumento de linhagens resistentes aos antibióticos disponíveis e a dificuldade de se desenvolver novos compostos (Hoelzer *et al.*, 2018).

Animais de produção podem ser reservatórios de agentes infecciosos que não causam necessariamente doença no próprio animal, mas podem causar no ser humano. Tais patógenos podem ser transmitidos por alimentos, como o ovo e o leite. Vacinas contra tais patógenos não trazem benefícios diretos à saúde do animal, mas evitam a transmissão do patógeno aos seres humanos (Roth, 2011; Sander *et al.*, 2020).

Estima-se que pelo menos 60% das doenças humanas são causadas por patógenos multi-hospedeiros e que aproximadamente 75% das doenças humanas infecciosas que surgiram nas últimas décadas são zoonoses. Com a aproximação cada vez maior de seres humanos e animais, bem como a dependência dos produtos de origem animal, as vacinas veterinárias estão diretamente relacionadas à prevenção da transmissão das doenças animais para o ser humano (Avma, 2008; Roth, 2011).

Devido ao contínuo surgimento de novos patógenos e de novas linhagens de patógenos já conhecidos, além da existência de patógenos que não possuem vacinas ou que as vacinas existentes são pouco eficazes, o desenvolvimento contínuo de novas vacinas se faz necessário.

De maneira geral, o desenvolvimento de vacinas mais eficazes, seguras e sem efeitos colaterais e que forneça uma proteção robusta e duradoura contra os patógenos são os principais desafios do setor. Ainda, vacinas que sejam fáceis de serem aplicadas em massa, que sejam estáveis, que permitam diferenciar animais vacinados dos infectados, que seja possível a produção de um alto número de doses aliado ao um baixo custo, além de novos adjuvantes mais

potentes, são também desafios importantes do setor (Roth, 2011; Gutiérrez *et al.*, 2012). Do ponto de vista da pesquisa básica, compreender a interação hospedeiro-patógeno e a resposta imune contra a infecção são desafios encontrados pelos pesquisadores no contexto de diversas doenças infecciosas (Hoelzer *et al.*, 2018).

Comparando com as vacinas humanas, as vacinas veterinárias, em geral, possuem um potencial de retorno financeiro inferior, principalmente pelo mercado ser menor, bem como o valor pago por dose. Em contrapartida, vacinas veterinárias necessitam de investimentos inferiores em pesquisa e desenvolvimento, uma vez que estudos de segurança e eficácia são conduzidos em um número reduzido de indivíduos. Ainda, as exigências regulatórias para a comercialização de vacinas veterinárias são menores e as pesquisas podem ser conduzidas diretamente na espécie alvo (Gutiérrez *et al.*, 2012; Knight-Jones *et al.*, 2014; Thomas *et al.*, 2019).

O mercado de vacinas veterinárias pode ser dividido em dois grupos principais: vacinas para animais de companhia e vacinas para animais de produção, que possuem características diferentes. O mercado de vacinas para animais de companhia se assemelha mais ao mercado de vacinas humanas, onde as vacinas são produzidas numa menor escala, possuem um maior valor agregado e têm como principal objetivo a saúde e o bem-estar animal. Já as vacinas para animais de produção são impulsionadas principalmente pela necessidade de controle de zoonoses e doenças que afetam o comércio internacional, sendo que o bem-estar do animal não é um fator direcionador. Vacinas voltadas para animais de produção devem possuir um custo baixo devido ao alto número de doses necessárias. Ainda, há algumas vacinas que são de administração obrigatória em determinados países. Similar ao mercado de vacinas humanas, praticamente não há investimento em vacinas contra doenças de menor incidência ou para espécies de como menor número de indivíduos (Heldens *et al.*, 2008; Thomas *et al.*, 2019).

O desenvolvimento de vacinas veterinárias é um empreendimento econômico de longo prazo, que normalmente se inicia a partir da pesquisa básica nas universidades e termina com o registro juntos aos órgãos reguladores competentes. Entre a pesquisa básica e a comercialização, diversas etapas de pesquisa são necessárias (Heldens *et al.*, 2008). Em diversos momentos do processo de desenvolvimento tecnológico, resultados passíveis de proteção por patentes podem surgir, sendo que tais patentes poderão contribuir na recuperação dos investimentos realizados.

### 2.12.1. Patentes em Biotecnologia e Vacinas

Thomas, no prefácio do livro por ele editado, aponta que a maioria dos vacinologistas não tem conhecimento sobre a propriedade intelectual de vacinas, a importância do depósito de patentes anteriormente à comercialização e quais componentes das vacinas podem ser patenteados (Thomas, 2016).

Diversos aspectos tecnológicos das vacinas podem ser objetos de patenteamento, como antígenos, micro-organismos transgênicos e antígenos recombinantes. Novos compostos com atividade de adjuvante, bem como novas composições compreendendo antígenos em combinação com outros compostos como estabilizantes e adjuvantes também podem ser patenteados. Adicionalmente, um novo dispositivo para a aplicação da vacina é outro produto que pode ter a patente solicitada. Processos de atenuação/inativação ou de produção de frações recombinantes, bem como processos industriais para a produção do antígeno ou do adjuvante são exemplos de processos que podem ser passíveis de proteção por patentes (Durell, 2016; Krol *et al.*, 2016). Consequentemente, é muito comum que uma única vacina comercial esteja coberta por diversas patentes.

A área de Biotecnologia é uma das mais complexas quanto às possibilidades de patenteamento, bem como em relação à elaboração do pedido de patente em si. Química, Invenções Implementadas por Programas de computador e Biotecnologia são as áreas que possuem Diretrizes específicas em relação ao exame de patente junto ao INPI<sup>7</sup>. Algumas particularidades das patentes de invenções biotecnológicas, e que podem ser aplicadas às patentes de vacinas, são importantes de serem observadas.

### 2.12.2. Depósito de Material Biológico

Uma das particularidades das patentes em biotecnologia, e que se aplica às vacinas veterinárias, é a suficiência descritiva de invenções envolvendo material biológico, o qual é definido como qualquer material contendo informação genética e capaz de exercer a auto replicação direta ou indireta, o que inclui vírus e bactérias. É requisito para a concessão de qualquer patente que o relatório descritivo descreva clara e suficientemente o objeto da patente, de modo a possibilitar sua realização por técnico da área.

---

<sup>7</sup> Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/legislacao>

No Brasil, invenções que contenham material biológico que não possa ser descrito de forma suficiente no texto da patente e que tal material não esteja acessível ao público, precisa ter o relatório descritivo suplementado por depósito do material em instituição autorizada pelo INPI ou indicada em acordo internacional vigente no país, ou em qualquer uma das autoridades de depósito internacional reconhecidas pelo Tratado de Budapeste. Ainda, o depósito do material biológico deve ser realizado antes do protocolo de pedido de patente (Brasil, 1996; Inpi, 2015).

O Tratado de Budapeste, firmado em 1977 e administrado pela OMPI, tem como objetivo estabelecer critérios para depósito de micro-organismos para fins de suficiência descritiva de patentes. Tal Tratado possibilita ao depositante da patente depositar o micro-organismo (material biológico) em apenas uma Instituição, chamada de Autoridade de Depósito Internacional (do inglês, International Depository Authority - IDA), e não em todos os países onde pretende depositar o pedido de patente. Atualmente, existem 48 IDAs ao redor do mundo, sendo que o Brasil, signatário desse Tratado, não possui nenhuma IDA em seu território (Parashar, 2017).

Nesse contexto, pedidos de patente de vacinas que envolvam micro-organismos atenuados ou inativados, por exemplo, podem demandar a suplementação com o depósito de material biológico (Krol *et al.*, 2016). Mesmo com o Tratado de Budapeste, o processo e o custo de depósito de um micro-organismo numa IDA podem ser altos o suficiente para desencorajar o depósito do pedido de patente para muitas Instituições.

### **2.12.3. Produtos e processos naturais**

De acordo com a LPI, não é considerado invenção, no Brasil:

O todo ou parte de seres vivos naturais e materiais biológicos encontrados na natureza, ou ainda que dela isolados, inclusive o genoma ou germoplasma de qualquer ser vivo natural e os processos biológicos naturais” (Brasil, 1996).

Dessa forma, no contexto das vacinas, um micro-organismo “natural” ou mesmo uma subunidade deste um micro-organismo, com uma proteína, não podem ser objetos de patente, *per se*. No entanto, micro-organismos transgênicos e materiais biológicos modificados, como proteínas e sequências de nucleotídeos recombinantes, que possam ser distinguidos dos encontrados na natureza, podem ser passíveis de patenteamento. Da mesma forma, micro-

organismos atenuados ou inativados podem ser passíveis de proteção se for possível comprovar que são geneticamente diferentes dos naturais. Ainda, composições que contenham como um dos componentes um produto natural, e que não seja mera diluição, também são passíveis de proteção (Scholze, 1998; Inpi, 2015; Krol *et al.*, 2016; Ng, 2016).

Ressalta-se que tais aspectos estão relacionados à legislação brasileira, sendo que diferentes invenções biotecnológicas podem ser patenteáveis ou não nos diferentes países do mundo (Zucoloto e Freitas, 2013; Ng, 2016).

#### **2.12.4. Patentes envolvendo componente do Patrimônio Genético Nacional**

Um outro aspecto relacionado às patentes biotecnológicas depositadas no Brasil diz respeito à origem dos produtos. Em 2015, entrou em vigor a Lei da Biodiversidade (Lei 13.123/2015), que regula as atividades de acesso ao patrimônio genético nacional e ao conhecimento tradicional associado no Brasil. Tal Lei define patrimônio genético como:

Informação de origem genética de espécies vegetais, animais, microbianas ou espécies de outra natureza, incluindo substâncias oriundas do metabolismo destes seres vivos”, sendo o acesso ao patrimônio genético a “pesquisa ou desenvolvimento tecnológico realizado sobre amostra de patrimônio genético (Brasil, 2015).

A Lei da Biodiversidade, em seu art. 47, declara ainda que:

A concessão de direito de propriedade intelectual pelo órgão competente sobre produto acabado ou sobre material reprodutivo obtido a partir de acesso a patrimônio genético ou a conhecimento tradicional associado fica condicionada ao cadastramento ou autorização, nos termos desta Lei (Brasil, 2015).

Dessa forma, no contexto das vacinas, o titular de um potencial pedido de patente no qual a invenção seja fruto de acesso ao patrimônio genético nacional, por exemplo o uso de bactérias ou vírus, ou parte desses, que tenham sido obtidos no território nacional, deve realizar o cadastro de tal acesso, junto Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SisGen), antes do depósito do pedido de patente.

### **2.12.5. *Patent Landscape* de vacinas veterinárias**

Poucos são os estudos que analisam o cenário patentário de vacinas, sendo que os existentes focam em doenças que acometem seres humanos, como a gripe e a AIDS (Clark *et al.*, 2011; Wipo, 2012; Chen *et al.*, 2015; Possas *et al.*, 2015; Song, 2016). Dou e Bai realizaram uma análise automatizada de patentes relacionadas à gripe aviária, sem focar em vacinas e sem distinguir invenções direcionadas à animais ou aos seres humanos (Dou e Bai, 2007). Possas e colaboradores reforçam a importância da análise de patentes para antecipar cenários futuros, de forma a contribuir na inovação e desenvolvimento de vacinas (Possas, Cristina *et al.*, 2016).

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. Objetivo Geral

Analisar o cenário científico e tecnológico de inibidores de PI3K, no contexto do câncer, e de vacinas veterinárias contra as principais doenças infecciosas que acometem bois, suínos e aves, por meio da construção de *Patent Landscapes*.

#### 3.2. Objetivos Específicos

##### 3.2.1. Capítulo 2

- Analisar características técnicas dos inibidores de PI3K, no contexto do câncer, que foram objetos de patente depositadas entre 2011 e 2015;
- Analisar o perfil dos depositantes das patentes, bem com a cooperação entre eles;
- Verificar quais são os países onde a maioria das tecnologias são geradas;
- Verificar os países onde as patentes são mais solicitadas;
- Analisar a posição do Brasil no cenário patentário de inibidores de PI3K.

##### 3.2.2. Capítulo 3

- Analisar características técnicas dos inibidores de PI3K descritos em Estudos Clínicos que se iniciaram entre 2011 e 2015;
- Analisar o perfil dos depositantes, bem com a cooperação entre esses;
- Comparar e relacionar informações contidas em documentos de patentes com dados de estudos clínicos relacionados a inibidores de PI3K.

##### 3.2.3. Capítulo 4

- Analisar as características técnicas de vacinas contra as principais doenças infecciosas que acometem bois, suínos e aves, e que foram objetos de patente depositadas entre 1998 e 2017;
- Analisar o perfil dos depositantes das patentes e os países onde a maioria das tecnologias são geradas;

- Identificar documentos de patente de vacinas veterinárias com maior potencial de valor e/ou qualidade e analisar o perfil dos depositantes e dos países de origem dessas patentes.

#### **3.2.4. Capítulo 5**

- Disseminar o uso de Patentes como fonte de informação na Pesquisa Científica, por meio de um Guia Prático.

#### 4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, A.; ZHANG, L.; KHAN, S. U. A literature review on the state-of-the-art in patent analysis. **World Patent Information**, v. 37, p. 3-13, 2014. ISSN 0172-2190.

ALENCAR, M. S. M. **Estudo de Futuro através da Aplicação de Técnicas de Prospecção Tecnológica: o Caso da Nanotecnologia**. 2008. 193 Escola de Química. (Doutorado em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos). Universidade Federal do Rio de Janeiro

ANTUNES, A. M. et al. R&D Landscape for Breast Cancer through Patent Documents. **Journal of Cancer Therapy**, v. 4, n. 07, p. 56, 2013.

ANVISA. **Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico 2018**. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2019. 41.

ARCARO, A.; WYMANN, M. P. Wortmannin is a potent phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor: the role of phosphatidylinositol 3, 4, 5-trisphosphate in neutrophil responses. **Biochemical Journal**, v. 296, n. 2, p. 297-301, 1993. ISSN 0264-6021.

ARDITO, F. et al. The crucial role of protein phosphorylation in cell signaling and its use as targeted therapy. **International journal of molecular medicine**, v. 40, n. 2, p. 271-280, 2017. ISSN 1107-3756.

ARTEAGA, C. L. Clinical development of phosphatidylinositol-3 kinase pathway inhibitors. In: (Ed.). **Phosphoinositide 3-kinase in Health and Disease**: Springer, 2010. p.189-208.

AVMA. **One health: A new professional imperative**. American Veterinary Medical Association, p.71. 2008

BLASS, B. E. **Basic principles of drug discovery and development**. Elsevier, 2015. ISBN 978-0-12-411508-8.

BRASIL. **Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996. Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial**. Diário Oficial da União 1996.

\_\_\_\_\_. **Lei n. 10.973, de 02 de dezembro de 2004. Dispõe sobre incentivos à inovação e à pesquisa científica e tecnológica no ambiente produtivo e dá outras providências**. 2004.

\_\_\_\_\_. **Lei n. 13.123, de 20 de maio de 2015. Dispõe sobre o acesso ao patrimônio genético, sobre a proteção e o acesso ao conhecimento tradicional associado e sobre a repartição de benefícios para conservação e uso sustentável da biodiversidade**. 2015.

\_\_\_\_\_. **Relatório de Diagnóstico do Sistema Nacional de Propriedade Intelectual.** Ministério da Economia. Brasília, p.150. 2020

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018. ISSN 0007-9235.

BREGONJE, M. Patents: A unique source for scientific technical information in chemistry related industry? **World Patent Information**, v. 27, n. 4, p. 309-315, 2005. ISSN 0172-2190.

BRUN, A. Vaccines and vaccination for veterinary viral diseases: a general overview. In: (Ed.). **Vaccine Technologies for Veterinary Viral Diseases**: Springer, 2016. p.1-24.

BUBELA, T. et al. Patent landscaping for life sciences innovation: toward consistent and transparent practices. **Nat Biotech**, v. 31, n. 3, p. 202-206, 2013. ISSN 1087-0156. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/nbt.2521> >.

CARBONELL, P. et al. Mapping the patent landscape of synthetic biology for fine chemical production pathways. **Microbial Biotechnology**, v. 9, n. 5, p. 687-695, 2016. ISSN 1751-7915.

CHEN, N. et al. Technology Resource, Distribution, and Development Characteristics of Global Influenza Virus Vaccine: A Patent Bibliometric Analysis. **PLOS ONE**, v. 10, n. 9, p. e0136953, 2015. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0136953> >.

CLARK, K. et al. Patent data mining: a tool for accelerating HIV vaccine innovation. **Vaccine**, v. 29, n. 24, p. 4086-4093, 2011. ISSN 0264-410X.

CNI. **Propriedade industrial aplicada: reflexões para o magistrado.** Brasília: Confederação Nacional da Indústria, 2013. 215 ISBN 978-85-7957-089-6.

CNPQ. RN-016/2006. Bolsas Individuais no País. Brasília (DF), 2006. Disponível em: < <http://cnpq.br/criterios-de-julgamento> >.

COELHO, G. M.; COELHO, D. D. S. Prospecção tecnológica: metodologias e experiências nacionais e internacionais. **Projeto CTPetro Tendências Tecnológicas: Nota Técnica**, v. 14, 2003.

COHEN, P. Protein kinases—the major drug targets of the twenty-first century? **Nature reviews Drug discovery**, v. 1, n. 4, p. 309, 2002. ISSN 1474-1784.

CROCE, C. M. Oncogenes and Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 358, n. 5, p. 502-511, 2008. Disponível em: < <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra072367> >.

DAIHA, K. D. G. et al. Are lipases still important biocatalysts? A study of scientific publications and patents for technological forecasting. **PloS one**, v. 10, n. 6, p. e0131624, 2015. ISSN 1932-6203.

DARA, A.; SANGAMWAR, A. T. Clearing the fog of anticancer patents from 1993–2013: through an in-depth technology landscape & target analysis from pioneer research institutes and universities worldwide. **PloS one**, v. 9, n. 8, p. e103847, 2014. ISSN 1932-6203.

DE PAULA RAVASCHIO, J.; DE FARIA, L. I. L.; QUONIAM, L. O uso de patentes como fonte de informação em dissertações e teses de engenharia química: o caso da Unicamp. **RDBCI: Revista Digital de Biblioteconomia e Ciência da Informação**, v. 8, n. 1, p. 219-232, 2010. ISSN 1678-765X.

DIMASI, J. A.; GRABOWSKI, H. G.; HANSEN, R. W. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. **Journal of Health Economics**, v. 47, p. 20-33, 2016. ISSN 0167-6296. Disponível em: <  
[//www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167629616000291](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167629616000291) >.

DOMÍNGUEZ, A. et al. Current trends and perspectives in veterinary vaccine production. **Biotecnología Aplicada**, v. 31, n. 3, p. 196-203, 2014. ISSN 1027-2852.

DOU, H.; BAI, Y. A rapid analysis of Avian Influenza patents in the Esp@cenet® database–R&D strategies and country comparisons. **World Patent Information**, v. 29, n. 1, p. 26-32, 2007. ISSN 0172-2190.

DURELL, K. Vaccines and IP rights: a multifaceted relationship. In: (Ed.). **Vaccine Design: Methods and Protocols**: Springer, v.2, 2016. p.791-811.

EGELIE, K. J. et al. The emerging patent landscape of CRISPR-Cas gene editing technology. **Nature Biotechnology**, v. 34, n. 10, p. 1025-1031, 2016. ISSN 1087-0156.

ERNST, H. Patent information for strategic technology management. **World patent information**, v. 25, n. 3, p. 233-242, 2003. ISSN 0172-2190.

ERNST, H.; OMLAND, N. The Patent Asset Index–A new approach to benchmark patent portfolios. **World Patent Information**, v. 33, n. 1, p. 34-41, 2011. ISSN 0172-2190.

FANKHAUSER, M.; MOSER, C.; NYFELER, T. Patents as early indicators of technology and investment trends: analyzing the microbiome space as a case study. **Frontiers in bioengineering and biotechnology**, v. 6, p. 84, 2018. ISSN 2296-4185.

FAPEMIG. Manual da Fapemig. 2016. Disponível em: <  
<http://www.fapemig.br/arquivos/site/manual-fapemig/atualizacao-janeiro-2017/24-07-2017/manual-fapemig-outubro-2016.pdf>>.

FIERRO, I. M. et al. Nanoparticles applied to antineoplastic agents: a patent landscape. **Pharmaceutical patent analyst**, v. 3, n. 6, p. 613-623, 2014. ISSN 2046-8954.

FRUMAN, D. A.; ROMMEL, C. PI3K and cancer: lessons, challenges and opportunities. **Nature reviews Drug discovery**, v. 13, n. 2, p. 140, 2014. ISSN 1474-1784.

GLÄNZEL, W.; MEYER, M. Patents cited in the scientific literature: An exploratory study of reverse citation relations. **Scientometrics**, v. 58, n. 2, p. 415-428, 2003. ISSN 0138-9130.

GRANT, E.; VAN DEN HOF, M.; GOLD, E. R. Patent landscape analysis: a methodology in need of harmonized standards of disclosure. **World Patent Information**, v. 39, p. 3-10, 2014. ISSN 0172-2190.

GROSS, S. et al. Targeting cancer with kinase inhibitors. **The Journal of clinical investigation**, v. 125, n. 5, p. 1780-1789, 2015. ISSN 0021-9738.

GUTIÉRREZ, A. H. et al. New vaccines needed for pathogens infecting animals and humans: One Health. **Human vaccines & immunotherapeutics**, v. 8, n. 7, p. 971-978, 2012. ISSN 2164-5515.

HAN, E. J.; SOHN, S. Y. Patent valuation based on text mining and survival analysis. **The Journal of Technology Transfer**, v. 40, n. 5, p. 821-839, 2015. ISSN 0892-9912.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. **cell**, v. 144, n. 5, p. 646-674, 2011. ISSN 0092-8674.

HELDENS, J. et al. Veterinary vaccine development from an industrial perspective. **The Veterinary Journal**, v. 178, n. 1, p. 7-20, 2008. ISSN 1090-0233.

HOELZER, K. et al. Vaccines as alternatives to antibiotics for food producing animals. Part 1: challenges and needs. **Veterinary research**, v. 49, n. 1, p. 64, 2018. ISSN 1297-9716.

HUANG, M. et al. Molecularly targeted cancer therapy: some lessons from the past decade. **Trends in pharmacological sciences**, v. 35, n. 1, p. 41-50, 2014. ISSN 0165-6147.

INCA. **Estimativa 2020 : incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva/ Ministério da Saúde, 2019a. 120 ISBN 978-85-7318-389-4

\_\_\_\_\_. O que é câncer? , 2019b. Disponível em: < <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer> >.

\_\_\_\_\_. Atlas de Mortalidade por Câncer. 2020. Disponível em: < <https://www.inca.gov.br/app/mortalidade> >.

INPI. **Patente: história e futuro**. Rio de Janeiro: Instituto Nacional da Propriedade Industrial, 2004. 40.

\_\_\_\_\_. **Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente na Área de Biotecnologia**: Instituto Nacional da Propriedade Industrial: 66 p. 2015.

JANKU, F. Phosphoinositide 3-kinase (PI3K) pathway inhibitors in solid tumors: From laboratory to patients. **Cancer treatment reviews**, v. 59, p. 93-101, 2017. ISSN 0305-7372.

JÜRGENS, B.; CLARKE, N. S. Evolution of CAR T-cell immunotherapy in terms of patenting activity. **Nat Biotech**, v. 37, p. 370-376, 2019. ISSN 1546-1696.

KANG, H.-K. et al. The therapeutic applications of antimicrobial peptides (AMPs): a patent review. **Journal of microbiology**, v. 55, n. 1, p. 1-12, 2017. ISSN 1225-8873.

KIM, G. et al. Technology clusters exploration for patent portfolio through patent abstract analysis. **Sustainability**, v. 8, n. 12, p. 1252, 2016.

KIT, S. Genetically engineered vaccines for control of Aujeszky's disease (pseudorabies): Saul Kit examines current strategies. **Vaccine**, v. 8, n. 5, p. 420-424, 1990. ISSN 0264-410X.

KIT, S.; KIT, M.; PIRTLE, E. Attenuated properties of thymidine kinase-negative deletion mutant of pseudorabies virus. **American journal of veterinary research**, v. 46, n. 6, p. 1359-1367, 1985. ISSN 0002-9645.

KNIGHT-JONES, T. et al. Veterinary and human vaccine evaluation methods. **Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 281, n. 1784, p. 20132839, 2014. ISSN 0962-8452.

KROL, A. C.; ABU-SHAAR, M.; BRADY, P. From the bench to the pharmacy: protecting innovation during vaccine development and commercialization. In: (Ed.). **Vaccine Design: Methods and Protocols**: Springer, v.2, 2016. p.813-834.

L VON RANKE, N.; M FIERRO, I.; MS ANTUNES, A. Trends in biotechnological drugs for cancer treatment. **Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery**, v. 11, n. 1, p. 112-120, 2016. ISSN 1574-8928.

LEHMAN, B. The pharmaceutical industry and the patent system. **International Intellectual Property Institute**, p. 1-14, 2003.

MA, M. Y. **Fundamentals of patenting and licensing for scientists and engineers**. World Scientific, 2015. ISBN 9814452548.

MACEDO, M. F. G.; BARBOSA, A. L. F. **Patentes, pesquisa & desenvolvimento: um manual de propriedade intelectual**. Editora Fiocruz, 2000. 164 ISBN 8585676787.

MADEIRA, L. S. **Prospecção Tecnológica através de depósitos de patentes para produção de proteínas terapêuticas de interesse brasileiro**. 2013. 237 (Doutor em Ciências). Universidade Federal do Rio de Janeiro

MADEIRA, L. S.; BORSCHIVER, S.; PEREIRA JR, N. On the assignment of biopharmaceutical patents. **Technological Forecasting and Social Change**, v. 80, n. 5, p. 932-943, 2013. ISSN 0040-1625. Disponível em: <  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040162512002624>>.

MARKHAM, A. Idelalisib: first global approval. **Drugs**, v. 74, n. 14, p. 1701-1707, 2014. ISSN 0012-6667.

MAYERHOFF, Z. D. V. L. Uma análise sobre os estudos de prospecção tecnológica. **Cadernos de prospecção**, v. 1, n. 1, p. 7-9, 2008. ISSN 2317-0026.

MCTI. **Relatório FORMICT**. Brasília, DF: Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação 2015.

MCTIC. **Indicadores Nacionais de Ciência, Tecnologia e Inovação 2017**: Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações 2017.

MEEUSEN, E. N. et al. Current status of veterinary vaccines. **Clinical microbiology reviews**, v. 20, n. 3, p. 489-510, 2007. ISSN 0893-8512.

MUCCI, L. et al. The role of gene–environment interaction in the aetiology of human cancer: examples from cancers of the large bowel, lung and breast. **Journal of internal medicine**, v. 249, n. 6, p. 477-493, 2001. ISSN 0954-6820.

MUCKE, H. A. Relating patenting and peer-review publications: an extended perspective on the vascular health and risk management literature. **Vascular health and risk management**, v. 7, p. 265, 2011.

NG, E. S.-K. Intellectual Property in Vaccine Innovation: Impact of Recent Patent Developments. In: (Ed.). **Vaccine Design: Methods and Protocols**: Springer, 2016. p.835-848.

NORONHA, D. P.; DE MELO MARICATO, J. Estudos métricos da informação: primeiras aproximações. **Encontros Bibli: revista eletrônica de biblioteconomia e ciência da informação**, v. 13, n. 1, p. 116-128, 2008. ISSN 1518-2924.

OECD. **OECD Patent Statistics Manual**. 2009. Disponível em: < <https://www.oecd-ilibrary.org/content/publication/9789264056442-en> >.

OECD, E. FINEP. MANUAL DE OSLO-Diretrizes para coleta e interpretação de dados sobre inovação. **Terceira edição**. ARTI/FINEP, 2005.

OLIVEIRA, S. S. **Inovação em medicamentos para doenças negligenciadas: Uma análise patentária**. 2015. 216 f. (Tese de Doutorado em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento). Instituto de Economia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

OUELLETTE, L. L. Who reads patents? **Nature biotechnology**, v. 35, n. 5, p. 421-424, 2017. ISSN 1546-1696.

PARASHAR, A. International Depository Authority and its Role in Microorganism's Deposition. **Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR**, v. 11, n. 8, p. DE01, 2017.

PARK, Y.; YOON, B.; LEE, S. The idiosyncrasy and dynamism of technological innovation across industries: patent citation analysis. **Technology in Society**, v. 27, n. 4, p. 471-485, 2005. ISSN 0160-791X.

PAUL, S. M. et al. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. **Nature reviews Drug discovery**, v. 9, n. 3, p. 203-214, 2010. ISSN 1474-1784.

PEREIRA, C. G.; DA SILVA, R. R.; PORTO, G. S. The scientific information provided through patents and its limited use in scientific research at universities. **Brazilian Journal of Science and Technology**, v. 2, n. 1, p. 2, 2015. ISSN 2196-288X.

PEREIRA, C. G. et al. Patent mining and landscaping of emerging recombinant factor VIII through network analysis. **Nature biotechnology**, v. 36, n. 7, p. 585-590, 2018.

PHUKAN, S. et al. GSK3 $\beta$ : role in therapeutic landscape and development of modulators. **British journal of pharmacology**, v. 160, n. 1, p. 1-19, 2010. ISSN 0007-1188.

PICANCO-CASTRO, V. et al. Emerging CAR T cell therapies: clinical landscape and patent technological routes. **Human vaccines & immunotherapeutics**, v. 16, n. 6, p. 1424-1433, 2020. ISSN 2164-5515.

PICANÇO-CASTRO, V. et al. Emerging patent landscape for non-viral vectors used for gene therapy. **Nature biotechnology**, v. 38, n. 2, p. 151, 2020. ISSN 1546-1696.

PIMENTA, F. P. A patente como fonte de informação (des) necessária para a Biotecnologia em Saúde. **Transinformação**, v. 29, n. 3, p. 323-332, 2017. ISSN 0103-3786.

POSSAS, C. et al. Innovation and Intellectual Property Issues in the Decade of Vaccines: a Brazilian Perspective. In: (Ed.). **Intellectual Property Issues in Biotechnology**, 2016. cap. 18, p.181-192. ISBN 9781780646534.

POSSAS, C. et al. Access to new technologies in multipatented vaccines: challenges for Brazil. **Nature biotechnology**, v. 33, n. 6, p. 599, 2015. ISSN 1546-1696.

QIAN, Y. Do national patent laws stimulate domestic innovation in a global patenting environment? A cross-country analysis of pharmaceutical patent protection, 1978–2002. **The Review of Economics and Statistics**, v. 89, n. 3, p. 436-453, 2007. ISSN 0034-6535.

RÊGO, E. C. L. Políticas de Regulação do Mercado de Medicamentos: A Experiência Internacional. **Revista do BNDES**, v. 7, n. 14, p. 367-400, 2000.

ROBERTS, M. et al. The global intellectual property landscape of induced pluripotent stem cell technologies. **Nature biotechnology**, v. 32, n. 8, p. 742, 2014. ISSN 1546-1696.

RODON, J. et al. Development of PI3K inhibitors: lessons learned from early clinical trials. **Nature reviews Clinical oncology**, v. 10, n. 3, p. 143, 2013. ISSN 1759-4782.

RODRIGUEZ-ESTEBAN, R.; BUNDSCHUS, M. Text mining patents for biomedical knowledge. **Drug discovery today**, v. 21, n. 6, p. 997-1002, 2016. ISSN 1359-6446.

RODRÍGUEZ-SALVADOR, M.; RIO-BELVER, R. M.; GARECHANA-ANACABE, G. Scientometric and patentometric analyses to determine the knowledge landscape in innovative technologies: The case of 3D bioprinting. **PLoS one**, v. 12, n. 6, p. e0180375, 2017. ISSN 1932-6203.

ROTH, J. A. Veterinary vaccines and their importance to animal health and public health. **Procedia in Vaccinology**, v. 5, p. 127-136, 2011. ISSN 1877-282X.

SADHU, C. et al. Essential role of phosphoinositide 3-kinase  $\delta$  in neutrophil directional movement. **The Journal of Immunology**, v. 170, n. 5, p. 2647-2654, 2003. ISSN 0022-1767.

SANDER, V. A. et al. Use of veterinary vaccines for livestock as a strategy to control foodborne parasitic diseases. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 10, 2020.

SAPSALIS, E.; DE LA POTTERIE, B. V. P.; NAVON, R. Academic versus industry patenting: An in-depth analysis of what determines patent value. **Research Policy**, v. 35, n. 10, p. 1631-1645, 2006. ISSN 0048-7333.

SAPSALIS, E.; VAN POTTELSBERGHE DE LA POTTERIE, B. The institutional sources of knowledge and the value of academic patents. **Econ. Innov. New Techn.**, v. 16, n. 2, p. 139-157, 2007. ISSN 1043-8599.

SCHMOCH, U. Indicators and the relations between science and technology. **Scientometrics**, v. 38, n. 1, p. 103-116, 1997. ISSN 0138-9130.

SCHOLZE, S. H. C. Os direitos de propriedade intelectual e a biotecnologia. **Cadernos de Ciência & Tecnologia**, v. 15, p. 41-66, 1998. ISSN 0104-1096.

SMITH, J. A. et al. Evidence of insufficient quality of reporting in patent landscapes in the life sciences. **Nature Biotechnology**, v. 35, n. 3, p. 210-214, 2017. ISSN 1087-0156.

SMITH, J. A. et al. The Reporting Items for Patent Landscapes statement. **Nature biotechnology**, v. 36, n. 11, p. 1043-1047, 2018. ISSN 1087-0156.

SONG, J.-M. Advances in novel influenza vaccines: a patent review. **Journal of microbiology**, v. 54, n. 6, p. 403-412, 2016. ISSN 1225-8873.

SOUTHAN, C.; VÁRKONYI, P.; MURESAN, S. Quantitative assessment of the expanding complementarity between public and commercial databases of bioactive compounds. **Journal of cheminformatics**, v. 1, n. 1, p. 10, 2009. ISSN 1758-2946.

SQUICCIARINI, M.; DERNIS, H.; CRISCUOLO, C. **Measuring patent quality: indicators of technological and economic value**. Paris: Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD) 2013.

TAGUE-SUTCLIFFE, J. An introduction to informetrics. **Information processing & management**, v. 28, n. 1, p. 1-3, 1992. ISSN 0306-4573.

THOMAS, L. F.; BELLET, C.; RUSHTON, J. Using economic and social data to improve veterinary vaccine development: Learning lessons from human vaccinology. **Vaccine**, v. 37, n. 30, p. 3974-3980, 2019. ISSN 0264-410X.

THOMAS, S. **Vaccine Design: Methods and Protocols**. Springer, 2016. 854 ISBN 978-1-4939-3388-4.

THORPE, L. M.; YUZUGULLU, H.; ZHAO, J. J. PI3K in cancer: divergent roles of isoforms, modes of activation and therapeutic targeting. **Nature Reviews Cancer**, v. 15, n. 1, p. 7, 2015. ISSN 1474-1768.

TRAPPEY, A. J. et al. A patent quality analysis for innovative technology and product development. **Advanced Engineering Informatics**, v. 26, n. 1, p. 26-34, 2012. ISSN 1474-0346.

TRAPPEY, C. V. et al. A knowledge centric methodology for dental implant technology assessment using ontology based patent analysis and clinical meta-analysis. **Advanced Engineering Informatics**, v. 28, n. 2, p. 153-165, 2014. ISSN 1474-0346.

TRIPPE, A. **Guidelines for Preparing Patent Landscape Reports**. Geneva: WIPO: 2015. 129 ISBN 978-92-805-2529-8. Disponível em: <  
[http://www.wipo.int/edocs/pubdocs/en/wipo\\_pub\\_946.pdf](http://www.wipo.int/edocs/pubdocs/en/wipo_pub_946.pdf)>.

TSENG, Y.-H.; LIN, C.-J.; LIN, Y.-I. Text mining techniques for patent analysis. **Information processing & management**, v. 43, n. 5, p. 1216-1247, 2007. ISSN 0306-4573.

TUELLES, J. Vaccinology: The name, the concept, the adjectives. **Vaccine**, v. 30, n. 37, p. 5491-5495, 2012. ISSN 0264-410X.

VLAHOS, C. J. et al. A specific inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase, 2-(4-morpholinyl)-8-phenyl-4H-1-benzopyran-4-one (LY294002). **Journal of Biological Chemistry**, v. 269, n. 7, p. 5241-5248, 1994. ISSN 0021-9258.

WHITMAN, M. et al. Type I phosphatidylinositol kinase makes a novel inositol phospholipid, phosphatidylinositol-3-phosphate. **Nature**, v. 332, n. 6165, p. 644-646, 1988. ISSN 1476-4687.

WHITMAN, M. et al. Association of phosphatidylinositol kinase activity with polyoma middle-T competent for transformation. **Nature**, v. 315, n. 6016, p. 239-242, 1985. ISSN 0028-0836.

WIPO. **WIPO intellectual property handbook: Policy, law and use**. Geneva: World Intellectual Property Organization, 2004. 488 ISBN 9280512919.

\_\_\_\_\_. **WIPO Guide to Using Patent Information**. Geneva: World Intellectual Property Organization, 2009. 43.

\_\_\_\_\_. **Patent Landscape Report om Vaccines for Selected Infectious Diseases**. Geneva, p.182. 2012

\_\_\_\_\_. Patents. 2017. Disponível em: < <http://www.wipo.int/patents/en/> >.

\_\_\_\_\_. **World Intellectual Property Indicators 2019**. Geneva: World Intellectual Property Organization, 2019. ISBN 978-92-805-3094-0.

WU, P.; NIELSEN, T. E.; CLAUSEN, M. H. Small-molecule kinase inhibitors: an analysis of FDA-approved drugs. **Drug Discovery Today**, v. 21, n. 1, p. 5-10, 2016. ISSN 1359-6446.

YANG, J. et al. Targeting PI3K in cancer: mechanisms and advances in clinical trials. **Molecular cancer**, v. 18, n. 1, p. 26, 2019. ISSN 1476-4598.

YANG, Q. et al. Idelalisib: first-in-class PI3K delta inhibitor for the treatment of chronic lymphocytic leukemia, small lymphocytic leukemia, and follicular lymphoma. **Clinical cancer research**, v. 21, n. 7, p. 1537-1542, 2015. ISSN 1078-0432.

YOON, J.; KIM, K. Identifying rapidly evolving technological trends for R&D planning using SAO-based semantic patent networks. **Scientometrics**, v. 88, n. 1, p. 213-228, 2011. ISSN 0138-9130.

ZHANG, J.; YANG, P. L.; GRAY, N. S. Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors. **Nature Reviews Cancer**, v. 9, n. 1, p. 28, 2009. ISSN 1474-1768.

ZHANG, T.; CHEN, J.; JIA, X. Identification of the Key Fields and Their Key Technical Points of Oncology by Patent Analysis. **PLOS ONE**, v. 10, n. 11, p. e0143573, 2015. ISSN 1932-6203.

ZUCOLOTO, G. F.; FREITAS, R. E. **Propriedade intelectual e aspectos regulatórios em biotecnologia**. Rio de Janeiro: Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (Ipea), 2013. ISBN 978-85-7811-157-1.

## **CAPÍTULO 2**

### **PI3K INHIBITORS IN CANCER: SHED LIGHT ON SCIENTIFIC AND TECHNOLOGICAL SCENARIO THROUGH A PATENT LANDSCAPE ANALYSIS**

## ABSTRACT

Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) inhibitors have enormous potential in the treatment of cancer. To date, four PI3K inhibitors have been approved for clinical use, a fact which not only confirms PI3K as an important anticancer target but also incites technological advances in this field. This paper aims to give a scientific and technological overview of PI3K inhibitors in the context of cancer, through a systematic patent analysis. 527 Patent Families (FamPats) were retrieved, treated and analyzed to construct a Patent Landscape. Our results showed that PI3K inhibitors are still an emerging area with 52% of the FamPats claiming new molecules. From these, 52% describe Pan-PI3K inhibitors and 18% Dual inhibitors, both first generation compounds with ATP-competitive action. The remaining FamPats (30%) comprises documents claiming isoform-selective inhibitors - next-generation compounds with improved selectivity and reduced toxicity. Also, these findings are discussed in the context of mono- or combinatory therapies described in the patent documents. The main assignees are pharmaceutical companies and 84% of the technologies were developed without partnerships. Moreover, 72% of patents were filed in more than one country, highlighting the economic relevance of the sector. Geographical analysis was also performed and revealed potential markets and good locations for PI3K inhibitors manufacture. Thus, the Patent Landscape constructed here contributes to a better understanding of the scientific and technological development of PI3K inhibitors, while also providing inspiring information for researchers and R&D decision-makers in industry.

