



MINISTÉRIO DA ECONOMIA  
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

OBSERVATÓRIO DE TECNOLOGIAS ASSOCIADAS À COVID-19

## VACINAS À BASE DE SUBUNIDADE PROTEICA PARA PREVENÇÃO DA COVID-19: Mecanismo de ação, ensaios clínicos e pedidos de patentes.

**Autora:** Leticia Galeazzi Winkler Ferraz

**Colaboradores:**

Cristina d'Urso de Souza Mendes

Irene von der Weid

Núbia Gabriela Benício Chedid

*Nota de Copyright: Autorizada a reprodução desde que seja citada a fonte*

### **Equipe Observatório COVID-19**

Alexandre Lopes Lourenço  
Cristina d'Urso de Souza Mendes  
Irene von der Weid  
Leticia Galeazzi Ferraz  
Núbia Gabriela Benício Chedid  
Tatiana Carestiatto



# VACINAS À BASE DE SUBUNIDADE PROTEICA PARA PREVENÇÃO DA COVID-19: Mecanismo de ação, ensaios clínicos e pedidos de patentes.

## 1. INTRODUÇÃO

A COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019* - Doença do Coronavírus de 2019) foi detectada na cidade de Wuhan, na China, no final do ano de 2019, a partir da observação de indivíduos que desenvolveram uma pneumonia de origem desconhecida. Em janeiro de 2021, o SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* coronavírus-2 da síndrome respiratória aguda grave) foi identificado como o agente etiológico responsável pela doença.

As vacinas representam a estratégia de intervenção para prevenção de doenças infecciosas com a melhor relação custo-benefício até hoje aplicada em saúde pública. Assim que o sequenciamento genético do SARS-CoV-2 foi divulgado, em janeiro de 2020, iniciou-se a busca pela vacina para conter sua disseminação. Avanços biotecnológicos em diversas áreas de pesquisa têm contribuído para o desenvolvimento de formulações mais seguras e eficazes. Além disso, a aplicação de ferramentas biotecnológicas no desenvolvimento de vacinas tem provocado mudanças na maneira como pensamos e produzimos esses agentes imunizadores tanto para uso em humanos como em animais [1].

As tecnologias das candidatas à vacina contra a COVID-19 que estão mais avançadas são: vetores virais (replicantes e não replicantes); ácidos nucleicos (DNA e RNA); vírus (atenuados e inativados); e vacinas à base de subunidades proteicas [2], [3].

Nem todas as vacinas atualmente em desenvolvimento para prevenir COVID-19 terão sucesso, por problemas de segurança ou mesmo falta de eficácia, mas a necessidade de que muitas vacinas sejam exitosas e produzidas em diferentes plataformas

será crucial para propiciar melhores opções garantindo uma vacinação segura e capaz de gerar imunidade em uma grande parcela da população mundial, além de contemplar grupos com características distintas, como idosos, gestantes e pacientes imunocomprometidos.

As chamadas “**vacinas de subunidades proteicas**” (ou simplesmente “**vacinas de subunidades**”) são constituídas de fragmentos de proteínas ou invólucros de proteínas do coronavírus que imitam a estrutura do vírus. Atualmente, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) há 184 vacinas em ensaios pré-clínico e 91 em ensaios clínicos. Dentre as que estão em ensaios clínicos há 29 que utilizam a tecnologia de subunidade proteica [4].

A maioria das vacinas de subunidades contra o SARS-CoV-2 tem como foco a proteína S (*spike*), já que esta desempenha papel chave no processo de entrada do vírus na célula hospedeira, ligando-se ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2). Para atingir máxima eficácia na prevenção da doença, essa tecnologia de vacina requer adjuvantes na formulação para estimular o sistema imune, bem como exige, em geral, aplicação de múltiplas doses.

Um adjuvante é uma substância adicionada à uma vacina com o objetivo de aumentar sua eficiência. Do ponto de vista químico, os adjuvantes são um grupo altamente heterogêneo de compostos que compartilham apenas uma característica funcional: a capacidade de melhorar as respostas imunes [1]. Os adjuvantes mais utilizados são: hidróxido de alumínio, fosfato de alumínio, emulsões oleosas e Quillaja saponina purificada.

Dessa forma, há inúmeras combinações para se chegar a uma vacina que forneça os melhores resultados de segurança e eficácia.

O INPI, no âmbito do Observatório de Tecnologias Relacionadas à COVID-19, apresenta estudo de patentes relacionadas a vacinas à base de subunidade proteica, que já estão em fases avançadas

de testes clínicos. Tendo em vista que um pedido de patente pode levar um ano e meio para ser publicado o estudo tem como objetivo identificar os documentos de patentes já publicados, assim como aqueles pedidos que englobam as tecnologias correlatas dessas vacinas.