**Keywords:** PI3K; Inhibitor; Cancer; Patent Analysis.

## INTRODUCTION

Cancer is a group of more than 100 distinct diseases that have in common their genesis and progression as a consequence of several genetic alterations related to the uncontrolled and abnormal growth of cells. In this context, key kinase enzymes have frequently been found overactivated in a wide variety of cancers, a fact that reveals important opportunities for developing new anticancer medicines. Kinases have a crucial role in signal transduction and regulation of processes ranging from cell growth to apoptosis evasion, which support cancerous cells spreading (Zhang *et al.*, 2009; Wu *et al.*, 2016).

Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) is a lipid kinase that translates extracellular stimuli into intracellular signals through the production of phosphatidyl-inositol-3,4,5-trisphosphate (PIP3), which is a key signaling lipid. PI3K regulates processes such as cell proliferation, growth, motility, metabolism and survival. It is also associated to the tumor environment as it can promote angiogenesis and inflammation (Beagle e Fruman, 2011). Therefore, alterations in PI3K function are directly related to cancer, which makes PI3K inhibitors relevant options for developing anticancer therapies (Fruman e Rommel, 2014; Thorpe *et al.*, 2015).

In mammals, the PI3K family is composed of 8 isoforms grouped into three classes. Class I comprises PI3K $\alpha$ , PI3K $\beta$ , PI3K $\delta$  and PI3K $\gamma$ , which are heterodimeric isoforms constituted by an 85 kDa regulatory subunit (p85) and a 110 kDa catalytic subunit (p110 $\alpha$ , p110 $\beta$ , p110 $\delta$  or p110 $\gamma$ ). Class I isoform alterations are frequently found in a variety of cancers, which makes them the most relevant class in terms of drug discovery (Thorpe *et al.*, 2015).

In this way, as a result of scientific and technological advances, a large amount of information on PI3K inhibitors has been published continuously in different formats, such as empirical studies (Foukas *et al.*, 2010), pre-clinical and clinical trials (Andre *et al.*, 2016), company reports (Infinity, 2017) and patents (Hogenauer *et al.*, 2013). Recovering, organizing and analyzing these data to translate them into strategic information is of prominent importance for conducting frontier research and integrating science policies and innovation strategies (Bubela *et al.*, 2013). Several papers discussing scientific and clinical trials information on PI3K pathway inhibitors have been published (Rodon *et al.*, 2013; Fruman e Rommel, 2014; Thorpe *et al.*, 2015) recently, but few of them show and discuss the huge amount of patent data available (Norman, 2011; Denny, 2013). These patent articles have focused on describing and discussing specific patents and their related molecules, and do not give a broader view of the sector based on the different kind of information available in patent documents.

Patent Landscapes provide a systematical analysis of the patent situation of a specific technology, based on information obtained from patent documents available worldwide. Such detailed analysis of an entire population of relevant patent documents allows for the evaluation of insights and trends from the patenting activity in a specific temporal and/or geographical dimension. Therefore, Patent Landscapes act as a prospective tool and have been employed to obtain strategic information relevant to R&D planning and decision-making processes (Bubela *et al.*, 2013; Smith *et al.*, 2017).

The pharmaceutical industry is one of the most dependent on the patent system. The main reason is the relative ease and low cost of replicating innovative products and processes, as well as the high investment in R&D and the high commercial value of developed products. Still, pharmaceuticals must be disclosed years before they can be marketed, as they need to undergo a series of public tests of efficacy and safety, demanded by regulatory agencies (Lehman, 2003). Thus, patent protection is an important action to ensure the market exclusivity and the return on these investments, a situation which justifies the high number of patent applications coming from the pharmaceutical industry and which ratifies that Patent Landscapes are of particular relevance in this sector.

Here, we seek to generate a Patent Landscape on PI3K inhibitors in the context of cancer. We have obtained strategic information for academic researchers and R&D decision-makers, which will hopefully help these players to identify technologies and features of the sector, as well as to obtain an overview of inventions related to the field of PI3K inhibition.

## METHODOLOGY

### Database

The Orbit Intelligence platform<sup>8</sup> was used as the patent database. Orbit has more than 120 million indexed documents, from more than 100 countries, and is therefore one of the most complete patent databases available<sup>9</sup>. Orbit enables to search and export information from several patent fields.

In most analyses, Patent Families grouping was used instead of individual patent documents. Patent Families group together all patent publications relating to a same invention. In this study, we used the Orbit Intelligence Family Patent (FamPaT), however, we did not aim to validate the correct indexing of patent documents into the FamPats by the database.

### Search strategy

The search strategy was built based on keywords and International Patent Classification (IPC) codes. In the keywords, the synonymy for cancer and PI3K was explored in accordance with **Table 1**. The keyword searches were performed in the Title, Abstract and Claims fields (Ti/Abs/Cl). The IPC code "A61P-035", which means "Chemical compounds or medicinal preparations with antineoplastic therapeutic activity", was used. It should be noted that there is not a specific code for PI3K in this classification system.

**Table 1.** Keywords used in search strategy.

Main keyword	Truncated synonyms
Cancer	Cancer; carcino*; anticancer*; onco*; neoplas*; antineoplas*; tumo?r*; chemotherap*
PI3K	PI3K*; PI?3?K; PI 3-kinase; Phosphoinositide 3-kinase; Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase; phosphatidylinositide 3-kinase; phosphatidylinositol-3-kinase

Truncations:

\* - replace any number of characters

? - replace zero or one character

The searches were run in February, 2018 and since this work aimed to investigate the most recent technologies, the searches focused on patents with priority date between January 1, 2011 and December 31, 2015. The years 2016 to 2018 were disregarded due to the 18 months

<sup>8</sup> <https://www.orbit.com/>

<sup>9</sup> <https://www.questel.com/software/data-coverage>

of legal secrecy, between the patent filing and patent publication. Priority date can be understood as the date closest to the origin of the technology and due to the temporal range defined it is expected to retrieve more patent application than issued patents. **Tables 2 and 3** give further details about all search strategies.

**Table 2.** Search #1.

<b>Fields</b>	<b>Search strategy</b>
Ti/Abs/Cl	(cancer* or carcino* or anticancer* onco* or neoplas* or antineoplas* or tumo?r* or chemotherap*) <b>AND</b> (PI3K* or PI?3?K or PI 3-kinase or “Phosphoinositide 3-kinase” or “Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase” or “phosphatidylinositide 3-kinase” or “phosphatidylinositol-3-kinase”)
Earliest Priority Date	01/01/2011 - 31/12/2015

**Table 3.** Search #2.

<b>Fields</b>	<b>Search strategy</b>
Ti/Abs/Cl	(PI3K* or PI?3?K or PI 3-kinase or “Phosphoinositide 3-kinase” or “Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase” or “phosphatidylinositide 3-kinase” or “phosphatidylinositol-3-kinase”)
IPC	<b>AND</b> A61P-035*
Earliest Priority Date	01/01/2011 - 31/12/2015

Search strategy #1 retrieved 923 FamPats, while search strategy #2 retrieved 980. The combination of the results of searches #1 and #2 generated a final result of 1085 FamPats.

### Manual sorting

Each FamPat was then reviewed individually to validate if it was in the scope of the study. This manual sorting was conducted using the Full Text of the patent document, including the specifications. FamPats that did not meet the following criteria were excluded:

- Documents in which the main disease evaluated was not cancer;
- Documents that did not demonstrate experimentally the claimed subject matter;

- Documents whose main claim was a method of predicting/diagnosing cancer that did not specify the direct involvement of PI3K inhibitors;
- Documents that did not make clear whether the molecule/composition was acting on the PI3K target or on another PI3K pathway signaling component.

After this validation step, **527 Patent Families** were selected and then used as the dataset for the following analyses. The following information was exported from Orbit for each FamPat: Questel unique family ID; Earliest standardized priority numbers; Earliest priority date; Earliest priority country; Standardized publication numbers; Current assignees; Assignee country; IPC - International classification; English title; Abstract; Claims.

#### Data cleaning and standardization

The exported dataset was then cleaned to get information that was not directly available in the Orbit exported fields. The assignees' names were also standardized by cleaning duplicated names, abbreviations, misspellings and international variations using Excel and OpenRefine softwares. The OpenRefine function "text facet" and clustering algorithms were used in this step.

Combinations of patent portfolios according to mergers and acquisitions of companies were not evaluated in this study.

#### Data categorization

Manual categories were created to extract relevant information from the patent documents. These categories were elaborated based on the information disclosed in Title, Abstract and Claims, except the "Assignee Class" category, which was based on the "Current assignees" exported field.

Main focus: The FamPats were grouped into four categories, according to the main focus of the protection: New Molecules, Combinations, New Uses or Methods/Process. Each FamPat was categorized in just one category.

Pan-inhibitor, Dual inhibitor or Isoform-selective: The FamPats categorized as "New molecule" were also subclassified according to their selectivity; whether they were selective for some PI3K isoforms ("Isoform-selective"); whether they inhibit all isoforms with similar potency ("Pan-inhibitor") or whether they inhibit other targets besides PI3K ("Dual inhibitor"). Patents in which this information was not explicit were classified as "Pan-inhibitor".

Second target of Dual inhibitors: The FamPats classified as “Dual inhibitor” were also subclassified according to the other targets of the inhibitor compound.

Selectivity: The FamPats classified as “Isoform-selective” were also subclassified according to the preferred isoform of inhibition: namely alpha, beta, delta or gamma isoforms.

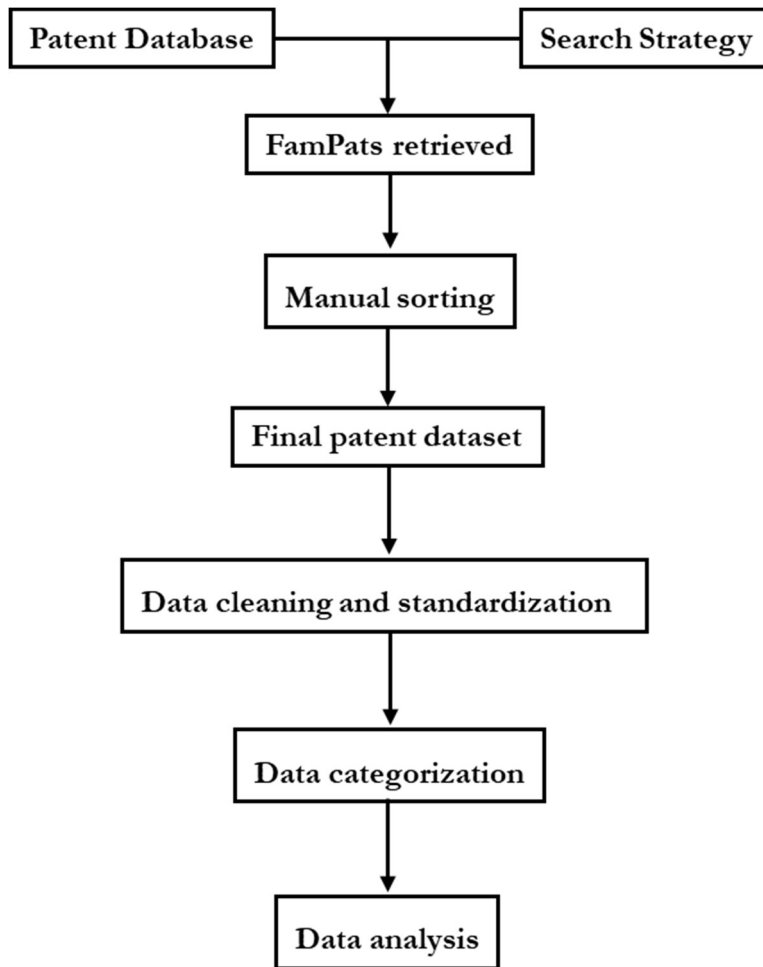
Second target of the combination: The FamPats classified as “Combination” were also subcategorized according to the target of the other active molecule constituting the claimed composition. The subcategories were: combination with other kinase inhibitors; combination with non-kinase enzyme inhibitors; combination with non-enzyme membrane proteins inhibitors; combination with other proteins inhibitors; combination with non-molecular targeted chemotherapeutics; combination with hormonal therapy; combination with other compounds.

Chemical Groups: The FamPats classified as "New molecules" were also classified according to the main chemical group of these molecules.

Assignee Sector: The FamPats were also classified according to the sector of assignees: companies or non-companies. Hospitals, investment funds, universities, among others, were classified as "non-companies", even if they were private, for example.

#### Cooperation Network

The cooperation network graph was generated from assignee names (nodes) and FamPats IDs (edges), using Gephi 0.9.2 software (<https://gephi.org/>). The dataset for this analysis only included FamPats with more than one assignee. The distribution of nodes and edges was performed using the OpenOrd algorithm followed by the Fruchterman-Reingold (Pereira *et al.*, 2018). The size of the nodes and edges were adjusted according to the number of FamPats they represent. **Figure 1** shows a summary of the methodological steps.

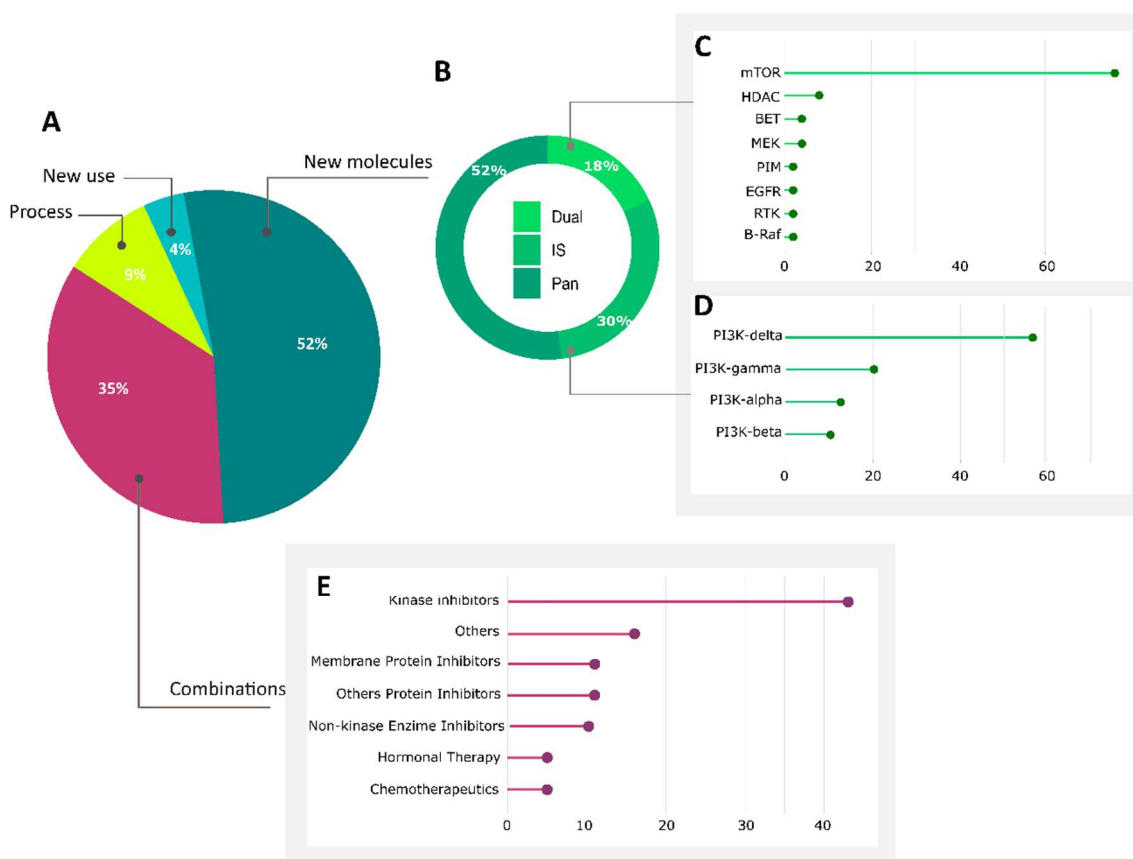


**Fig 1.** Summary of the methodological steps

## RESULTS AND DISCUSSION

### Technological analysis

A dataset comprising 527 Patent Families (FamPats) on PI3K inhibitors in the context of cancer was obtained in accordance with the steps described in the Methodology. Initially, a manual classification was performed to group these FamPats into four categories, according to the main object of the protection being claimed: “New molecules”; “Combinations”; “Methods/Processes” and “New use” (Fig. 2a). “New molecules” and “Combinations” were the most frequent categories (Fig. 2a), suggesting that these are the focus of the assignees. Because of this observation, we have analyzed these two categories in more detail below.



**Figure 2.** Manual technology categorization of the FamPats (n= 527 FamPats). (a) Breakdown of FamPats according to the main focus of protection. (b) Distribution of “New molecules” according to selectivity. (c) Distribution of Dual inhibitors according to the second target of the inhibitor. (d) Distribution of Isoform-selective inhibitor according to the PI3K isoform target. (e) Distribution of “Combinations” according to the target of the second active molecule.

New PI3K inhibitory molecules are claimed in more than half (52%) of the FamPats (**Fig. 2a**). Currently, only four PI3K inhibitors have been approved by the US Food and Drug Administration (FDA): Idelalisib, Copanlisib, Duvelisib and Alpelisib (**Table 4**). Since PI3K was validated as an anticancer target, enormous efforts to develop small-molecule inhibitors have been made, which is evidenced by the claim for "New molecules" in most patents.

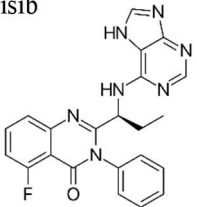
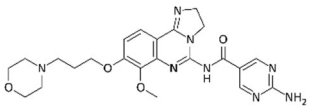
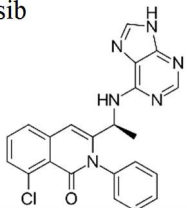
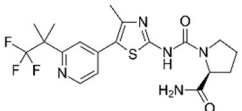
Still analyzing the "New molecules", half of them (52%) were classified as Pan-PI3K inhibitors (which can inhibit all class I isoforms), while 18% were classified as Dual inhibitors (can inhibit other targets besides PI3K) (**Fig. 2b**). FamPats in which this information was not explicit in Ti/Abs/CI were classified as "Pan-inhibitor" (**Methodology**). Furthermore, it is possible that assignees did not disclose this information strategically, as it may restrict the patent's scope of protection.

Pan-PI3K inhibitors are first generation PI3K inhibitors. They are ATP-competitive agents and target all class I isoforms with similar potency. Although the different PI3K isoforms may have redundant functions in cell proliferation and survival in some tissues (Foukas *et al.*, 2010), the doses needed to fully block all these isoforms might not be tolerated by the patient, which could represent a limitation of these molecules. Moreover, Pan-PI3K inhibitors have on-target inhibitory effects on all class I PI3K isoforms regardless of their contribution to tumorigenesis and they may also have off-target effects on other members of the PI3K-related kinase family (Thorpe *et al.*, 2015).

Dual inhibitors are also first generation PI3K inhibitors and they inhibit PI3K isoforms and other structurally similar kinases. This feature can be interesting for overcoming crosstalk and feedback loops, which may be required to achieve effective antitumor activity. However, this class of inhibitors can present the same limitations as Pan-inhibitors, as they need high doses to be effective and can cause adverse effects in healthy cells (Fruman e Rommel, 2014).

Considering Dual inhibitors, the main second target of the compounds reported by inventors was mTOR (**Fig. 2c**), a downstream kinase in the PI3K pathway that has structural similarities with the catalytic region of the PI3K p110 subunit (Rodon *et al.*, 2013). Thus, some ATP- competitive compounds can inhibit mTOR and PI3K with similar potencies.

**Table 4.** FDA approved PI3K inhibitors

Name	Structure	Selectivity	Originator	Commercial rights	Cancer type	Approval year
Idelalisib		Delta	Calistoga Pharmaceuticals	Gilead Sciences	relapsed chronic lymphocytic leukemia; relapsed follicular B-cell non-Hodgkin lymphoma; relapsed small lymphocytic lymphoma	2014
Copanisib		Alpha and Delta	Bayer Schering Pharma; Memorial Sloan-Kettering Cancer Center	Bayer HealthCare Pharmaceuticals	relapsed follicular lymphoma	2017
Duvelisib		Delta and Gamma	Intellikine	Verastem	relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma; relapsed or refractory follicular lymphoma	2018
Alpelisib		Alpha	Novartis	Novartis	metastatic breast	2019

Source: US FDA Orange Book ( <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm> ); Adis Insight ( <https://adisinsight.springer.com> )

Scientific advances have been allowing for the differentiation and structural characterization of each PI3K isoform, as well as to identify and confirm the different roles of each one in different tissues, cancer types and signaling contexts. This knowledge has led to the development of isoform-selective PI3K inhibitors with improved specificity that can reduce toxicity associated with the broader inhibition profile (Fruman e Rommel, 2014). These isoform-selective compounds, known as the next-generation of PI3K inhibitors, represented 30% of the “New molecules” category (**Fig. 2b**).

Our analysis also shows that PI3K-delta inhibitors were the most reported among isoform-selective inhibitors (57%) (**Fig. 2d**). PI3K-delta is mainly expressed in immune cells and is absent in most solid tumors (Wang *et al.*, 2015). Hyper-activated PI3K signaling has been widely viewed as a target for immune-related diseases, like leukemia. Indeed, patients affected by hematological malignancies appear to be the most benefited by PI3K inhibitors (Fruman e Rommel, 2014; Wang *et al.*, 2015). The specific expression of the delta isoform in leukocytes and the promising results of Idelalisib (also known as CAL-101), which clinical studies began in 2009, probably stimulated the search for new inhibitors of PI3K-delta (Denny, 2013), leading to the high number of patent applications among this isoform-selective inhibitor group (**Fig. 2d**).

Whether isoform-selective inhibitors will be more successful than Pan or Dual inhibitors is a question that is still unanswered (Massacesi *et al.*, 2016). Our data show that more patent applications for Pan and Dual inhibitors have been made, despite their potential clinical limitation. This is particularly intriguing but may reflect technical issues in the process of developing next-generation inhibitors.

Despite their specificity, PI3K inhibitors have shown limited efficacy as monotherapies against tumors related to PI3K pathway activation (Rodon *et al.*, 2013). Our results showed that 35% of the FamPats focused on the protection of new combinations of PI3K inhibitors with other compounds related to cancer treatments (**Fig. 2a**). The PI3K pathway comprises a complex network of interactions with parallel cascades, which means that its pharmacological inhibition releases several signaling feedback loops and compensatory parallel signaling pathways (Thorpe *et al.*, 2015). Thus, combination therapies seem to be a promising alternative to improve the effectiveness of PI3K inhibitors.

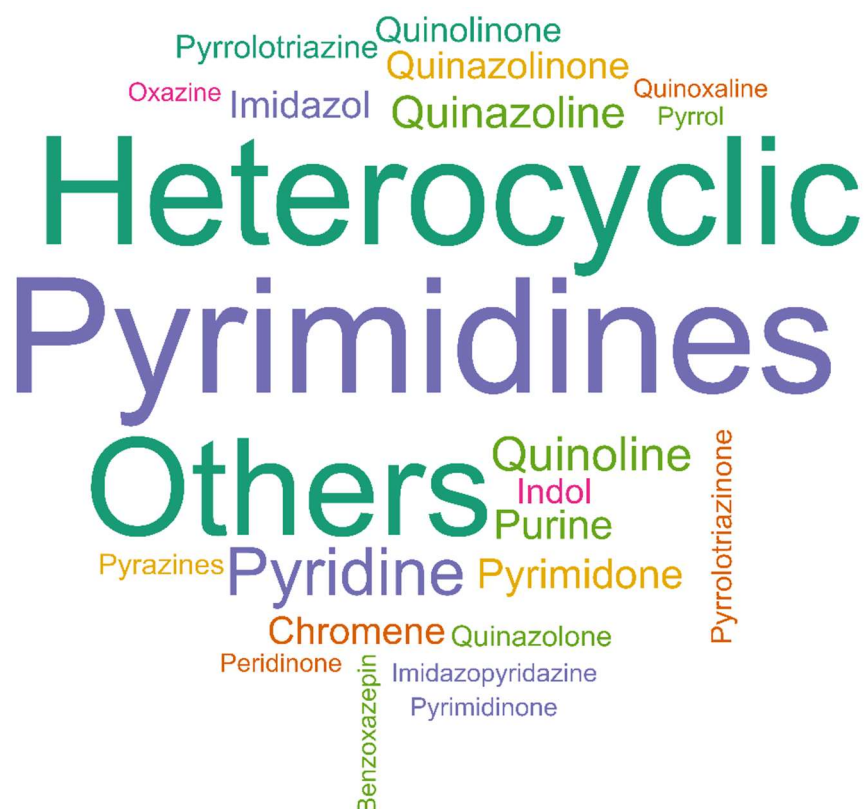
The “Combinations” category was then split into subcategories according to the target of the second drug of the combination (**Methodology; Fig. 2e**). Since PI3K activation is related

to various cancer types, several compounds were expected to be evaluated in combination with PI3K inhibitors. Our results show a wide variety of combinations between PI3K inhibitors and inhibitors of other protein targets, as well as hormonal therapy and non-molecular targeted chemotherapeutics (classical chemotherapy). **Appendix I** show all targets of the second drugs of the combination found.

The most frequent combination involves other kinase inhibitors (43%), mainly ErbB family, JAK family, CDK family, MEK, BTK and mTOR inhibitors. Within membrane protein inhibitors, antibodies were the main type of compounds used to target these proteins. Other highlighted targets were HDAC, in the “other enzymes” subcategory, and the BCL-2 family, in the “other proteins” subcategory (**Fig. 2e**). In fact, kinase inhibition in combination with other agents has been shown promising outcomes in preclinical and clinical studies (Gross *et al.*, 2015). Moreover, in recent decades, researches on kinase inhibitors has intensified and remarkable clinical results have been achieved, making kinases the second main target for new drug development (Cohen, 2002; Wu *et al.*, 2016).

Continuing the analysis of technical features of PI3K inhibitors, we evaluated the chemotypes of “New molecules” patent category. Here each FamPat were manually categorized according to the main chemotype of the molecules, or group of molecules, claimed. This text analysis was based on the information provided by the inventors on title, abstract or claims. Patents which this information was not explicit were disregarded and 236 from the 273 “New Molecules” patents were evaluated.

**Figure 3** shows the main chemotypes of the PI3K inhibitors. “Pyrimidine derivatives” (n=46) and “Heterocyclic compounds” were found to be the most frequent groups. However, this second group is a very generic classification that could include all others observed. Although the description of chemical structures is not required in these textual fields and many inventors describe them strategically in a very generic fashion, it was possible to highlight the main the core structures of PI3K inhibitors.



**Figure 3.** Wordcloud graphic from the main chemical groups of PI3K inhibitors. Terms were extracted from title, abstract or claims of FamPats classified as “New Molecules”.

### International Patent Classification Analysis

To complement the chemical profile analysis (**Fig. 3**), we conducted an analysis of the International Patent Classification (IPC) codes of “New molecules” patent category. IPC is an alphanumeric and hierarchical system for the classification of patents according to the different areas of technology to which they pertain. A patent can be classified with one or more IPC codes. IPC analysis could identify technological trends and specific aspects of inventions (Dara e Sangamwar, 2014; Zhang *et al.*, 2015).

Here, we retrieved IPC codes from the Subclass “C07D”, that means “organic heterocyclic compounds”, used to classify the patents from “New molecules” category. **Table 5** presents the most reported full IPC codes, their meaning and the number of FamPats classified with each code. Although IPC codes are too generic to chemically characterize the molecules, they can be combined with data from **Figure 3** to provide insights about most PI3K inhibitors chemical profiles. Most core chemical groups found are heterocyclic compounds with 6 or 5

atoms and nitrogen as the only heteroatom, which are characteristics very commonly found in ATP-competitive inhibitors (Zhang *et al.*, 2009).

The IPC codes information can be combined with data from **Figure 3** providing insights about most PI3K inhibitors chemical profiles. Most core chemical groups found are heterocyclic compounds with 6 or 5 atoms and nitrogen as the only heteroatom, which are characteristics very commonly found in ATP-competitive inhibitors (Zhang *et al.*, 2009).

Besides their chemical characteristics, these FamPats were classified according to their therapeutic activity (IPC subclass code A61P - “specific therapeutic activity of chemical compounds or medicinal preparations”). **Table 6** shows the main specific therapeutic activity of the chemical compounds claimed, according to IPC group codes.

This result may indicate different scenarios. Firstly, it could indicate the most evaluated types of cancer with PI3K inhibition treatment. For instance, skin cancer can be classified with the code A61P-017, while leukemia with A61P-037. Secondly, this result could indicate that “New molecules” have been evaluated not only against cancer, but also against other immunological, dermatological, respiratory, nervous and/or cardiovascular disorders. Indeed, the PI3K pathway plays important roles in several tissues and its dysregulation has been related to a broad range of diseases (Medina-Tato *et al.*, 2007; Ghigo *et al.*, 2013), justifying the results in **Table 6**. Lastly, inventors may also be avoiding restricting the scope of the patent’s protection. First patent applications for new molecules normally try to get broad protection by claiming for processes and/or different possible uses of the compound. As this analysis was based on the IPCs, it is possible that such therapeutic activities may be abstractions of the inventors. It is also worth mentioning that we did not evaluate if experimental tests were reported for diseases other than cancer in all FamPats from this dataset.

**Table 5.** Main full IPCs of chemical characteristics from the “New molecules” category (n total=273 FamPats).

Full IPC code	Meaning	Number of FamPats (n)
C07D-487/04	Heterocyclic compounds containing nitrogen atoms as the only ring hetero atoms in an ortho-condensed system with two hetero rings.	98
C07D-471/04	Heterocyclic compounds containing nitrogen atoms as the only ring hetero atoms in an ortho-condensed system with two hetero rings, and at least one ring being a six-membered ring with one nitrogen atom.	82
C07D-401/14	Heterocyclic compounds containing three or more hetero rings, having nitrogen atoms as the only ring hetero atoms, at least one ring being a six-membered ring with only one nitrogen atom.	67
C07D-519/00	Heterocyclic compounds containing more than one system of two or more relevant hetero rings condensed among themselves or condensed with a common carbocyclic ring system.	58
C07D-413/14	Heterocyclic compounds containing three or more hetero rings, at least one ring having nitrogen and oxygen atoms as the only ring hetero atoms.	47

**Table 6.** Main IPC groups of therapeutic activity in the “New molecules” category (n =273).

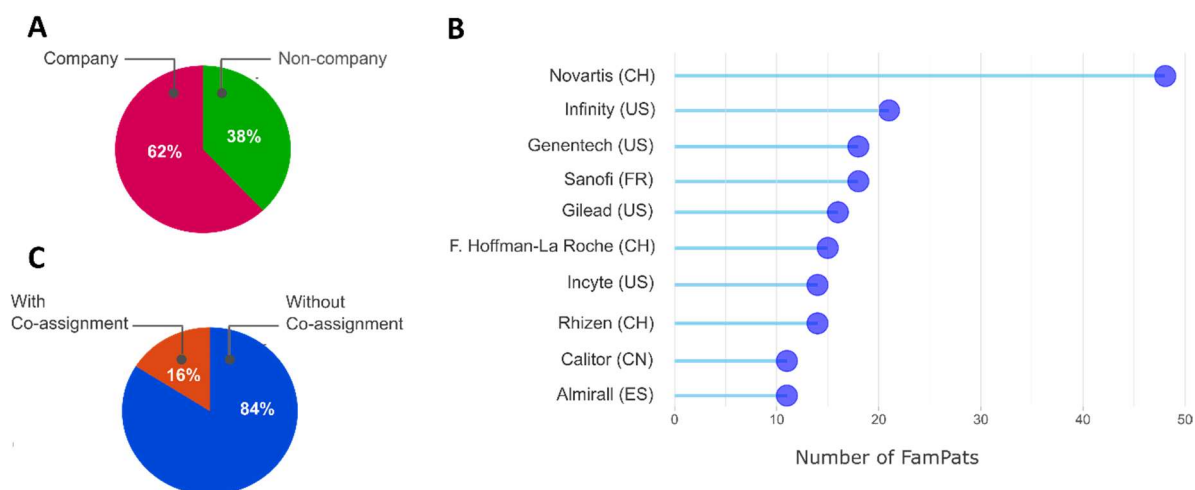
IPC code	group Meaning	Number of FamPats (n)
A61P-037	Drugs for immunological or allergic disorders	244
A61P-011	Drugs for disorders of the respiratory system	164
A61P-017	Drugs for dermatological disorders	120
A61P-025	Drugs for disorders of the nervous system	120
A61P-009	Drugs for disorders of the cardiovascular system	112

### Assignee analysis

In our dataset, 98% of the FamPats have a legal person and not an individual as their assignee(s), allowing for an analysis of the main players in the sector. Our analysis found 245 distinct assignees, of which 62% were companies and 38% non-companies, which include research institutes, universities, hospitals and investment funds, regardless if they are public or private (**Fig. 4a**). These data indicate a very diversified and decentralized technology production. However, the Top 10 assignees are pharmaceutical companies, including some of the largest ones, and the first nine are from the US or member states of the European Patent Office (EPO) (**Fig. 4b**). Thus, this scenario corroborates the high economic relevance of this sector.

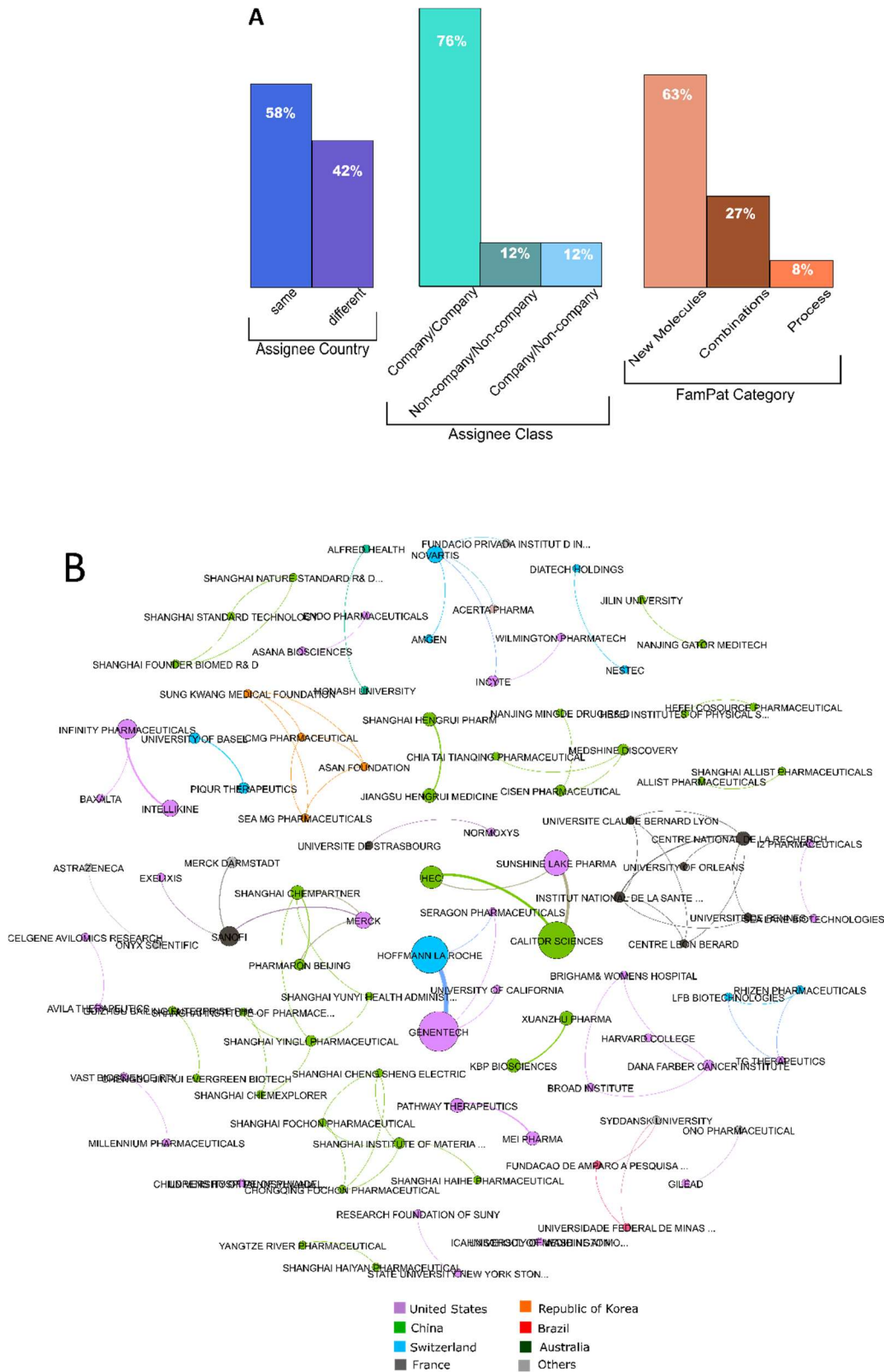
The main player is the Swiss pharmaceutical Novartis. Among their 48 FamPats, 65% belong to the "Combination" category, while 31% belong to "New molecules". 45 of the 48 FamPats have the WO document, which means that the patent was filed under the Patent Cooperation Treaty (PCT) and will probably be filed in several countries, indicating a high rate of internationalization of Novartis inventions. This company has just four co-assignment applications, all within the "Combination" category, of which three are with other companies and one with a research institution. The second largest assignee is Infinity Pharmaceuticals, an American biopharmaceutical company dedicated to developing oncologic medicines, with a focus on PI3K inhibitors. Currently, Infinity is concentrated on developing an oral selective inhibitor of PI3K-gamma (Infinity, 2017). Genentech is in third place and became a subsidiary of F. Hoffmann-La Roche in 2009. However, the Genentech Research and Early Development division operates as an independent center within Roche, which is reflected in the patent assignment. Although Genentech and F. Hoffmann-La Roche are assignees of 18 and 15 FamPats respectively, they are also co-assignees in 12 FamPats. Thus, there are 21 FamPats from Roche Group, the same number as Infinity. The first non-company assignee is Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSK), in 14<sup>th</sup> place. MSK is the largest and oldest private cancer center in the world and is focused on cancer treatment, as well as on research and educational programs.

**Figure 4c** shows that 84% of the inventions were developed by just one assignee. 16% of the FamPats have co-assignment between two or more assignees. This low rate of cooperation indicates that the assignees are well structured to develop their own technologies and still practice "closed innovation" programs. However, among the Top 10 companies, only Ammirall does not have at least one patent with co-assignment, which could indicate a tendency of forming partnerships in this sector.



**Figure 4.** Assignee analysis. (a) Distribution of the assignees according to their classification as “company” or “non-company” (n= 245). Individual assignees were excluded in this analysis. (b) Top 10 assignees by number of FamPats. (c) Distribution of FamPats according to the presence or absence of co-assignment (n= 517 FamPats).

Nonetheless, most of the co-assignments were undertaken between companies from the same country to develop “New molecules” (**Fig. 5a**). Among the co-assignments of companies from different countries, the 11 instances of internal cooperation between F. Hoffmann-La Roche (CH) and Genentech (US) bias the data, as these cannot be considered real co-assignments. These data suggest that geographical distance is a relevant factor in cooperation agreements and that collaborative efforts are more necessary for the development of new molecules than for combinations. The cooperation network (**Fig. 5b**) complements this data, showing a dispersed network where most partnerships take place between players from the same country.



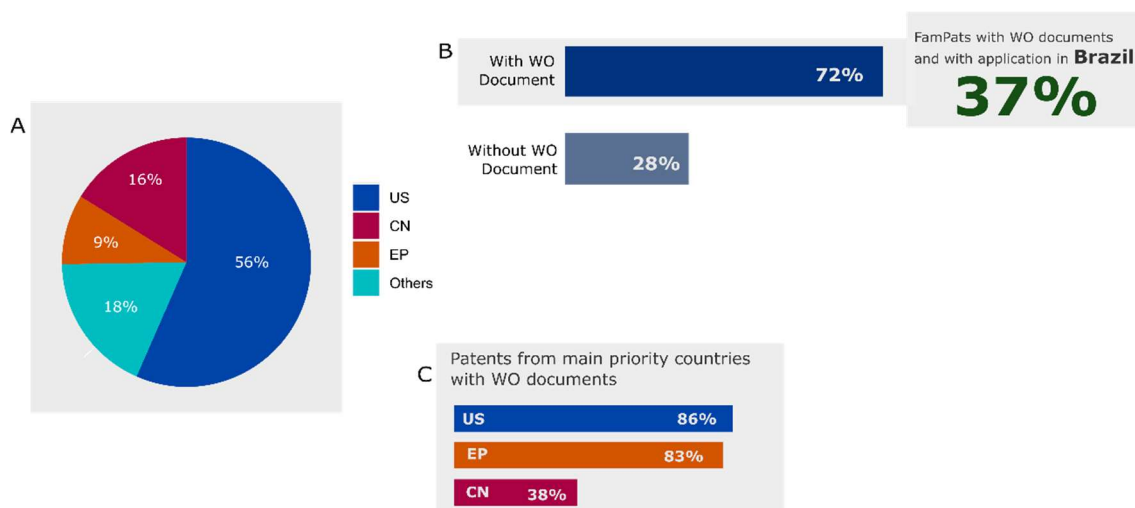
**Figure 5.** Analysis of FamPats with co-assignment ( $n = 84$  FamPats). (a) Distribution of FamPats according to the assignee’s country; assignee class; the FamPat “Main focus” category. (b) Assignees Cooperation Network. Nodes represent the assignees, with the size of the nodes being proportional to the number of FamPats. The color represents the assignee country. The thickness of the lines represents the number of FamPats in co-assignment.