O presente estudo pertence à série de estudos sobre as vacinas para a prevenção da COVID-19, compreendendo os estudos já publicados de vacina de DNA e vacinas de RNAm, além dos que estão sendo concluídos, relacionados às vacinas de vetores virais e de vírus atenuados.

## 2.OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é fornecer um panorama atual dos conhecimentos relacionados às vacinas à base de subunidades proteicas para prevenção de SARS-CoV-2 em estágio de ensaio clínico mais avançado até o momento, a saber, fases II e III ou II/III, com base nos documentos de patentes relacionados a esta tecnologia. As oito vacinas que serão analisadas neste estudo são: **NVX-CoV 2373 (NOVAVAX)**, **RBD-Dimer (Anhui Zhifei Farmácia Biológica Longcom/ Academia Chinesa de Ciências)**, **SCB-2019 (Clover Biopharmaceuticals)**, **UB-612 (Covaxx)**, **VAT00002 (Sanofi-GSK)**, **FINLAY-FR-2 anti SARS-CoV-2 (Instituto Finlay de Vacinas)**, **EpiVacCorona (Novosibirsk Scientific Center Vector)** e **Abdala (Center for Genetic Engineering and Biotechnology)**.

O estudo está baseado em duas vertentes: 1) a análise de dados divulgados pelas instituições que desenvolveram as vacinas de subunidades supracitadas, avaliando a tecnologia empregada, por meio de artigos científicos publicados, ensaios clínicos e informações disponíveis nas páginas de internet das instituições; e 2) análise dos documentos de patente relacionados às vacinas em questão, se houver, e dos

documentos de patente das instituições desenvolvedoras de tecnologias correlatas, mais próximas à tecnologia da vacina em desenvolvimento.

## 3.METODOLOGIA DE BUSCA

Os documentos de patentes selecionados neste estudo buscam mostrar o *know-how* das instituições envolvidas no desenvolvimento destas vacinas através de documentos de patente da própria tecnologia utilizada para o desenvolvimento da vacina em questão. Nos casos de indisponibilidade de documentos de patente (hipóteses de documentos ainda em sigilo ou ausência de depósito do pedido de patente), serão apresentados documentos do estado da técnica que possam ilustrar o avanço tecnológico da vacina contra COVID-19 promovido por estas instituições. Espera-se que as informações possam se mostrar relevantes para tomadas de decisão relacionadas à pesquisa e desenvolvimento, à produção, compras, comercialização e licenciamento de patentes e priorização de exame dos pedidos de patente pelo INPI associados às vacinas e a produtos correlacionados.

A busca dos pedidos de patente relacionados às vacinas de subunidades foi realizada na base *Derwent Innovations Index* através da busca pelo nome da(s) instituição (ões) que as desenvolveram. Quando o número de pedidos de patente da instituição pesquisada era muito grande, os documentos foram selecionados conforme a Classificação Internacional de Patentes (IPC<sup>1</sup>), utilizando as classificações A61K 38\*, A61K 39\*, A61K 48\*, A61K 35/76, C12N 7\* ou C12N 15\* e/ou através do emprego de palavras chaves de acordo com a tecnologia de cada vacina analisada. Após esse recorte, os pedidos foram avaliados quanto à pertinência ao presente estudo através da leitura dos títulos, resumos e reivindicações, possibilitando a categorização dos documentos como forma de facilitar a leitura dos mesmos. Os documentos foram categorizados como (i) vacinas de proteína

<sup>1</sup> <https://www.wipo.int/classifications/ipc/ipcpub/>

recombinante, (ii) vacinas de subunidade proteica, (iii) vacinas com proteínas de partícula semelhante ao vírus (VLP), e (iv) adjuvante, de modo a demonstrar as tecnologias mais próximas que foram usadas para o desenvolvimento da vacina contra SARS-CoV-2.

As informações sobre os dados bibliográficos dos pedidos depositados no INPI foram obtidas diretamente na base do Instituto enquanto que outras informações importantes foram levantadas na base *Derwent Innovation™*, que cedeu ao INPI seus dados para divulgação. A iniciativa da plataforma *Derwent Innovation™* foi colaborar com o INPI nas ações que contribuam direta ou indiretamente, com a busca de soluções para a pandemia da COVID-19.

Os resultados obtidos com as buscas e a seleção dos documentos resultaram em 08 planilhas, uma para cada vacina analisada, contendo a listagem dos pedidos de patente das empresas com as respectivas informações bibliográficas dos pedidos e a categorização empregada (anexo 1). As planilhas foram disponibilizadas em formato Excel para melhor análise e manipulação pelo usuário. Adicionalmente foi incluída uma planilha contendo as informações referentes à estratégia de busca, totalizando 9 planilhas no Anexo 1.

Planilha 1: vacina **NVX-CoV 2373**, da NOVAVAX;

Planilha 2: vacina **RBD-Dimer**, da Anhui Zhifei Farmácia Biológica Longcom e Instituto de Microbiologia, Academia Chinesa de Ciências;

Planilha 3: vacina **SCB-2019**, da Clover Biopharmaceuticals e Dynavax Technologies Corporation;

Planilha 4: vacina **UB-612**, da Covaxx;

Planilha 5: vacina **VAT00002**, da Sanofi-GSK;

Planilha 6: vacina **Soberana 2**, do Instituto Finlay Vacunas;

Planilha 7: vacina **EpiVacCorona**, do Vektor State Research Center of Virology and Biotechnology; e

Planilha 8: vacina **Abdala**, do Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología.

Dentre os documentos de patente de cada vacina selecionados e inseridos nas planilhas 1 a 8, alguns serão enumerados e discutidos no corpo do texto, como forma de exemplificar as tecnologias envolvidas.

Como é de conhecimento, um mesmo pedido de patente pode ser depositado em diversos países, possuindo um mesmo pedido de prioridade, e são, portanto considerados da mesma família de patentes. Neste estudo, somente um dos documentos de cada família foi citado. Nos casos em que a família inclui um documento de patente depositado no Brasil, este foi o selecionado como o representante e citado na planilha e ao longo do texto deste trabalho. Nos casos em que a família não possui o correspondente brasileiro identificado<sup>2</sup>, foi citado o documento de patente depositado no país de origem da empresa titular do pedido ou um documento depositado em outro país, em geral redigido em inglês.

Nas planilhas 1 a 8, foram incluídas as seguintes informações: número do documento (*publication number*), com o *hiperlink* associado para visualização do documento, data de publicação (*publication date*), data da publicação (*application date*), depositante (*Optimized assignee*), título (*title original* e *DWPI*), resumo (*Abstract DWPI*), reivindicação principal (*claims*), número do documento de prioridade (*priority number*), data da prioridade (*priority data*), bem como outras informações do documento.

<sup>2</sup> O fato do pedido correspondente da família não ter sido identificado na base do INPI pode ser devido ao prazo para

entrar em fase nacional, que pode chegar a 36 meses no caso dos pedidos PCT.

#### 4. VACINAS À BASE DE SUBUNIDADES DE PROTEÍNAS

As vacinas de subunidades estão dentre as vacinas de segunda geração dentre elas estão às vacinas de Hepatite B e HPV. As plataformas para produção de vacinas à base de subunidades proteicas exigem tecnologia sofisticada, pois envolve organismos vivos, como bactérias e leveduras, que requerem condições especiais para o cultivo, além de medidas que garantam higiene rigorosa para evitar a contaminação com outros organismos durante o processo de produção. Isso torna a produção mais caras àquela das vacinas sintetizadas quimicamente, como as vacinas de RNAm, por exemplo. O método de fabricação preciso varia de acordo com o tipo de vacina de subunidade sendo produzida [5], [6].

A tecnologia para o desenvolvimento de vacinas de subunidade é utilizada, por exemplo, para a síntese de vacinas de hepatite B recombinante, que envolve a inserção do código genético do antígeno em células de levedura, que são relativamente fáceis de cultivar e capazes de sintetizar quantidades razoáveis de proteínas. A levedura é cultivada em grandes tanques de fermentação e posteriormente o antígeno é coletado e purificado.

A proteína purificada é então formulada com outros componentes da vacina, como conservantes para mantê-la estável e adjuvantes para aumentar a resposta imunológica.

Em muitos casos, faz-se necessária a conjugação dos fragmentos proteicos com polissacarídeos do patógeno o que caracteriza as chamadas vacinas conjugadas. O polissacarídeo é produzido através do cultivo de bactérias em biorreatores industriais e em seguida é separado das paredes celulares bacterianas. No caso de vacinas conjugadas, a proteína à qual o polissacarídeo será ligado também deve ser preparada pelo cultivo de um tipo diferente de bactéria ou levedura em biorreatores

separados. Assim que as proteínas são purificadas, elas são quimicamente ligadas ao polissacarídeo e, em seguida, os demais componentes da vacina são adicionados na formulação [7].