## Geographical analysis

Understand where the technologies are being developed and where the patents are been filed could also bring insightful informations from a technological sector. Priority country is where the first patent application of an invention was filed. This information suggests where the invention was likely created, indicating countries that lead the development of the sector (Roberts *et al.*, 2014; Trippe, 2015). 56% of the patents of our dataset had United States as priority country, followed by China and European Patent Office (EPO) (**Fig. 6a**).

Patent rights are only valid in the countries where the patent was filed and granted. Economically and technologically relevant inventions are expected to be protected in several countries. The internationalization of inventions, which depends on whether the assignee has filed the patent in countries other than the priority country, is a way of assessing the relevance of the invention. The most used way to request protection in several countries is through the Patent Cooperation Treaty (PCT). In such cases, the patent family receives a formal document with the WO code, which can be used as an indicator of its internationalization. 72% of FamPats evaluated have the WO document, showing the high level of internationalization of the inventions and corroborates with the relevance of cancer worldwide and the potential of PI3K inhibitors (**Fig. 6b**). Moreover, the Global Innovation Index (GII) measure the countries quality of innovation by the internationalization of local inventions, using as proxy the number of patent families filed in at least two offices (Gii, 2020).

When we analyzed individually the FamPats from the three main the priority offices, we observed that 83% and 86% of US and EPO priorities families have the WO document, respectively. However, only 38% of CN priorities families have the WO document (**Fig. 6c**). These data suggest that Chinese assignees do not seek to protect their technologies in other countries as much as American and European assignees. When analyzing patents of influenza virus vaccines, Chen and collaborators also noted that the patent applications of Chinese assignees were mostly filed only in China. These authors argue that China is still acknowledged as focused on quantity-adding, while ignoring quality improvement (Chen *et al.*, 2015). However, this scenario may be changing, since China became the second most PCT applicant in 2017, filing 48.900 applications, behind only the United States (Wipo, 2018).



**Figure 6.** FamPat internationalization according to the WO document. a) Main priority countries according the number of patents (n=527). b) Distribution of patents (n= 527) according to the presence or absence of a WO document. (c) Percentage of patents with US (n=297), EP (n= 50) or CN (n= 85) as a priority country and with WO document.

Since request the patent of an invention in several countries is expensive and laborious, it is expected that only promising technologies will be filed in many countries. The analysis of countries where PI3K inhibitors patents are filed can indirectly indicate the locals where assignees are concerned to protect their inventions and the main markets for these molecules (Wipo, 2012; Trippe, 2015; Jürgens e Clarke, 2019). This analysis was conducted with the individual patent documents, available on the Orbit database at the search date, and not with patent families unique record. WO documents were not evaluated in this analysis. The first column of **Table 7** shows the top countries by PI3K inhibitor patent applications filed. The second column shows the top countries by total patent applications filed, and the third shows the top countries by the estimated incidence of breast cancer, non-Hodgkin lymphoma and leukemia. These are the cancer types for which PI3K inhibitors have already been approved (**Table 1**). In this way, **Table 7** also shows a relationship among patent applications and cancer incidence.

When comparing the three columns, some points could be observed: although China has far more cancer cases and has exceeded the US in total patent applications in the last years, the US leads in the PI3K inhibitors ranking. This indicates that the US still maintains leadership in the pharmaceutical area. Although they do not appear in the “incidence of cancer cases” ranking, Canada and the Republic of Korea appear in both patent rankings. This indicates that they have sufficient industrial and technological maturity to replicate these inventions. India

and Russia appear in the “total patents application” and “incidence of cancer cases” rankings, but not in the PI3K inhibitor classification, that can indicate a lack of legal certainty of the pharmaceutical patents in these countries.

**Table 7.** Top Patent Offices according to PI3K inhibitor patents applications, Total patent applications and estimated incidence of cancer cases.

#	Top Offices by PI3K inhibitors applications (2011-2015)	PI3K Patent	Top Offices by Total Patent applications (2015)*	Total Patent	Top Countries by estimated incidence of cancer cases (2018)**	estimated incidence of cancer cases
1	United States	305	China	1.101.864	China	538.597
2	China	241	United States	589.410	United States	357.489
3	EPO	240	Japan	318.721	India	232.633
4	Japan	186	Rep. of Korea	213.694	Brazil	109.689
5	Canada	184	EPO	160.028	Japan	106.312
6	Rep. of Korea	168	Germany	66.893	Germany	102.563
7	Australia	162	India	45.658	Russian Fed.	91.950
8	Brazil	141	Russian Fed.	45.517	Indonesia	85.918
9	Mexico	115	Canada	36.964	France	82.975
10	Tawain	113	Brazil	30.219	United Kingdom	82.403

Source:

\* World Intellectual Property Indicators 2016, WIPO ([https://www.wipo.int/edocs/pubdocs/en/wipo\\_pub\\_941\\_2016.pdf](https://www.wipo.int/edocs/pubdocs/en/wipo_pub_941_2016.pdf))

\*\* \*\* Estimated number of new cases in 2018, for breast (C50), non-Hodgkin lymphoma (C82-86, C96) and leukaemia (C91-95) cancer sites. Global Cancer Observatory (GCO), International Agency for Research on Cancer (IARC) (<http://gco.iarc.fr/today/home>).

Analyzing Brazilian position in this scenario, we see that it takes the 4<sup>th</sup> position in cancer incidence and 8<sup>th</sup> in PI3K inhibitors patent applications, besides 37% of FamPats with WO document have also an application in this country (**Table 7 and Fig. 6b**). In 2018, pharmaceutical companies earned R\$ 12,4bi in Brazil with just antineoplastic and immunomodulatory drugs (Anvisa, 2019), reinforcing the importance of Brazil as a pharmaceutical market. However, only one FamPat has Brazilian assignee. Although the present study evaluated a very specific sector, this data corroborate with the need of investments in P&D in the country as well as the delay of the national pharmaceutical industry, especially in the cancer area (De Oliveira Avellar *et al.*, 2017). One way to stimulate this industry is using the technical information available in patent literature. The learning and reproduction of technologies described in the patent documents, especially the unfilled in the country, can be an opportunity for the technological development (Abud *et al.*, 2015).

## CONCLUDING REMARKS

Our study carried out a quantitative and qualitative analysis of 527 Patent Families related to PI3K inhibitors for cancer treatment, filed in the last five years. This high number of documents – on average more than 100 FamPats per year –, and the information that we retrieved from them, already demonstrates that patent documents should not be overlooked by researchers when undertaking a review of the state of art of the field.

The development of new molecules and new drug combinations was the main focus of patenting. The emerging inventions evaluated showed that first generation inhibitors, namely Pan and Dual inhibitors, are still more developed than isoform-selective inhibitors. In the case of the latter, which is considered a promising generation of inhibitors, there is a tendency to develop isoform delta inhibitors. Combinations have been extensively explored with the aim of overcoming the limitations of PI3K inhibition monotherapy, and the combination between PI3K inhibitors and other kinases inhibitors seems to be very promising. The IPC analysis combined with the chemical groups wordcloud allowed the drawing of a chemical profile of the new molecules.

The patent activity was concentrated in North American and European pharmaceutical companies. Although China is the second leading country of origin for technology, only one Chinese assignee was in the Top 10. A large number of non-company players were observed, however they had a low number of applications individually. Despite the low rate of cooperation found, it was shown to be important in the development of new molecules and was more prevalent among companies from the same country.

Our study also showed a relationship between the number of PI3K inhibitor patents and the number of cancer incidence cases worldwide. The global concern with cancer is reflected in the high rate of internationalization of the PI3K inhibitor patents. This data, combined with the dominance of companies as assignees, shows the economic relevance of these technologies. Chinese assignees, however, still focus their patent filings on the domestic market. The Brazilian position, with an elevated number of cancer cases and patent filings from non-resident assignees, demonstrates the need for funding for cancer R&D in the country, as well as for policies targeting the development of the national pharmaceutical industry.

This Patent Landscape therefore makes available valuable information concerning the field of PI3K inhibitors, contributing to a better understanding of scientific and technological scenario. In this way, this study also hopes to demonstrate that Patent Landscapes must be seen

as one more approach that can provide inspiring information for academic researchers and R&D decision-makers in industry.

## Appendix 1 - Target of the second drug of the combination

Kinases	MEK; BTK; mTOR; JAK-2; CDK4/6; ERK; CDK; JAK/STAT; Akt; c-MET; JAK; aurora kinase; PAK1; PIK1; anaplastic lymphoma kinase; B-Raf; RAF; MAPK pathway; MAP2K; Src; CK-1; c-kit; ErbB3 sur-binding protein; EGFR; HER-2; HER-3; IGF-1R; FGFR; ErbB2; ErbB3; TOR kinase; Syk; spleen tyrosine kinase; SGK1; PIM-1; PDK1; JAK1; GSK3.
Non-kinase enzymes	HDAC; HSP90; PARP; farnesyl transferase; topoisomerase; 17 $\alpha$ -hydroxylase/C17,20 lyase; exemestane; CYP17; glycoside hydrolase; glutaminase; EZH2; prolyl endopeptidase; prolylcarboxypeptidase; TS; DHFR; GARFT.
Non-enzyme membrane proteins	CD20; HLA-DR; Trop-2; CD37; CTLA-4; rituximab; Lag-3; PD-1; PD-L1; thienotriazolodiazepine; PORCN; MAS receptor; LAT1; extracellular domain of e-cadherin; NRAS G12C; KRAS; HRAS; GDF15; CD19 maytansinoid immunoconjugate; VEGF-A; CD30.
Other proteins	BCL-2; proteasome; MDM2; CSF-IR; BCL-XL; BET; bromodomain-containing protein; auristatin; CIP2A; folate; carboxiamidotriazole orotate; glucocorticosteroid; microtubule; sialyl Tn.
non-molecular targeted chemotherapeutics	paclitaxel; radium-223; radiation; chemotherapeutic agent; docetaxel; bendamustine; anthracycline or nucleoside analog; streptozotocin; platinum drug; lomustine; gemcitabine.
hormonal therapy	Estrogen receptor; androgen receptor; azetidine estrogen receptor; anti-hormonal agent; anti-estrogen agent; (3 $\beta$ )-17-(pyridin-3-yl)androsta-5,16-dien-3-ol; androgen receptor splice variants; gonadorelin; estrogen receptor; androgen receptor; aromatase; nonsteroidal antiandrogen.
Other compounds	hydrogel; diluent; lactic acid; poly(lactic-co-glycolic acid); anti-cancer agent; anti-hyperproliferative; anti-proliferative agent; antimetabolite antineoplastic agent; betaine hydrochloride; epigenetic inhibitor; cytotoxic agent; cytostatic agent; cyclohexenone compound; 2-carboxamide cycloamino urea derivative; 4-quinolinemethanol; C6-ceramide; cholesterol conjugated; wrapping pharmaceutical adjuvants; thinner; tetracyclic quinolone compound; superparamagnetic iron oxide nanoparticle core; orthophosphoric acid; malate; glutamic acid hydrochloride; poly(lactic-co-glycolic acid); poly(N-vinylpyrrolidone); sodium stearyl fumarate; IL-2; immune checkpoint inhibitor; immunomodulator; nucleic acid encoding MDA-7; nucleic acid encoding p53; antibody or biologic agent or antibody-drug conjugate; complement-mediating antibody; antifungic; antibiotic.

## REFERENCES

ABUD, M. J.; HALL, B.; HELMERS, C. An empirical analysis of primary and secondary pharmaceutical patents in Chile. **PloS one**, v. 10, n. 4, p. e0124257, 2015. ISSN 1932-6203.

ANDRE, F. et al. SOLAR-1: A phase III study of alpelisib+ fulvestrant in men and postmenopausal women with HR+/HER2–advanced breast cancer (BC) progressing on or after prior aromatase inhibitor therapy. 2016. ISSN 0732-183X.

ANVISA. **Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico 2018**. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2019. 41.

BEAGLE, B.; FRUMAN, D. A. A lipid kinase cousin cooperates to promote cancer. **Cancer cell**, v. 19, n. 6, p. 693-695, 2011. ISSN 1535-6108.

BUBELA, T. et al. Patent landscaping for life sciences innovation: toward consistent and transparent practices. **Nat Biotech**, v. 31, n. 3, p. 202-206, 2013. ISSN 1087-0156. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/nbt.2521> >.

CHEN, N. et al. Technology Resource, Distribution, and Development Characteristics of Global Influenza Virus Vaccine: A Patent Bibliometric Analysis. **PLOS ONE**, v. 10, n. 9, p. e0136953, 2015. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0136953> >.

COHEN, P. Protein kinases—the major drug targets of the twenty-first century? **Nature reviews Drug discovery**, v. 1, n. 4, p. 309, 2002. ISSN 1474-1784.

DARA, A.; SANGAMWAR, A. T. Clearing the fog of anticancer patents from 1993–2013: through an in-depth technology landscape & target analysis from pioneer research institutes and universities worldwide. **PloS one**, v. 9, n. 8, p. e103847, 2014. ISSN 1932-6203.

DE OLIVEIRA AVELLAR, W. et al. Cancer patent scenario in Brazil: Analysis of competitive advantages. **Journal of Cancer Policy**, v. 12, p. 28-33, 2017. ISSN 2213-5383.

DENNY, W. A. Phosphoinositide 3-kinase  $\alpha$  inhibitors: a patent review. **Expert opinion on therapeutic patents**, v. 23, n. 7, p. 789-799, 2013. ISSN 1354-3776.

FOUKAS, L. C. et al. Activity of any class IA PI3K isoform can sustain cell proliferation and survival. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 107, n. 25, p. 11381-11386, 2010. ISSN 0027-8424.

FRUMAN, D. A.; ROMMEL, C. PI3K and cancer: lessons, challenges and opportunities. **Nature reviews Drug discovery**, v. 13, n. 2, p. 140, 2014. ISSN 1474-1784.

GHIGO, A. et al. Therapeutic applications of PI3K inhibitors in cardiovascular diseases. **Future medicinal chemistry**, v. 5, n. 4, p. 479-492, 2013. ISSN 1756-8919.

GII. **The Global Innovation Index 2020: Who Will Finance Innovation?** Cornell University, INSEAD, WIPO. Ithaca, Fontainebleau and Geneva., p.399. 2020

GROSS, S. et al. Targeting cancer with kinase inhibitors. **The Journal of clinical investigation**, v. 125, n. 5, p. 1780-1789, 2015. ISSN 0021-9738.

HOGENAUER, K. et al. **Quinoline Derivatives** WIPO PCT: Novartis AG 2013.

INFINITY. **Developing a Unique Approach to Treating Cancer - Annual Report 2017**. Infinity Pharmaceuticals. 2017

JÜRGENS, B.; CLARKE, N. S. Evolution of CAR T-cell immunotherapy in terms of patenting activity. **Nat Biotech**, v. 37, p. 370-376, 2019. ISSN 1546-1696.

LEHMAN, B. The pharmaceutical industry and the patent system. **International Intellectual Property Institute**, p. 1-14, 2003.

MASSACESI, C. et al. PI3K inhibitors as new cancer therapeutics: implications for clinical trial design. **OncoTargets and therapy**, v. 9, p. 203, 2016.

MEDINA-TATO, D. A.; WARD, S. G.; WATSON, M. L. Phosphoinositide 3-kinase signalling in lung disease: leucocytes and beyond. **Immunology**, v. 121, n. 4, p. 448-461, 2007. ISSN 0019-2805.

NORMAN, P. Selective PI3K $\delta$  inhibitors, a review of the patent literature. **Expert opinion on therapeutic patents**, v. 21, n. 11, p. 1773-1790, 2011. ISSN 1354-3776.

PEREIRA, C. G. et al. Patent mining and landscaping of emerging recombinant factor VIII through network analysis. **Nature biotechnology**, v. 36, n. 7, p. 585-590, 2018.

ROBERTS, M. et al. The global intellectual property landscape of induced pluripotent stem cell technologies. **Nature biotechnology**, v. 32, n. 8, p. 742, 2014. ISSN 1546-1696.

RODON, J. et al. Development of PI3K inhibitors: lessons learned from early clinical trials. **Nature reviews Clinical oncology**, v. 10, n. 3, p. 143, 2013. ISSN 1759-4782.

SMITH, J. A. et al. Evidence of insufficient quality of reporting in patent landscapes in the life sciences. **Nature Biotechnology**, v. 35, n. 3, p. 210-214, 2017. ISSN 1087-0156.

THORPE, L. M.; YUZUGULLU, H.; ZHAO, J. J. PI3K in cancer: divergent roles of isoforms, modes of activation and therapeutic targeting. **Nature Reviews Cancer**, v. 15, n. 1, p. 7, 2015. ISSN 1474-1768.

TRIPPE, A. **Guidelines for Preparing Patent Landscape Reports**. Geneva: WIPO: 2015. 129 ISBN 978-92-805-2529-8. Disponível em: <  
[http://www.wipo.int/edocs/pubdocs/en/wipo\\_pub\\_946.pdf](http://www.wipo.int/edocs/pubdocs/en/wipo_pub_946.pdf)>.

WANG, X.; DING, J.; MENG, L.-H. PI3K isoform-selective inhibitors: next-generation targeted cancer therapies. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 36, n. 10, p. 1170, 2015. ISSN 1745-7254.

WIPO. **Patent Landscape Report on Vaccines for Selected Infectious Diseases**. Geneva, p.182. 2012

\_\_\_\_\_. World Intellectual Property Indicators 2018. 2018.

WU, P.; NIELSEN, T. E.; CLAUSEN, M. H. Small-molecule kinase inhibitors: an analysis of FDA-approved drugs. **Drug Discovery Today**, v. 21, n. 1, p. 5-10, 2016. ISSN 1359-6446.

ZHANG, J.; YANG, P. L.; GRAY, N. S. Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors. **Nature Reviews Cancer**, v. 9, n. 1, p. 28, 2009. ISSN 1474-1768.

ZHANG, T.; CHEN, J.; JIA, X. Identification of the Key Fields and Their Key Technical Points of Oncology by Patent Analysis. **PLOS ONE**, v. 10, n. 11, p. e0143573, 2015. ISSN 1932-6203.

## **CAPÍTULO 3**

### **PI3K INHIBITORS: A PROSPECTIVE AND COMPARATIVE STUDY FROM PATENT DOCUMENTS AND CLINICAL STUDIES**

**ABSTRACT**

Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) inhibitors are promising molecules for the treatment of some cancers. The present work sought to provide a technological overview of this inhibitors and a profile of the players of this sector through a systematic, comparative and complementary analysis, assessing patent documents and clinical trials. Such documents, retrieved from online databases, were cleaned, categorized and analyzed. The results show a patenting mainly of new inhibitors, with different inhibition profiles, but also combinations of these with other drugs. The clinical trials point to the success of selective inhibitors and drug combinations. Patents and clinical trials were filed and performed by a relevant number of different industries and institutions classified as “non- industries”, with a general highlight to pharmaceutical industries, and conducted primarily without cooperation. It is expected that the landscape built here, from different data sources and the methodology adopted, will contribute to the direction of R&D activities of the sector.

**Keywords:** PI3K inhibitors. Patent. Clinical trials.

## INTRODUCTION

Cancer is a group of more than 100 distinct diseases that have in common its genesis and progression as a consequence of several genetic alterations related to the uncontrolled and abnormal cellular growth. Enzymes from different groups are involved in cell signaling pathways and in the regulation of processes related to this phenotype (Zhang *et al.*, 2009; Wu *et al.*, 2016).

Among these groups are the kinases, which regulate cellular processes through phosphorylation reactions and have often been found to be overactivated in some types of cancers. In the last few decades, kinase inhibitors researches have intensified and impressive clinical successes have been achieved, making kinases the second main target for the development of new cancer drugs (Cohen, 2002).

Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) is a lipid kinase that phosphorylates the inositol ring of phosphoinositide molecule, which acts mainly in the cellular environment as a signal transducer. PI3K is involved in the regulation of cellular processes such as proliferation, growth, motility, metabolism and survival, and also in angiogenic and inflammatory processes. Changes in PI3K activity are directly related to the occurrence of some types of cancer, which make PI3K inhibitors interesting alternatives for the development of new antineoplastic therapies. In mammals, 8 isoforms of PI3K are described and grouped into three classes. Changes in the PI3K $\alpha$ , PI3K $\beta$ , PI3K $\gamma$  and PI3K $\delta$  isoforms of class I are frequently found in several types of cancer, which makes them the most relevant targets (Fruman e Rommel, 2014; Thorpe *et al.*, 2015).

The scientific and technological advances have providing a large amount of information on PI3K inhibitors since the reports of the fungal steroid wortmannin and the synthetic molecule derived from quercetin 2-(4morpholinyl)-8-phenyl-4H-1-benzopyran-4-one (LY294002) as the first PI3K inhibitors, at the beginning of the 1990s (Arcaro e Wymann, 1993; Vlahos *et al.*, 1994; Janku, 2017). Information regarding to PI3K inhibitors have been published continuously in different formats, such as empirical studies (Foukas *et al.*, 2010), company reports, clinical studies (Andre *et al.*, 2016), patent documents (Hogenauer *et al.*, 2013), among others. Grasping all these informations is essential to map out the development direction and discover new technological opportunities.

Patents are one of the milestones of the technological development and could have information that cannot be found in any other source. Despite numerous patents documents

published continuously, few scientific papers related to PI3K deal and discuss patent data. The analysis of patent information could bring insightful information and trends of a specific technology or technological sector, for example cancer (Dara e Sangamwar, 2014; Zhang *et al.*, 2015; Jürgens e Clarke, 2019).

In human health researches, another source of information of major relevance is clinical trials, which are an investigation or research that involves one or more human subjects, undertaken to assess/evaluate the safety or effectiveness of a medical device (Fda). Clinical trials stage is the most costly in the drug development process and, therefore, only promising drugs reach this stage (Dimasi *et al.*, 2016). Furthermore, clinical trials records are considered an important source of information since the sponsoring institutions need to disclose strategic information about the studies in public databases, which can provide important indications of trends in the development of new therapies (Picanço-Castro *et al.*, 2020).

Technological prospecting can be defined as a study that analyzes the relationship between distinct sources of information or that analyzes information from a given source in terms of time, space or technique, for example, to support decision-making processes. The sources of information can be scientific articles, data from clinical trials, market data, company reports, patent documents, among others (Bubela *et al.*, 2013).

Here, we seek to design a prospective study based on a systematic, comparative and complementary analysis using patent documents and clinical studies on PI3K inhibitors, in the context of cancer, aiming to provide a technological overview of the inhibitors and a profile of the players of this sector.

## METHODOLOGY

### Patents

#### Database

The Orbit Intelligence platform (www.orbit.com) was used as the patent base. It has more than 120 million indexed documents from more than 100 countries, making it one of the most complete patent databases available today.

Patent Families was used instead of individual patent documents. Patent Families group together all patent publications relating to a same invention. In this study, we used the Orbit Intelligence Family Patent (FamPaT) grouping and we did not aim to validate the correct indexing of patent documents into the FamPats by the database. Moreover, the legal status (pending, granted, dismissed, etc.) of the patent documents has not been evaluated either.

#### Search Strategy

A search strategy was built based on keywords related to cancer and PI3K to retrieve the documents of interest. For these two terms, cancer and PI3K, the synonymy was explored and the searches by keywords were carried out in the title, abstract and claims (Ti/Abs/Cl) fields, as shown in **Table 1**.

In addition, the International Patent Classification (IPC) code "A61P-035", which represents "Chemical compounds or medicinal preparations with antineoplastic therapeutic activity", was also used in the search strategies, as shown in **Table 2**. The IPC is an alphanumeric and hierarchical classification system which is used by Patent Offices to categorize the patents according to the different features of the invention in several technological areas. A patent can be classified with one or more IPC codes according their features.

The searches were carried out in February 2018 and covered the period between January 1, 2011 and December 31, 2015. The years 2016 to 2018 were disregarded due to the patent confidentiality period. FamPat's oldest priority date was used in the search strategies.

**Table 1. Patent Search #1.**

Field	Search Strategy
Ti/Abs/Cl	(cancer* or carcino* or anticancer* onco* or neoplas* or antineoplas* or tumo?r* or chemotherap*)  AND  (PI3K* or PI3?K or PI 3-kinase or “Phosphoinositide 3-kinase” or “Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase” or “phosphatidylinositide 3-kinase” or “phosphatidylinositol-3-kinase”)
<b>Oldest priority date</b>	01/01/2011 - 31/12/2015

**Table 2. Search #2.**

Field	Search Strategy
Ti/Abs/Cl	(PI3K* or PI3?K or PI 3-kinase or “Phosphoinositide 3-kinase” or “Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase” or “phosphatidylinositide 3-kinase” or “phosphatidylinositol-3-kinase”)
IPC	AND  A61P-035*
<b>Oldest priority date</b>	01/01/2011 - 31/12/2015

Strategy # 1 (**Tab. 1**) retrieved 923 FamPats, while strategy # 2 (**Tab. 2**) retrieved 980. The combination of results from searches # 1 and # 2 generated a final result of 1085 FamPats.

#### Manual sorting

Each FamPat was then reviewed individually to validate if it was in the scope of the study. This manual sorting was conducted using the Full Text of the patent document. FamPats that did not meet the following criteria were excluded:

- Documents in which the main disease evaluated was not cancer;
- Documents that did not demonstrate experimentally the claimed subject matter;
- Documents whose main claim was a method of predicting/diagnosing cancer that did not specify the direct involvement of PI3K inhibitors;
- Documents that did not make clear whether the molecule/composition was acting on the PI3K target or on another PI3K pathway signaling component.

After this validation step, **527 Patent Families** were selected and then used as the dataset for the following analyses. The following information was exported from Orbit for each FamPat: Questel unique family ID; Earliest standardized priority numbers; Earliest priority

date; Earliest priority country; Standardized publication numbers; Current assignees; Assignee country; IPC - International classification; English title; Abstract; Claims.

#### Data cleaning and standardization

The exported dataset was then cleaned to get information that was not directly available in the Orbit exported fields. The assignees' names were also standardized by cleaning duplicated names, abbreviations, misspellings and international variations using Excel and OpenRefine softwares. The OpenRefine function "text facet" and clustering algorithms were used in this step.

Combinations of patent portfolios according to mergers and acquisitions of companies were not evaluated in this study.

#### Data categorization

Manual categories were created to extract relevant information from the patent documents. These categories were elaborated based on the information disclosed in Ti/Abs/Cl, except the "Assignee Class" category, which was based on the "Current assignees" exported field.

Main focus: The FamPats were grouped into four categories, according to the main focus of the protection: New Molecules, Combinations, New Uses or Methods/Process. Each FamPat was categorized in just one category.

Pan-inhibitor, Dual inhibitor or Isoform-selective: The FamPats categorized as "New molecule" were also subclassified according to their selectivity; whether they were selective for some PI3K isoforms ("Isoform-selective"); whether they inhibit all isoforms with similar potency ("Pan-inhibitor") or whether they inhibit other targets besides PI3K ("Dual inhibitor"). Patents in which this information was not explicit were classified as "Pan-inhibitor".

Second target of Dual inhibitors: The FamPats classified as "Dual inhibitor" were also subclassified according to the other targets of the inhibitor compound.

Selectivity: The FamPats classified as "Isoform-selective" were also subclassified according to the preferred isoform of inhibition: namely alpha, beta, delta or gamma isoforms.

Second target of the combination: The FamPats classified as "Combination" were also subcategorized according to the target of the other active molecule constituting the claimed composition. The subcategories were: combination with other kinase inhibitors; combination

with non-kinase enzyme inhibitors; combination with non-enzyme membrane proteins inhibitors; combination with other proteins inhibitors; combination with non-molecular targeted chemotherapeutics; combination with hormonal therapy; combination with other compounds.

Chemical Groups: The FamPats classified as "New molecules" were also classified according to the main chemical group of these molecules.

Assignee Sector: The FamPats were also classified according to the sector of assignees: industry or non- industry. Hospitals, investment funds, universities, among others, were classified as "non- industries", even if they were private, for example.

## Clinical Trials

### Database

The US Clinical Trials platform (<https://clinicaltrials.gov/>) was used the Clinical Trials (CT) database. This database covers approximately 300 thousand studies, being one of the most complete free databases available today.

### Search Strategy

To retrieve the documents of interest, a search strategy was built, as shown in **Table 3**.

The search was carried out in February 2018 and covered the same time period as the patent search, for comparison purposes.

**Table 3.** Clinical Trials Search

Field	Search Strategy
Condition or disease	PI3K or PIK3 or phosphatidylinositol 3-kinase or PI3-kinase
First Posted date	01/01/2011 – 12/31/2015

The search strategy recovered 156 CT and each one was then individually reviewed to validate that it was in the scope of interest:

- Clinical trials that did not use a PI3K inhibitor as an intervention or that the condition evaluated was not some type of cancer were excluded.

After this validation, 122 CT were selected and then used as the dataset for the following analyses. The following information was exported from US Clinical Trials for each CT: NCT Number; Title; Interventions; Sponsors; Phases; Funded Bys; Locations.

CTs were initially categorized according to the form of intervention, whether on PI3K inhibitor monotherapy or PI3K inhibitor in combination with another drug, and then classified in the same categories as FamPats (Data categorization). Also, in this work we did not differentiated sponsors and collaborators players, once the US Clinical Trials database group both of them in the same field. **Figure 1** summarizes the methodological steps.

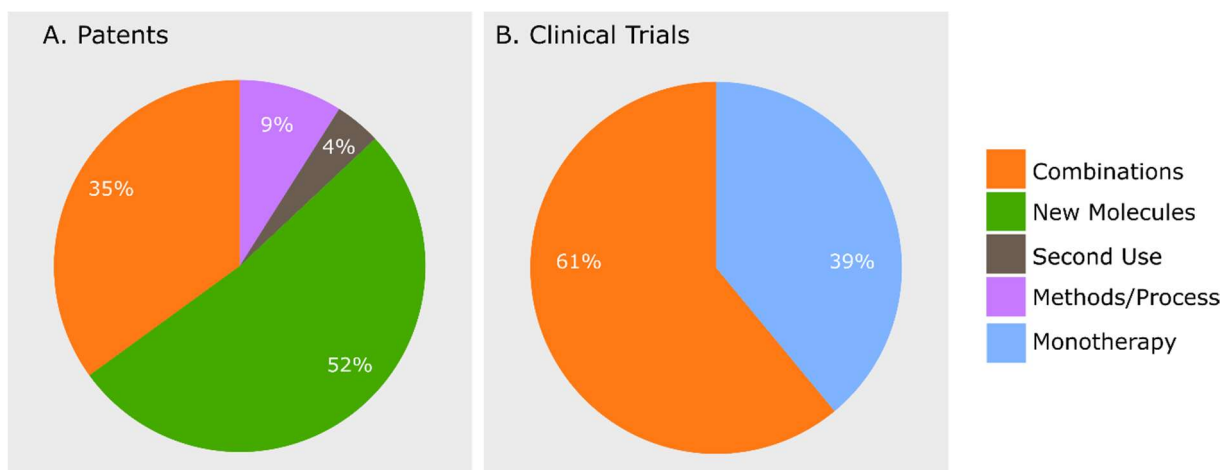
## RESULTS AND DISCUSSION

A dataset comprising 527 patent families (FamPats) and 122 clinical trials (CT) related to PI3K inhibitors in the context of cancer was quantitative and qualitative assessed based on bibliometric parameters and manual categorization in accordance with the steps described in **Methodology**.

### Technological Analysis

Aiming to understand the main patenting objects and its features, FamPats from the dataset were individually analyzed and categorized. Initially, a manual classification was performed to group the FamPats into four categories, according to the main object claimed: “New molecules”; “Combinations”; “Methods/Processes” and “Second Use” (**Methodology**). New PI3K inhibitor molecules have been claimed in more than half (52%) of FamPats, while 35% have focused on protecting new combinations of PI3K inhibitors with other compounds. 9% of FamPats claimed primarily methods or processes and 4% claimed primarily second use of molecules already described (**Fig. 1a**). These results indicate that “New molecules” and “Combinations” were the focus of the assignees. Because of these observations, these categories were assessed in further detail below.

In the same way, aiming to understand the features of the interventions, CT were initially classified according to the form of intervention: “Monotherapy”, whether the PI3K inhibitor was administered as a single drug candidate, or “Combination”, whether the PI3K inhibitor was administered together with another drug (**Methodology**). 39% of CT evaluated PI3K inhibitors as monotherapy, while 61% evaluated the combination between PI3K inhibitor with another drug (**Fig. 1b**).



**Figure 1.** Categorization of FamPats and CT. (a) Percentage of FamPats (n=527) according to the main object claimed. (b) Percentage of CT (n=122) according to the type of intervention.

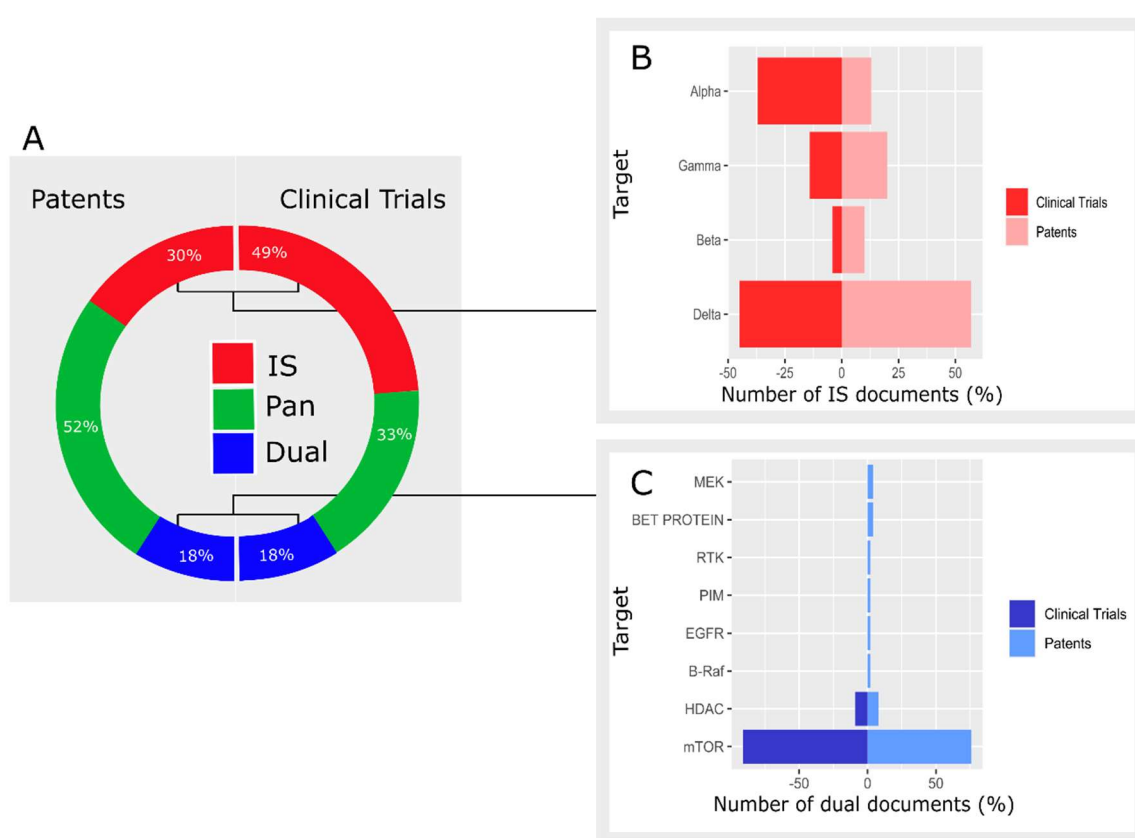
Next, technical features of the FamPats categorized as “New Molecules” were compared with all CT of our dataset. Firstly, the selectivity of the inhibitors was analyzed (**Fig. 2**). Among the FamPats, 52% claimed Pan inhibitors and 18% Dual inhibitors. FamPats which the selectivity of the inhibitors was not explicit in the title, abstract or claims were classified as “Pan inhibitor” (**Methodology**). 33% of CT evaluated Pan inhibitors, while 18% evaluated Dual inhibitors (**Fig. 2a**).

Pan and Dual inhibitors are first generation inhibitors, having less specificity and requiring the administration of higher doses. Pan inhibitors can target all PI3K class I isoforms with similar potency, while Dual inhibitors inhibit more than one PI3K isoform and also other structurally similar enzymes. The high doses required and the possible off-target effects may represent limitations of these molecules (Thorpe *et al.*, 2015; Fruman *et al.*, 2017).

In the next step, PI3K inhibitors classified as Dual inhibitor were subclassified according to the other targets of the inhibitor. Molecules that inhibit PI3K and mTOR were highlighted both in patents and in clinical trials, with 76% and 91% of records, respectively (**Fig. 2b**). mTOR is a kinase that has structural similarity with the catalytic region of PI3K and integrates one of the signaling pathways of PI3K. Inhibiting these targets at the same time can be an approach to overcome crosstalk and feedback loops (Fruman e Rommel, 2014).

Isoform-selective inhibitors act preferentially in some of the PI3K isoforms, reducing the doses and the toxicity associated with a broader inhibition profile (Fruman e Rommel, 2014). These inhibitors, known as a next-generation, represented 30% of FamPats categorized as “New Molecule” and 49% of CT (**Fig. 2a**).

Within the patents and clinical trials categorized as “isoform-selective”, our analyzes showed that delta isoform inhibitors were the most reported both sources, with 57% and 44% of records, respectively (**Fig. 2c**). PI3K-delta is mainly expressed in immune cells and is absent in most solid tumors (Wang *et al.*, 2015). Furthermore, the promising results of Idelalisib (also known as CAL-101 or GS-1101), the first PI3K inhibitor approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) (Markham, 2014; Miller *et al.*, 2015), probably stimulated the search for new PI3K-delta isoform inhibitors.



**Figure 2.** Percentage of FamPats ("New molecules" category) and CT according to the elaborated subcategories. (a) selectivity - FamPat (n = 273) and CT (n = 122); (b) second target of Dual inhibitors - FamPat (n = 50) and CT (n = 22); (c) preferential isoform of the isoform-selective inhibitors - FamPat (n = 89) and CT (n = 91).

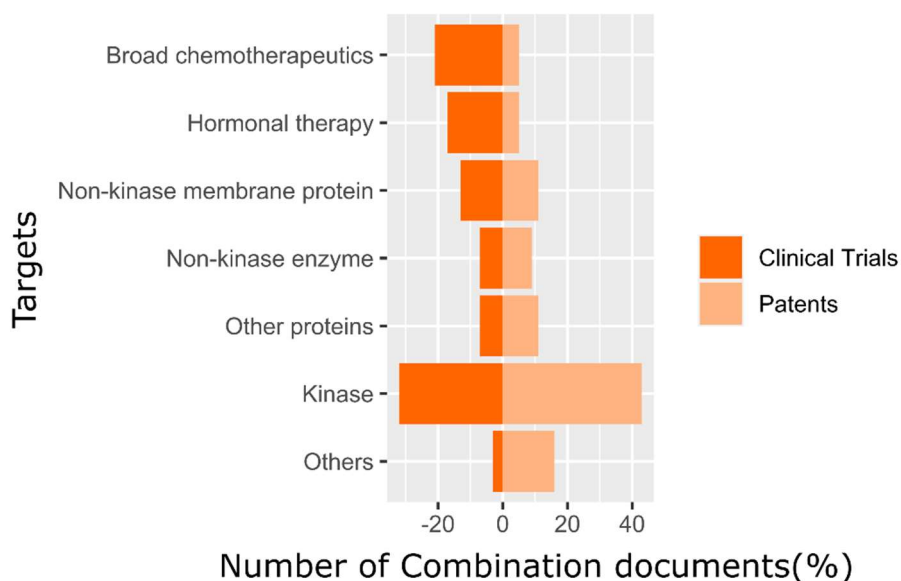
PI3K inhibitors are usually subdivided into Dual PI3K inhibitors (or more specifically Dual PI3K/mTOR inhibitors), Pan-PI3K inhibitors and Isoform-specific inhibitors. It is not yet possible to infer whether isoform-selective inhibitors will be more successful than Pan or Dual inhibitors (Massacesi *et al.*, 2016). Our data show that more patent applications of first-

generation inhibitors, Pan and Dual, have been filed (70% of the FamPats), while in CT the proportion was practically the same (51% first-generation inhibitors and 49% isoform-selective inhibitors) (**Fig. 2a**). Moreover, Dual PI3K/mTor inhibitors (**Fig. 2b**) and delta isoform inhibitors (**Fig. 2c**) highlighted itself both in FamPats and CT.