No caso da tecnologia aplicada ao desenvolvimento de vacinas para prevenir a COVID-19, pode se utilizar proteína, fragmentos proteicos ou invólucros proteicos do SARS-CoV-2. A seleção do componente desses se dá, principalmente, com foco na proteína *spike*, já que esta desempenha papel chave no processo de entrada do vírus na célula hospedeira, ou na proteína M, que faz a ligação ao receptor ECA2. A Figura 1 [8] representa o processo de produção e isolamento de fragmentos de proteína *spike* e proteína M, sua apresentação à célula do sistema imune e posterior ativação da resposta imune.

##### Subunidades proteicas

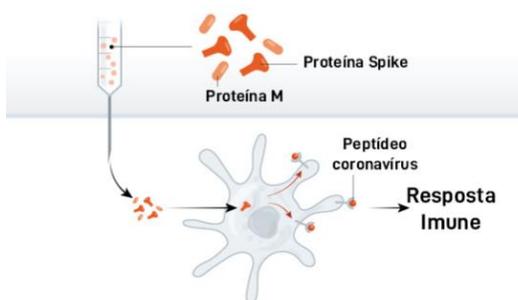


Figura 1: Vacinas de Subunidades proteicas. Fonte: Adaptado de Ewen Callaway [8].

As vacinas de subunidade contêm fragmentos de proteína e/ou polissacarídeo do patógeno, que são cuidadosamente estudados para identificar quais combinações dessas moléculas são capazes de produzir uma resposta imune forte e eficaz. Ao inocular uma parte do agente, e não o agente inteiro restringe-se o acesso do sistema imunológico a apenas um fragmento do patógeno, o que minimiza o risco de efeitos colaterais [9].

Uma das vantagens de uma vacina de subunidade de proteína é que, ao se utilizar fragmentos dos componentes da proteína de um patógeno,

reduzem-se os riscos associados ao processamento de patógenos vivos durante a produção de vacinas.

Uma desvantagem das vacinas de subunidades encontra-se na capacidade de produção global limitada, pois, como já discutido, a tecnologia envolvida na produção é sofisticada e exige uma plataforma com parâmetros não facilmente disponíveis. Adicionalmente, os antígenos empregados precisam ter determinados padrões moleculares capazes de provocar a resposta imune, ou seja, há a necessidade de confirmar a integridade dos antígenos/epítomos, que são essenciais para o sucesso da vacina. A ausência destas estruturas pode resultar em uma resposta imunológica insuficiente, pois elas são reconhecidas como sinais de perigo pelas células imunológicas responsáveis pela indução da imunidade [7].

Além disso, como os antígenos não infectam as células do hospedeiro, as vacinas de subunidades desencadeiam principalmente respostas imunes mediadas por anticorpos. Novamente, isso significa que a resposta imune pode ser mais fraca do que aquela induzida por outros tipos de vacinas. Entretanto, a imunogenicidade da vacina pode ser potencializada com o emprego de adjuvantes. Dessa forma, a vacina consegue desencadear uma resposta protetora através da indução de imunidade humoral e também mediada por células [10].

Como já citado e, de acordo com a OMS [4], 29 vacinas em desenvolvimento contra a COVID-19 utilizam a tecnologia de subunidade proteica. Até o momento (abril/2021) existem 8 vacinas em fase de testes clínicos mais avançados, correspondendo às fases II/III ou fase III que foram, portanto, selecionadas para o presente estudo [4].

#### 4.1. VACINA NVX-CoV 2373

A vacina **NVX-CoV 2373** é produzida pela NOVAVAX, uma empresa de biotecnologia norte americana que desenvolve vacinas geneticamente modificadas usando nanoestruturas tridimensionais de

proteínas recombinantes para gerar um antígeno derivado do vírus e/ou bactéria. A empresa também desenvolve adjuvantes baseados em saponina imunoestimulantes de propriedade da Novavax AB, subsidiária sueca de propriedade total da Matrix-M™. Estes adjuvantes demonstraram ser capazes de aumentar as respostas imunológicas pela indução de altos níveis de anticorpos neutralizantes, além de serem bem tolerados em vários ensaios clínicos.

A **NVX-CoV2373** é uma vacina imunogênica desenvolvida a partir da proteína *spike* completa (MN908947.3 nucleotídeos 215663-25384) que codifica 1273 aminoácidos e foi usada como base para produzir a variante da proteína *spike*. A variante BV2365 foi gerada pela mutação do local da clivagem da furina putativo 682-RRAR-685 em 682-QQAQ-685, e o mutante duplo NVX-CoV2373 foi gerado com 682-QQAQ-685 e duas substituições de prolina nos resíduos K986P e V987P. Os genes sintéticos de comprimento total 27,2 nm, o único mutante BV2365 e o duplo mutante **NVX-CoV2373** foram otimizados utilizando códons para células de inseto e clonados em baculovírus recombinante para expressão em células Sf9. As nanoparículas produzidas são termoestáveis e se ligam com alta afinidade ao receptor da enzima ECA2 humana (hECA2) [11].

O imunizante da NOVAVAX já carrega a proteína pronta e este seria o motivo pelo qual esta vacina demora mais tempo para ser produzida. A proteína purificada não é capaz de causar a COVID-19, mas sua presença ativa a resposta imune, gerando anticorpos específicos para o coronavírus [12].

Segundo os desenvolvedores, nos modelos animais, uma única imunização resultou em alto nível de anticorpos anti-proteína *spike* que bloquearam o domínio de ligação ao receptor hECA2 e poderia desencadear anticorpos neutralizantes de vírus de tipo selvagem contra o SARS-CoV-2 [13].

De acordo com os pesquisadores, os testes em camundongos com a **NVX-CoV2373** de baixa dosagem

com adjuvante Matrix-M™ baseado em saponina elicita alto título de IgG anti-*spike* que bloqueia a ligação ao receptor hECA2, neutraliza o vírus e protege contra o desafio de SARS-CoV-2. Os pesquisadores também evidenciaram uma indução de células T CD4+ e CD8+ multifuncionais, células T auxiliares foliculares CD4 + e células B do centro germinativo específico do antígeno no baço. Em babuínos, os níveis de dose baixa de **NVX-CoV2373** com Matrix-M™ também foram altamente imunogênicos e desencadearam anticorpos anti-*spike* e anticorpos funcionais de alto título que bloqueiam a ligação da proteína *spike* ao hACE2 e neutralizam a infecção por vírus além de induzir células T específicas do antígeno [12].

O adjuvante Matrix-M™ da NOVAVAX (patente <sup>3</sup>PI0312472) é composto por partículas de 40 nanômetros à base de saponina extraída da casca da Quillaja saponária Molina, juntamente com colesterol e fosfolípido. Este adjuvante demonstrou efeito potente e bem tolerado, estimulando a penetração de células apresentadoras de antígeno no local da injeção e melhorando a apresentação do antígeno nos nódulos linfáticos locais, aumentando a resposta imunológica ao induzir as células B de memória [14].

Um ensaio clínico de Fase I da **NVX-CoV2373** iniciado na Austrália, em maio de 2020, após testes pré-clínicos, demonstrou alta imunogenicidade e produção de altos níveis de anticorpos neutralizantes. Em 4 de agosto de 2020, a NOVAVAX anunciou os dados da Fase I de seu ensaio clínico de Fase I/II e que a vacina candidata contra COVID-19 recombinante com adjuvante Matrix-M™ era bem tolerada e com respostas robustas de anticorpos numericamente superiores àquelas observadas nos soros convalescentes de pacientes com COVID-19 [15].

Segundo os pesquisadores, todos os indivíduos no estudo desenvolveram anticorpos IgG anti-*spike* após uma única dose da vacina e vários desenvolveram respostas de anticorpos neutralizantes de vírus de tipo selvagem. Após a segunda dose, 100% dos participantes desenvolveram respostas de anticorpos neutralizantes de vírus de tipo selvagem [16].

As respostas de neutralização viral através da IgG anti-*spike* e foram comparadas às respostas de pacientes com doença COVID-19, com resultados favoráveis. Adicionalmente, o adjuvante foi poupador de dose, com a dose inferior de 5 µg de **NVX-CoV2373** atuando comparativamente com a dose de 25 µg. As respostas imunes celulares foram medidas em um subconjunto de participantes e as respostas de células T CD4 + polifuncionais específicas do antígeno induzidas por **NVX-CoV2373** teve uma forte tendência para o fenótipo Th1 (IFN-g, IL-2 e TNF-a) [17].

A vacina pode ser armazenada em temperaturas de refrigeradores comuns, de 2°C a 8°C, o que facilita a distribuição em países como o Brasil. Os resultados preliminares ainda devem ser submetidos para publicação e análise de outros especialistas.

Nas fases I e II, a vacina foi testada na Austrália e na África do Sul. Agora (abril/2021), passa pela etapa final de estudos com mais de 18 mil voluntários no Reino Unido. Em um recente comunicado, os laboratórios da NOVAVAX estimaram que, se tudo der certo e o produto mostrar eficácia, poderão ser produzidas cerca de 1 bilhão de doses ao longo de 2021.