Regardless of specificity, PI3K inhibitors have shown limited efficacy as monotherapies against tumors resulting from the overactivation of PI3K pathway (Rodon *et al.*, 2013), while compositions containing kinase inhibitors have shown promising outcomes in preclinical and clinical studies (Gross *et al.*, 2015). Rational combination strategies could provide synergy to overcome the expected increases in toxicity. 35% of FamPats and 59% of CT focused on combinations of PI3K inhibitors with other molecules (**Fig. 1**). The PI3K pathway comprises a complex network of interactions with parallel cascades, which means that its pharmacological inhibition releases several signaling feedback loops, compensatory parallel signaling pathways and modes of downstream pathway activation (Thorpe *et al.*, 2015). Thus, combination therapies seem to be a promising alternative to improve the effectiveness of PI3K inhibitors.

Since PI3K activation is related to various cancer types, several compounds were expected to be evaluated in combination with PI3K inhibitors. In the next step of our study, the “Combination” category (**Fig.1**) from both patent and clinical trials dataset were subcategorized according to the target of the second drug of the combination according the groups: kinase; non-kinase enzyme; non-kinase membrane protein; other proteins; broad-spectrum chemotherapeutics and hormonal therapy. Some FamPats and CT evaluated two or more different combinations.

Our results showed a predominance of combinations between PI3K inhibitors and inhibitors of other kinases in both patents (43%) and clinical trials (33%) records. However, combinations with hormonal therapy and broad-spectrum chemotherapeutics had an expressive number of evaluations in CT, which was not observed in FamPats (**Fig. 3**).



**Figure 3.** Percentage of FamPats (n= 185) and CT (n=75) from “Combination category” according the target of the other drug of the combination.

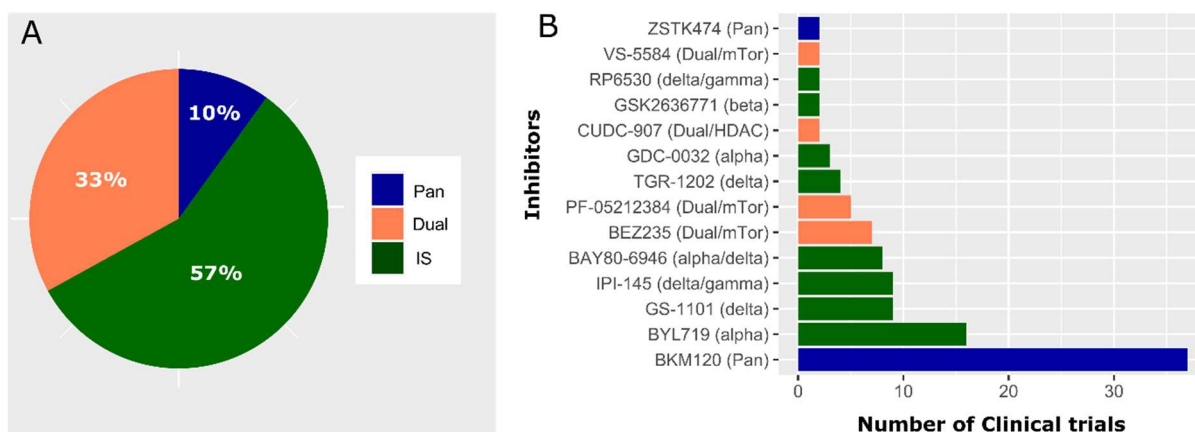
To better understand the profile of the promising therapies based on PI3K inhibitors we have evaluated further the CT records. As stated earlier, only the most promising drugs or combinations reach the clinical trials stage. However, many CT are carried out to evaluate new drug combinations, second use or to expand the therapeutic indications of drugs already approved, and not evaluate just new drugs candidates.

Activating alterations in PI3K are found frequently in a variety of cancers (Thorpe *et al.*, 2015) and this reflects in the variety of tumor types in the CT. More than 25 different tumor types were targeted with PI3K inhibitors in CT and **Table 4** shows the main evaluated. Non-Hodgkin Lymphomas, Breast cancers and Leukemias stood out. Leukemia e lymphoma are haematological malignancies associated with constitutive PI3K–AKT–mTOR pathway signaling and highly express PI3K-delta, which is absent in most solid tumors. Indeed, Idelalisib was approved for relapsed chronic lymphocytic leukemia, relapsed follicular B-cell non-Hodgkin lymphoma and relapsed small lymphocytic lymphoma (Miller *et al.*, 2015; Yang *et al.*, 2015). Mutation in genes from PI3K pathway occur in more than 70% of breast cancers (Miller *et al.*, 2011). CT could evaluate more than one tumor type.

**Table 4.** Main tumor types evaluated in Clinical Trials (n= 122)

Cancer	Number of CTs
Non-Hodgkin Lymphomas	35
Breast cancers	33
Leukemias	16
Squamous Cell cancers	7
Colorectal cancers	5
Gastrointestinal cancers	5
Non-small Cell Lung cancers	5
Endometrial cancers	4
Glioblastomas	4
Melanomas	3

Among the 122 CT records, 30 PI3K inhibitors have been assessed as monotherapies, combinations with different drugs or aiming target different cancer types. Among them, 57% were classified as isoform selective, 33% as Dual and 10% as Pan inhibitor (**Fig. 4a**). However, there were 37 CT evaluating interventions with the Pan inhibitor BKM120. **Figure 4b** shows the 14 PI3K inhibitors with two or more CT records in our dataset. GS-101 is the code of Idelalisib, the only PI3K inhibitor approved until 2015.

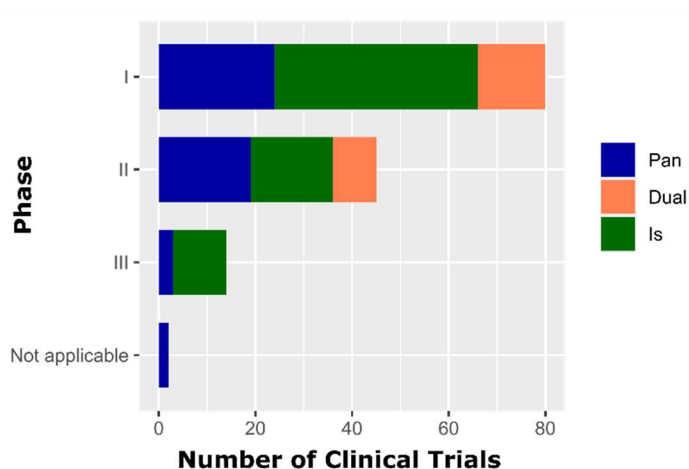


**Figure 4.** a) Percentage of PI3K inhibitors (n=30) from CT according to their selectivity. b) Main PI3K inhibitors according to the number of CT records.

To better understand the profile of the promising therapies based on PI3K inhibitors we also assessed the phases of the clinical trials from our dataset. Our dataset comprised CT from Development Phases I, II and III. Some CT records cover more than one development Phase. Phase I describes CT that focus on the safety of a drug. Phase II describe CT that gather

preliminary data related to drug's effectiveness in a certain condition/disease. Phase III describes CT that gather more information about a drug's safety and effectiveness by studying different populations and different dosages and by using the drug in combination with other drugs.

Phase I and Phase II correspond to 56% and 33%, respectively. Most CT in Phase I have been evaluated interventions with isoform selective inhibitors, while Phase II interventions with Pan and isoform selective inhibitors was almost the same (**Fig. 5**).



**Figure 5.** Number of CT records (n = 141) according the Development Phase and the selectivity of the inhibitor.

10% of CT are in Phase III, which is the most advanced development phase, comprising 14 CT whose profile is presented in **Table 5**. Combinations of PI3K inhibitors with non-kinase membrane protein inhibitors, broad-spectrum chemotherapeutics and hormonal therapy stood out. Regarding the selectivity of PI3K inhibitors, most studies have evaluated isoform selective inhibitors. The main cancer conditions evaluated in Phase III trials were also Chronic Lymphocytic Leukemia (CCL), Breast cancer (BC) and Non-Hodgkin Lymphoma (NHL).

Combinations of PI3K inhibitors with Rituximab was the intervention most evaluated in Phase III trials. Rituximab monoclonal antibody anti-CD20, a target classified here as “non-kinase membrane protein”. CD20 is a surface protein expressed almost exclusively on B cells, which malignant transformation is precursor CCL and NHL. The function of CD20 is already unknown, but suggested to contribute to ion channel formation in all B cells. The activities of anti-CD20 antibodies triggers cell death (Feugier, 2015). Bendamustine which is frequently

combined with Rituximab in CCL and NHL treatment was the most evaluated within “broad-spectrum chemotherapeutics” category. The “hormonal therapy” category was related to BC treatment and Fulvestrant, a selective estrogen receptor degrader, was evaluated in all CT from this category.

Clinical success alone is not enough to advance the phases. There are many non-scientific reasons why a candidate compound might be abandoned during the clinical trials phases, such as the emergence of a more effective drug from a competitor, the absence of superiority over cheaper drugs, the high cost of producing the drug candidate or the formulation and the long time required for the clinical studies that will lead a short patent life for the candidate (Blass, 2015). However, CT indicates the technological approaches to achieve commercial success.

**Table 5.** Phase III Clinical Trials (n=14) profile.

<b>Intervention</b>		
Monotherapy	Combination	
3	11	
<b>Selectivity of PI3K inhibitor</b>		
Pan	Dual	Isoform-selective
3	0	11
<b>Main targets of the second drug of the combination</b>		
Non-kinase membrane protein inhibitor	Broad-spectrum chemotherapeutics	Hormonal therapy
7	5	3

Once a drug candidate has successfully completed the Phase III, a new drug application can be prepared and submitted to the regulatory body. If the regulators are satisfied with the information provided, then marketing approval will be granted. One of the FDA's requirements for approval of the new drug is the submission of related patent information, which are published in the Orange Book. Patents that claim active ingredient(s); drug product patents which include formulation/ composition; patents for a particular approved indication or method of using the product; and certain other patents must be submitted to FDA by the applicant holder. Databases that link marketed products or processes with its patents is not common in most technological areas. These informations are very useful and, in pharmaceutical context, help for example generic manufacturers to monitor the expiration of patents and exclusivity rights.

Today, there are four PI3K inhibitors approved by FDA. **Table 6** list the patents related to these inhibitors and the applicant holders. Most approved drugs have more than one patent related, which covers different inventions such as salts or polymorphic forms, processes, formulations and others. The analysis of patents linked to an active ingredient also allows check possible technology licensing or transfer. As an example, patents linked to Duvelisib were filed by Intellikine LLC (US8193182; US9216982) and Infinity Pharmaceuticals Inc (US9840505; US9840505) and then were licensed to Verastem Inc, which was the applicant holder from the FDA.

**Table 6.** PI3K inhibitors approved by FDA until October, 2020 and its patents related.

Active Ingredient	Proprietary Name	Applicant Holder	Patent Numbers
Idelalisib	Zydelig	Gilead Sciences Inc	US6800620; US6949535; US8138195; US8492389; US8637533; US8865730; US8980901; US9149477; US9469643; US9492449; US10730879; USRE44599; USRE44638
Copanlisib	Aliqop	Bayer Healthcare Pharmaceuticals Inc	US7511041; US9636344; US10383876; USRE46856
Duvelisib	Copiktra	Verastem Inc	US8193182; US9216982; US9840505; US9840505
Alpelisib	Piqray	Novartis Pharmaceuticals Corp	US8227462; US8476268

Source: FDA Orange Book (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>)

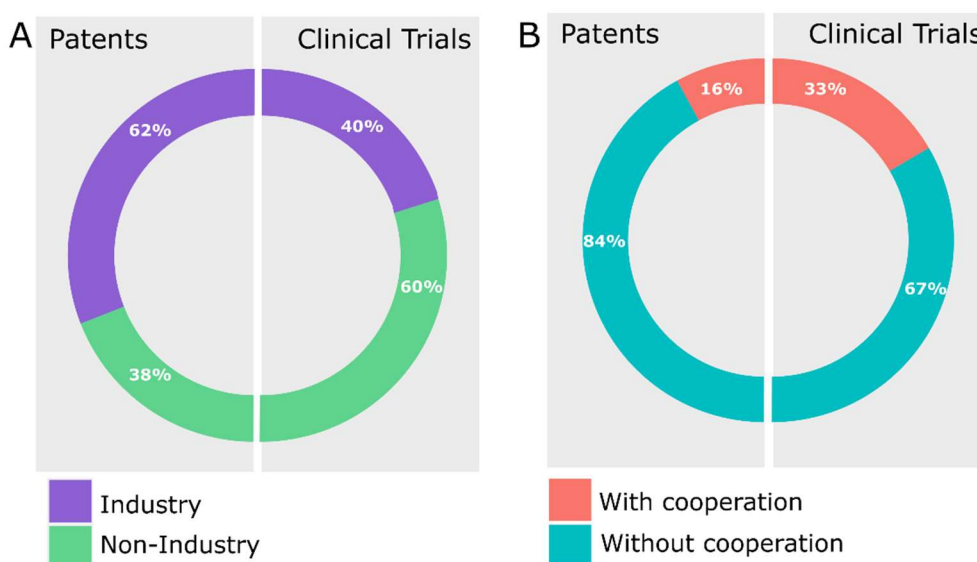
### Assignees and sponsors profile

In order to assess innovation leaders on PI3K inhibitors, we evaluate the profile of the FamPats assignees and CT sponsors and collaborators. The analysis of the main players of a sector could indicate potential partners or companies interested in acquiring technologies, or even potential competitors. Regarding to the FamPats, this analysis evaluated 517 documents from our dataset that had legal person as assignee. 10 patents with individual inventors as assignees were disregarded in this phase. Among the 517 FamPats we found 245 different assignees. Regarding to the CT, this analysis evaluated all 122 records and we found 73 distinct sponsors or collaborators.

The players were classified according to their type, that is, whether they were an industry, that includes mainly pharmaceuticals companies, or a non-industry, which includes universities, government agencies and hospitals, regardless if they are public or private. Among the FamPats, 62% of the assignees were industries while 38% were non-industries. In CT, 40% were industries and 60% non- industries (**Fig. 6a**). The high number of distinct players and the

significant presence of both industries and "non- industries " in both information sources demonstrates the significant public and private investment and the running for the discovery and clinical approval of new therapies based on PI3K inhibitors.

Another insightful information regarding to players is the importance of partnerships to develop or improve technologies (Pereira *et al.*, 2018). Here we assessed the percentual of FamPats and CT with more than one assignee or sponsor/collaborator. **Figure 6b** shows that just 16% of the FamPats and 33% of CT were conducted with partnerships between two or more players. This low rate of cooperation indicates that the assignees are well structured to develop their own technologies and “open innovation” initiatives are still incipient in this sector.

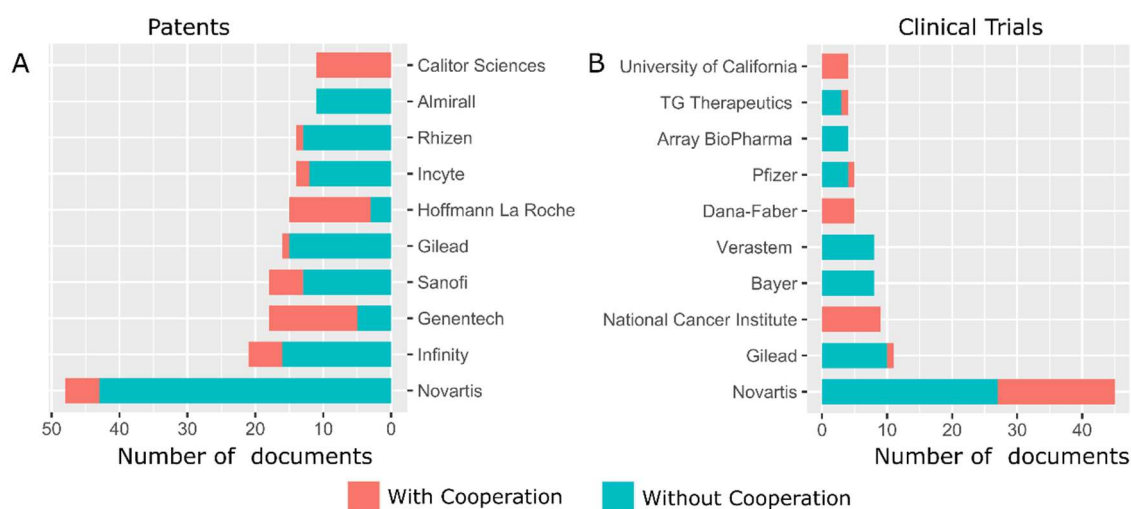


**Figure 6.** a) Percentage of assignees of FamPats (n= 245) and sponsors of Clinical Trials (n= 73) classified as industry or non-industry. b) Percentage of FamPats (n = 517) and CT (n = 122) with or without cooperation.

However, the Top 10 ranking showed the main players and the number of records with or without partnerships of each one (**Fig. 7**). All major patent assignees are pharmaceuticals companies and just the Chinese company Calitor Sciences has not American or European origin. Although most of clinical trials sponsors and collaborators are non- industries, only 3 of them appear in the ranking of the main sponsors: National Cancer Institute, Dana-Farber Cancer Institute and University of California. This involvement of some of the world’s largest pharmaceuticals companies corroborates with the high economic relevance of this sector. Despite the general low rate of cooperation (**Fig. 6b**), the majority of the main players

conducted at least one patent or clinical trials with partnership, which could indicate new a behavior in this sector.

The different main players of patent and clinical trials (**Fig. 7**) also suggest a recent interest from some pharmaceutical companies, which do not yet have molecules in the clinical phase, or that some companies are actually focused in the early stages of the technological development and technology transfer, while others are focused in the final phases and commercialization. The pharmaceutical company Novartis leads the patents and clinical trials rankings with great prominence, with 48 and 45 records, respectively. The high investment of Novartis in PI3K inhibitors resulted in the approval in 2019 of Alpelisib, the first PI3K inhibitor for breast cancer (**Table 1**). Novartis together with Gilead are the only ones that appear in both rankings. It is important to note here that combinations of patent portfolios according to mergers and acquisitions of companies, or between companies and its subsidiaries, were not evaluated in this study (Methodology).



**Figure 7.** Ranking of the main FamPats assignees and CT sponsors, according to the absolute number of records of each one.

## CONCLUSION

The present work brought a prospective study based on two data sources: patent documents and clinical trials, which enabled to carry out comparative and complementary analyses. The current prospective study analyzed 527 Patent Families and 128 Clinical Trials related to PI3K inhibitors in the cancer context and filed between 2011 and 2015.

Both patents and clinical trials analysis have shown a great diversity of promising inhibitors, with all kinds of molecules being researched, confirming that this is a recent and emerging sector. The selectivity at the level of isoform does not seem to be a feature that will guarantee the success of the inhibitor. Still, in both sources, it was observed the development of combinations of PI3K inhibitors with inhibitors of other kinases, as a way to overcome the limitations of PI3K inhibitor monotherapy.

The technological and economic race has been endorsed by the large number of distinct patent assignees and clinical trials sponsors and collaborators, both industries and “non-industries”. However, the technological development in this sector is led by the pharmaceutical companies from United States and European countries, being Novartis the most prolific player. China highlighted itself as the second main patent priority country with applications spread between several assignees. Still, a modest rate of cooperation was observed in clinical trials and mainly in patents, indicating that “open innovation” initiatives are still incipient in the sector.

We hope that the approach and results presented here can contribute to a better understanding of the technological scenario of PI3K inhibitors and will be useful for researchers and decision makers in the sector. We also hope that this approach will be inspiring for future prospects in this and other areas of knowledge.

## REFERENCES

ANDRE, F. et al. SOLAR-1: A phase III study of alpelisib+ fulvestrant in men and postmenopausal women with HR+/HER2–advanced breast cancer (BC) progressing on or after prior aromatase inhibitor therapy. 2016. ISSN 0732-183X.

ARCARO, A.; WYMANN, M. P. Wortmannin is a potent phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor: the role of phosphatidylinositol 3, 4, 5-trisphosphate in neutrophil responses. **Biochemical Journal**, v. 296, n. 2, p. 297-301, 1993. ISSN 0264-6021.

BLASS, B. E. **Basic principles of drug discovery and development**. Elsevier, 2015. ISBN 978-0-12-411508-8.

BUBELA, T. et al. Patent landscaping for life sciences innovation: toward consistent and transparent practices. **Nat Biotech**, v. 31, n. 3, p. 202-206, 2013. ISSN 1087-0156. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/nbt.2521> >.

COHEN, P. Protein kinases—the major drug targets of the twenty-first century? **Nature reviews Drug discovery**, v. 1, n. 4, p. 309, 2002. ISSN 1474-1784.

DARA, A.; SANGAMWAR, A. T. Clearing the fog of anticancer patents from 1993–2013: through an in-depth technology landscape & target analysis from pioneer research institutes and universities worldwide. **PloS one**, v. 9, n. 8, p. e103847, 2014. ISSN 1932-6203.

DIMASI, J. A.; GRABOWSKI, H. G.; HANSEN, R. W. Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs. **Journal of health economics**, v. 47, p. 20-33, 2016. ISSN 0167-6296.

FDA. Glossary of terms on clinical trials for patient engagement advisory committee meeting. U.S. Food & Drug Administration Disponível em: < <https://www.fda.gov/media/108378/download> >.

FEUGIER, P. A review of rituximab, the first anti-CD20 monoclonal antibody used in the treatment of B non-Hodgkin's lymphomas. **Future oncology**, v. 11, n. 9, p. 1327-1342, 2015. ISSN 1479-6694.

FOUKAS, L. C. et al. Activity of any class IA PI3K isoform can sustain cell proliferation and survival. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 107, n. 25, p. 11381-11386, 2010. ISSN 0027-8424.

FRUMAN, D. A. et al. The PI3K pathway in human disease. **Cell**, v. 170, n. 4, p. 605-635, 2017. ISSN 0092-8674.

FRUMAN, D. A.; ROMMEL, C. PI3K and cancer: lessons, challenges and opportunities. **Nature reviews Drug discovery**, v. 13, n. 2, p. 140, 2014. ISSN 1474-1784.

GROSS, S. et al. Targeting cancer with kinase inhibitors. **The Journal of clinical investigation**, v. 125, n. 5, p. 1780-1789, 2015. ISSN 0021-9738.

HOGENAUER, K. et al. **Quinoline Derivatives** WIPO PCT: Novartis AG 2013.

JANKU, F. Phosphoinositide 3-kinase (PI3K) pathway inhibitors in solid tumors: From laboratory to patients. **Cancer treatment reviews**, v. 59, p. 93-101, 2017. ISSN 0305-7372.

JÜRGENS, B.; CLARKE, N. S. Evolution of CAR T-cell immunotherapy in terms of patenting activity. **Nat Biotech**, v. 37, p. 370-376, 2019. ISSN 1546-1696.

MARKHAM, A. Idelalisib: first global approval. **Drugs**, v. 74, n. 14, p. 1701-1707, 2014. ISSN 0012-6667.

MASSACESI, C. et al. PI3K inhibitors as new cancer therapeutics: implications for clinical trial design. **OncoTargets and therapy**, v. 9, p. 203, 2016.

MILLER, B. W. et al. FDA approval: idelalisib monotherapy for the treatment of patients with follicular lymphoma and small lymphocytic lymphoma. **Clinical cancer research**, v. 21, n. 7, p. 1525-1529, 2015. ISSN 1078-0432.

MILLER, T. W. et al. Mutations in the phosphatidylinositol 3-kinase pathway: role in tumor progression and therapeutic implications in breast cancer. **Breast cancer research**, v. 13, n. 6, p. 224, 2011. ISSN 1465-542X.

PEREIRA, C. G. et al. Patent mining and landscaping of emerging recombinant factor VIII through network analysis. **Nature biotechnology**, v. 36, n. 7, p. 585-590, 2018.

PICANÇO-CASTRO, V. et al. Emerging patent landscape for non-viral vectors used for gene therapy. **Nature biotechnology**, v. 38, n. 2, p. 151, 2020. ISSN 1546-1696.

RODON, J. et al. Development of PI3K inhibitors: lessons learned from early clinical trials. **Nature reviews Clinical oncology**, v. 10, n. 3, p. 143, 2013. ISSN 1759-4782.

THORPE, L. M.; YUZUGULLU, H.; ZHAO, J. J. PI3K in cancer: divergent roles of isoforms, modes of activation and therapeutic targeting. **Nature Reviews Cancer**, v. 15, n. 1, p. 7, 2015. ISSN 1474-1768.

VLAHOS, C. J. et al. A specific inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase, 2-(4-morpholinyl)-8-phenyl-4H-1-benzopyran-4-one (LY294002). **Journal of Biological Chemistry**, v. 269, n. 7, p. 5241-5248, 1994. ISSN 0021-9258.

WANG, X.; DING, J.; MENG, L.-H. PI3K isoform-selective inhibitors: next-generation targeted cancer therapies. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 36, n. 10, p. 1170, 2015. ISSN 1745-7254.

WU, P.; NIELSEN, T. E.; CLAUSEN, M. H. Small-molecule kinase inhibitors: an analysis of FDA-approved drugs. **Drug Discovery Today**, v. 21, n. 1, p. 5-10, 2016. ISSN 1359-6446.

YANG, Q. et al. Idelalisib: first-in-class PI3K delta inhibitor for the treatment of chronic lymphocytic leukemia, small lymphocytic leukemia, and follicular lymphoma. **Clinical cancer research**, v. 21, n. 7, p. 1537-1542, 2015. ISSN 1078-0432.

ZHANG, J.; YANG, P. L.; GRAY, N. S. Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors. **Nature Reviews Cancer**, v. 9, n. 1, p. 28, 2009. ISSN 1474-1768.

ZHANG, T.; CHEN, J.; JIA, X. Identification of the Key Fields and Their Key Technical Points of Oncology by Patent Analysis. **PLOS ONE**, v. 10, n. 11, p. e0143573, 2015. ISSN 1932-6203.

## **CAPÍTULO 4**

### **SCIENCE, TECHNOLOGY AND INNOVATION DECISION-MAKING PROCESSES THROUGH A VETERINARY VACCINE PATENT LANDSCAPE**

## ABSTRACT

Historically, the production of animal protein has been of major economic and social importance worldwide. Infectious diseases that afflict farm animals have been an increasing concern of producers and governments. Vaccination is the main way to prevent and combat outbreaks of these diseases, which can cause significant economic damage and even cause human deaths. The development of new vaccines requires a continuous and combined effort by the public and private sectors. Since most vaccine-related technologies are patentable, patent documents become an important source of technical-scientific-business information. This paper aimed to bring a Patent Landscape of veterinary vaccines against the main infectious diseases that affect cattle, avian and swine. Patent documents filed between 1998 and 2017 were recovered through the Orbit Intelligence database and were treated and analyzed. Our results showed that viral diseases that affect poultry and swine are the main targets of the inventions, highlighting avian influenza vaccines. All the types of vaccines (attenuated, inactivated and fractions) have been continuously developed. Among the fraction vaccines, those based on peptides stood out. The exponential growth of patent filings by Chinese assignees over the past 15 years was also observed, reinforcing the results of the technological development policies and the valorization of Intellectual Property in that country. Emerging Chinese assignees and multinational corporations were the main players in the sector. The analysis of patents value and quality indicators showed different profiles among multinational corporations, non-companies and Chinese origin assignees as well as of the priority countries. Thus, the Patent Landscape presented here brings an overview of the veterinary vaccines sector. We hope that this information can contribute to a better diagnosis of this sector and provide inspiration for researchers and decision makers in industry and academia.

**Keywords:** Patent Landscape, Patent Analysis; Animal Health; Veterinary vaccines.

## INTRODUCTION

The world meat consumption has been steadily increasing over the last years. According to the Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO), in 2017 approximately 296 million tons of bovine, pork and poultry meat, the main farm animals, were consumed worldwide<sup>10</sup>. In this same year, according to the International Trade Center, the total world meat exports were about US\$124.1 billion, being the main export product of many countries. To illustrate, in 2017, 23 countries have exported more than USD 1bi of meat products<sup>11</sup>.

Inevitably, the increasingly intensive animal breeding leads to the appearance of diseases caused by the spread of infectious pathogens, mainly some species of viruses, bacteria and protozoa, which can invade, multiply and, in some cases, produce toxins in the host's tissues. Several infectious diseases, caused by these infectious pathogens, are of relevance in animal production and the main ones are listed in the List of Notifiable Terrestrial and Aquatic animal Diseases of the World Organisation for Animal Health (OIE)<sup>12</sup>. This List was created to support the countries to prevent the transboundary spread of important animal diseases, including zoonoses, and is updated and released annually. Several animal infectious diseases had become emblematic outbreaks, such as avian influenza, foot-and-mouth disease, porcine epidemic diarrhea, porcine reproductive and respiratory syndrome, african swine fever. Some outbreaks can also affect international trade, undermining the economy of countries (Costa e Akdeniz, 2019; Thomas *et al.*, 2019).

Vaccination is considered the most highly cost-effective tool for the control, prevention and treatment of infectious disease in both humans and animals. Veterinary vaccines contributes to the animal health and welfare, preventing the animals from contracting diseases, minimize the need of antibiotics and then the safe and efficient food production (Roth, 2011; Domínguez *et al.*, 2014; Hoelzer *et al.*, 2018). Moreover, veterinary vaccines help to control zoonosis and food borne diseases, which are not serious for animals but are for humans. More than 60% of recent human emerging infectious disease are of zoonotic origin (Jones *et al.*, 2008), among then Black Death, Spanish Influenza and AIDS.

Constant research and development activities on veterinary vaccines are mainly needed due to the emergence of new pathogens or even new strains of known pathogens. Also, there are some currently infectious diseases that do not have vaccines or that vaccines have limited

---

<sup>10</sup> <http://www.fao.org/faostat/en/#data>

<sup>11</sup> <https://www.trademap.org>

<sup>12</sup> <https://www.oie.int/en/animal-health-in-the-world/oie-listed-diseases-2019/>

efficiency. Safety, efficacy, low cost, unmet needs of the industry, market potential, the probability of success and the time to market, the emergence of antibiotic resistance are factors considered by the pharmaceutical industry in the decision to develop a vaccine (Hoelzer *et al.*, 2018). For countries that are economically over dependent on animal production, it is even important to develop vaccines against diseases that never occurred in the territory, since most of them are vulnerable to the introduction of these diseases (Roth, 2011). Then, considering that the development of a new vaccines requires considerable time and resource investments, an adequate planning is crucial for any research organization.

Patent landscapes provide a systematical analysis of the patent situation of a specific technology, based on the information obtained from patent documents available worldwide (Smith *et al.*, 2017; Smith *et al.*, 2018). Patent Landscapes aimed to shed light on research decisions, indicating for example areas to avoid (heavily patented) and opened spaces, where to seek licenses and collaborations, or even open innovation networks (Clark *et al.*, 2011; Smith *et al.*, 2017).

Furthermore, identify patent documents that have more technological and commercial potential to drive the steady growth of companies and countries can be worthwhile and crucial for decision makers establish management strategies. Analyzing and comparing the number of high-quality patent documents coming from different countries, organizations, technological subcategories, or time periods can also be insightful. Moreover, starting a deeper exploration of the patent dataset using a selection of potential high-quality documents can be an interesting alternative for researchers.

Few papers approaching Patent Analysis on vaccines are available (Clark *et al.*, 2011; Possas *et al.*, 2015; Song, 2016). Regarding to animal health, Dou & Bai have conducted an automatized analysis on Avian Influenza patents (Dou e Bai, 2007). To the best of our knowledge, no paper focusing on veterinary vaccines has been published so far. This work aimed to bring a broad Patent Landscape concerning veterinary vaccines targeting the main diseases of farm animals (cattle, swine and avian) to contribute to the better understanding and the development of this sector.

## METHODOLOGY

This work aimed to analyze patents of veterinary vaccines related to Avian, Cattle and Swine infectious diseases. The choice of the diseases for this work was based on the List of Notifiable Diseases of the World Organisation for Animal Health (OIE) 2019 (**Table 1**). Viral, bacteria and protozoan diseases were selected. Fowl cholera and Marek's disease were not in the List of Notifiable Diseases but were also highlighted by OIE due to the high number of vaccines doses produced in the world and thus were included in this work.

**Table 1.** OIE List of Notifiable Diseases in 2019.

Multiple species	Avian	Cattle	Swine
Anthrax	Avian chlamydiosis	Bovine anaplasmosis	African swine fever
Aujeszky's disease	Avian infectious laryngotracheitis	Bovine genital campylobacteriosis	Porcine reproductive and respiratory syndrome
Bluetongue	Avian mycoplasmosis	Bovine tuberculosis	Porcine cysticercosis
Brucellosis	Newcastle disease	Bovine rhinotracheitis	Classical swine fever
Crimean Congo haemorrhagic fever	Fowl typhoid	Bovine viral diarrhoea	Nipah virus encephalitis
Echinococcosis	Pullorum disease	Lumpy skin disease	
Epizootic haemorrhagic disease	influenza A	Enzootic bovine leukosis	Transmissible gastroenteritis
Foot and mouth disease	Avian infectious bronchitis	Contagious bovine pleuropneumonia	
Heartwater	Infectious bursal disease	Haemorrhagic septicaemia	
Japanese encephalitis	Fowl cholera*	Theileriosis	
Paratuberculosis	Marek's disease*	Trichomonosis	
Q fever		Trypanosomosis	
Rabies		Bovine babesiosis	
Rift Valley fever			
Rinderpest			
Surra			
Trichinellosis			
West Nile fever			

Source: <https://test.oie.int/animal-health-in-the-world/oie-listed-diseases-2019/>

\*Diseases that were not in OIE List, but were also highlighted by OIE due to the high number of vaccines doses produced in the world

## Database

The Orbit Intelligence platform<sup>13</sup> was used as patent database. Orbit has more than 120 million indexed documents from more than 100 countries, being one of the most complete patent databases available<sup>14</sup>. Orbit enables to search and export information from several patent fields.

Patent Families (FamPat) grouping was used instead of individual patent documents. FamPats group together all patent publications relating to a same invention. In this study, we used the Orbit Intelligence Family Patent (FamPaT), however, we did not aim to validate the correct indexing of patent documents into the FamPats by the database. Moreover, legal status (pending, granted, dismissed, etc.) of patent documents was not evaluated either.

## Search strategy

The search strategy was built based on keywords, International Patent Classification (IPC) codes and date range. In keywords, the synonyms for vaccine and animal hosts was explored in accordance with the **Tables 2 and 3**. The keyword searches were performed in the Title, Abstract and Claims fields (Ti/Abs/Cl).

The IPC is an alphanumeric and hierarchical classification system which is used by Patent Offices to categorize the patents according to the different features of the invention in several technological areas<sup>15</sup>. A patent can be classified with one or more IPC codes according their features. The IPC code "A61K-039", that means "Medicinal preparations containing antigens or antibodies", and subgroups from this was used according the diseases. There are specific IPC codes for some pathogens and the two most specific codes for each disease were chosen, according **Tables 4 and 5**. There are not specific IPC codes for human and veterinary vaccines.

The searches were conducted for the period between January 1, 1998 and December 31, 2017, since patent protection generally lasts for 20 years. The searches were run in May, 2019 and the years 2018 and 2019 were disregarded due to the period of 18 months of patent

---

<sup>13</sup> Available on: [www.orbit.com](http://www.orbit.com)

<sup>14</sup> Available on: <https://www.questel.com/software/data-coverage/>

<sup>15</sup> Available on: <https://www.wipo.int/classifications/ipc>

confidentiality. The earliest priority date of the FamPat was used as the date parameter. This date is agreed as the date closest to the conception of the technology.

The patent searches were performed for each disease individually and then the results were merged, resulting in a final number of **2441** FamPats. **Table 6** illustrates a complete search strategy for a disease.