Atualmente (abril/2021), a **NVX-CoV2373**, encontra-se na fase clínicas III, conforme registro do *clinical trials* fase I [NTC04368988](#) (1419 voluntários),

---

<sup>3</sup> Os documentos citados no texto como PI correspondem aos documentos depositados no Brasil e no anexo 1 estão sinalizados com o prefixo BR.

fase II [NCT04533399](#) (4400 voluntários), fase III [NCT04611802](#) (30000 voluntários), com estimativa para finalização do ensaio em julho de 2021 [4, 19, 20,21].

Os ensaios em andamento correspondem à fase I nos EUA onde foram administradas doses de 0,5 mg e 1 mg [16], e em um ensaio de fase I-II na República da Coreia onde foi administrado 1 mg ou 2 mg em uma população de 18 a 64 anos [17].

A NOVAVAX declarou que iniciou estudos para novas vacinas contra cepas emergentes no início de janeiro/2021 e espera selecionar candidatos ideais para começar os testes clínicos no segundo trimestre do ano 2021 [18].

Foram selecionados 57 documentos de patentes relacionados à vacina **NVX-CoV2373**, os quais foram listados na planilha 1 (anexo 1).

Dentre os documentos de patentes mais relevantes para a vacina em desenvolvimento da empresa NOVAVAX, ressalta-se o documento PI112016006122 que apresenta uma composição imunogênica de nanopartículas de coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) compreendendo pelo menos um trímero de um polipeptídeo de *spike* e adjuvante Matrix-M™ [18].

Outro documento de relevância é o PI200408587, que pertence a uma família de documentos de patentes da NOVAVAX relacionados ao uso de partículas de *iscom* (mistura de pelo menos dois complexos imunoestimuladores) como adjuvante para a preparação de uma composição antigênica, a qual compreende microrganismos vivos e/ou possivelmente também microrganismos mortos e/ou possivelmente também moléculas antigênicas. O documento refere-se também a uma composição compreendendo pelo menos uma partícula de *iscom* e um ou mais microrganismos vivos e/ou possivelmente também microrganismos mortos e/ou possivelmente também moléculas antigênicas.

O documento PI112018004242 refere-se a nanopartículas que apresentam antígenos de patógenos circundados e associados com um núcleo de detergente, resultando em estabilidade aumentada e boa imunogenicidade. As dosagens, formulações e métodos para a preparação das vacinas e das nanopartículas também são revelados.

O documento PI0922867 está relacionado a proteínas de fusão do vírus sincicial respiratório modificadas ou mutadas e métodos para prepará-las e utilizá-las, incluindo composições imunogênicas, tais como vacinas para o tratamento e/ou prevenção de infecção por vírus sincicial respiratório.

#### 4.2. VACINA RBD-Dimer

**ZF2001**, de nome comercial **RBD-Dimer**, é uma vacina contra a COVID-19 de subunidade proteica que está sendo desenvolvida em conjunto por Anhui Zhifei Biológica Longcom e o Instituto de Microbiologia da Academia Chinesa de Ciências. Esta vacina se enquadra na categoria de vacina de subunidade onde o imunizante é composto de um adjuvante associado a uma parte da proteína (um dímero) da proteína *spike* do vírus SARS-CoV-2, chamada de domínio de ligação ao receptor (em inglês *receptor-binding domain dimer*, ou RBD-dimer) [22].

Para o desenvolvimento desta vacina foi utilizada uma plataforma de células CHO (*Chinese Hamster Ovary cell*) empregada no desenvolvimento e produção de biofármacos. As células CHO, por serem derivadas de um sistema mamífero, possuem a capacidade de realizar modificações pós-traducionais de proteínas, de forma semelhante ao padrão humano, ou seja, por serem de um animal próximo ao humano conseguem produzir biofármacos similares às moléculas produzidas em nossos organismos [22]. A **RBD-Dimer** é administrada por via intramuscular, aplicada em três doses e se encontra em fase III de

testes envolvendo 29.000 participantes espalhados por seis países [24], [25].

Em junho de 2020, foi iniciado um estudo clínico duplo-cego e randomizado de fase I no município de Xunquim, China. Faziam parte do estudo 50 voluntários com idades entre 18 e 59 anos, separados em um grupo de baixa dose, outro de alta dose e um grupo controle. No começo de julho de 2020, o estudo de fase II teve início na cidade de Changsha, China e contou com 900 participantes adultos com idade inferior a 60 anos também separados em três grupos [6]. Outros testes de fase I envolvendo 50 voluntários com mais de 60 anos começaram em agosto de 2020 [23].