**Table 2.** Vaccine keywords used in search strategy.

Main keyword	Truncated synonyms
Vaccine	VACCIN+ OR ANTIGEN+ OR IMMUNOGENIC OR (IMMUN+ RESPONSE) OR BACTERIN+

Truncation (+): replace any number of characters

**Table 3.** Hosts keywords used in search strategy.

Main keyword	Truncated synonyms
Avian	AVIAN OR BIRD? OR POULTRY OR FOWL OR CHICKEN?
Bovin	CATTLE OR BOVIN+ OR CALF OR CALVES OR BOVID+ OR LIVESTOCK
Swine	SWINE+ OR PIG+ OR PORCIN+ OR PORK OR HOG?
Multiple species	AVIAN OR BIRD? OR POULTRY OR FOWL OR CHICKEN OR SWINE+ OR PIG+ OR PORCIN+ OR PORK OR HOG? OR CATTLE OR BOVIN+ OR CALF OR CALVES OR BOVID+ OR LIVESTOCK

Truncations

(+): replace any number of characters

(?): replace zero or one character

**Table 4.** Keywords and IPC codes for each disease.

Disease	Truncated synonyms	IPC
<b>Anthrax</b>	anthra*	A61K-039/02 OR A61K-039/07
<b>West Nile fever</b>	(West Nile) OR WNF OR WNV OR (WN virus)	A61K-039/00 OR A61K-039/12
<b>Aujeszky's disease</b>	Aujeszky OR (Suid herpesvirus) OR S?HV?1 OR pseudorabie* OR PRV	A61K-039/00 OR A61K-039/12
<b>Bluetongue</b>	Bluetongue OR (Blue tongue) OR BTV* OR (BT virus)	A61K-039/00 OR A61K-039/12
<b>Crimean Congo haemorrhagic fever</b>	(Crimean Congo) OR CCHF?	A61K-039/00 OR A61K-039/12
<b>Epizootic haemorrhagic disease</b>	(Epizootic h?emorrhagic) OR EHD? OR (EHD virus)	A61K-039/00 OR A61K-039/12
<b>Heartwater</b>	heartwater OR cowdri* OR ehrlichi* OR (Ehrlichia ruminantium) OR (E. ruminantium) OR (Cowdria ruminantium) OR (C. ruminantium)	A61K-039/00 OR A61K-039/02
<b>Brucellosis</b>	brucell* OR (B. abortus) OR (B. suis) OR (undulant fever) OR (Malta fever) OR (Mediterranean fever)	A61K-039/02 OR A61K-039/10

<b>Echinococcosis</b>	echinococc* OR granulosus OR multilocularis OR hydatid*	A61K-039/00 OR A61K-039/002	
<b>Foot and mouth disease</b>	(Foot and mouth) OR FMD? OR (FMD virus) OR (hoof-and-mouth)	A61K-039/12 A61K-039/135	OR
<b>Rabies</b>	Rabies	A61K-039/12 A61K-039/205	OR
<b>Rift Valley fever</b>	(rift valley) OR RVF? OR (RVF virus)	A61K-039/00 OR A61K-039/12	
<b>Rinderpest</b>	Rinderpest OR RPV OR (RP virus) OR (cattle plague) OR (steppe murrain)	A61K- 039/00 OR A61K-039/12	
<b>Trichinellosis</b>	trichinell* OR trichinosis OR (T. spiralis)	A61K-039/00 OR A61K-039/002	
<b>Japanese encephalitis</b>	(Japanese encephalitis) OR JEV OR (JE virus)	A61K-039/00 OR A61K-039/12	
<b>Paratuberculosis</b>	paratuberculosis OR (Mycobacterium avium) OR (M. avium) OR Johne+	A61K-039/00 OR A61K-039/02	
<b>Q fever</b>	(Q fever) OR burnetii	A61K-039/00 OR A61K-039/02	
<b>Surra</b>	surra OR evansi	A61K-039/002 A61K-039/005	OR
<b>Bovine anaplasmosis</b>	anaplasma*	A61K-039/00 A61K-039/02	OR
<b>Bovine babesiosis</b>	babesi*	A61K-039/02 A61K-039/018	OR
<b>Bovine genital campylobacteriosis</b>	campylobacter* OR (Campylobacter fetus) OR (C. fetus) OR (Campylobacter venerealis) OR (C. venerealis) OR BGC	A61K-039/02 A61K-039/106	OR
<b>Bovine tuberculosis</b>	(bovin? tuberculos*) OR (Mycobacterium bovis) OR (M. bovis)	A61K-039/02 A61K-039/04	OR
<b>Bovine viral diarrhoea</b>	(viral diarrh?ea) OR BVD?	A61K-039/00 A61K-039/12	OR
<b>Enzootic bovine leukosis</b>	Leu?osis OR (leuk?emia virus) OR BLV	A61K-039/00 A61K-039/12	OR
<b>Haemorrhagic septicaemia</b>	(H?emorrhagic septic?emia) OR (Pasteurella multocida) OR (P. multocida) OR pasteurellos*	A61K-039/02 A61K-039/102	OR
<b>Bovine rhinotracheitis</b>	rhinotracheitis OR (pustular vulvovaginitis) OR IBV? OR (Bovine Herpesvirus?1) or (Bovine Herpesvirus type 1) OR B?HV?1	A61K-039/12 A61K-039/265	OR
<b>Lumpy skin disease</b>	(Lumpy skin) OR LSD? OR Neethling	A61K-039/00 A61K-039/12	OR
<b>contagious pleuropneumonia</b>	pleuropneumonia OR CBPP OR (Mycoplasma mycoides) OR (M. mycoides)	A61K-039/00 A61K-039/02	OR
<b>Theileriosis</b>	T?eileri* OR (T. parva) OR (East Coast fever) OR ECF	A61K-039/02 A61K-039/018	OR
<b>Trichomonosis</b>	Trichomon* OR Tritrichomon* OR (T. f?etus)	A61K-039/00 A61K-039/002	OR

<b>Trypanosomosis</b>	Trypanosom*	A61K-039/002 A61K-039/005	OR
<b>African swine fever</b>	(African swine) OR ASF* OR (ASF virus)	A61K-039/00 A61K-039/12	OR
<b>classical swine fever</b>	(classical swine) OR CSFV OR (CSF virus) OR (Hog cholera)	A61K-039/12 A61K-039/187	OR
<b>porcine reproductive and respiratory syndrome</b>	(reproductive and respiratory syndrome) OR PRRS? OR (PRRS virus) OR blue-ear OR (blue ear)	A61K-039/00 A61K-039/12	OR
<b>Porcine cysticercosis</b>	cysticerc* OR solium OR tapeworm?	A61K-039/00 A61K-039/002	OR
<b>Nipah virus encephalitis</b>	nipah OR NIV OR (NI virus)	A61K-039/00 A61K-039/12	OR
<b>Transmissible gastroenteritis</b>	(transmissible gastroenteritis) OR TGE? OR (TGE virus)	A61K-039/12 A61K-039/225	OR
<b>Avian chlamydiosis</b>	chlamyd* OR psittac*	A61K-039/02 A61K-039/118	OR
<b>Avian infectious bronchitis</b>	(infectious bronchitis) OR IBV OR (IB virus)	A61K-039/12 A61K-039/215	OR
<b>Avian infectious laryngotracheitis</b>	(infectious laryngotracheitis) OR AILT OR ILTV OR (ILT virus) OR (Gallid herpesvirus 1) OR (GaHV-1)	A61K-039/12 A61K-039/245	OR
<b>Avian mycoplasmosis</b>	mycoplasm* OR gallisepticum OR synoviae	A61K-039/00 A61K-039/02	OR
<b>Fowl typhoid</b>	(fowl typhoid) OR Gallinarum	A61K-039/02 A61K-039/112	OR
<b>influenza A</b>	“highly pathogenic avian influenza” OR influenza A		
<b>Infectious bursal disease</b>	(infectious burs*) OR Gumboro OR IBDV OR (IBD virus) OR vvIBDV	A61K-039/00 A61K-039/12	OR
<b>Newcastle disease</b>	Newcastle OR castle OR NDV	A61K-039/12 A61K-039/17	OR
<b>Pullorum disease</b>	Pullorum	A61K-039/12 A61K-039/112	OR

**Table 5.** IPC meaning.

<b>IPC code</b>	<b>Meaning</b>
A61K-039/00	Medicinal preparations containing antigens or antibodies
A61K-039/002	Medicinal preparations containing antigens or antibodies containing protozoa antigens
A61K-039/005	Medicinal preparations containing antigens or antibodies against <i>Trypanosoma</i>
A61K-039/02	Medicinal preparations containing antigens or antibodies containing bacterial antigens
A61K-039/07	Medicinal preparations containing antigens or antibodies against <i>Bacillus</i>
A61K-039/10	Medicinal preparations containing antigens or antibodies against <i>Brucella</i>
A61K-039/112	Medicinal preparations containing antigens or antibodies against <i>Salmonella</i> ; <i>Shigella</i>
A61K-039/118	Medicinal preparations containing antigens or antibodies against Chlamydiaceae
A61K-039/12	Medicinal preparations containing antigens or antibodies containing viral antigens
A61K-039/135	Medicinal preparations containing antigens or antibodies against Foot-and-mouth disease virus
A61K-039/145	Medicinal preparations containing antigens or antibodies against Orthomyxoviridae

A61K-039/17	Medicinal preparations containing antigens or antibodies against Newcastle disease virus
A61K-039/187	Medicinal preparations containing antigens or antibodies against Hog cholera virus
A61K-039/205	Medicinal preparations containing antigens or antibodies against Rhabdoviridae
A61K-039/215	Medicinal preparations containing antigens or antibodies against Coronaviridae
A61K-039/225	Medicinal preparations containing antigens or antibodies against Porcine transmissible gastroenteritis virus
A61K-039/245	Medicinal preparations containing antigens or antibodies against Herpetoviridae

**Table 6.** Search strategy example - Anthrax

<b>Fields</b>	<b>Search strategy</b>
Ti/Abs/Cl	AVIAN OR BIRD OR POULTRY OR FOWL OR CHICKEN OR SWINE* OR PIG* OR PORCIN* OR PORK* OR HOG* OR CATTLE OR BOVIN* OR CALF OR CALVES OR BOVID* OR LIVESTOCK <b>AND</b>
Ti/Abs/Cl	(VACCIN+ OR ANTIGEN+ OR IMMUNOGENIC OR (IMMUN+ RESPONSE) OR BACTERIN+) <b>AND</b>
Ti/Abs/Cl	ANTHRA*
Earliest	01-01-1998 to 12-31-2017
Priority Date	

Truncation (+): replace any number of characters

#### **OR**

<b>Fields</b>	<b>Search strategy</b>
Ti/Abs/Cl	AVIAN OR BIRD OR POULTRY OR FOWL OR CHICKEN OR SWINE* OR PIG* OR PORCIN* OR PORK* OR HOG* OR CATTLE OR BOVIN* OR CALF OR CALVES OR BOVID* OR LIVESTOCK <b>AND</b>
Ti/Abs/Cl	(VACCIN+ OR ANTIGEN+ OR IMMUNOGENIC OR (IMMUN+ RESPONSE) OR BACTERIN+) <b>AND</b>
IPC	A61K-039/02 OR A61K- 039/07
Earliest	01-01-1998 to 12-31-2017
Priority Date	

Truncation (+): replace any number of characters

### **Manual sorting**

Each FamPat was then reviewed individually to validate if it was in the scope of the study. This manual sorting was conducted using the Title, Abstract and Claims of the patent document. FamPats that did not meet the following criteria were excluded:

- Patent documents that did not claim products or processes directly related to any of the listed diseases;
- Patent documents that the claims focused on other hosts, including humans;
- Patent documents that claimed only products whose application was not specific to any of the listed diseases, such as: products for diagnosis or detection; markers; adjuvants,

carrier agents, diluents or other vaccine components; vectors, promoters or expression cassettes; cell lines; delivery systems; devices for vaccination;

- Patent documents that claimed methods/processes whose application was not specific to any of the listed diseases, such as: methods of attenuation or inactivation; production; administration; enhancing the immune response.

After this validation step and removing duplicates, **1708 Patent Families** were selected and then used as the dataset for the following analyses. The following patent information was exported from Orbit for each FamPat: Questel unique family ID; Priority numbers; Priority date; Publication numbers; Current assignees; Assignee country; Inventors, Inventors country; IPC; Title; Abstract; Claims. All the following analysis were conducted with information from these patent data fields.

### **Data cleaning and standardization**

The exported dataset was then cleaned to get information that was not directly available in the Orbit exported fields. The assignees names were also standardized by cleaning duplications, abbreviations, misspellings and international variations using Excel and OpenRefine softwares. The OpenRefine function “text facet” and clustering algorithms were used in this step.

Combinations of patent portfolios according to mergers and acquisitions of companies were not evaluated in this study.

Excel and R software were used to mining and analyze the patent data.

## RESULTS AND DISCUSSION

### Overview of the Dataset

This work aimed to analyze patents of veterinary vaccines related to Avian, Cattle and Swine infectious diseases (**Tab. 1**). The search strategy retrieved 2,441 Patent Families (FamPats) in the context of veterinary vaccines. After a manual review, 30% of the FamPats were excluded as they fell outside the scope of the study, resulting in a dataset of 1,708 FamPats. This data shows the importance of a manual review to increase the precision of the dataset (Trippe, 2015). Moreover, more restrict search strategies could exclude relevant documents.

The FamPats retrieved of each search were grouped according to the hosts (**Tab. 7**). FamPats could be duplicate in more than one group whether it is related to diseases of distinct animal hosts. Due to the high number of FamPats retrieved, avian influenza was assessed individually. The manual review of avian influenza vaccines also aimed to remove FamPats claiming inventions directed solely to human beings.

Our results showed that patent documents describing vaccines for swine and poultry diseases are predominant. Indeed, the main recent outbreaks are related with these hosts, such as avian influenza and African Swine Fever. Dominguez *et al.* noted that the majority of articles published on veterinary vaccines in journals indexed in Scopus from 2008 to 2012 are related to poultry and swine diseases (Domínguez *et al.*, 2014). This data also highlights avian influenza as the main disease in terms of patenting.

Avian influenza viruses can be classified into highly-pathogenic avian influenza virus (HPAIV) or low-pathogenic avian influenza viruses (LPAIVs). A study of OIE showed that a quarter of reported worldwide outbreaks between 2000 and 2015 (358 outbreaks) have been caused by avian influenza (Rushton e Gilbert, 2016). Over 150 million poultry were killed in Asia during 2003-2004 HPAI H5N1 outbreaks and as a result, the total Gross Domestic Product (GDP) losses were estimated at US \$10 billion. China, Egypt, Vietnam, Indonesia, and Hong Kong have adopted routine vaccination of all poultry against H5N1 HPAIV since 2002 (Yoo *et al.*, 2018). Furthermore, influenza virus is one of the main focus of vaccine Patent Landscapes published in scientific journals (Dou e Bai, 2007; Chen *et al.*, 2015; Song, 2016).

**Table 7.** Number of diseases and FamPats by hosts

Group	Number of diseases	Number of FamPats
Multiple species	18	335
Swine	6	467
Bovine	13	134
Poultry	10	470
Avian influenza	1	369
<b>Total</b>	48	1775 (1708*)

\*Total of FamPats excluding duplicates within the groups.

## Technology Analysis

The analysis of the most cited International Patent Classification (IPC) codes of a patent dataset allows to identify key technical topics explored by the assignees and the evolution of sector (Chen *et al.*, 2015; Zhang *et al.*, 2015). **Table 8** presents the 15 most reported full codes IPCs of our dataset.

The IPC analysis also allows to identify possible technological changes over time according to the frequency of the codes. **Figure 1** shows the main group-level IPC codes for each quadrennium. It is possible to observe that the codes barely changed over time. The bars size reflects the increment of patent applications over the time. “A61K-039” code was disregarded in this analysis once many codes of this group were part of the search strategy.

In **Table 8**, it is possible to note that the FamPats were more classified with codes from classes A61 and C12. Section A61 covers “Medical and veterinary science”, and the codes retrieved describe mainly classifications related to the pathogen targeted by the vaccines. Section C12 covers “Biochemistry, microbiology, enzymology, mutation and genetic engineering”, and the codes retrieved describe mainly technical features of the vaccines.

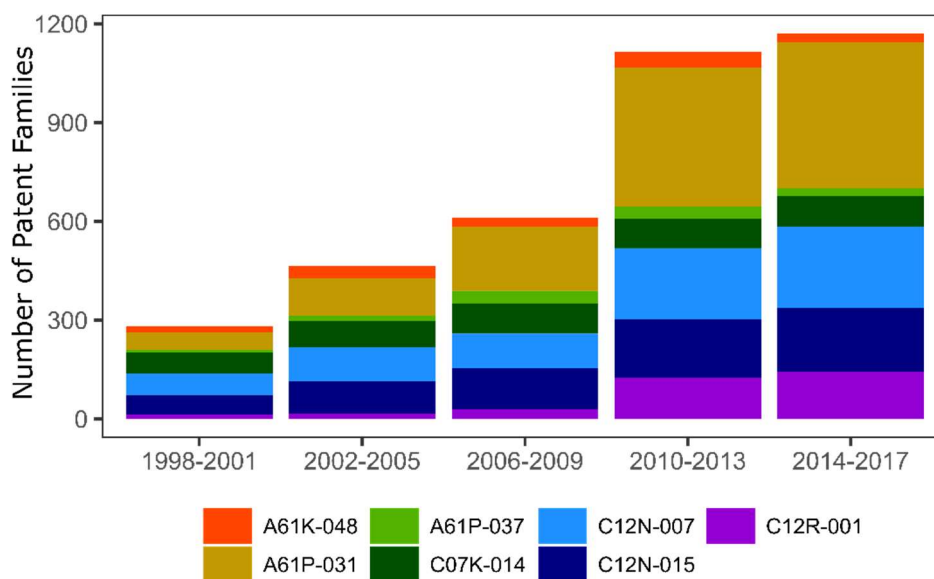
It is also possible to note the predominance of codes related do viruses (A61P-031/14; A61K-039/12; C12N-007/00; A61K-039/145; A61P-031/16; C12R-001/93; A61K-039/17; A61P-031/12), showing their relevance in contrast to bacteria and protozoa when it comes to vaccine development, and clearly influenced by FamPats related to avian influenza. Dominguez *et al.*, noted that the number of scientific articles related to veterinary vaccines focused on viruses agents was superior than bacteria in poultry, pig and cattle hosts (Domínguez *et al.*, 2014). These results are supported by aspects such as the increase of pathogenic serotypes of some viruses (for example influenza A), the capacity of infecting a large number of different hosts, including human beings, the high rate of mutation and recombination associated to the

fact of vaccines are the main control strategy. In addition, the existence of other well-established forms of bacteria control, such as antibiotics, also contribute to the prominence of viral vaccines patents.

**Table 8.** Top 15 IPCs from all data (FamPats = 1708)

	IPC	Meaning	FamPats
1	A61P-031/14	Antivirals for RNA viruses	742
2	A61K-039/12	Medicinal preparations containing viral antigens	724
3	C12N-007/00	Viruses, compositions thereof; preparation or purification thereof	480
4	A61K-039/145	Medicinal preparations containing Orthomyxoviridae antigens	379
5	A61K-039/00	Medicinal preparations containing antigens or antibodies	341
6	A61P-031/16	Antivirals for influenza or rhinoviruses	296
7	C12N-007/01	Viruses modified by introduction of foreign genetic material	255
8	C12R-001/93	Animal viruses	228
9	A61K-039/295	Medicinal preparations containing polyvalent viral antigens or mixtures of viral and bacterial antigens	223
10	A61K-039/17	Medicinal preparations containing Newcastle disease virus antigens	210
11	A61K-039/39	Medicinal preparations characterized by the immunostimulating additives	204
12	A61P-031/12	Antivirals	204
13	C12N-007/04	Viruses inactivation or attenuation; Producing viral sub-units	164
14	C12N-015/09	Recombinant DNA-technology	158
15	A61K-048/00	Medicinal preparations containing genetic material which is inserted into cells of the living body to treat genetic diseases; Gene therapy	156

Vaccine technologies can be classified according the nature of the organism used as immunogen (live or death) and the relevant antigen (whole or fractioned) (**Table 9**). The highlighted codes C12N-007/00 and C12N-007/04 (**Tab. 8**) can be used to classify attenuated and inactivated, but also subunits viral vaccines.



**Figure 1.** Main group-level IPC codes for each 4-year period.  
A61K-048: Medicinal preparations containing genetic material which is inserted into cells of the living body to treat genetic diseases.  
A61P-031: Anti-infectives, antiseptics, chemotherapeutics.  
A61P-037: Drugs for immunological or allergic disorders.  
C07K-014: Peptides having more than 20 amino acids.  
C12N-007: Viruses, Compositions thereof, Preparation or purification thereof;  
C12N-015: Mutation or genetic engineering, DNA or RNA concerning genetic engineering, vectors or their isolation, preparation or purification, use of hosts thereof;  
C12R-001: Microorganisms

Live attenuated and inactivated vaccines (Types I and II) are considered conventional vaccines because historically they obtained by ‘isolate, inactivate or kill and inject’ approaches based on physical or chemical treatments, that are techniques initially developed by Louis Pasteur. However, today modern molecular biology techniques can also be used to attenuate or inactivate infectious pathogens.

Scientific advances have been allowing the identification of fractions or components from whole pathogens with antigenic activity, enabling its use as subunit vaccines (Type III). Proteins, polysaccharides and glycoproteins are examples of pathogens fractions that can be used as antigen. These subunits can be obtained conventionally by isolating from the supernatants of pathogen cultures or by pathogen inactivation, followed by lyse and subunit purification. However, currently most subunit vaccines are produced by recombinant DNA technology, using techniques as cloning and expression in heterologous systems (bacterial, yeast, plant, eukaryotic cell) and being considered modern vaccines (Chambers *et al.*, 2016; Francis, 2018).

Due to the very distinctive characteristics from these three types of vaccine technologies, it could be more enlightening if the code C12N-007/04 was broken down for each one of these types in order to contribute with patent information retrieving.

**Table 9.** Vaccines technologies classification (Brun, 2016).

Type I: Whole death antigens (inactivated, killed vaccines)
Type II: Whole live antigen (modified live attenuated, reverse genetics modified)
Type III: Death Fraction/Component (subunit, VLPs, genetic DNA or RNA, killed recombinant vectors,
Type IV: Live Fraction/Component (recombinant viral vector expressing antigens)

Vaccines from Type III and IV classes are based on recombinant technologies and are considered modern vaccines. In the **Table 8**, one can also notice the relative low number of FamPats with IPC codes related to recombinant technologies: C12N-007/01; C12N-015/09; A61K-048/00, with 255, 158 and 156 FamPats respectively, from a dataset of 1708 FamPats, suggesting a low patenting of recombinant veterinary vaccines. However, **Figure 1** shows the codes related to recombinant technology, C12N-015 and A61K-048, are among the main group-level IPCs codes in all temporal range evaluated. These results also indicate that many recombinant technologies approaches have been explored, which are classified with different IPC codes. Furthermore, **Figure 1** also highlights the development of subunit vaccines based on peptides over the years (C07K-014).

Polyvalent viral antigens and mixtures of viral and bacterial antigens (A61K-039/295) were also highlighted topics in veterinary vaccines (**Tab. 8**). Polyvalent or multivalent vaccines usually describe vaccines that protect against several strains (serotypes/serogroups) of a single pathogen. However, in some context these terms can describe vaccines that protect against distinct pathogens. Reduce costs, simplify vaccines schedules and increase the protection are some advantages of polyvalent antigens. The main challenges related to polyvalent antigens are related to unwanted interactions such as antagonistic effects, antigenic competition or epitope suppression (Lauer *et al.*, 2017).

Other highlighted topic was immunostimulating additives (A61K-039/39) that is a class of adjuvants (**Tab. 8**). Fraction and inactivated vaccines require potent adjuvants because the antigens of these vaccines types are usually less immunogenic than attenuated vaccines. Immunostimulating additives are a group of adjuvants that stimulate the antigen-presenting cells and promote the secretion of various cytokines. The rational development of new

immunostimulating additives, or new combinations of these, is one of the major challenges in animal vaccine development. Effectiveness in the target animal species, induction of a rapid and long-lasting protective immunity, safety for animals, compliance of food safety regulation, feasibility for scale-up production and cost effectiveness are some criteria that should be considered in developing adjuvants for veterinary vaccines (Heegaard *et al.*, 2011; Burakova *et al.*, 2018).

IPC codes less cited in a patent dataset can indicate open spaces for researches. For example, just 15 FamPats from our dataset were classified with codes from A01H subclass, that means “New plants or processes for obtaining them; plant reproduction by tissue culture techniques” (including process for modifying genotypes) and are related to plant-based vaccines, showing that is a little explored area by the players. These vaccines are based on the expression of recombinant antigen in plants which are capable of inducing protective immunity against the particular pathogen. Then, some plant structure, for example the seed, are used to feed the target species, in the form of an edible vaccine (Chambers *et al.*, 2016).

Another way to explore the patent information is by assessing relevant keywords in the documents. In biotechnological area, many inventions are related to biological sequences, mainly nucleotide or amino acids ones. According to WIPO and several national IP laws, nucleotide or amino acids sequences that are object of protection in patents shall be presented as a part of the description in a file entitled “Sequence Listing”. Moreover, each sequence should be identified with the expression “SEQ ID NO:” followed by a unique number. This code must be used to represent the sequences in the description, claims or drawings of the application.

In this context and considering that the sequences specified in claims are object of protection and that natural sequences are not patentable, the presence of “SEQ ID” expression in claims was used as a proxy of claiming of recombinant products (Wipo, 2012). **Figure 2** show that 34% of the FamPats have specified biological sequences in their claims. This result indicates that at least a third of FamPats are directly related to recombinant technologies.

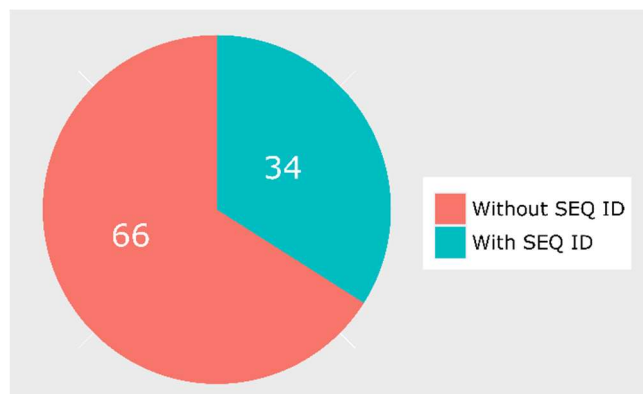


Figure 2. Percentage of FamPats (n=1708) with or without “SEQ ID” expression in claims.

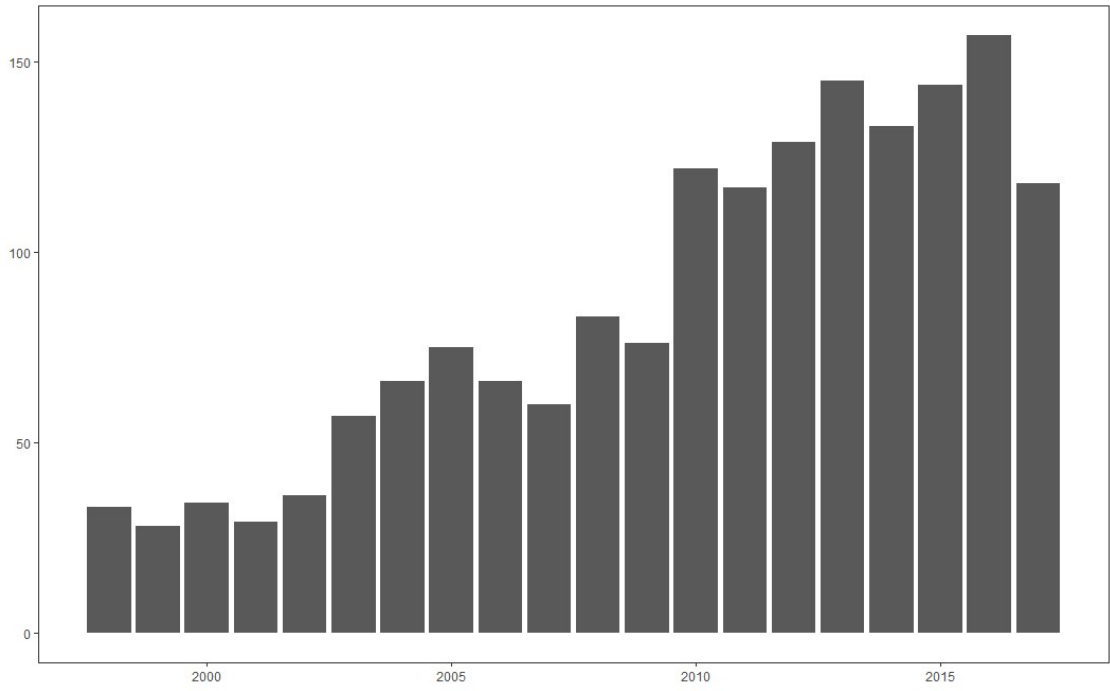
### Technologies origins and assignees profile

Patent analysis can help to find which countries and players lead a technological sector. Patent ownership reflects the technological capability of a country or assignee. Priority country means the country where a patent application was first filed and can indicate where the invention was probably developed, and consequently which countries drive a technology field (Trippe, 2015; Jürgens e Clarke, 2019).

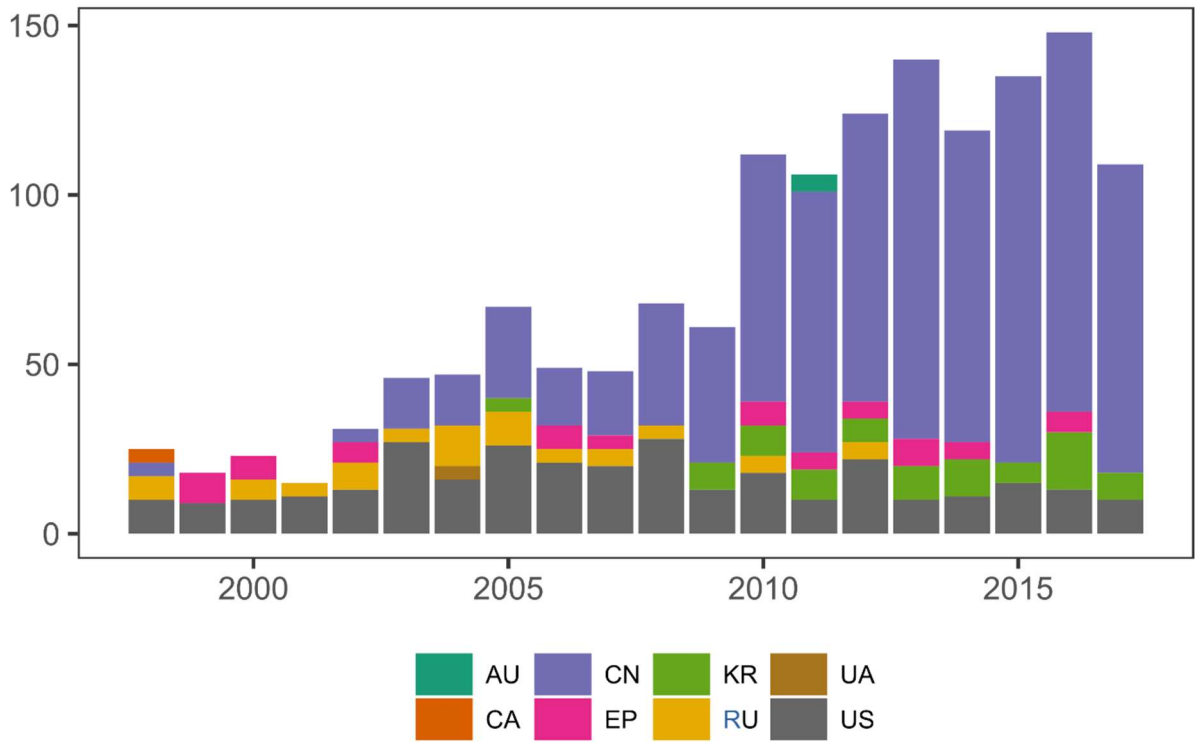
**Figure 3a** shows the number of patent filings by year, throughout of 1998 to 2017. **Figure 3b** shows the main productive countries according the number of priority patent filings by year. The plot shows the Patent Offices with at least 4 patent applications in the year. It is possible to see that **Figure 3b** is very close to **Figure 3a**, showing that the technologic development is concentrated in few countries. **Figure 3c** show the percentage of FamPats by priority country and confirms this concentration.

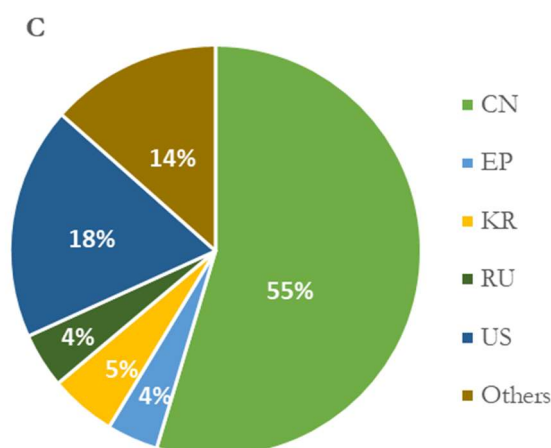
Clearly, it is possible to see the strong growth of Chinese applications from 2003. Many papers have been discussing the exponential growth of Chinese patenting in virtually all knowledge areas (Dang e Motohashi, 2015). R&D intensification, pro-patent legal change, province-level patent subsidy programs are several factors that stimulating patent activity in China (Hu e Jefferson, 2009; Li, 2012).

A



B





**Figure 3.** **a)** Number of patent filings by year. **b)** Main priority countries according the number of patent filings by year. **c)** Percentage of FamPats (n= 1708) by priority country. AU: Australia; CA: Canada; CN: China; EP: European Patent Office; KR: Republic of Korea; RU: Russian Federation; UA: Ukraine; US: United States

Research and Development is one of the most important inputs to generating new technologies and, consequently, new patentable inventions. According data from UNESCO<sup>16</sup> and The World Bank<sup>17</sup>, Chinese expenditure in Research & Development, measured by percentage of Gross Domestic Product (GDP), climbed from 0.65% in 1998, when China GDP was US\$1,029tri, to 2.13% 2017, when its GDP was US\$12,143tri. However, R&D intensification alone is not enough to explain the patent growth itself, once according the WIPO the number of patent applications in China raised from 47.396 in 1998 to 1.381.594 in 2017, a 29-fold increase<sup>18</sup>.

In July of 2001, the Second Patent Law Amendment was enforced in China with the new amendments in accordance with the TRIPS. This new law offers stronger legal certainty for patent holders and probably stimulated the patenting by both Chinese and foreign inventors. Since 2000, patenting in China began to grow dramatically. Furthermore, from 1999, Chinese provinces had started patent subsidy programs and, by the end of 2007, 29 out 30 provinces in mainland China had launched a patent subsidy program. The rules of the programs differ across the provinces, but in general it subsidizes costs and fees normally incurred during patent application, substantial examination, and maintenance. Moreover, these subsidies were available for individual inventors, companies, universities and research institutes and for all

<sup>16</sup> <http://uis.unesco.org>

<sup>17</sup> <https://data.worldbank.org/country/china>

<sup>18</sup> <https://www3.wipo.int/ipstats>

technology classes (Li, 2012; Dang e Motohashi, 2015). Thus, the combination of these three factors may have stimulated patenting among Chinese inventors, public institutions and companies. Understand the impacts of these policies could be very insightful for other under developing countries.

It is also possible to see in **Figure 3**, the constant presence of US throughout the period. The US has a historic of technological and patent leadership in most knowledge areas. Permissive and strong patent laws, favorable taxation laws and advanced research capacity (Clark *et al.*, 2011), besides being one of the largest meat producing and consuming market also corroborate for their strength in veterinary vaccine sector. As a consequence, these aspects can attract the first patent application of technologies originated from other countries, mainly westerns, to US, bringing a potential bias to this analysis.

China and United States are leaders in bovine, pork and poultry meat production (**Tab. 10**) and their interest in veterinary vaccine is an expected consequence. Public and reliable data sources related to the main companies or countries producers of veterinary vaccines were not found. Thomas *et al.* reported the paucity of socio-economic analyses in veterinary vaccinology (Thomas *et al.*, 2019).

**Table 10.** Ranking of main meat (bovine, pork and poultry) producing countries in 2017.

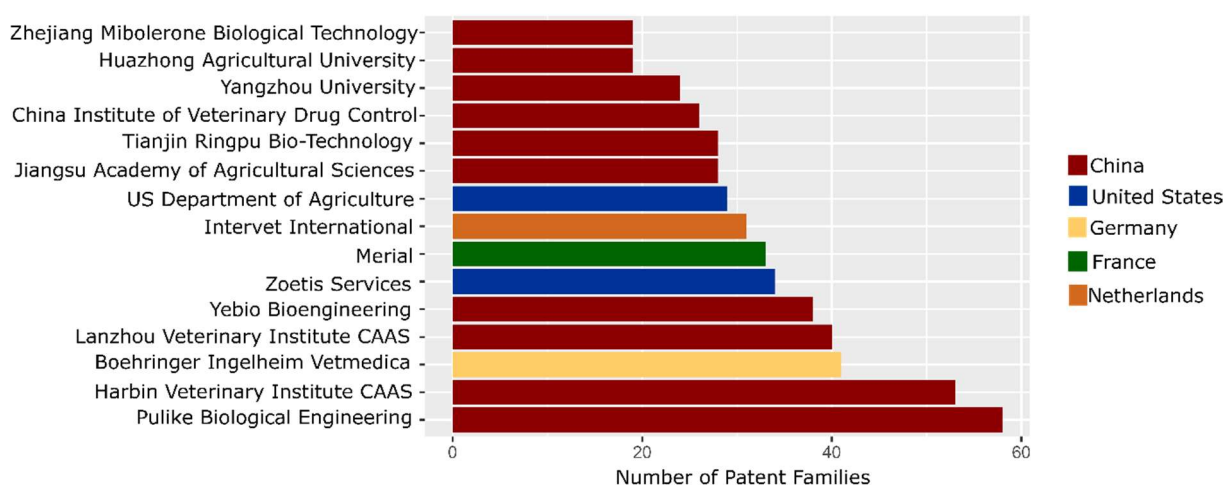
World bovine meat Production		World Pig meat Production		World Avian meat Production	
Country	million tonnes	Country	million tonnes	Country	million tonnes
United States	11,91	China	55,45	United States	19,14
Brazil	9,55	United States	11,61	Brazil	13,61
China	6,91	Germany	5,51	China	13,44
Argentina	2,84	Spain	4,3	Russian Federation	4,44
Australia	2,05	Brazil	3,82	India	3,52
Mexico	1,93	Viet Nam	3,73	Mexico	3,21
Russian Federation	1,61	Russian Federation	3,53	Indonesia	2,26
France	1,42	Canada	2,14	Japan	2,21
Germany	1,14	France	2,14	Iran	2,16
South Africa	1,01	Poland	2,05	Turkey	2,14

Source: <http://www.fao.org/faostat>

Besides China e EUA, Russian Federation, Republic of Korea and Europe Union, represented by European Patent Office (EP), appear as important priority countries. Russian Federation stood out from 1998 to 2008, whereas Republic of Korea from 2009 to 2017.

Brazil, one of the most important world meat producers, is not among the main veterinary vaccine priority countries. This may indicate the lack of investments in the sector or the lack of concern with the intellectual property protection of the technologies generated there, as well as a historical dependence on foreign technologies. In a country with a high economic dependence on animal production, investing in the technological development of veterinary inputs with high added value, such as vaccines, can be a way to raise the level of complexity in the national industrial chain, without suggesting sudden changes in the economic matrix.

Similar to priority countries analysis, assignee analysis indicates leading innovators in a technology sector. **Figure 4** shows the Top 15 assignees with more FamPats. Although they still do not outstanding on the international scenario, Chinese assignees dominate the ranking, with four companies (Pu Like Bio Engineering, Yebio Bioengineering, Tianjin Ringpu Biology Technology, Zhejiang Mibolerone Biological Technology) and six non-companies assignees (Harbin Veterinary Research Institute, Lanzhou Veterinary Research Institute, Jiangsu Academy of Agricultural Sciences, China Institute of Veterinary Drugs Control, Yangzhou University, Huazhong Agricultural University). This result corroborates with the Chinese patent leadership in the 15 last years (**Fig. 2**) and that the Chinese patenting incentives probably targeted both companies and non-companies assignees.



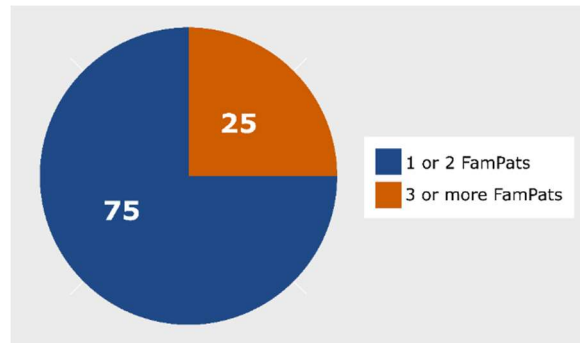
**Figure 4.** Assignee ranking according the number of Patent Families and their country origin

The global veterinary vaccine market is well known as a highly competitive oligopolistic market, integrated by few multinational corporations (Possas, C. *et al.*, 2016). Indeed, our results show that four of the five main non-Chinese assignees are multinational corporations: Boehringer Ingelheim Vetmedica, Zoetis Services, Merial and Intervet International. This work did not evaluate combinations of patent portfolios according to mergers and acquisitions, or between companies and its subsidiaries over the time. However, evaluate these corporations actions is strongly recommended in following studies once they are very common among the largest pharmaceutical companies (Clark *et al.*, 2011; Wipo, 2012). Moreover, exploring the patent portfolio of each main player individually can bring information about which areas they are investing. For public players, such as research institutions and fostering agencies, the main companies of a field could indicate potential partners for technology licensing.

US Department of Agriculture completes the group of main non-Chinese assignees, showing the strong interest of US government in this field. As other US agencies were also identified as assignees in our dataset, the overall participation of the US government is likely even higher. Owning disease-free herds is also a matter of food security and the presence of some animal diseases in a country has important implications for market decisions related to meat import and export (Roth, 2011).

Dominguez *et al.* reported that most of articles published on veterinary vaccines was from US and China universities (Domínguez *et al.*, 2014). The absence of companies in these findings and the strong presence of them as patent assignees may be related to lack of concern of these companies in disclose their inventions in scientific papers, reinforcing the importance of the use of patents as source of information.

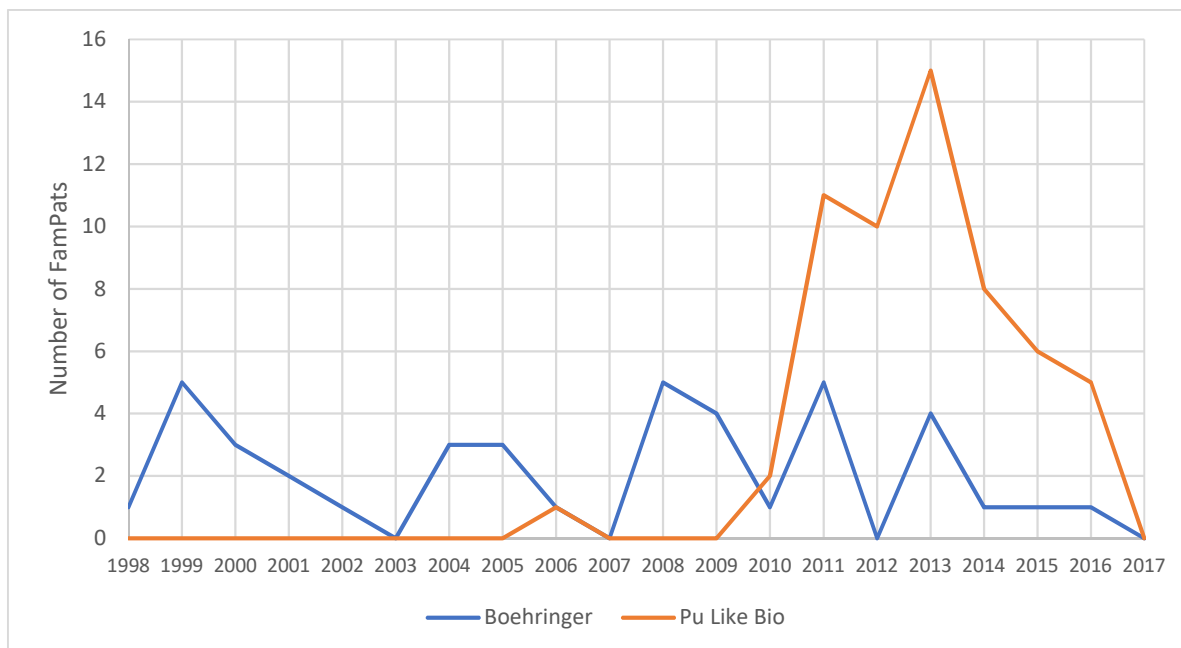
**Figure 5** shows that 656 distinct assignees were reported in our dataset and most of them (75%) have filed just 1 or 2 FamPats. This high number of assignees with small portfolios and the high number of non-companies assignees, may inspire opportunities for collaborative research, for example scale-up research or public–private partnerships. Partnerships involving government agencies, academia and private companies, may be a strategy to improve the development of veterinary vaccines that would otherwise not be a high priority for the industry. These partnerships can reduce R&D costs, limit the associated risks, and allow public and private partners to leverage their unique strengths (Hoelzer *et al.*, 2018).