Os testes de fase I e II da vacina **RBD-Dimer** tiveram seus resultados publicados em conjunto no MedRxiv (pré-print) no dia 22 de dezembro de 2020. Nenhum dos participantes inoculados com o imunizante apresentou efeitos adversos graves ou inesperados. Na fase II, 14 dias após a aplicação da terceira dose do imunizante, os participantes apresentaram soroconversão de anticorpos neutralizantes de 97% e de 93%, nos grupos de baixa dose e de alta dose, respectivamente [24].

Em dezembro de 2020, iniciou-se o estudo de fase III que definiu como meta a participação de 29.000 pessoas, sendo 21.750 voluntários adultos com idades entre 18 e 59 anos e 7.250 com idade igual ou superior a 60 anos. A pesquisa está em andamento em Hunan (China), Paquistão, Uzbequistão, Malásia, Indonésia e Equador [24].

Até a data deste estudo a vacina já passou pelos ensaios clínicos fase I na China [NCT04445194](#) (30 voluntários), fase I/II [NCT04550351](#) (50 voluntários) e encontra-se na fase II [NCT04466085](#) (900 voluntários) onde a administração é por via intramuscular em um protocolo de escalonamento de doses de 0, 28 e 56 dias. A estimativa para finalização do ensaio é dezembro de 2021 [4], [26], [27], [28].

Foram selecionados 41 documentos de patentes relacionados à vacina **RBD-Dimer**, os quais foram listados na planilha 2 (anexo 1).

Dentre os documentos de patentes levantados, o documento CN101745104 corresponde a uma vacina de subunidade de tuberculose, compreendendo as proteínas Ag85b, ESAT6, CFP10 e HspX como componente do antígeno da vacina e Al(OH)<sub>3</sub> e BCG-CpG-DNA (extrato de DNA de BCG) como adjuvantes da vacina composta. O documento demonstra que os adjuvantes Al(OH)<sub>3</sub> e BCG-CpG-DNA são capazes de potencializar o efeito imunológico da vacina, promovendo a proliferação de células T.

CN111939247 refere-se a uma composição de vacina para a prevenção da raiva, causada pela infecção pelo vírus da raiva, compreendendo o vírus da raiva purificado e inativado além do adjuvante BCG-CpG-DNA.

O documento CN108939061 revela uma vacina meningocócica B multicomponente que contém vesícula de membrana externa mutante de endotoxina meningocócica do grupo B e proteína A de ligação do fator H de recombinação meningocócica do grupo B lipoproteína A.

### **4.3. VACINA SCB-2019**

A Clover Biopharmaceuticals, empresa chinesa de biotecnologia fundada em 2007, desenvolve produtos biológicos através da plataforma Trimer-Tag® para direcionar as vias dependentes da trimerização envolvidas na patologia de um espectro de doenças importantes [29].

A Trimer-Tag® é uma plataforma de desenvolvimento de medicamentos que permite a produção de novas proteínas de fusão covalentemente trimerizadas. Essa plataforma, segundo os desenvolvedores, permite trimerizar qualquer proteína de interesse e atingir um amplo espectro de doenças naturalmente dependentes da trimerização e alvos

biológicos, como a superfamília do fator de necrose tumoral (envolvida no apoptose extrínseca, coestimulação imune e inflamação), bem como antígenos de vírus de RNA envelopados responsáveis pela entrada nas células hospedeiras [29].

A Dynavax Technologies Corporation é uma empresa biofarmacêutica conhecida por sua vacina HEPLISAV-B para hepatite B que é formulada com o adjuvante CpG 1018 que se mostra com grande poder para estimular respostas imunes inatas e adaptativas através da estimulação do receptor Toll-like-9 (TLR9) [30].

A vacina **SCB-2019** é uma colaboração da Clover Biopharmaceuticals e da Dynavax Technologies Corporation, que compreende uma proteína recombinante de fusão de trímero da proteína *spike* do SARS-CoV-2 (proteína S-Trimer) com a sequência completa da proteína *spike* do SARS-CoV-2 de tipo selvagem baseada na plataforma de tecnologia de vacina Trimer-Tag® da Clover Biopharmaceuticals. O complexo proteína S-trímero é co-administrado com um adjuvante CpG 1018/Alum (agonista de TLR9) da *Dynavax Technologies Corporation*, que comprovou a alta afinidade para o receptor ECA-2 [31].