**Figure 5.** Percentage of assignees (n= 656) according to its patent portfolio size

The assignee analysis also allows to compare the patenting behavior between assignees over the time. The evolution of assignees patenting activity allows to identify pioneer and emerging players (Wipo, 2012). In addition, this analysis could indicate the company's strategies to protect its R&D, the interest in a new technological area, the changes in the R&D portfolio or even the effects of government patenting incentives, as in the case of China.

**Figure 6** shows the number of FamPats filed by year from the multinational Boehringer and the Chinese company Pu Like Bio, according to our dataset. Although Boehringer presents a low and constant filling pattern over all the time evaluated, Pu Like Bio presents an expressive peak between 2011 and 2013, and from 2014 the number of FamPats starts to decrease. This observation can be of worth importance for decision-making actors, mainly in a competitive area as veterinary vaccines. Moreover, this result shows the importance of more detailed analysis of patent portfolios instead of using the raw number of patent applications as an innovation metrics.



**Figure 6.** FamPats filed by year from Boehringer and Pu Like Bio companies

### **Analysis of patent value and quality**

As demonstrated, patent analysis can bring a plenty of insightful information. Besides this, patents are historically used as a metric for innovation performance and R&D investment. Players with larger patent portfolio are usually recognized as leaders in their sectors. However, just a quantitative analysis can provide a biased measure, mainly due to the variation in quality and value between patents (Sapsalis e Van Pottelsberghe De La Potterie, 2007). Other factors like the technological relevance of small patent portfolios from emerging players, academic institution and startups point out the need of careful analysis (Fankhauser *et al.*, 2018). Thus, the evaluation of patent quality and value can bring more insightful information during a patent analysis.

Data from the patent documents themselves can be used as indicators of value, quality or complexity when there is a huge amount of documents (Trappey *et al.*, 2012). Here, we used four pieces of information from patent metadata - number of national phases, number of assignees, number of inventors and number of independent claims – as indicators. These informations are very accessible and available for all patent documents, providing a homogeneous, easy and fast way to rank and compare the patent documents (Squicciarini *et al.*, 2013). Furthermore, assessing the countries and assignees profiles of the patents highlighted in each indicator can also bring insightful information. However, the analysis of each indicator

must be done very carefully since each one has its biases (Van Zeebroeck, 2011). The meaning of each indicator and their limitations will be discussed below.

#### Number of national phases

The number of national phase entries, also known as family size or geographic coverage, shows in how many countries, or Patent Offices, the patent application was filed. Large patent families indicate that the technology is mature and competitive, has a bigger market and/or the assignee expect to exploit it across the borders of the priority country. Also, the high costs to file and enforce and the complexity of patenting an invention in multiple countries make the family size an important value indicator (Van Zeebroeck, 2011; Squicciarini *et al.*, 2013; Chen *et al.*, 2015; Han e Sohn, 2015; Gii, 2020).

**Table 11** shows the twenty largest Patent Families of our dataset. 16 FamPats have US as the priority country, while 3 FamPats have EP Office as priority and 1 with Germany as priority country. Despite China's dominance as a priority country in general (**Fig. 3**), none FamPat with this country as priority appear in this ranking. This data indicates that the protection of inventions in multiple countries was not a strategy of Chinese assignees. However, in 2017 China took the second place in PCT ranking, with 48,900 applications, indicating that this scenario can change in the next years (Wipo, 2018). **Table 11** also reinforces the relevance of US as priority country for patenting and indicates that the main non-Chinese assignees are headquartered there and this is an important market for veterinary vaccines.

The multinational corporations Zoetis, Boehringer and Merial dominate this ranking. They also are part of the main non-Chinese assignees (**Fig. 4**). It is important to remember that combinations of patent portfolios due to mergers and acquisitions of companies were not evaluated in this work, which is strongly advised for more accurate analysis in this issue.

Patent Family Size can suffer variations in the last five years (2013-2017) causing disturbance in count presented in the **Table 11**. There are any circumstances that can cause these variations, as the 30-months deadline to enter national phases by PCT; the delay in national phase publications by Patent Offices; the filing of divisional applications during the patent prosecution; etc.

**Table 11.** Top FamPats according the number of national phases entries

	<b>Priority Number</b>	<b>Title</b>	<b>Assignees</b>	<b>National phases</b>
<b>1</b>	2002US-60405969	Vaccine for respiratory and reproductive system infections in cattle	Pfizer; Zoetis Services	34
<b>2</b>	2011US-61444074	Novel european prrsv strain	Boehringer Ingelheim Vetmedica	32
<b>3</b>	2005US-60741833	Chimeric Newcastle Disease viruses presenting non-native surface proteins and uses thereof	Mount Sinai School of Medicine	32
<b>4</b>	1998EP-0202054	Newcastle disease virus infectious clones, vaccines and diagnostic assays	Wageningen University & Research Center	29
<b>5</b>	2009US-61241171	New vaccine formulations comprising saponin-containing adjuvants	Merial	28
<b>6</b>	2003US-60490834	Safe mutant viral vaccines	Pfizer; Zoetis Services	26
<b>7</b>	2012US-61614142	Modified marek's disease virus, and vaccines made therefrom	Merial	26
<b>8</b>	2006US-11863142	Novel h5 proteins, nucleic acid molecules and vectors encoding for those, and their medicinal use	Boehringer Ingelheim Vetmedica	26
<b>9</b>	2001US-10308334	West Nile vaccine	Zoetis Services	25
<b>10</b>	2004DE-10025452	Vaccine comprising an attenuated pestivirus	Boehringer Ingelheim Vetmedica	25
<b>11</b>	2004US-60565214	Cellular permissivity factor for viruses, and uses thereof	Zoetis Services	25
<b>12</b>	1998EP-0110356	Attenuated pestiviruses	Boehringer Ingelheim Vetmedica	25
<b>13</b>	2012US-61620189	Pcv/mycoplasma hyopneumoniae/prrs combination vaccine	Zoetis Services	25
<b>14</b>	2000EP-0202757	Vaccines against Marek's disease virus (MDV) and varicella zoster virus (VZV)	Lohmann Animal Health	24
<b>15</b>	1998US-09152845	Recombinant Newcastle disease virus RNA expression systems and vaccines	Mount Sinai School of Medicine	24
<b>16</b>	2010US-61410767	Rabies Glycoprotein Virus-Like Particles (VLPs)	Novavax	23
<b>17</b>	2008US-61100688	Non-natural amino acid replication-dependent microorganisms and vaccines	Ambrx	23
<b>18</b>	2004US-60553867	Method of vaccination against testicular BVDV infection	Pharmacia & Upjohn	23
<b>19</b>	2002US-60336014	Cotton rat lung cells for virus culture	Merial	23
<b>20</b>	2008US-61087228	Infectious bronchitis vaccines derived from IB-QX-like strains	Zoetis Services	23

### Number of inventors

The number of inventors listed in a patent reflects the number of researchers involved in the technology development. At the corporate level, this could be seen as a proxy of the importance of the research area for the company. Moreover, one might assume that investment in manpower shows the commitment of patent assignee and its country on R&D investment (Sapsalis *et al.*, 2006; Han e Sohn, 2015; Jürgens e Clarke, 2019). It is also expected that technologies that needed more inventors in the development process have a higher level of complexity.

**Table 12** shows the Top FamPats with larger inventors' team. Most FamPats from this ranking have China as priority country and are from Chinese assignees, indicating the Chinese have invested not only in the fee subsidies but also in manpower qualification. These results also show many non-companies assignees with a high number of inventors, which can be related to the traditional involvement of several scientists in academic researches, for example (Sapsalis e Van Pottelsberghe De La Potterie, 2007). It is also possible to note that just one FamPat has more than one assignee, showing that the high number of inventors are not necessarily related with the number of assignees.

The institutional practice of some assignees of naming individuals who have not effectively contributed to the technology development as inventor could generate biases in interpretation, limiting the use of this indicator.

**Table 12.** Top FamPats with more inventors listed

	<b>Priority Number</b>	<b>Title</b>	<b>Assignee</b>	<b>Number of inventors</b>
<b>1</b>	2014PL-0408649	Influenza virus hemagglutinin protein as a vaccine antigen	Institute of Biotechnology and Antibiotics Warszawa	20
<b>2</b>	2015CN-0063873	Preparation of a vaccine adjuvant and the use of an inactivated vaccine against Newcastle disease	Jilin Zhengye Biological Products (CN)	19
<b>3</b>	2008RU-0151919	Method of producing vaccine against bluetongue of large and small cattle (versions) and vaccine against bluetongue of large and small cattle	Institute Biotekhnologij Veterinarn	18
<b>4</b>	2016CN-0201983	Marking vaccine and serological identification method for porcine reproductive and respiratory syndrome high in pathogenicity	China Animal Disease Control Center (CN)	18
<b>5</b>	2014CN-0131925	Method for adapting rabies virus ctn-1 strain to primary chicken embryonic fibroblasts	Shenzhen Weiguang Biolog Products (CN)	17
<b>6</b>	2015CN-0063840	Method for preparing newcastle disease inactivated vaccine, and product and application thereof	Jilin Zhengye Biological Products (CN)	17
<b>7</b>	2012WO-EP50097	Synthetic genes encoding peptide fragments of natural myelin proteins for induction of oral tolerance, dna fragment comprising these genes, means of obtaining these peptides in a microbial (bacterial) system and their medical application	Institute of Biochemistry and Biophysics Polish Academy of Sciences (PL)	17
<b>8</b>	2010PL-0391994	Gene encoding the heterologous protein of the avian influenza virus hemagglutinin, a gene encoding a heterologous protein of chicken interleukin-second (Chile-2), a method for obtaining these genes, a strain of lactic acid bacteria containing this gene/these genes, application thereof, immunogenic composition, a vaccine against avian influenza and the nucleotide sequence of the promoter region pf ptcB gene	Institute of Biochemistry and Biophysics Polish Academy of Sciences (PL)	17
<b>9</b>	2015CN-0931919	Method and a manufacturing method and the use of tilmicosin Injection	Tianjin Zhongsheng Challenge Biotechnology (CN)	17
<b>10</b>	2014CN-0109345	Preparation method and product of swine transmissible gastroenteritis inactivated vaccine	Jilin Zhengye Biological Products (CN)	16
<b>11</b>	2015CN-0462709	Porcine reproductive and respiratory syndrome recombinant vaccine	Jilin Agricultural University (CN)	16
<b>12</b>	2010CN-0115505	Recombinant baculovirus and construction method and application thereof	Shanghai Veterinary Research Institute Chinese Academy of Agricultural Sciences (CN)	16
<b>13</b>	2017CN-1122165	Traditional Chinese medicine immunopotentiator for vaccine as well as preparation method and application thereof	Shangqiu Meilan Biological Engineering (CN)	16
<b>14</b>	2014CN-0150556	H9N2 subtype avian influenza virus strain as well as inactivated vaccine and application thereof	Jilin Zhengye Biological Products (CN)	16

<b>15</b>	2014CN-0240832	Dual-gene deletion rough type bovine brucellosis and production method for vaccine thereof	China Institute of Veterinary Drugs Control (CN)	15
<b>16</b>	2002PL-0357518	Fusion of the e2 protein of csfv with kdel, vts and/or ubiquitin for expression in transgenic plants for vaccine production	Institute of Bioorg Chemistry (RU); Institute of Biotechnology Antibiot (PL); University of Gdansk (PL)	15
<b>17</b>	2014CN-0055866	Condon optimized African swine fever virus P54 gene, nucleic acid vaccine and application thereof	Individuals as Assignees	15
<b>18</b>	2017CN-1407804	Oil emulsion vaccine and demulsification method of the vaccine	Jilin Crown Biotechnology (CN)	15

### Number of assignees

The number of assignees listed in a patent reflects the number of juridical entities involved in the research project. The collaborative effort between assignees shows the merging of different knowledge sources into a single research project and indicate a complexity of the invention. This analysis can also indicate companies that practice open innovation or willing to establish partnerships. Find out if such collaborations occur between companies, non-companies or between a company and a non-company can also contribute to understand the development of the sector (Sapsalis *et al.*, 2006; Pereira *et al.*, 2018; Jürgens e Clarke, 2019).

In **Table 13**, it is possible to note the presence of non-companies assignees in most patents, showing the interest of the public sector in veterinary vaccines and that partnerships are crucial for technological development among assignees from this group. One might expect a high potential value of a patent if the co-assignee is a non-company, as the knowledge base of the invention would be related to greater research efforts from the scientific sector (Sapsalis e Van Pottelsberghe De La Potterie, 2007). These partnerships may also indicate an effort to avoid duplication of research and development facilities. The variety of priority countries indicates that these partnerships is a general need for non-companies worldwide. Still, evaluating **Tables 12 and 13**, another perception is that the veterinary vaccine development has become a complex process requiring even more efforts to achieve success.

One limitation of this indicator is the possibility of assignee changes during the patent life. As patents are intangible assets that can be negotiated and transferred, the current assignee may not actually have completely developed the invention. Another possibility of bias is the co-assignment between a subsidiary and a holding company.

**Table 13.** Top FamPats with most assignees

Priority Number	Title	Assignees	Number of assignees	
1	1998RU-0102970	Inactivated vaccine against avian infection bursitis	Ashchity Zhivotnykh; Ikatsii Veterinarnykh Preparat; Skij Institute Kontrolja Standartiz; Vserossijskij Gni; Vserossijskij Ni Skij I Z	5
2	2009EP-0305879	Modified gram-negative bacteria for use as vaccines	Aix Marseille Universite; CNRS - Centre National De La Recherche Scientifique; INSERM - Institut National De La Sante Et De La Recherche Medicale; University Navarra	4
3	2009JP-0289848	Avian influenza vaccine	Hokkaido University; National Institute of Infectious Diseases Length; NOF; Saitama Medical College Educational Foundation	4
4	1998RU-0113556	Agent for prophylaxis of infectious laryngotracheitis in poultry	Rossijskij Ni Skij I Gema; Tologii I Transfuziologii; Vserossijskij Ni Skij Veterina; Yj Institute Ptitsevodstva	4
5	2011JP-0189251	New influenza virus hemagglutinin protein gene from a strain derived from recombinant vaccinia virus Dis	Hokkaido University; Kaketsuken; National Institute of Infectious Diseases Length; Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science	4
6	2012US-61741425	Arterivirus protein and expression mechanisms	Acad Ziekenhuis Leiden Lumc; Cambridge Enterprise; South Dakota Board of Regents; University College Cork	4
7	2008JP-0303444	Avian influenza vaccine	Hokkaido University; Jp National Institute of Infectious Diseases; NOF; Saitama Medical University	4
8	2013CN-0722168	Porcine transmissible gastroenteritis virus and application thereof	Beijing Dabei Agricultural Science & Technology; Beijing Dabeinong Technology; Beijing Kemufeng Biological Pharmaceutical; Fuzhou Bei Nong Biotech	4
9	2014CN-0022451	TGEV and PEDV combined live vaccine and preparation method thereof	Beijing Dabei Agricultural Science & Technology; Beijing Dabeinong Technology; Beijing Kemufeng Biological Pharmaceutical; Fuzhou Bei Nong Biotech	4
10	2014EP-0306125	Modified bacteria for improved vaccines against brucellosis	Aix Marseille Universite; CNRS - Centre National De La Recherche Scientifique; INSERM - Institut National De La Sante Et De La Recherche Medicale; University Navarra	4
11	2015CN-0189303	Classical swine fever E2 subunit vaccine and application thereof	Beijing Dabei Agricultural Science & Technology; Beijing Dabeinong Technology; Beijing Kemufeng Biological Pharmaceutical; Fuzhou Bei Nong Biotech	4

### Number of independent claims

The number of independent claims is proportional to the number of inventions (products or processes) claimed by a patent document. Thus, a patent with large number of independent claims suggests a broader protection and may be viewed as a more robust technology, and consequently a more valuable asset (Trappey *et al.*, 2012; Squicciarini *et al.*, 2013; Han e Sohn, 2015; Kim e Bae, 2017).

**Table 14** shows the top FamPats according the number of independent claims. It can be observed that most FamPats have non-companies (Universities, Research Institutes, Government Agencies) as assignees. This data could also suggest that these assignees can have as strategy protect interrelated inventions in a unique document. Furthermore, the size of the patent portfolio may be an important indicator for companies valuation and filing a larger number of patents with fewer claims can be also a commercial strategy.

Most of these FamPats have US as priority country and just one Fampat has China as priority country. This observation can be related with the maturity of the Patent System in United States.

One limitation of this indicator is the uncertainty whether all claims of a patent application, those that have not been examined yet, will be accepted. Moreover, the number of claims can be influenced by drafting styles and legal systems, once in some countries there are a limit of independent claims per document.

As shown, the use of data from patent documents as indicators bring diverse information that can contribute to the diagnosis of a technological sector and the construction of policies for technological development or decision making. There are several other patent value or quality indicators that can be obtained from patent metadata and patent databases, such as legal status, patent renewal, changes in the assignment, number of backward or forward citations and number of distinct IPC 4-digit subclasses. The selection of indicators must be done according to the interests of the researchers or decision-makers bearing in mind that all indicators have biases which must be well understood to avoid misinterpretations.

**Table 14.** Top FamPats according the number of independent claims

Priority number	Title	Assignees	Number of independent claims
1	2002EP-0075089 Diagnostics and vaccines for mycobacterium paratuberculosis infections	ID-Lelystad Instituut Voor Dierhouderij En Diegezondheid (NL)	22
2	2017CN-1407815 Method for producing recombinant avian influenza virus inactivated vaccine from suspension cells	Jilin Crown Biotechnology (CN)	22
3	2006GB-0010342 Defective interfering virus	University of Warwick (GB)	21
4	1998US-60113345 An infectious cDNA clone of North American porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) virus and uses thereof	Zoetis Services (US)	14
5	1998CA-2221843 Porcine reproductive and respiratory syndrome oral vaccine production in plants	University of Guelph (CA); Agriculture & Agri-Food Canada (CA)	14
6	1999US-60130338 Cysteine protease and inhibitors for prevention and treatment of neurocysticercosis	University of Georgia Research Foundation (US); Baylor College of Medicine (US)	14
7	2008US-61131918 Combined influenza vaccines for seasonal and pandemic protection	Novartisw	13
8	2010US-12976129 Antiviral activity of bovine type iii interferon against foot-and-mouth disease virus	Us Department of Agriculture (US)	12
9	2005US-60740519 Identification of protective antigenic determinants of porcine reproductive and respiratory syndrome virus (prsv) and uses thereof	Iowa State University Research Foundation (US)	12
10	2010US-61412006 North american porcine reproductive and respiratory syndrome (prrs) virus and uses thereof	Zoetis Services (US)	12
11	2008US-12288915 N-linked glycosylation alteration in e0 and e2 glycoprotein of classical swine fever virus and novel classical swine fever virus vaccine	University of Connecticut (US); Us Department of Agriculture (US)	12
12	2003US-60504225 A method for detecting nipah virus and method for providing immunoprotection against henipaviruses	Institut Pasteur (FR); Inserm - Institut National De La Sante Et De La Recherche Medicale (FR)	12
13	2001US-60285569 Use of a live attenuated Mycoplasma gallisepticum strain as a vaccine and vector for the protection of chickens and turkeys from respiratory disease	University of Connecticut (US)	12
14	2015US-62156718 Modified h7 hemagglutinin glycoprotein of the influenza a/shanghai/2/2013 h7 sequence	Epivax; National Institute Infectious Diseases	12
15	2006US-60814241 Novel dna sequences, vectors and proteins of avian influenza hemagglutinin	Dow Agrosiences	12

<b>16</b>	2006US-60844767	Anthrose-based compositions and related methods	Leland Stanford Junior University (US); Columbia University (US); Us Department of Health & Human Services (US)	11
<b>17</b>	2003US-10419661	Modified live vaccines comprising bhv-1 (ibr) and/or bvdv for pregnant and nursing cattles	Zoetis Services (US)	11
<b>18</b>	2008US-12008958	N-linked glycosylation alteration in e1 glycoprotein of classical swine fever virus and novel classical swine fever virus vaccine	Us Department of Agriculture (US)	11
<b>19</b>	2002PL-0357518	Fusion of the e2 protein of csfv with kdel, vts and/or ubiquitin for expression in transgenic plants for vaccine production	Institute of Bioorg Chemistry (RU); Institute of Biotechnology Antibiot (PL); University of Gdansk (PL)	11

## CONCLUDING REMARKS

Our study analyzed 1708 Patent Families related to veterinary vaccines against the main infectious diseases of cattle, swine and avian, and filed between 1998 and 2017. While patent documents are an important source of information, the patent analysis needs some care and an understanding of its limitations. The manual review of the retrieved results from the patent database proved to be essential to ensure a better accuracy of the subsequent analyzes.

Avian and swine viral diseases have been the focus of the inventions, highlighting avian influenza vaccines. All the types of vaccines (attenuated, inactivated and fractions) have been continuously developed. Among the fraction vaccines, those based on peptides stood out. There were not relevant changes among the main technological areas during the period evaluated. The use of recombinant technologies, which can be applied in all types of vaccines, proved to be of great relevance in the sector. The development of polyvalent antigens and the search for new immunostimulating additives are research topics that also deserves consideration.

China has become the main patent priority country in the last 15 years, in addition to being one of the main meat producers, showing the importance of China both as a generator and as a potential market for new veterinary vaccines. United States also proved to be an important leader in this sector. Chinese companies and no-companies assignees and multinational corporations are the main responsible for technological production. However, a large number of assignees with small portfolios was also observed, which also verifies the importance of a systematic patent mining and analysis due to the frequent emergence of new players.

The value and quality indicators of the patents showed different profiles of the main players and priority countries. While FamPats from US have bigger family sizes and more independent claims, FamPats from China have more inventors. FamPats of companies have displayed bigger family sizes, while FamPats of non-companies have partnerships and more independent claims. The choice of indicators must be made according to the researcher's or decision maker's objectives and understanding the limitations of each indicator is crucial to avoid misinterpretations.

Thus, this Patent Landscape make available an overview of veterinary vaccines patents scenario, contributing for better understanding the technological and market scenario. Future

analysis focused on a specific disease or specific host could bring more accurate information on trends of the sector.

## REFERENCES

- BRUN, A. Vaccines and vaccination for veterinary viral diseases: a general overview. In: (Ed.). **Vaccine Technologies for Veterinary Viral Diseases**: Springer, 2016. p.1-24.
- BURAKOVA, Y. et al. Adjuvants for animal vaccines. **Viral immunology**, v. 31, n. 1, p. 11-22, 2018. ISSN 0882-8245.
- CHAMBERS, M. A.; GRAHAM, S. P.; LA RAGIONE, R. M. Challenges in veterinary vaccine development and immunization. In: (Ed.). **Vaccine Design**: Springer, 2016. p.3-35.
- CHEN, N. et al. Technology Resource, Distribution, and Development Characteristics of Global Influenza Virus Vaccine: A Patent Bibliometric Analysis. **PLOS ONE**, v. 10, n. 9, p. e0136953, 2015. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0136953> >.
- CLARK, K. et al. Patent data mining: a tool for accelerating HIV vaccine innovation. **Vaccine**, v. 29, n. 24, p. 4086-4093, 2011. ISSN 0264-410X.
- COSTA, T.; AKDENIZ, N. A review of the animal disease outbreaks and biosecure animal mortality composting systems. **Waste Management**, v. 90, p. 121-131, 2019. ISSN 0956-053X.
- DANG, J.; MOTOHASHI, K. Patent statistics: A good indicator for innovation in China? Patent subsidy program impacts on patent quality. **China Economic Review**, v. 35, p. 137-155, 2015. ISSN 1043-951X.
- DOMÍNGUEZ, A. et al. Current trends and perspectives in veterinary vaccine production. **Biotecnología Aplicada**, v. 31, n. 3, p. 196-203, 2014. ISSN 1027-2852.
- DOU, H.; BAI, Y. A rapid analysis of Avian Influenza patents in the Esp@cenet® database—R&D strategies and country comparisons. **World Patent Information**, v. 29, n. 1, p. 26-32, 2007. ISSN 0172-2190.
- FANKHAUSER, M.; MOSER, C.; NYFELER, T. Patents as early indicators of technology and investment trends: analyzing the microbiome space as a case study. **Frontiers in bioengineering and biotechnology**, v. 6, p. 84, 2018. ISSN 2296-4185.
- FRANCIS, M. J. Recent Advances in Vaccine Technologies. **The Veterinary clinics of North America. Small animal practice**, v. 48, n. 2, p. 231-241, 2018. ISSN 0195-5616.
- GII. **The Global Innovation Index 2020: Who Will Finance Innovation?** Cornell University, INSEAD, WIPO. Ithaca, Fontainebleau and Geneva., p.399. 2020

HAN, E. J.; SOHN, S. Y. Patent valuation based on text mining and survival analysis. **The Journal of Technology Transfer**, v. 40, n. 5, p. 821-839, 2015. ISSN 0892-9912.

HEEGAARD, P. M. et al. Adjuvants and delivery systems in veterinary vaccinology: current state and future developments. **Archives of virology**, v. 156, n. 2, p. 183-202, 2011. ISSN 0304-8608.

HOELZER, K. et al. Vaccines as alternatives to antibiotics for food producing animals. Part 1: challenges and needs. **Veterinary research**, v. 49, n. 1, p. 64, 2018. ISSN 1297-9716.

HU, A. G.; JEFFERSON, G. H. A great wall of patents: What is behind China's recent patent explosion? **Journal of Development Economics**, v. 90, n. 1, p. 57-68, 2009. ISSN 0304-3878.

JONES, K. E. et al. Global trends in emerging infectious diseases. **Nature**, v. 451, n. 7181, p. 990-993, 2008. ISSN 1476-4687.

JÜRGENS, B.; CLARKE, N. S. Evolution of CAR T-cell immunotherapy in terms of patenting activity. **Nat Biotech**, v. 37, p. 370-376, 2019. ISSN 1546-1696.

KIM, G.; BAE, J. A novel approach to forecast promising technology through patent analysis. **Technological Forecasting and Social Change**, v. 117, p. 228-237, 2017. ISSN 0040-1625.

LAUER, K. B.; BORROW, R.; BLANCHARD, T. J. Multivalent and multipathogen viral vector vaccines. **Clin. Vaccine Immunol.**, v. 24, n. 1, p. e00298-16, 2017. ISSN 1556-6811.

LI, X. Behind the recent surge of Chinese patenting: An institutional view. **Research policy**, v. 41, n. 1, p. 236-249, 2012. ISSN 0048-7333.

PEREIRA, C. G. et al. Patent mining and landscaping of emerging recombinant factor VIII through network analysis. **Nature biotechnology**, v. 36, n. 7, p. 585-590, 2018.

POSSAS, C. et al. Innovation and Intellectual Property Issues in the 'Decade of Vaccines' : A Brazilian Perspective. In: (Ed.). **Intellectual Property Issues in Biotechnology**, 2016. p.181-192.

POSSAS, C. et al. Access to new technologies in multipatented vaccines: challenges for Brazil. **Nature biotechnology**, v. 33, n. 6, p. 599, 2015. ISSN 1546-1696.

ROTH, J. A. Veterinary vaccines and their importance to animal health and public health. **Procedia in Vaccinology**, v. 5, p. 127-136, 2011. ISSN 1877-282X.

RUSHTON, J.; GILBERT, W. The economics of animal health: direct and indirect costs of animal disease outbreaks. 84th General Session of the OIE, 2016, Paris.

SAPSALIS, E.; DE LA POTTERIE, B. V. P.; NAVON, R. Academic versus industry patenting: An in-depth analysis of what determines patent value. **Research Policy**, v. 35, n. 10, p. 1631-1645, 2006. ISSN 0048-7333.

SAPSALIS, E.; VAN POTTELSBERGHE DE LA POTTERIE, B. The institutional sources of knowledge and the value of academic patents. **Econ. Innov. New Techn.**, v. 16, n. 2, p. 139-157, 2007. ISSN 1043-8599.

SMITH, J. A. et al. Evidence of insufficient quality of reporting in patent landscapes in the life sciences. **Nature Biotechnology**, v. 35, n. 3, p. 210-214, 2017. ISSN 1087-0156.

SMITH, J. A. et al. The Reporting Items for Patent Landscapes statement. **Nature biotechnology**, v. 36, n. 11, p. 1043-1047, 2018. ISSN 1087-0156.

SONG, J.-M. Advances in novel influenza vaccines: a patent review. **Journal of microbiology**, v. 54, n. 6, p. 403-412, 2016. ISSN 1225-8873.

SQUICCIARINI, M.; DERNIS, H.; CRISCUOLO, C. **Measuring patent quality: indicators of technological and economic value**. Paris: Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD) 2013.

THOMAS, L. F.; BELLET, C.; RUSHTON, J. Using economic and social data to improve veterinary vaccine development: Learning lessons from human vaccinology. **Vaccine**, v. 37, n. 30, p. 3974-3980, 2019. ISSN 0264-410X.

TRAPPEY, A. J. et al. A patent quality analysis for innovative technology and product development. **Advanced Engineering Informatics**, v. 26, n. 1, p. 26-34, 2012. ISSN 1474-0346.

TRIPPE, A. **Guidelines for Preparing Patent Landscape Reports**. Geneva: WIPO: 2015. 129 ISBN 978-92-805-2529-8. Disponible em: <  
[http://www.wipo.int/edocs/pubdocs/en/wipo\\_pub\\_946.pdf](http://www.wipo.int/edocs/pubdocs/en/wipo_pub_946.pdf)>.

VAN ZEEBROECK, N. The puzzle of patent value indicators. **Economics of innovation and new technology**, v. 20, n. 1, p. 33-62, 2011. ISSN 1043-8599.

WIPO. **Patent Landscape Report on Vaccines for Selected Infectious Diseases**. Geneva, p.182. 2012

\_\_\_\_\_. World Intellectual Property Indicators 2018. 2018.

YOO, S. J.; KWON, T.; LYOO, Y. S. Challenges of influenza A viruses in humans and animals and current animal vaccines as an effective control measure. **Clinical and experimental vaccine research**, v. 7, n. 1, p. 1-15, 2018. ISSN 2287-3651.

ZHANG, T.; CHEN, J.; JIA, X. Identification of the Key Fields and Their Key Technical Points of Oncology by Patent Analysis. **PLOS ONE**, v. 10, n. 11, p. e0143573, 2015. ISSN 1932-6203.

## **CAPÍTULO 5**

### **GUIA PRÁTICO: USO DAS PATENTES COMO FONTE DE INFORMAÇÃO NA PESQUISA CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA**

## RESUMO

A condução de pesquisas de inovadoras se passa pelo pleno conhecimento do Estado da Arte. Comumente, as pesquisas conduzidas nas Universidades não levam em consideração os documentos de patente já publicados em todo o mundo. Compreender o Sistema de Patentes pode trazer diversos benefícios ao pesquisador, tanto como solicitante de uma patente, quanto como usuário das patentes já publicadas como fonte de informação, nos moldes dos artigos científicos, para subsidiar e orientar as pesquisas futuras e/ou em curso.

Nesse contexto, foi também objetivo da presente Tese a elaboração de um Guia Prático como forma de disseminar e estimular o uso das patentes como fonte de informação nas pesquisas científicas pelos pesquisadores ao longo de todo o processo de desenvolvimento tecnológico. Esperamos publicar o Guia, na forma de material didático, e divulgá-lo junto à comunidade acadêmica.

Dessa forma, o Guia Prático pretende explorar o principalmente o pilar da Informação do Sistema de Patentes, focando em dois pontos principais:

- A apresentação da estrutura e conteúdo de documentos de patentes, de forma a contribuir na leitura e compreensão do documento;
- Os objetivos, como recuperar e como usar das patentes como fonte de informação, no contexto da pesquisa científica.

Ainda no contexto da Tese, o Guia apresenta de forma um pouco mais detalhada as bases teóricas e metodológicas utilizadas ao longo dos Capítulos anteriores.

- **I – Conceitos básicos relacionados à Propriedade Intelectual e Propriedade Industrial**
  - O Sistema de Patentes
  - Processo de análise - Pedido de patente x Patente concedida
  - Por que patentear uma invenção
  - Artigo Científico X Patente
  
- **II – O Documento de patente**
  - Estrutura e conteúdo do documento de patente
  - Classificação Internacional de Patentes
  - Dicas para a leitura de documentos de patente
  
- **III – Documentos de patente como fonte de informação tecnológica**
  - Finalidades das buscas de patentes
  - Por que usar patentes como Fonte de Informação para a Pesquisa Científica?
  - Limitações das patentes
  
- **IV – Busca e Análise de Documentos de Patentes**
  - Bases de patentes
  - Campos de buscas nas bases
  - Estratégias de busca de patentes
  - Análise dos documentos recuperados

## **I – CONCEITOS BÁSICOS RELACIONADOS À PROPRIEDADE INTELECTUAL E PROPRIEDADE INDUSTRIAL**

### **O Sistema de Patentes**

Propriedade Intelectual é a propriedade sobre toda criação resultante da atividade intelectual humana e é considerada uma propriedade intangível. A Propriedade Intelectual é frequentemente dividida em Propriedade Industrial, Direito autoral e Proteção *Sui generis*. A Propriedade Industrial trata de criações intelectuais voltadas para as atividades da indústria, comércio e prestação de serviços, abrangendo patentes, marcas, desenhos industriais, topografia de circuito integrado, indicações geográficas e segredos industriais (Wipo, 2004).

Patente é a modalidade da Propriedade Industrial que visa proteger produtos e processos frutos da inventividade humana. O Sistema de Patentes se alicerça em dois pilares: Exclusividade e Informação. Por um lado, a patente garante ao titular um direito temporário de explorar exclusivamente uma invenção específica, limitando o uso desta por terceiros (concorrentes). Em contrapartida, o titular é obrigado a revelar detalhadamente a invenção desenvolvida, num documento que será público, e poderá ser acessado por toda sociedade e utilizado como fonte de informação para o desenvolvimento de novas invenções. Assim, o Sistema de Patentes tem como objetivo central incentivar a contínua inovação tecnológica, estimulando investimentos para o desenvolvimento de novas tecnologias e a disponibilização de novos produtos para a sociedade.

No Brasil, a Lei da Propriedade Industrial (Lei Nº 9.279, de 14 de maio de 1996) regula direitos e obrigações relativos à Propriedade Industrial e define Patente como um título de propriedade temporário, concedido pelo Estado, ao seu titular que passa a possuir o direito de impedir terceiros de produzir, usar, comercializar ou importar a invenção (produto ou processo) objeto da patente em território nacional. Ainda, a patente não impede o uso científico ou tecnológico por terceiros, com finalidade experimental, das informações nela apresentadas (Brasil, 1996). No Brasil, o órgão responsável por examinar e conceder patentes é o Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI).

Para se reivindicar a patente de uma invenção, esta deve atender alguns requisitos básicos. Primeiramente, a invenção não pode se enquadrar dentre os itens não patenteáveis ou que não são considerados invenção, de acordo com a LPI. Ainda, a invenção deve atender os requisitos de novidade, atividade inventiva e aplicação industrial. Por último, a invenção deve

ser descrita de forma suficiente de forma que um técnico da área consiga reproduzi-la (Brasil, 1996).

Como já dito, a patente é uma propriedade temporária, ou seja, após certo período temporal o titular perde seus direitos sobre a invenção, e o conhecimento ali disponível torna-se de domínio público. De forma geral, uma patente confere uma proteção de 20 anos, contados a partir da data de depósito do pedido, podendo esse período variar em alguns casos específicos (Wipo, 2004).

A patente garante a seu titular um monopólio territorial, ou seja, a proteção da invenção é restrita ao(s) país(es) onde a patente foi depositada e concedida (Wipo, 2004). Cada país é soberano em conceder ou não a patente para uma determinada invenção. Não existe o conceito de “Patente Mundial”, no entanto existem Tratados que facilitam o depósito de patentes em mais de um país, como por exemplo o Tratado em Cooperação de Patentes (PCT). Documentos de patente que utilizam o PCT possuem uma versão do documento de patente iniciado com o código WO.

A territorialidade é uma das particularidades das patentes que gera o conceito de Família de Patentes. Documentos de patentes depositados em mais de um país e que reivindicam uma mesma invenção formam uma Família de Patentes.

Ainda, o documento de patente deve ser redigido no idioma oficial do país onde a patente será requerida. Dessa forma, patentes depositadas apenas no Brasil estarão disponíveis apenas em português, da mesma forma que patentes depositadas apenas na Rússia estarão disponíveis apenas em russo. Por consequência, os documentos de patente de uma Família de Patentes apresentam uma mesma invenção redigida em diferentes idiomas.

### **Processo de análise - Pedido de patente x Patente concedida**

A versão do documento de patente protocolado pelo titular é chamada de pedido de patente. Após o depósito, o pedido de patente permanece sob sigilo, geralmente por um período de 18 meses, sendo então publicado pelo Escritório de Patentes.

O pedido precisa atender aos critérios legais para que a patente seja deferida e então o depositante tenha seus direitos de monopólio assegurados. Tais critérios são avaliados por meio

dos exames formal e técnico, os quais são realizados por examinadores do Escritório de Patentes.

Assim, a invenção apresentada num pedido de patente não é automaticamente concedida ao depositante, uma vez que é possível protocolar “qualquer coisa” como um pedido de patente. É após o exame técnico que o pedido de patente será indeferido ou deferido total ou parcialmente. A patente deferida é então chamada de Carta Patente. Apenas após o deferimento da patente é que se pode garantir que o aquele documento descreve uma invenção, nos moldes da Lei. No entanto, é importante frisar que os direitos patentários são válidos desde a data de depósito do pedido de patente, e não data de sua concessão. É dito que o depositante tem a “expectativa de direito” entre o depósito e a concessão das patentes. Ainda, mesmo invenções descritas em pedidos de patente indeferidos ou arquivados devem ser consideradas em avaliações do Estado da Técnica.

Um pedido de patente pode ser arquivado durante o processo de análise por vários motivos, como por exemplo o não pagamento de taxas ou o não cumprimento de exigências pelo titular. Caso o pedido de patente seja arquivado definitivamente, o depositante perde seus direitos sobre a invenção descrita, a qual torna-se de domínio público (Chitale *et al.*, 2020).

### **Por que patentear uma invenção**

Existem diversos objetivos para se solicitar uma patente, dentre eles:

- **Vantagem Competitiva:** o direito de propriedade e exclusividade possibilita impedir que terceiros explorem comercialmente a invenção;
- **Liberdade de Operação:** a patente confere a segurança de não estar utilizando invenções de terceiros;
- **Melhoria de Indicadores e da Imagem:** portfólios de patentes podem aumentar as chances de captação de recursos ou outros ganhos indiretos;
- **Recuperação do Investimento:** a patente auxilia o inventor a recuperar os recursos investidos na pesquisa e desenvolvimento, e potencializa as chances de licenciamento ou transferência da tecnologia.

Ainda, a patente não impede um licenciamento voluntário, sem recebimento de contrapartida, por parte do titular. Uma invenção patenteada pode, por exemplo, ser licenciada

gratuitamente para organizações ou instituições governamentais com fins sociais, por exemplo, e ao mesmo tempo impedir que outras empresas comercializem a invenção.

### **Artigo Científico X Patente**

Os artigos científicos têm como principal função a divulgação científica e seus autores têm direitos resguardados pelas Lei de Direitos Autorais. Já as patentes têm como principal função a concessão de um direito de propriedade.

Desta forma, a patente se difere ao artigo científico quanto à finalidade. No entanto, dado o requisito de suficiência descritiva, a patente torna-se uma importante fonte de informação técnico-científica, nos moldes de um artigo científico. Ainda, tecnologias desenvolvidas com fins diretamente comerciais, principalmente as de titularidade de empresas privadas, tendem a ser descritas apenas em documentos de patente, e não em artigos científicos.

O depósito de um pedido de patente não impede a publicação de um artigo científico sobre a mesma matéria. No entanto, a submissão do artigo deve ser realizada após o depósito do pedido de patente, uma vez que qualquer divulgação da invenção prévia ao depósito, mesmo por parte do inventor, pode comprometer a novidade da invenção, um dos requisitos de patenteabilidade, e impedir a concessão da patente. Da mesma forma, a publicação de dissertações ou teses antes do depósito do pedido de patente, podem vir a ser considerada uma anterioridade e impedir a concessão da patente. Quando não for possível realizar o depósito da patente antes da defesa, uma alternativa é realizar a defesa fechada, sem plateia, e/ou solicitar que a dissertação/tese seja mantida sob sigilo por um certo período de tempo, para que o depósito da patente seja realizado.

## II – O DOCUMENTO DE PATENTE

### Estrutura e conteúdo do documento de patente

Todo pedido de patente deve atender a uma estrutura mínima para que possa ser aprovado no exame formal, como um “Pedido de Patente”. Tal estrutura pode sofrer variações, de acordo com a legislação de cada país. No Brasil, a LPI determina que um Pedido de Patente deve conter: Requerimento; Relatório Descritivo; Reivindicações; Desenhos, se for o caso; Resumo; e Comprovante do pagamento da retribuição relativa ao depósito.

O Requerimento contém informações sobre o depositante e inventores. O Relatório Descritivo, as Reivindicações, os Desenhos e o Resumo são as partes de um pedido de patente que contém informações técnicas sobre a invenção. Além disso, todo documento de patente possui uma Folha de Rosto com informações bibliográficas sobre a invenção, titulares e inventores. A seguir, serão discutidos o propósito, a estrutura e o conteúdo de cada uma dessas partes, baseando principalmente nas orientações do INPI apresentadas por meio das Instruções Normativas 30/2013 e 31/2013 (Wipo, 2007; Inpi, 2013; Magalhães, 2016).

#### 1. Folha de Rosto

A Folha de Rosto de um documento de patente contém os dados bibliográficos e um histórico da patente, caso a patente já tenha sido depositada em outros países, por exemplo. A Folha de Rosto das patentes tende a seguir um padrão estabelecido pela OMPI.

Entre as informações apresentadas na Folha de Rosto estão: número da patente; título; resumo; classificação internacional de patente (IPC); data de depósito do pedido; data de publicação; nome(s) do(s) depositante(s) do pedido; nome(s) do(s) inventor(es); nome do procurador; data da prioridade unionista (se foi solicitada a prioridade); figura principal (se houver), dentre outras. Praticamente todas essas informações são identificadas com números entre parênteses, que são chamados de códigos INID (*Internationally Agreed Numbers for the Identification of Data*). O objetivo desses códigos é facilitar a identificação dessas informações chaves, uma vez que as patentes são redigidas no idioma do país onde foi depositada (existem documentos de patente que só estão disponíveis em russo ou mandarim, por exemplo).

Grande parte das estratégias de busca de patentes baseiam-se nas informações apresentadas nos campos identificados com códigos INID.

## 2. Relatório Descritivo

O Relatório Descritivo (RD) é a parte mais informativa do documento no que diz respeito aos detalhes técnicos da invenção, pois é nele que a invenção deve ser descrita de forma suficiente para que um técnico da área consiga reproduzi-la. No entanto, não há exatamente um padrão bem definido de RD, uma vez que cada país possui seus próprios requisitos. No Brasil, é necessário seguir algumas normas descritas em Resoluções e Instruções Normativas do INPI (Resolução 124/2013) e uma estrutura básica será apresentada a seguir.

O RD é iniciado, obrigatoriamente, por um título, o qual deve ser conciso, claro e preciso, identificando o objeto do pedido e suas categorias (produto, processo e/ou uso). Por ser a maior das partes do Pedido de Patente, o RD pode ser subdividido em: Campo técnico da invenção; Estado da Técnica; Sumário da Invenção e Descrição detalhada da Invenção, Descrição dos desenhos e Experimentos de demonstração.

a. Campo técnico da invenção: O RD se inicia com uma breve introdução apresentando a invenção (o que é, qual a finalidade) e o setor técnico/industrial de aplicação. Possui um conteúdo bem similar ao resumo.

b. Estado da Técnica: Em seguida, o inventor deve descrever o Estado da Técnica, ou seja, o que já é de conhecimento público no campo da invenção até o momento do depósito do pedido de patente e deve evidenciar os problemas ou limitações técnicas existentes que sua invenção pretende solucionar. O inventor deve também citar e referenciar os documentos (patentes, artigos científicos, reportagens, etc.) que descrevem as invenções mais próximas ao objeto do pedido de patente. Assim, o Estado da Técnica serve para mostrar ao Examinador de patentes os avanços obtidos pela invenção frente às tecnologias pré-existentes e porque a invenção em questão é necessária.

c. Sumário da Invenção: O inventor deve então apresentar escopo da invenção, ou seja, o que ele pretende proteger na patente. Ainda, pode-se descrever como a solução proposta resolve o problema técnico existente, ressaltando as novidades e vantagens da invenção e o efeito técnico alcançado em relação ao Estado da Técnica.

d. Descrição Detalhada da Invenção: Como ponto central, o inventor deve descrever a invenção detalhadamente de forma que um técnico no assunto consiga reproduzi-la. Uma descrição insuficiente da invenção pode levar ao indeferimento da mesma. Normalmente, a invenção é descrita da forma mais ampla que o Estado da Técnica e a invenção permitirem.

e. Descrição dos desenhos: Caso o Pedido de Patente possua desenhos (figuras) para melhor descrição da invenção, todo o texto necessário para descrevê-los deve vir no RD. Comumente, essas informações são organizadas numa seção (descrição dos desenhos).

f. Experimentos de demonstração (Exemplos; Maneiras de executar a invenção): Apesar de não ser obrigatório num pedido de patente, é muito comum, na maioria das áreas tecnológicas, o inventor apresentar experimentos que comprovem a concretização e/ou os resultados obtidos pela invenção.

\* Observação: Uma vez que o RD apresenta tanto informações técnicas da invenção pleiteada como também de invenções do Estado da Técnica, o uso do RD como campo para a busca de palavras-chave deve ser feita com cuidado.

### 3. Desenhos

Desenhos, ou figuras, não são obrigatórios em um Pedido de Patente, no entanto é muito comum os inventores os utilizarem para auxiliar na descrição e apresentação da invenção. Todos os desenhos da patente devem vir nesse documento, e não ao longo do texto do RD. Ainda, os desenhos não devem conter texto ou legendas, apenas números indicando os elementos do desenho. Dessa forma, os desenhos são apresentados como um anexo ao RD.

Tabelas e Estruturas químicas não são consideradas desenhos e, deste modo, devem ser apresentadas no corpo do RD.

### 4. Reivindicações

As reivindicações, ou quadro reivindicatório, são base legal da proteção patentária, pois são elas que delimitam a extensão da proteção jurídica conferido pela patente. Por isso, as reivindicações são chamadas de “coração da patente”. As reivindicações devem incluir todas as características essenciais, ou seja, as novidades da invenção.

As reivindicações são redigidas na forma de sentenças únicas (não pode conter “ponto” no meio de uma reivindicação) que devem ser claras e precisas, se limitando ao escopo da invenção, fundamentadas no RD.

A redação da reivindicação deve seguir uma estrutura pré-determinada: preâmbulo + expressão caracterizante + parte caracterizada. O preâmbulo apresenta o objeto alvo da invenção e/ou elementos do Estado da técnica. A parte caracterizada descreve a novidade da invenção, ou seja, a característica que se pretende proteger. A expressão caracterizante, como por exemplo “caracterizado por”, ou suas variantes, separa o preâmbulo da novidade.

Um documento de patente depositado em diversos países pode ter diferentes quadros reivindicatórios em cada um deles. Isso ocorre, por exemplo, por diferenças nas legislações de cada país.

## 5. Resumo

O Resumo, junto com o título, tem como objetivo ser um campo de indexação nas bases de patente para a recuperação de patentes por terceiros.

O Resumo apresenta de forma sucinta o campo técnico da invenção, explicação técnica da invenção e a principal aplicação. É indicado que o resumo contenha palavras-chave para fácil recuperação do documento.

No entanto, na prática, normalmente os resumos são redigidos de forma bastante concisa pelos inventores, principalmente quando não é de interesses desses que seus pedidos de patente sejam facilmente encontrados por terceiros.

## 6. Depósito de material biológico e listagem de sequências biológicas

Nos pedidos de patente na área de biotecnologia que apresentem sequências de nucleotídeos e ou de aminoácidos, que sejam fundamentais para a descrição da invenção, o inventor deve apresentá-las num arquivo denominado Listagem de Sequências.

Ainda, pedidos de patente nos quais um determinado material biológico seja essencial para a concretização da invenção e que tal material não possa ser suficientemente descrito no RD, este último deve ser suplementado com o depósito do material biológico em instituição autorizada pelo INPI ou indicada em acordo internacional.

## **Classificação Internacional de Patentes**

Uma outra incumbência dos examinadores dos Escritórios de Patentes é classificar as patentes de acordo com áreas tecnológicas nas quais elas se enquadram. Existem alguns sistemas de Classificação de Patentes em uso no mundo, sendo a Classificação Internacional de Patentes (CIP, IPC em inglês) a mais utilizada. O principal objetivo das Classificação das Patentes é facilitar a recuperação de informações por área tecnológica. Como veremos nos próximos Capítulos, a CIP é uma ferramenta poderosa para encontrar patentes de relevância para o pesquisador.

A CIP baseia-se num sistema hierárquico de códigos alfanuméricos para a classificação de patentes de acordo com as diferentes áreas tecnológicas. Cada documento de patente pode conter um ou mais códigos de classificação. Tal classificação possui aproximadamente 70.000 subdivisões, atualizada periodicamente pela Organização Mundial da Propriedade Intelectual (OMPI), e é utilizada por mais de 100 escritórios de patentes. O significado de cada código pode ser consultado no site da OMPI (<https://www.wipo.int/classifications/ipc>).

### **Dicas para a leitura de Documentos de Patente (Donald *et al.*, 2018)**

#### 1. Busque o documento mais atual

Pedidos de patente podem possuir aspectos em desacordo com LPI ou reivindicar invenções que não atendem aos requisitos de patenteabilidade. Assim, documentos de patente que já passaram pelo exame técnico em algum Escritório de Patente tendem a ser mais claros e objetivos, uma vez que o examinador solicitará as adequações necessárias ao pedido de patente, caso necessário. Assim, quando possível, avalie sempre a patente concedida ou pedidos que já foram examinados.

#### 2. Comece pelo título e resumo

Na grande maioria das vezes, a leitura desses campos é suficiente para avaliar a relevância do documento.

A base Derwent Innovations Index, disponibilizada pelo Portal Capes, fornece títulos e resumos ainda mais informativos, pois são reelaborados por analistas da base.

### 3. Vá para os Experimentos de demonstração (Exemplos) e Desenhos (Figuras)

Exemplos e Figuras normalmente são redigidos por cientistas e detalham a metodologia e resultados obtidos, sendo muito úteis para se compreender a invenção.

Ao contrário, a Descrição Detalhada da Invenção é redigida numa linguagem que objetiva garantir um escopo de proteção completo da invenção e que atenda aos requisitos legais. Assim, essa seção pode possuir uma linguagem mais incomum e até mesmo cansativa.

Ao se avaliar os Exemplos, é preciso ter em mente que as patentes não são revisadas por pares e não seguem, necessariamente, o método científico.

Para pesquisadores interessados em compostos orgânicos, recomenda-se utilizar ferramentas de busca de patentes que possibilitam a busca por estrutura química.

### 4. Leia as reivindicações

Apesar de possuir uma linguagem característica e por vezes de difícil compreensão, a leitura das reivindicações é de suma importância, pois são elas que definem a matéria protegida pela patente.

As reivindicações podem ajudar a definir se o documento é relevante, quando o título e resumo não são suficientes para isso.

### 5. Veja o significado das CIPs

As CIPs conferidas ao documento de patente indicam as principais áreas tecnológicas em que a invenção se enquadra e podem também ajudar a compreender o objeto da invenção e encontrar outras invenções relacionadas.

### 6. Veja quem são os inventores e tente localizar publicações científicas relacionadas

Em muitas situações, inventores de patentes são autores de artigos científicos que abordam a mesma matéria, ou matéria próxima. É muito comum encontrar artigos científicos, ou até mesmo teses e dissertações, quando a patente possui inventores vinculados à ICTs. E

mesmo para patentes depositadas por empresas, podem ser encontrados artigos relacionados. Esses artigos podem ser úteis para auxiliar na compreensão do documento de patente.

### **III – DOCUMENTOS DE PATENTE COMO FONTE DE INFORMAÇÃO TECNOLÓGICA**

#### **Finalidades das buscas de patentes**

A busca e o estudo dos documentos de patente já publicados podem ser úteis de diferentes maneiras para pesquisadores, dentre elas (Clarke, 2018):

- Levantamento do Estado da Técnica e Análise de patenteabilidade: Que soluções existem para o problema técnico que eu quero resolver? A solução que eu proponho já foi patenteada?
- Estudos prospectivos: Analisar as patentes de determinado setor permite, por exemplo, avaliar a evolução ou tendências tecnológicas, como forma de subsidiar as atividades de P&D.
- Busca de parceiros: Encontrar depositantes que vêm desenvolvendo tecnologias relacionadas com os quais pode-se firmar parcerias, ou mesmo agências de fomento ou empresas que tenham interesse na área e possam financiar um projeto de pesquisa;
- Busca de “clientes”: Da mesma forma que a busca por parceiros, pode-se utilizar os documentos de patente para buscar potenciais interessados num licenciamento, quando se é titular de uma patente.
- Indicações de potenciais mercados: Devido ao princípio da territorialidade das patentes e considerando que os depositantes tendem a depositar patentes só onde esperam explorar a invenção, devido aos altos custos do depósito e manutenção da patente, países que possuem altos números de patentes num determinado setor indicam que são um potencial mercado para invenções da área.

#### **Por que usar patentes como Fonte de Informação para a Pesquisa Científica?**

- As patentes possuem conteúdo suficiente para que um profissional da área consiga reproduzir a invenção;
- As patentes possuem um formato básico universal;
- As patentes são documentos públicos e disponibilizadas em bases de acesso gratuito na internet;
- Milhares de documentos de patente são publicados diariamente;
- Praticamente todas as áreas tecnológicas possuem invenções que podem ser patenteadas;

- As patentes são classificadas de acordo com campos tecnológicos específicos;
- O documento de patente pode ser a única forma de divulgação de muitas tecnologias e podem conter informações que não estão disponíveis em nenhum outro local;
- Os documentos de patente possuem uma grande diversidade de informações, as quais podem ser úteis em diversas situações.

### **Limitações das patentes**

- A lei de patentes garante ao titular um período de 18 meses de sigilo após a data de depósito do pedido, se for de interesse do mesmo. Dessa forma, a grande maioria das patentes depositadas em todo o mundo só se tornam públicas e disponíveis nas bases de dados 18 meses após seu protocolo, limitando o acesso às invenções mais recentes.
- O exame técnico é a etapa do processo que irá avaliar se a invenção é realmente nova e inventiva e que o titular do pedido de patente terá direitos de exclusividade sobre ela. Em alguns países, como o Brasil, o exame técnico demora muito a ocorrer, podendo passar de 10 anos o início do exame em algumas áreas. Sem o exame técnico não é possível afirmar que o documento de patente descreve uma invenção nova e inventiva.
- Existem invenções que não podem ser patenteadas e outras que são protegidas por outras modalidades de proteção, como por exemplo cultivares, ou mantidas em segredo industrial;
- Os documentos de patente possuem uma linguagem própria (informalmente chamada de “patentês”) que pode dificultar o entendimento do documento para quem não é familiarizado com ela;
- Nem todo pedido de patente, ou mesmo patentes concedidas, descrevem invenções que irão se transformar em inovações e impactar o mercado.

## **IV - BUSCA DE DOCUMENTOS DE PATENTE**

### **Bases de patentes**

Uma das premissas fundamentais do Sistema de Patentes é a publicidade das informações dos documentos de patente. Com o surgimento e evolução da internet, a grande maioria dos Escritórios de Patente criaram suas bases on-line de documentos e têm melhorado os recursos de acesso constantemente. Enquanto as bases de alguns Escritórios disponibilizam apenas documentos depositados em seu território, outras disponibilizam documentos depositados em diversos países. Dessa forma, o acervo e as funcionalidades variam entre de cada base (Kim e Lee, 2015).

Além das bases dos Escritórios Nacionais de Patente, existem ainda bases administradas por empresas ou organizações não governamentais, sendo que algumas dessas são de acesso gratuito e outras necessitam de assinatura. Há ainda bases de dados que disponibilizam documentos de patente em conjunto com outras fontes de informação, em um determinado setor tecnológico. Algumas dessas bases que necessitam de assinatura são disponibilizadas aos pesquisadores de ECTIs por meio do Portal de Periódicos da Capes.

Existem algumas características comuns à maioria das bases:

- O acervo das bases é atualizado constantemente, de acordo com a publicação de novos pedidos de patente, proporcionando um aumento contínuo de documentos. Assim, uma busca realizada ontem pode ter resultados diferentes de uma busca realizada hoje.
- Novas funcionalidades podem ser disponibilizadas a qualquer momento, bem como outras podem ser removidas.
- Bases que abrangem documentos de mais de um país podem ter um atraso de atualização quando comparado à base oficial de determinado país. Ainda, tais bases sempre disponibilizam a lista de países de cobertura.

A seguir, serão apresentadas algumas ferramentas de busca de patentes, adotando principalmente o critério de acessibilidade. Será discutido principalmente a abrangência, vantagens e limitações de cada uma delas. Grande parte das orientações disponibilizadas a seguir poderão ser aplicadas também em outras bases de patente.

## INPI

O Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), Escritório de Patentes do Brasil, possui sua própria base de documentos de patentes (<https://gru.inpi.gov.br/pePI/jsp/patentes/PatenteSearchBasico.jsp>). Essa base abrange apenas documentos depositados no Brasil, por brasileiros ou estrangeiros. Nela, é possível acompanhar a tramitação administrativa, ver o status legal dos pedidos de patente e acessar os documentos relacionados ao processo, como por exemplo o relatório de exame técnico.

Em relação ao mecanismo de busca, a base do INPI permite:

- A busca com combinações de diversos campos;
- O uso de operadores booleanos e truncagens;
- A busca na base completa ou apenas na base de patentes concedidas;
- Fazer o download do documento de patente completo em formato pdf, bem como despachos e outros documentos do processo administrativo.

Essa é a única das bases que serão apresentadas onde as palavras-chave devem ser inseridas em português. Nas demais ferramentas, elas devem ser inseridas em inglês.

Ainda, o INPI disponibiliza vários tutoriais em seu website, como por exemplo guias para busca de patentes (<https://www.gov.br/inpi/pt-br/assuntos/informacao/guia-pratico-para-buscas-de-patentes>).

## Espacenet

A Espacenet (<https://worldwide.espacenet.com>) é a ferramenta de busca de patentes desenvolvida e gerenciada pelo Escritório Europeu de Patentes (EPO). Possui um acervo de mais de 110 milhões de documentos de patentes de mais de 90 países, inclusive não-europeus, disponibilizados na forma de texto completo ou informações bibliográficas (página de rosto).

Com uma interface bastante amigável, o Espacenet permite:

- A busca com combinações de diversos campos;
- O uso de operadores booleanos e truncagens;
- Salvar as estratégias de busca;
- Salvar documentos de interesse numa seção da própria (“patent list”);

- Fazer o download das páginas de rosto e exportar os resultados da busca no formato “csv”.

Ainda, a Espacenet disponibiliza links para acesso ao documento completo, patentes citadas, patentes citantes, documentos da família e status legal.

O EPO possui também uma plataforma de ensino com diversos cursos, gratuitos ou pagos, relacionados à Propriedade Intelectual e mais especificamente às patentes, alguns inclusive sobre buscas de patentes (<https://e-courses.epo.org/>).

### Patentscope

A Patentscope (<https://patentscope.wipo.int/>) é a ferramenta de busca de patentes desenvolvida e gerenciada pela Organização Mundial de Propriedade Intelectual (OMPI). Tem como principal característica possuir informações detalhadas dos pedidos de patente depositados por meio do Tratado de Cooperação em Matéria de Patentes (PCT), os quais passam de 3,7 milhões de documentos. Além dos documentos de patente, a base ainda disponibiliza documentos do processo como o Relatório de Busca e o Relatório de Patenteabilidade, que podem ser bastante úteis na análise de patentes ainda não examinadas, bem como a situação das possíveis fases nacionais do pedido. O acervo da Patentscope abrange também coleções de patente dos principais Escritórios do mundo, chegando a mais de 83 milhões de documentos.

Com uma interface bastante amigável, o Patentscope permite:

- Visualizar o número de documentos, ainda na página de busca, que uma determinada estratégia irá retornar;
- Busca com combinações de diversos campos;
- Buscar listagens de sequências biológicas;
- Busca de estruturas químicas;
- Uso de operadores booleanos e truncagens;
- Salvar estratégias de busca na própria plataforma;
- Visualizar e comparar as últimas estratégias de busca realizadas e o número de patentes recuperadas por cada uma;

- Acesso ao documento completo na própria plataforma (sem necessidade de download);
- Exportar os resultados no formato xml.

O Patentscope permite também realizar algumas análises a partir do conjunto de documentos de patente obtidos após uma busca: principais países de prioridade, titulares, inventores, códigos IPC e ano de publicação dos documentos. É possível utilizar essa ferramenta de análise também como filtro dos resultados, selecionando, por exemplo, um titular de interesse para ver só as patentes deste.

A OMPI possui também uma plataforma de ensino (<https://welc.wipo.int/>) que compreende materiais gratuitos, cursos on-line e também inscrição para cursos presenciais em vários países.

### Google Patents

Google Patents (<https://patents.google.com/>) é ferramenta de busca de patentes desenvolvida e gerenciada pelo Google. Contém mais de 120 milhões de documentos de patentes de mais de 100 países, disponibilizados na forma de texto completo ou informações bibliográficas (página de rosto).

O Google Patents permite:

- Busca com combinações de alguns campos, sendo as opções mais restritas que outras ferramentas;
- O uso de operadores booleanos e truncagens;
- A visualização do documento completo no próprio navegador, sem necessidade de download;
- O download dos resultados no formato csv.

O Google Patents utiliza a Classificação Cooperativa de Patentes (CPC, em inglês) ao invés da CIP. A CPC é um sistema de classificação que foi desenvolvido em conjunto entre o Escritório Americano de Patentes (USPTO) e o Escritório Europeu de Patentes (EPO). É um sistema de classificação similar à CIP, no entanto um pouco mais detalhado e específico.

Essa base apresenta uma análise automática dos resultados, indicando os principais depositantes, inventores e CPCs do conjunto de documentos obtidos a partir de uma busca.

### Derwent Innovations Index (DII)

A *Derwent Innovations Index* (DII) é uma ferramenta de busca de patentes assinada pela Capes e disponibilizada às ICT's por meio do Portal de Periódicos, na mesma plataforma da base Web of Science. A DII contém mais de 82 milhões de documentos de patentes de quase 60 países.

O grande diferencial dessa ferramenta em relação às outras é a releitura do título e resumo dos documentos de patente por analistas. Assim, os campos título e resumo apresentados no DII não são os originais do documento da patente, e sim textos elaborados pelos analistas a fim de auxiliar o entendimento da novidade, uso, vantagens e reivindicações da patente.

A DII permite:

- Busca com combinações de alguns campos;
- O uso de operadores booleanos e truncagens;
- Buscar patentes que citam uma patente ou patentes;
- Exportar alguns campos das patentes em formato csv;
- Criar alertas para receber documentos recém-publicados numa área de interesse.

A DII possibilita a realização de análises de alguns dados das patentes: principais depositantes, inventores e códigos IPCs. É possível utilizar essa funcionalidade como filtro dos resultados, selecionando por exemplo um titular de interesse para ver só as patentes deste.

O DII não disponibiliza o acesso aos documentos completos e nem a exportação destes.

### Bases não específicas

Como relatado no início deste capítulo, existem algumas bases de dados científicos que disponibilizam, dentre outras fontes de informação, documentos de patente. As bases Cortellis Drug Discovery Intelligence e SciFinder são dois exemplos. Ambas são bases comerciais assinadas pela Capes e disponibilizadas às ICTs por meio do Portal de Periódicos. A base Cortellis Drug Discovery Intelligence tem como foco fármacos e desenvolvimento de novas

drogas para saúde humana. Já a Scifinder é uma base de dados focada em compostos químicos, sendo uma das mais completas disponíveis mundialmente.

É recomendado sempre utilizar mais de uma base com o objetivo de aumentar a cobertura da busca, evitando deixar de recuperar documentos relevantes.

### **Campos de buscas nas bases**

Uma vez apresentada algumas ferramentas de busca de patentes, é preciso então saber por quais tipos de informações é possível buscar, ou seja, quais são os campos de busca disponíveis nessas ferramentas.

Um documento de patente deve conter as seguintes partes: Folha de Rosto; Resumo; Relatório Descritivo; Reivindicações e Desenhos (se for o caso). A maioria dos campos de busca das ferramentas se baseiam nas informações disponíveis nessas seções.

A seguir, serão apresentados os principais campos de busca disponíveis na maioria das ferramentas de busca de patentes.

#### Número de identificação da patente

Todo pedido de patente recebe um número de identificação quando é depositado. Em alguns países, a patente recebe um novo número quando é concedida ou em outras situações particulares. Numa busca de patentes, o número de identificação é mais utilizado para recuperar um documento específico, ou demais informações relacionadas a esse documento de patente.

Além disso, é possível buscar as patentes depositadas em determinado país inserindo o código de duas letras do país neste campo, uma vez que, via de regra, os números de identificação das patentes são iniciados pelo código do país onde a patente foi depositada (por exemplo, pedidos depositados no Brasil iniciam-se com “BR”). Tal estratégia pode ser aplicada em bases de dados que abrangem documentos de diversos países.

### Título e Resumo

São os campos onde o inventor descreve sucintamente a invenção. São os campos mais utilizados nas buscas para levantar documentos de determinada área tecnológica, por meio de palavras chave. Entretanto, muitas patentes possuem títulos e resumos muito reduzidos e pouco informativos, podendo até mesmo não conter os termos mais comuns relacionados ao tema.

### Reivindicações

A busca nas reivindicações, por meio de palavras chave, é uma forma de amplificar os resultados. No entanto, nem todas as ferramentas possibilitam a busca nas reivindicações.

### Datas

Campo utilizado para selecionar patentes depositadas numa data ou num período temporal específico. Os documentos de patente apresentam várias datas, como por exemplo a data de prioridade (data de depósito do primeiro pedido de uma família de patentes), data de depósito (data em a patente foi depositada em determinado Escritório de Patentes), data de publicação (data em que o pedido de patente foi publicado pelo Escritório de Patentes, após o período de sigilo) e a data de concessão (data em que a patente foi concedida). É muito importante entender o significado de cada data, pois a escolha impactará diretamente nos resultados obtidos, sendo que para cada objetivo de uma busca de patentes um tipo de data é mais recomendado.

As ferramentas de busca disponibilizam uma ou mais tipos de data para busca.

### Depositante e Inventor

Depositante, também chamado de titular ou proprietário, é a pessoa física ou jurídica que possui os direitos patrimoniais da patente. Inventor é a pessoa física que concebeu a invenção. O inventor poder ser ou não o depositante. Um pedido de patente pode possuir mais de um depositante ou inventor. Ainda, é possível que haja mudanças no quadro de titulares de uma patente ao longo do tempo, devido à transferência de titularidade ou processos de fusão e aquisição de empresas, por exemplo.

As buscas nesses campos devem ser realizadas por meio do nome do depositante ou do inventor, tendo a atenção em possíveis variações de grafia, uso de siglas ou abreviações.

### Códigos de Classificação

Os documentos de patente são classificados de acordo com áreas tecnológicas relacionadas à invenção. Atualmente, existem alguns sistemas de classificação em vigor, sendo a Classificação Internacional de Patentes (CIP) a mais utilizada pelos Escritórios de Patentes, e por consequência, a mais comum nas ferramentas de busca. No entanto, outros Sistemas de Classificação podem estar disponíveis como campo de busca em algumas ferramentas.

### **Estratégias de busca de patentes**

Como apontado no item anterior, uma das principais características das ferramentas de busca de patentes é a possibilidade de elaborar estratégias de busca combinando diferentes campos de busca. Tal combinação tem como objetivo recuperar possíveis documentos de interesse com mais precisão.

Ainda, para se construir uma boa estratégia de busca é preciso ter em mente as melhores formas de se inserir informações nesses campos, bem como os recursos disponíveis nas bases que auxiliam a aprimorar a estratégia. A seguir, serão apresentadas algumas formas de potencializar as estratégias de busca (Clarke, 2018).

### Palavras chave

Uma vez que as invenções são descritas primordialmente em forma de texto nos documentos de patente, o uso de palavras chave é principal forma de recuperar documentos. No entanto, é preciso estar bastante familiarizado com as terminologias da área técnica de interesse para se realizar uma boa busca de patentes. Dominar a sinonímia dos termos chave, possíveis variações na grafia e abreviações são imprescindíveis para a construção de uma estratégia de busca eficaz. Muitas vezes, os inventores utilizam palavras pouco comuns com o intuito de dificultar o que terceiros encontrem sua patente.

Existem palavras que podem ter sentidos totalmente diferentes, de acordo com a área técnica ou contexto, como por exemplo *celular* (telefone celular ou biologia celular?).

A atenção à terminologia é importante também em buscas por nome de depositantes e inventores. Exemplo: a busca pelo termo “Vale” no campo de depositantes pode recuperar patentes da “Vale S/A” ou “Universidade Federal do Vale do São Francisco” ou do “João do Vale Silva”.

### Radicalização

A busca por radicalização, também chamada de truncamento, é uma forma de incluir alternativas para um mesmo radical de um termo. Nessa estratégia, um termo encurtado é seguido por um símbolo de truncamento, que pode representar zero, uma ou mais letras. De forma geral, o símbolo de truncamento (\*) pode representar zero, uma ou mais letras, enquanto o símbolo (?) representa apenas uma letra.

Um exemplo é a busca por *carbon\**, que irá abranger palavras como *carbano*, *carbonático*, *carbonato*, entre outros. Já a busca por *carbano?*, irá recuperar, por exemplo, o plural *carbonos*.

É importante ficar atento se o radical utilizado não irá abranger palavras que não são de interesse, recuperando assim documentos irrelevantes.

Em algumas bases, a radicalização pode ser utilizada também em outros campos de busca com IPC e número de identificação do pedido. Para saber se uma determinada ferramenta de busca permite radicalizações, as possibilidades de uso e quais são os símbolos de truncamento utilizados, é recomendado consultar o manual de instrução da base.

### Códigos de Classificação

Uma forma alternativa e/ou complementar às palavras chave é o uso dos códigos de classificação das patentes, como as CIPs, os quais possibilitam a recuperação de patentes de determinada área tecnológica, similarmente às palavras chave no título e resumo. A busca por meio de códigos de classificação pode recuperar possíveis documentos de interesse que, por algum motivo, não continham as palavras chave selecionadas. Assim, é uma forma alternativa e/ou complementar à busca por palavras-chave.

Pode-se utilizar os códigos completos, até o nível mais específico da classificação, ou códigos parciais, com níveis intermediários.

### Operadores booleanos

Uma vez que a combinação de campos para a construção de estratégias de busca é muito recomendada, os operadores booleanos, principalmente AND, OR, AND NOT, são muito utilizados.

AND: Operador de intersecção. Todos os termos devem estar presentes ao mesmo tempo, no mesmo campo de busca. Utilizado, por exemplo, para delimitar melhor a busca. Ex: energia AND solar.

OR: Operador de união. Ao menos um dos termos deve estar presente, no mesmo campo de busca. Utilizado, por exemplo, entre sinônimos. Ex: carro OR automóvel

AND NOT: Operador de exclusão. O primeiro termo deve estar presente e o segundo ausente. Utilizado, por exemplo, para excluir um subgrupo tecnológico definido pelo primeiro termo. Ex: vacina AND NOT inativada.

## **Análise dos documentos recuperados**

### Avaliação do resultado da busca

Após a elaboração da estratégia de busca e da aplicação desta na(s) ferramenta(s) de busca de patentes, o próximo passo é avaliar a qualidade e a quantidade dos resultados obtidos.

Em relação à qualidade, é necessário avaliar se a maior parte dos documentos recuperados pela estratégia de busca estão dentro do escopo pretendido. Tal avaliação é habitualmente realizada por meio da leitura do título e resumo de uma amostragem dos documentos. Ainda, durante essa avaliação, é possível também encontrar novas palavras chave ou códigos de classificação que podem ser utilizados para reformular a estratégia de busca.

Em relação à quantidade de documentos, é necessário avaliar se a quantidade de documentos recuperados está dentro da capacidade de análise, de acordo com as metodologias e objetivos do pesquisador. Restringir ou ampliar a estratégia de busca é sempre uma alternativa

a ser avaliada. É importante lembrar que o número de resultados obtidos pode variar muito de acordo com a área tecnológica, com a abrangência da estratégia de busca e com a ferramenta de busca utilizada.

### Exportação dos documentos

Após a análise preliminar de validação da estratégia de busca e da relevância dos documentos recuperados, parte-se para análises mais específicas, quando então os documentos são de fato utilizados como fonte de informação. Tais análises podem ser conduzidas por meio da avaliação individual dos documentos de maior relevância ou por meio de análises do conjunto completo de documentos recuperados.

Para as análises individuais, os documentos de patente completos podem ser recuperados nas ferramentas por meio de download em formato pdf ou mesmo acessados na própria página do navegador, dependendo da ferramenta de busca utilizada.

Para as análises do conjunto completo de documentos, a exportação de campos específicos dos documentos em formato csv é possível em algumas ferramentas de busca. Número da patente, título, resumo, datas, IPCs, titulares e inventores são alguns campos dos documentos que podem ser exportados em forma de planilha para a realização de análises de tendências.

### Análises de tendências

Uma das formas de se analisar um conjunto de documentos de patentes é por meio de metodologias conhecidas como Prospecção Tecnológica e que podem trazer informações importantes aos pesquisadores. A seguir serão apresentadas algumas análises que podem ser conduzidas a partir de informações recuperadas dos documentos de patente:

- **Titulares:** A análise dos titulares das patentes permite descobrir os principais *players* de um setor, num determinado país ou no mundo. Essa análise pode indicar possíveis concorrentes, parceiros ou “clientes” para uma possível transferência tecnologia, além de indicar se no setor predominam empresas privadas ou instituições de pesquisa como titulares. Já a presença de cotitularidade, ou seja, patentes que possuem mais de um depositante, pode

indicar a importância de parcerias no setor. É importante lembrar que os titulares de um documento podem mudar ao longo do tempo, por meio da transferência de titularidade.

- **Inventores:** A análise de inventores permite levantar os principais especialistas de um setor, num determinado país ou no mundo. Essa análise pode indicar possíveis alvos para contato para formação de parcerias, ou até mesmos alvos para contratação por empresas. Diferentemente dos titulares, os inventores de uma patente raramente se alteram ao longo do tempo. Ainda, patentes com muitos inventores podem indicar um maior nível de complexidade da tecnologia.

- **Data de depósito:** Por meio da data de depósito é possível avaliar se o número de depósitos num setor vem aumentando ou não ao longo dos anos.

- **País de prioridade:** País de prioridade aqui é entendido como o país onde foi realizado o primeiro depósito de uma família de patentes. Via de regra, as patentes tendem a ser depositadas primeiramente no país de residência do titular. Assim, essa análise permite identificar os países que possuem maior capacidade tecnológica em um determinado setor.

- **Países de segundo depósito:** Uma invenção só está protegida nos países em que a patente foi solicitada (e concedida). Assim, países de segundo depósito são os países onde a patente de determinada invenção foi solicitada, após o depósito no país de prioridade. Os países de segundo depósito indicam potenciais mercados da invenção. O número de países de segundo depósito de uma patente também pode indicar o valor desta, pois espera-se que apenas patentes de importante impacto comercial sejam depositadas em muitos países, devido aos altos custos do depósito e manutenção da patente.

- **Códigos de classificação:** A análise dos códigos de classificação mais reportados num conjunto de patentes pode indicar tópicos tecnológicos mais “quentes” dentro do setor. Por outro lado, códigos poucos reportados podem indicar caminhos pouco explorados e oportunidades de pesquisa. Numa análise do portfólio de patentes de um único titular, os códigos de classificação mais reportados podem apresentar as áreas de expertise do mesmo.

## **Conclusões**

Uma das premissas do Sistema de Patentes é a obrigatoriedade da descrição das invenções e a publicidade dos documentos de patente, para que esses possam servir de fonte de informação para o desenvolvimento de novas tecnologias por toda sociedade.

Espera-se que a informações introduzidas pelo presente Guia possam estimular o uso das patentes como fonte de informação durante todas as etapas das pesquisas conduzidas nas Universidades.

## MATERIAL COMPLEMENTAR

ARAÚJO, Elza Fernandes de et al. **A proteção da propriedade intelectual e a transferência de tecnologia na Universidade Federal de Viçosa**. 88p. Viçosa, 2013.

BARBOSA, Cláudio. **Propriedade intelectual: introdução à propriedade intelectual como informação**. Elsevier Brasil, 2013.

FRANÇA, Ricardo Orlandi. Patente como fonte de informação tecnológica. **Perspectivas em ciência da informação**, v. 2, n. 2, 1997.

MA, Matthew Y. **Fundamentals of patenting and licensing for scientists and engineers**. World Scientific, 2015.

OLIVEIRA, Luciana Goulart de et al. Informação de patentes: ferramenta indispensável para a pesquisa e o desenvolvimento tecnológico. **Química nova**, v. 28, p. S36-40, 2005.

OUELLETTE, Lisa Larrimore. Who reads patents?. **Nature biotechnology**, v. 35, n. 5, p. 421-424, 2017.

PARANHOS, Rita de Cássia Santos; RIBEIRO, Núbia Moura. Importância da prospecção tecnológica em base em patentes e seus objetivos da busca. **Cadernos de Prospecção**, v. 11, n. 5, p. 1274, 2018.

REYMOND, David; QUONIAM, Luc. A new patent processing suite for academic and research purposes. **World Patent Information**, v. 47, p. 40-50, 2016.

RIBEIRO, Núbia Moura. **Prospecção Tecnológica**. V1, 194p. Salvador, 2018.

RIBEIRO, Núbia Moura. **Prospecção Tecnológica**. V2, 130p. Salvador, 2019.

SPEZIALI, Marcelo Gomes; GUIMARÃES, Pedro Pires Goulart; SINISTERRA, Rubén Dario. Desmistificando a proteção por patentes nas universidades. **Química Nova**, v. 35, n. 8, p. 1700-1705, 2012.

## REFERÊNCIAS

ABBAS, A.; ZHANG, L.; KHAN, S. U. A literature review on the state-of-the-art in patent analysis. **World Patent Information**, v. 37, p. 3-13, 2014. ISSN 0172-2190.

ABUD, M. J.; HALL, B.; HELMERS, C. An empirical analysis of primary and secondary pharmaceutical patents in Chile. **PloS one**, v. 10, n. 4, p. e0124257, 2015. ISSN 1932-6203.

ALENCAR, M. S. M. **Estudo de Futuro através da Aplicação de Técnicas de Prospecção Tecnológica: o Caso da Nanotecnologia**. 2008. 193 Escola de Química. (Doutorado em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos). Universidade Federal do Rio de Janeiro

ANDRE, F. et al. SOLAR-1: A phase III study of alpelisib+ fulvestrant in men and postmenopausal women with HR+/HER2-advanced breast cancer (BC) progressing on or after prior aromatase inhibitor therapy. 2016. ISSN 0732-183X.

ANTUNES, A. M. et al. R&D Landscape for Breast Cancer through Patent Documents. **Journal of Cancer Therapy**, v. 4, n. 07, p. 56, 2013.

ANVISA. **Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico 2018**. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2019. 41.

ARCARO, A.; WYMAN, M. P. Wortmannin is a potent phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor: the role of phosphatidylinositol 3, 4, 5-trisphosphate in neutrophil responses. **Biochemical Journal**, v. 296, n. 2, p. 297-301, 1993. ISSN 0264-6021.

ARDITO, F. et al. The crucial role of protein phosphorylation in cell signaling and its use as targeted therapy. **International journal of molecular medicine**, v. 40, n. 2, p. 271-280, 2017. ISSN 1107-3756.

ARTEAGA, C. L. Clinical development of phosphatidylinositol-3 kinase pathway inhibitors. In: (Ed.). **Phosphoinositide 3-kinase in Health and Disease**: Springer, 2010. p.189-208.

AVMA. **One health: A new professional imperative**. American Veterinary Medical Association, p.71. 2008

BEAGLE, B.; FRUMAN, D. A. A lipid kinase cousin cooperates to promote cancer. **Cancer cell**, v. 19, n. 6, p. 693-695, 2011. ISSN 1535-6108.

BLASS, B. E. **Basic principles of drug discovery and development**. Elsevier, 2015. ISBN 978-0-12-411508-8.

BRASIL. Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996. Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. Diário Oficial da União 1996.

\_\_\_\_\_. Lei n. 10.973, de 02 de dezembro de 2004. Dispõe sobre incentivos à inovação e à pesquisa científica e tecnológica no ambiente produtivo e dá outras providências. 2004.

\_\_\_\_\_. Lei n. 13.123, de 20 de maio de 2015. Dispõe sobre o acesso ao patrimônio genético, sobre a proteção e o acesso ao conhecimento tradicional associado e sobre a repartição de benefícios para conservação e uso sustentável da biodiversidade. 2015.

\_\_\_\_\_. Relatório de Diagnóstico do Sistema Nacional de Propriedade Intelectual. Ministério da Economia. Brasília, p.150. 2020

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018. ISSN 0007-9235.

BREGONJE, M. Patents: A unique source for scientific technical information in chemistry related industry? **World Patent Information**, v. 27, n. 4, p. 309-315, 2005. ISSN 0172-2190.

BRUN, A. Vaccines and vaccination for veterinary viral diseases: a general overview. In: (Ed.). **Vaccine Technologies for Veterinary Viral Diseases**: Springer, 2016. p.1-24.

BUBELA, T. et al. Patent landscaping for life sciences innovation: toward consistent and transparent practices. **Nat Biotech**, v. 31, n. 3, p. 202-206, 2013. ISSN 1087-0156. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/nbt.2521> >.

BURAKOVA, Y. et al. Adjuvants for animal vaccines. **Viral immunology**, v. 31, n. 1, p. 11-22, 2018. ISSN 0882-8245.

CARBONELL, P. et al. Mapping the patent landscape of synthetic biology for fine chemical production pathways. **Microbial Biotechnology**, v. 9, n. 5, p. 687-695, 2016. ISSN 1751-7915.

CHAMBERS, M. A.; GRAHAM, S. P.; LA RAGIONE, R. M. Challenges in veterinary vaccine development and immunization. In: (Ed.). **Vaccine Design**: Springer, 2016. p.3-35.

CHEN, N. et al. Technology Resource, Distribution, and Development Characteristics of Global Influenza Virus Vaccine: A Patent Bibliometric Analysis. **PLOS ONE**, v. 10, n. 9, p. e0136953, 2015. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0136953> >.

CHITALE, S.; LAWLER, C.; MACFARLANE, S. Understanding the basics of patenting. **Nature Biotechnology**, v. 38, n. 3, p. 263-270, 2020. ISSN 1546-1696.

CLARK, K. et al. Patent data mining: a tool for accelerating HIV vaccine innovation. **Vaccine**, v. 29, n. 24, p. 4086-4093, 2011. ISSN 0264-410X.

CLARKE, N. S. The basics of patent searching. **World Patent Information**, v. 54, p. S4-S10, 2018. ISSN 0172-2190.

CNI. **Propriedade industrial aplicada: reflexões para o magistrado**. Brasília: Confederação Nacional da Indústria, 2013. 215 ISBN 978-85-7957-089-6.

CNPQ. RN-016/2006. Bolsas Individuais no País. Brasília (DF), 2006. Disponível em: < <http://cnpq.br/criterios-de-julgamento> >.

COELHO, G. M.; COELHO, D. D. S. Prospecção tecnológica: metodologias e experiências nacionais e internacionais. **Projeto CTPetro Tendências Tecnológicas: Nota Técnica**, v. 14, 2003.

COHEN, P. Protein kinases—the major drug targets of the twenty-first century? **Nature reviews Drug discovery**, v. 1, n. 4, p. 309, 2002. ISSN 1474-1784.

COSTA, T.; AKDENIZ, N. A review of the animal disease outbreaks and biosecure animal mortality composting systems. **Waste Management**, v. 90, p. 121-131, 2019. ISSN 0956-053X.

CROCE, C. M. Oncogenes and Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 358, n. 5, p. 502-511, 2008. Disponível em: < <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra072367> >.

DAIHA, K. D. G. et al. Are lipases still important biocatalysts? A study of scientific publications and patents for technological forecasting. **PloS one**, v. 10, n. 6, p. e0131624, 2015. ISSN 1932-6203.

DANG, J.; MOTOHASHI, K. Patent statistics: A good indicator for innovation in China? Patent subsidy program impacts on patent quality. **China Economic Review**, v. 35, p. 137-155, 2015. ISSN 1043-951X.

DARA, A.; SANGAMWAR, A. T. Clearing the fog of anticancer patents from 1993–2013: through an in-depth technology landscape & target analysis from pioneer research institutes and universities worldwide. **PloS one**, v. 9, n. 8, p. e103847, 2014. ISSN 1932-6203.

DE OLIVEIRA AVELLAR, W. et al. Cancer patent scenario in Brazil: Analysis of competitive advantages. **Journal of Cancer Policy**, v. 12, p. 28-33, 2017. ISSN 2213-5383.

DE PAULA RAVASCHIO, J.; DE FARIA, L. I. L.; QUONIAM, L. O uso de patentes como fonte de informação em dissertações e teses de engenharia química: o caso da Unicamp.

**RDBCI: Revista Digital de Biblioteconomia e Ciência da Informação**, v. 8, n. 1, p. 219-232, 2010. ISSN 1678-765X.

DENNY, W. A. Phosphoinositide 3-kinase  $\alpha$  inhibitors: a patent review. **Expert opinion on therapeutic patents**, v. 23, n. 7, p. 789-799, 2013. ISSN 1354-3776.

DIMASI, J. A.; GRABOWSKI, H. G.; HANSEN, R. W. Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs. **Journal of health economics**, v. 47, p. 20-33, 2016. ISSN 0167-6296.

DOMÍNGUEZ, A. et al. Current trends and perspectives in veterinary vaccine production. **Biotecnología Aplicada**, v. 31, n. 3, p. 196-203, 2014. ISSN 1027-2852.

DONALD, K. E.; KABIR, K. M.; DONALD, W. A. **Tips for reading patents: a concise introduction for scientists**: Taylor & Francis 2018.

DOU, H.; BAI, Y. A rapid analysis of Avian Influenza patents in the Esp@ cenet® database—R&D strategies and country comparisons. **World Patent Information**, v. 29, n. 1, p. 26-32, 2007. ISSN 0172-2190.

DURELL, K. Vaccines and IP rights: a multifaceted relationship. In: (Ed.). **Vaccine Design: Methods and Protocols**: Springer, v.2, 2016. p.791-811.

EGELIE, K. J. et al. The emerging patent landscape of CRISPR-Cas gene editing technology. **Nature Biotechnology**, v. 34, n. 10, p. 1025-1031, 2016. ISSN 1087-0156.

ERNST, H. Patent information for strategic technology management. **World patent information**, v. 25, n. 3, p. 233-242, 2003. ISSN 0172-2190.

ERNST, H.; OMLAND, N. The Patent Asset Index—A new approach to benchmark patent portfolios. **World Patent Information**, v. 33, n. 1, p. 34-41, 2011. ISSN 0172-2190.

FANKHAUSER, M.; MOSER, C.; NYFELER, T. Patents as early indicators of technology and investment trends: analyzing the microbiome space as a case study. **Frontiers in bioengineering and biotechnology**, v. 6, p. 84, 2018. ISSN 2296-4185.

FAPEMIG. Manual da Fapemig. 2016. Disponível em: <  
<http://www.fapemig.br/arquivos/site/manual-fapemig/atualizacao-janeiro-2017/24-07-2017/manual-fapemig-outubro-2016.pdf>>.

FDA. Glossary of terms on clinical trials for patient engagement advisory committee meeting. U.S. Food & Drug Administration Disponible em: < <https://www.fda.gov/media/108378/download> >.

FEUGIER, P. A review of rituximab, the first anti-CD20 monoclonal antibody used in the treatment of B non-Hodgkin's lymphomas. **Future oncology**, v. 11, n. 9, p. 1327-1342, 2015. ISSN 1479-6694.

FIERRO, I. M. et al. Nanoparticles applied to antineoplastic agents: a patent landscape. **Pharmaceutical patent analyst**, v. 3, n. 6, p. 613-623, 2014. ISSN 2046-8954.

FOUKAS, L. C. et al. Activity of any class IA PI3K isoform can sustain cell proliferation and survival. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 107, n. 25, p. 11381-11386, 2010. ISSN 0027-8424.

FRANCIS, M. J. Recent Advances in Vaccine Technologies. **The Veterinary clinics of North America. Small animal practice**, v. 48, n. 2, p. 231-241, 2018. ISSN 0195-5616.

FRUMAN, D. A. et al. The PI3K pathway in human disease. **Cell**, v. 170, n. 4, p. 605-635, 2017. ISSN 0092-8674.

FRUMAN, D. A.; ROMMEL, C. PI3K and cancer: lessons, challenges and opportunities. **Nature reviews Drug discovery**, v. 13, n. 2, p. 140, 2014. ISSN 1474-1784.

GHIGO, A. et al. Therapeutic applications of PI3K inhibitors in cardiovascular diseases. **Future medicinal chemistry**, v. 5, n. 4, p. 479-492, 2013. ISSN 1756-8919.

GII. **The Global Innovation Index 2020: Who Will Finance Innovation?** Cornell University, INSEAD, WIPO. Ithaca, Fontainebleau and Geneva., p.399. 2020

GLÄNZEL, W.; MEYER, M. Patents cited in the scientific literature: An exploratory study of reverse citation relations. **Scientometrics**, v. 58, n. 2, p. 415-428, 2003. ISSN 0138-9130.

GRANT, E.; VAN DEN HOF, M.; GOLD, E. R. Patent landscape analysis: a methodology in need of harmonized standards of disclosure. **World Patent Information**, v. 39, p. 3-10, 2014. ISSN 0172-2190.

GROSS, S. et al. Targeting cancer with kinase inhibitors. **The Journal of clinical investigation**, v. 125, n. 5, p. 1780-1789, 2015. ISSN 0021-9738.

GUTIÉRREZ, A. H. et al. New vaccines needed for pathogens infecting animals and humans: One Health. **Human vaccines & immunotherapeutics**, v. 8, n. 7, p. 971-978, 2012. ISSN 2164-5515.

HAN, E. J.; SOHN, S. Y. Patent valuation based on text mining and survival analysis. **The Journal of Technology Transfer**, v. 40, n. 5, p. 821-839, 2015. ISSN 0892-9912.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. **cell**, v. 144, n. 5, p. 646-674, 2011. ISSN 0092-8674.

HEEGAARD, P. M. et al. Adjuvants and delivery systems in veterinary vaccinology: current state and future developments. **Archives of virology**, v. 156, n. 2, p. 183-202, 2011. ISSN 0304-8608.

HELDENS, J. et al. Veterinary vaccine development from an industrial perspective. **The Veterinary Journal**, v. 178, n. 1, p. 7-20, 2008. ISSN 1090-0233.

HOELZER, K. et al. Vaccines as alternatives to antibiotics for food producing animals. Part 1: challenges and needs. **Veterinary research**, v. 49, n. 1, p. 64, 2018. ISSN 1297-9716.

HOGENAUER, K. et al. **Quinoline Derivatives** WIPO PCT: Novartis AG 2013.

HU, A. G.; JEFFERSON, G. H. A great wall of patents: What is behind China's recent patent explosion? **Journal of Development Economics**, v. 90, n. 1, p. 57-68, 2009. ISSN 0304-3878.

HUANG, M. et al. Molecularly targeted cancer therapy: some lessons from the past decade. **Trends in pharmacological sciences**, v. 35, n. 1, p. 41-50, 2014. ISSN 0165-6147.

INCA. **Estimativa 2020 : incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva/ Ministério da Saúde, 2019a. 120 ISBN 978-85-7318-389-4

\_\_\_\_\_. O que é câncer? , 2019b. Disponível em: < <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer> >.

\_\_\_\_\_. Atlas de Mortalidade por Câncer. 2020. Disponível em: < <https://www.inca.gov.br/app/mortalidade> >.

INFINITY. **Developing a Unique Approach to Treating Cancer - Anual Report 2017**. Infinity Pharmaceuticals. 2017

INPI. **Patente: história e futuro**. Rio de Janeiro: Instituto Nacional da Propriedade Industrial, 2004. 40.

\_\_\_\_\_. **Instrução Normativa nº 30/2013. Estabelece normas gerais de procedimentos para explicitar e cumprir dispositivos da Lei de Propriedade Industrial - Lei nº 9279, de 14 de maio de 1996, no que se refere às especificações dos pedidos de patente.** Instituto Nacional da Propriedade Industrial. 2013

\_\_\_\_\_. **Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente na Área de Biotecnologia:** Instituto Nacional da Propriedade Industrial: 66 p. 2015.

JANKU, F. Phosphoinositide 3-kinase (PI3K) pathway inhibitors in solid tumors: From laboratory to patients. **Cancer treatment reviews**, v. 59, p. 93-101, 2017. ISSN 0305-7372.

JONES, K. E. et al. Global trends in emerging infectious diseases. **Nature**, v. 451, n. 7181, p. 990-993, 2008. ISSN 1476-4687.

JÜRGENS, B.; CLARKE, N. S. Evolution of CAR T-cell immunotherapy in terms of patenting activity. **Nat Biotech**, v. 37, p. 370-376, 2019. ISSN 1546-1696.

KANG, H.-K. et al. The therapeutic applications of antimicrobial peptides (AMPs): a patent review. **Journal of microbiology**, v. 55, n. 1, p. 1-12, 2017. ISSN 1225-8873.

KIM, G.; BAE, J. A novel approach to forecast promising technology through patent analysis. **Technological Forecasting and Social Change**, v. 117, p. 228-237, 2017. ISSN 0040-1625.

KIM, G. et al. Technology clusters exploration for patent portfolio through patent abstract analysis. **Sustainability**, v. 8, n. 12, p. 1252, 2016.

KIM, J.; LEE, S. Patent databases for innovation studies: A comparative analysis of USPTO, EPO, JPO and KIPO. **Technological Forecasting and Social Change**, v. 92, p. 332-345, 2015. ISSN 0040-1625.

KIT, S. Genetically engineered vaccines for control of Aujeszky's disease (pseudorabies): Saul Kit examines current strategies. **Vaccine**, v. 8, n. 5, p. 420-424, 1990. ISSN 0264-410X.

KIT, S.; KIT, M.; PIRTLE, E. Attenuated properties of thymidine kinase-negative deletion mutant of pseudorabies virus. **American journal of veterinary research**, v. 46, n. 6, p. 1359-1367, 1985. ISSN 0002-9645.

KNIGHT-JONES, T. et al. Veterinary and human vaccine evaluation methods. **Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 281, n. 1784, p. 20132839, 2014. ISSN 0962-8452.

KROL, A. C.; ABU-SHAAR, M.; BRADY, P. From the bench to the pharmacy: protecting innovation during vaccine development and commercialization. In: (Ed.). **Vaccine Design: Methods and Protocols**: Springer, v.2, 2016. p.813-834.

L VON RANKE, N.; M FIERRO, I.; MS ANTUNES, A. Trends in biotechnological drugs for cancer treatment. **Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery**, v. 11, n. 1, p. 112-120, 2016. ISSN 1574-8928.

LAUER, K. B.; BORROW, R.; BLANCHARD, T. J. Multivalent and multipathogen viral vector vaccines. **Clin. Vaccine Immunol.**, v. 24, n. 1, p. e00298-16, 2017. ISSN 1556-6811.

LEHMAN, B. The pharmaceutical industry and the patent system. **International Intellectual Property Institute**, p. 1-14, 2003.

LI, X. Behind the recent surge of Chinese patenting: An institutional view. **Research policy**, v. 41, n. 1, p. 236-249, 2012. ISSN 0048-7333.

MA, M. Y. **Fundamentals of patenting and licensing for scientists and engineers**. World Scientific, 2015. ISBN 9814452548.

MACEDO, M. F. G.; BARBOSA, A. L. F. **Patentes, pesquisa & desenvolvimento: um manual de propriedade intelectual**. Editora Fiocruz, 2000. 164 ISBN 8585676787.

MADEIRA, L. S. **Prospecção Tecnológica através de depósitos de patentes para produção de proteínas terapêuticas de interesse brasileiro**. 2013. 237 (Doutor em Ciências). Universidade Federal do Rio de Janeiro

MADEIRA, L. S.; BORSCHIVER, S.; PEREIRA JR, N. On the assignment of biopharmaceutical patents. **Technological Forecasting and Social Change**, v. 80, n. 5, p. 932-943, 2013. ISSN 0040-1625. Disponível em: <  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040162512002624>>.

MAGALHÃES, A. **Manual de Redação de Patentes**. EDITORA SCHOPA, 2016. 260 ISBN 9788580134650. Disponível em: <  
<https://books.google.com.br/books?id=M1FcvgAACAAJ>>.

MARKHAM, A. Idelalisib: first global approval. **Drugs**, v. 74, n. 14, p. 1701-1707, 2014. ISSN 0012-6667.

MASSACESI, C. et al. PI3K inhibitors as new cancer therapeutics: implications for clinical trial design. **OncoTargets and therapy**, v. 9, p. 203, 2016.

MAYERHOFF, Z. D. V. L. Uma análise sobre os estudos de prospecção tecnológica. **Cadernos de prospecção**, v. 1, n. 1, p. 7-9, 2008. ISSN 2317-0026.

MCTI. **Relatório FORMICT**. Brasília, DF: Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação 2015.

MCTIC. **Indicadores Nacionais de Ciência, Tecnologia e Inovação 2017**: Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações 2017.

MEDINA-TATO, D. A.; WARD, S. G.; WATSON, M. L. Phosphoinositide 3-kinase signalling in lung disease: leucocytes and beyond. **Immunology**, v. 121, n. 4, p. 448-461, 2007. ISSN 0019-2805.

MEEUSEN, E. N. et al. Current status of veterinary vaccines. **Clinical microbiology reviews**, v. 20, n. 3, p. 489-510, 2007. ISSN 0893-8512.

MILLER, B. W. et al. FDA approval: idelalisib monotherapy for the treatment of patients with follicular lymphoma and small lymphocytic lymphoma. **Clinical cancer research**, v. 21, n. 7, p. 1525-1529, 2015. ISSN 1078-0432.

MILLER, T. W. et al. Mutations in the phosphatidylinositol 3-kinase pathway: role in tumor progression and therapeutic implications in breast cancer. **Breast cancer research**, v. 13, n. 6, p. 224, 2011. ISSN 1465-542X.

MUCCI, L. et al. The role of gene–environment interaction in the aetiology of human cancer: examples from cancers of the large bowel, lung and breast. **Journal of internal medicine**, v. 249, n. 6, p. 477-493, 2001. ISSN 0954-6820.

MUCKE, H. A. Relating patenting and peer-review publications: an extended perspective on the vascular health and risk management literature. **Vascular health and risk management**, v. 7, p. 265, 2011.

NG, E. S.-K. Intellectual Property in Vaccine Innovation: Impact of Recent Patent Developments. In: (Ed.). **Vaccine Design: Methods and Protocols**: Springer, 2016. p.835-848.

NORMAN, P. Selective PI3K $\delta$  inhibitors, a review of the patent literature. **Expert opinion on therapeutic patents**, v. 21, n. 11, p. 1773-1790, 2011. ISSN 1354-3776.

NORONHA, D. P.; DE MELO MARICATO, J. Estudos métricos da informação: primeiras aproximações. **Encontros Bibli: revista eletrônica de biblioteconomia e ciência da informação**, v. 13, n. 1, p. 116-128, 2008. ISSN 1518-2924.

OECD. **OECD Patent Statistics Manual**. 2009. Disponível em: < <https://www.oecd-ilibrary.org/content/publication/9789264056442-en> >.

OECD, E. FINEP. **MANUAL DE OSLO-Diretrizes para coleta e interpretação de dados sobre inovação. Terceira edição. ARTI/FINEP**, 2005.

OLIVEIRA, S. S. **Inovação em medicamentos para doenças negligenciadas: Uma análise patentária**. 2015. 216 f. (Tese de Doutorado em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento). Instituto de Economia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

OUELLETTE, L. L. Who reads patents? **Nature biotechnology**, v. 35, n. 5, p. 421-424, 2017. ISSN 1546-1696.

PARASHAR, A. International Depository Authority and its Role in Microorganism's Deposition. **Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR**, v. 11, n. 8, p. DE01, 2017.

PARK, Y.; YOON, B.; LEE, S. The idiosyncrasy and dynamism of technological innovation across industries: patent citation analysis. **Technology in Society**, v. 27, n. 4, p. 471-485, 2005. ISSN 0160-791X.

PAUL, S. M. et al. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. **Nature reviews Drug discovery**, v. 9, n. 3, p. 203-214, 2010. ISSN 1474-1784.

PEREIRA, C. G.; DA SILVA, R. R.; PORTO, G. S. The scientific information provided through patents and its limited use in scientific research at universities. **Brazilian Journal of Science and Technology**, v. 2, n. 1, p. 2, 2015. ISSN 2196-288X.

PEREIRA, C. G. et al. Patent mining and landscaping of emerging recombinant factor VIII through network analysis. **Nature biotechnology**, v. 36, n. 7, p. 585-590, 2018.

PHUKAN, S. et al. GSK3 $\beta$ : role in therapeutic landscape and development of modulators. **British journal of pharmacology**, v. 160, n. 1, p. 1-19, 2010. ISSN 0007-1188.

PICANCO-CASTRO, V. et al. Emerging CAR T cell therapies: clinical landscape and patent technological routes. **Human vaccines & immunotherapeutics**, v. 16, n. 6, p. 1424-1433, 2020. ISSN 2164-5515.

PICANÇO-CASTRO, V. et al. Emerging patent landscape for non-viral vectors used for gene therapy. **Nature biotechnology**, v. 38, n. 2, p. 151, 2020. ISSN 1546-1696.

PIMENTA, F. P. A patente como fonte de informação (des) necessária para a Biotecnologia em Saúde. **Transinformação**, v. 29, n. 3, p. 323-332, 2017. ISSN 0103-3786.

POSSAS, C. et al. Innovation and Intellectual Property Issues in the Decade of Vaccines: a Brazilian Perspective. In: (Ed.). **Intellectual Property Issues in Biotechnology**, 2016. cap. 18, p.181-192. ISBN 9781780646534.

POSSAS, C. et al. Innovation and Intellectual Property Issues in the 'Decade of Vaccines' : A Brazilian Perspective. In: (Ed.). **Intellectual Property Issues in Biotechnology**, 2016. p.181-192.

POSSAS, C. et al. Access to new technologies in multipatented vaccines: challenges for Brazil. **Nature biotechnology**, v. 33, n. 6, p. 599, 2015. ISSN 1546-1696.

QIAN, Y. Do national patent laws stimulate domestic innovation in a global patenting environment? A cross-country analysis of pharmaceutical patent protection, 1978–2002. **The Review of Economics and Statistics**, v. 89, n. 3, p. 436-453, 2007. ISSN 0034-6535.

RÊGO, E. C. L. Políticas de Regulação do Mercado de Medicamentos: A Experiência Internacional. **Revista do BNDES**, v. 7, n. 14, p. 367-400, 2000.

ROBERTS, M. et al. The global intellectual property landscape of induced pluripotent stem cell technologies. **Nature biotechnology**, v. 32, n. 8, p. 742, 2014. ISSN 1546-1696.

RODON, J. et al. Development of PI3K inhibitors: lessons learned from early clinical trials. **Nature reviews Clinical oncology**, v. 10, n. 3, p. 143, 2013. ISSN 1759-4782.

RODRIGUEZ-ESTEBAN, R.; BUNDSCHUS, M. Text mining patents for biomedical knowledge. **Drug discovery today**, v. 21, n. 6, p. 997-1002, 2016. ISSN 1359-6446.

RODRÍGUEZ-SALVADOR, M.; RIO-BELVER, R. M.; GARECHANA-ANACABE, G. Scientometric and patentometric analyses to determine the knowledge landscape in innovative technologies: The case of 3D bioprinting. **PLoS one**, v. 12, n. 6, p. e0180375, 2017. ISSN 1932-6203.

ROTH, J. A. Veterinary vaccines and their importance to animal health and public health. **Procedia in Vaccinology**, v. 5, p. 127-136, 2011. ISSN 1877-282X.

RUSHTON, J.; GILBERT, W. The economics of animal health: direct and indirect costs of animal disease outbreaks. 84th General Session of the OIE, 2016, Paris.

SADHU, C. et al. Essential role of phosphoinositide 3-kinase  $\delta$  in neutrophil directional movement. **The Journal of Immunology**, v. 170, n. 5, p. 2647-2654, 2003. ISSN 0022-1767.

SANDER, V. A. et al. Use of veterinary vaccines for livestock as a strategy to control foodborne parasitic diseases. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 10, 2020.

SAPSALIS, E.; DE LA POTTERIE, B. V. P.; NAVON, R. Academic versus industry patenting: An in-depth analysis of what determines patent value. **Research Policy**, v. 35, n. 10, p. 1631-1645, 2006. ISSN 0048-7333.

SAPSALIS, E.; VAN POTTELSBERGHE DE LA POTTERIE, B. The institutional sources of knowledge and the value of academic patents. **Econ. Innov. New Techn.**, v. 16, n. 2, p. 139-157, 2007. ISSN 1043-8599.

SCHMOCH, U. Indicators and the relations between science and technology. **Scientometrics**, v. 38, n. 1, p. 103-116, 1997. ISSN 0138-9130.

SCHOLZE, S. H. C. Os direitos de propriedade intelectual e a biotecnologia. **Cadernos de Ciência & Tecnologia**, v. 15, p. 41-66, 1998. ISSN 0104-1096.

SMITH, J. A. et al. Evidence of insufficient quality of reporting in patent landscapes in the life sciences. **Nature Biotechnology**, v. 35, n. 3, p. 210-214, 2017. ISSN 1087-0156.

SMITH, J. A. et al. The Reporting Items for Patent Landscapes statement. **Nature biotechnology**, v. 36, n. 11, p. 1043-1047, 2018. ISSN 1087-0156.

SONG, J.-M. Advances in novel influenza vaccines: a patent review. **Journal of microbiology**, v. 54, n. 6, p. 403-412, 2016. ISSN 1225-8873.

SOUTHAN, C.; VÁRKONYI, P.; MURESAN, S. Quantitative assessment of the expanding complementarity between public and commercial databases of bioactive compounds. **Journal of cheminformatics**, v. 1, n. 1, p. 10, 2009. ISSN 1758-2946.

SQUICCIARINI, M.; DERNIS, H.; CRISCUOLO, C. **Measuring patent quality: indicators of technological and economic value**. Paris: Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD) 2013.

TAGUE-SUTCLIFFE, J. An introduction to informetrics. **Information processing & management**, v. 28, n. 1, p. 1-3, 1992. ISSN 0306-4573.

THOMAS, L. F.; BELLET, C.; RUSHTON, J. Using economic and social data to improve veterinary vaccine development: Learning lessons from human vaccinology. **Vaccine**, v. 37, n. 30, p. 3974-3980, 2019. ISSN 0264-410X.

THOMAS, S. **Vaccine Design: Methods and Protocols**. Springer, 2016. 854 ISBN 978-1-4939-3388-4.

THORPE, L. M.; YUZUGULLU, H.; ZHAO, J. J. PI3K in cancer: divergent roles of isoforms, modes of activation and therapeutic targeting. **Nature Reviews Cancer**, v. 15, n. 1, p. 7, 2015. ISSN 1474-1768.

TRAPPEY, A. J. et al. A patent quality analysis for innovative technology and product development. **Advanced Engineering Informatics**, v. 26, n. 1, p. 26-34, 2012. ISSN 1474-0346.

TRAPPEY, C. V. et al. A knowledge centric methodology for dental implant technology assessment using ontology based patent analysis and clinical meta-analysis. **Advanced Engineering Informatics**, v. 28, n. 2, p. 153-165, 2014. ISSN 1474-0346.

TRIPPE, A. **Guidelines for Preparing Patent Landscape Reports**. Geneva: WIPO: 2015. 129 ISBN 978-92-805-2529-8. Disponível em: <  
[http://www.wipo.int/edocs/pubdocs/en/wipo\\_pub\\_946.pdf](http://www.wipo.int/edocs/pubdocs/en/wipo_pub_946.pdf)>.

TSENG, Y.-H.; LIN, C.-J.; LIN, Y.-I. Text mining techniques for patent analysis. **Information processing & management**, v. 43, n. 5, p. 1216-1247, 2007. ISSN 0306-4573.

TUELLES, J. Vaccinology: The name, the concept, the adjectives. **Vaccine**, v. 30, n. 37, p. 5491-5495, 2012. ISSN 0264-410X.

VAN ZEEBROECK, N. The puzzle of patent value indicators. **Economics of innovation and new technology**, v. 20, n. 1, p. 33-62, 2011. ISSN 1043-8599.

VLAHOS, C. J. et al. A specific inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase, 2-(4-morpholinyl)-8-phenyl-4H-1-benzopyran-4-one (LY294002). **Journal of Biological Chemistry**, v. 269, n. 7, p. 5241-5248, 1994. ISSN 0021-9258.

WANG, X.; DING, J.; MENG, L.-H. PI3K isoform-selective inhibitors: next-generation targeted cancer therapies. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 36, n. 10, p. 1170, 2015. ISSN 1745-7254.

WHITMAN, M. et al. Type I phosphatidylinositol kinase makes a novel inositol phospholipid, phosphatidylinositol-3-phosphate. **Nature**, v. 332, n. 6165, p. 644-646, 1988. ISSN 1476-4687.

WHITMAN, M. et al. Association of phosphatidylinositol kinase activity with polyoma middle-T competent for transformation. **Nature**, v. 315, n. 6016, p. 239-242, 1985. ISSN 0028-0836.

WIPO. **WIPO intellectual property handbook: Policy, law and use**. Geneva: World Intellectual Property Organization, 2004. 488 ISBN 9280512919.

\_\_\_\_\_. **WIPO Patent Drafting Manual**. Geneva, Switzerland: World Intellectual Property Organization 2007. Disponível em: <  
[https://www.wipo.int/edocs/pubdocs/en/patents/867/wipo\\_pub\\_867.pdf](https://www.wipo.int/edocs/pubdocs/en/patents/867/wipo_pub_867.pdf)>.

\_\_\_\_\_. **WIPO Guide to Using Patent Information**. Geneva: World Intellectual Property Organization, 2009. 43.

\_\_\_\_\_. **Patent Landscape Report om Vaccines for Selected Infectious Diseases**. Geneva, p.182. 2012

\_\_\_\_\_. Patents. 2017. Disponível em: < <http://www.wipo.int/patents/en/> >.

\_\_\_\_\_. World Intellectual Property Indicators 2018. 2018.

\_\_\_\_\_. **World Intellectual Property Indicators 2019**. Geneva: World Intellectual Property Organization, 2019. ISBN 978-92-805-3094-0.

WU, P.; NIELSEN, T. E.; CLAUSEN, M. H. Small-molecule kinase inhibitors: an analysis of FDA-approved drugs. **Drug Discovery Today**, v. 21, n. 1, p. 5-10, 2016. ISSN 1359-6446.

YANG, J. et al. Targeting PI3K in cancer: mechanisms and advances in clinical trials. **Molecular cancer**, v. 18, n. 1, p. 26, 2019. ISSN 1476-4598.

YANG, Q. et al. Idelalisib: first-in-class PI3K delta inhibitor for the treatment of chronic lymphocytic leukemia, small lymphocytic leukemia, and follicular lymphoma. **Clinical cancer research**, v. 21, n. 7, p. 1537-1542, 2015. ISSN 1078-0432.

YOO, S. J.; KWON, T.; LYOO, Y. S. Challenges of influenza A viruses in humans and animals and current animal vaccines as an effective control measure. **Clinical and experimental vaccine research**, v. 7, n. 1, p. 1-15, 2018. ISSN 2287-3651.

YOON, J.; KIM, K. Identifying rapidly evolving technological trends for R&D planning using SAO-based semantic patent networks. **Scientometrics**, v. 88, n. 1, p. 213-228, 2011. ISSN 0138-9130.

ZHANG, J.; YANG, P. L.; GRAY, N. S. Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors. **Nature Reviews Cancer**, v. 9, n. 1, p. 28, 2009. ISSN 1474-1768.

ZHANG, T.; CHEN, J.; JIA, X. Identification of the Key Fields and Their Key Technical Points of Oncology by Patent Analysis. **PLOS ONE**, v. 10, n. 11, p. e0143573, 2015. ISSN 1932-6203.

ZUCOLOTO, G. F.; FREITAS, R. E. **Propriedade intelectual e aspectos regulatórios em biotecnologia**. Rio de Janeiro: Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (Ipea), 2013. ISBN 978-85-7811-157-1.

## **CAPÍTULO 6**

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS**

## CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

Numa era de rápida evolução tecnológica, acessar informações técnico-científicas de diversas fontes é crucial para a condução de pesquisas inovadoras. Ao mesmo tempo, o grande volume de dados publicados continuamente em algumas áreas incita a busca de metodologias e olhares que ajudem a gerar informações aos pesquisadores e tomadores de decisão.

A atenção dada aos documentos de patente se deu por ser uma fonte de informação constantemente desconsiderada em pesquisas acadêmicas. Especialmente para a indústria farmacêutica e a biotecnológica, o sistema de patentes é um dos principais mecanismos de incentivo à inovação e recuperação dos investimentos em P&D, sendo que uma enorme quantidade de documentos de patente é publicada diariamente. As patentes abarcam os esforços intelectuais e financeiros investidos mesmo em tecnologias que não se tornarão inovações propriamente ditas.

Nesse contexto, a presente tese teve como objetivo central construir *Patent Landscapes* de inibidores de PI3K e de vacinas veterinárias, de forma explorar as informações contidas nos documentos de patente.

Os resultados apresentados nos Capítulos 2, 3 e 4, mostraram a variedade de informações que podem ser obtidas a partir da análise dos dados disponíveis nos documentos de patentes, destacando-se:

- Características técnicas das invenções, tendências tecnológicas e os desafios dos setores;
- Perfil dos depositantes;
- Países que dominam as tecnologias;
- Principais mercados globais das tecnologias;
- Indicadores de valor e qualidade.

No entanto, a análise de documentos de patente para a construção dos *Patent Landscapes* apresentou também uma série de limitações que dificultaram o uso das informações, destacando-se:

- Qualidade das informações disponibilizadas nos títulos e resumos das patentes: apesar de serem os principais campos de indexação, os títulos e resumos das patentes muitas vezes trouxeram informações superficiais ou imprecisas que obrigavam a leitura das Reivindicações e dos Relatórios Descritivos para a compreensão do objeto da patente. Em

alguns casos, mesmo com a leitura do documento completo foi difícil compreender com clareza os objetos da patente, o que reforçou a necessidade de uma certa experiência tanto na área técnica quanto em leitura de patentes para a construção de *Patent Landscapes*.

- Precisão do escopo do trabalho para seleção/exclusão dos documentos: por diferentes razões, muitas vezes foi difícil definir se um documento de patente estava ou não dentro do escopo de interesse do trabalho, o que também reforça a necessidade da definição clara e precisa do objetivo do estudo. Ainda, constatou-se a importância da curadoria manual e análise individual dos documentos de patentes recuperados, o que pode influenciar diretamente nos resultados e conclusões do trabalho. Essa etapa muitas vezes não é realizada em trabalhos baseados análises automatizadas por meio de softwares e algoritmos.

- Limitações das bases gratuitas: apesar de diversas bases públicas disponibilizarem amplos acervos de documentos de patentes, essas apresentam muitas limitações quanto à possibilidade e qualidade de exportação dos documentos em formato de planilhas, o que é essencial para a condução das análises para a construção dos *Patent Landscapes*. Ainda, campos como data de prioridade e reivindicações, não estavam disponíveis para busca nas bases gratuitas avaliadas, limitando a elaboração de estratégias de busca mais precisas. Dessa forma, o uso de uma base comercial, com melhor qualidade de exportação e maior variedade de campos de busca, foi necessária.

- Qualidade das informações indexadas nas bases e nas planilhas exportadas: mesmo utilizando uma base comercial, diversas inconsistências foram identificadas nos registros, como por exemplo: erros de digitação; campos sem informação; documentos duplicados; documentos que não continham os termos utilizados nas estratégias de busca; dentre outros. Tais erros podem ter sido originados nas diversas etapas de indexação do documento, seja pelo próprio depositante, pelo Escritório de Patentes ou pela base comercial. A checagem e correção desses erros foi uma das etapas mais laboriosa do processamento dos dados.

- Palavras-chave: no estudo dos inibidores de PI3K, o uso de classificações químicas muito genéricas para os inibidores, como por exemplo “compostos heterocíclicos”, principalmente nos títulos e resumos, dificultou a análise do perfil químico das moléculas e das tendências tecnológicas do setor.

- Limitação da Classificação Internacional de Patentes (CIP): no estudo das vacinas veterinárias, foram encontradas algumas limitações em relação às CIPs, como a inexistência de

códigos específicos que permitissem separar vacinas humanas e vacinas veterinárias e a não classificação de forma clara dos tipos clássicos de vacinas (atenuadas, inativadas e recombinantes) em diferentes CIPs.

- Sinonímia: também especificamente no caso das patentes de vacinas veterinárias, almejou-se a realização de análises de mineração de texto e análises de clusterização baseada na similaridade dos textos dos documentos de patente, com o objetivo de identificar tendências tecnológicas por meio de termos chave com maior frequência nos documentos. No entanto, devido à grande variedade de termos que descrevem vacinas de um mesmo grupo tecnológico, os resultados dessas análises foram inconclusivos.

Apesar dessas limitações, as patentes não podem ser desconsideradas em revisões do estado da arte, principalmente pelo elevado número de documentos publicados continuamente e por ser o único local que muitas tecnologias são divulgadas detalhadamente. Ainda, os resultados apresentados nessa tese ilustram as diversas possibilidades de uso da informação patentária por pesquisadores e tomadores de decisão e em diferentes momentos do processo de desenvolvimento tecnológico.

Estudos clínicos também se mostraram uma fonte de informação importante para pesquisas em saúde humana. A base *US Clinical Trials* e os registros exportados destas se mostraram de fácil acesso e bem organizados. Confrontar os dados de patentes, muitas vezes a primeira divulgação de uma tecnologia, com dados de estudos clínicos, uma das últimas etapas do desenvolvimento tecnológico de fármacos, se mostrou uma abordagem interessante para a avaliação da evolução tecnológica e tendências do setor. Observou-se também que grande parte dos estudos clínicos são conduzidos para ampliar indicações terapêuticas de moléculas já aprovadas, mostrando a necessidade da análise cautelosa também dessa fonte de informação.

Um outro ponto a se destacar foi o número de patentes recuperados em cada um dos estudos de caso. Enquanto num período de 5 anos (2011-2015) foram recuperadas 527 famílias de patentes relacionadas a inibidores de PI3K, para as vacinas veterinárias foram recuperadas 1708 famílias de patentes relacionadas a 46 diferentes patógenos e num período temporal de 20 anos (1998-2017). Tal diferença pode estar relacionada a diferentes fatores, como o nível de investimento em P&D, a dificuldade de se chegar em uma invenção passível de patenteamento, a real importância das patentes como estratégia para se assegurar uma vantagem competitiva no mercado, entre outros fatores.

Por fim, a baixa participação do Brasil no desenvolvimento, ou pelo menos no patenteamento, de tecnologias nos setores avaliados, apesar de ser um dos maiores mercados mundiais tanto para oncológicos quanto para vacinas veterinárias, o que corrobora com a necessidade de investimentos e de políticas de desenvolvimento científico, tecnológico e industrial do país. Por outro lado, estimular o aprendizado tecnológico e a reprodução da parcela significativa das patentes que não está protegida em território nacional é uma alternativa para impulsionar o desenvolvimento industrial e econômico desses setores no Brasil.

Como Perspectivas futuras, recomenda-se que:

- O uso de algoritmos, ferramentas estatísticas, de mineração de dados e de aprendizado de máquina que possibilitem novas análises mais profundas e automatizadas nos *Patent Landscapes* possam ser avaliados, apesar da importância da curadoria manual identificada na presente Tese;
- Em relação aos inibidores de PI3K, novos estudos prospectivos sejam conduzidos a fim de se avaliar alterações ou a manutenção das tendências aqui observadas;
- Em relação às vacinas veterinárias, novos estudos prospectivos focando num único patógeno ou hospedeiro sejam conduzidos a fim de avaliar tendências mais específicas;
- A presente Tese inspire a realização de análises patentárias rotineiras, principalmente por grupos de pesquisa envolvidos em pesquisas com foco no mercado, bem como o patenteamento das tecnologias oriundas de tais pesquisas.