Pesquisadores da Clover Biopharmaceuticals, da Academia Chinesa de Ciências e dos Institutos Nacionais de Controle de Alimentos e Medicamentos da China (NIFDC) demonstraram que a vacina **SCB-2019** produziu um alto nível de anticorpos neutralizantes em modelos animais. A imunização utilizando S-Trimer com AS03 (descontinuado) ou CpG 1018 (agonista de TLR9) mais adjuvantes de alumínio induziu altos níveis de anticorpos neutralizantes e respostas imunes celulares influenciadas por Th1 em modelos animais. Os macacos *rhesus* imunizados com a vacina candidata mostraram cargas virais reduzidas nos pulmões quando submetidos a desafio com SARS-CoV-2 em comparação com os controles do veículo [31], [32].

Pesquisadores declaram que o esquema de purificação para o S-Trimer, produzindo 500 mg/L, pode

permitir que vários bilhões de doses sejam produzidas anualmente em biorreatores de 2.000 L [32]. A plataforma da Clover Biopharmaceuticals Trimer-Tag® permite a trimerização de proteínas heterólogas, mas nenhuma das proteínas trimerizantes são de natureza humana, tampouco são proteínas secretadas naturalmente. A desvantagem de usar tais domínios de trimerização de proteínas não humanas seria sua suposta imunogenicidade em humanos, tornando tais proteínas de fusão ineficazes logo após a administração. No entanto, o Trimer-Tag® gera um derivado de uma sequência totalmente humana que resolve esta questão [33].

Foram selecionados 03 documentos de patente referentes à vacina da Clover Biopharmaceuticals relacionados ao Trimer Tag® e 16 documentos da *Dynavax Technologies Corporation* relacionados ao adjuvante Toll-like, e da vacina HEPLISAV-B que foram mencionados como precursores da atual vacina em desenvolvimento. Os documentos de patente foram reunidos e disponibilizados na planilha 3 - **SCB-2019** (anexo 1).

Dentre os documentos de patente encontrados pertencentes aos desenvolvedores da vacina que foram considerados relevantes, cita-se o US20200199187 da Clover Biopharmaceuticals, que revela um método para fusão de proteína trimérica conectada por ligação dissulfeto, administrada em combinação com o inibidor do ponto de verificação imunológico para tratamento de metástase.

O documento PI112017025533 da Dynamics Technologies Corporation descreve terapias de combinação compreendendo anticorpos ou fragmento de ligação do antígeno e um oligonucleotídeo tipo CpG como adjuvante.

Outro documento da Dynamics Technologies Corporation, US10314907, refere-se à imunização de grupos de indivíduos hipo-responsivos, fornecendo

métodos e composições para estimular uma resposta imune potente ao vírus da hepatite B.

O ensaio clínico da vacina **SCB-2019** com 12.100 voluntários foi autorizado no Brasil pela Anvisa, em abril/2021. O ensaio clínico da **SCB-2019** contará ainda, com 22 mil voluntários com 18 anos ou mais, distribuídos em países como África do Sul, Bélgica, China, Espanha, Polônia e Reino Unido, além da América Latina [35]. Até a data deste estudo (abril/2021), os ensaios clínicos com a vacina **SCB-2019** apresentam-se nas fases II/III com base no *clinical trials* [NCT04672395](#); a via de administração do imunizante é intramuscular, com duas doses de intervalo de 22 dias entre elas. A previsão para finalização do estudo é julho de 2022 [4], [36].

#### 4.4. VACINA UB-612

A COVAXX é uma divisão da United Biomedical que vem desenvolvendo a vacina baseada em peptídeos para COVID-19, conhecida como **UB-612** que demonstrou eficácia pré-clínica promissora e é baseada em uma plataforma de vacina comercialmente comprovada, segura e escalonável.

A vacina **UB-612** é projetada para simular uma infecção natural ativando os braços de anticorpos (células B) e celulares (células T) do sistema imunológico para gerar anticorpos neutralizantes protetores e células T citotóxicas contra SARS-CoV-2. A plataforma de tecnologia da COVAXX tem obtido sucesso na comercialização de vacinas para doenças infecciosas em saúde animal e atualmente está em ensaios clínicos para outras indicações [37].

A **UB-612** está atualmente em testes clínicos de Fase II, em Taiwan, e começou testes de Fase II/III na Índia, em parceria com a empresa Aurobindo Pharma. A COVAXX tem um acordo com a Diagnosticos da America SA (DASA S.A.), a maior empresa de diagnóstico clínico do Brasil, para realizar os ensaios clínicos de Fase II/III e distribuir vacinas no Brasil [38].

A COVAXX também anunciou uma parceria de logística global com a Maersk, o maior provedor de transporte e logística integrada do mundo, que cria uma estrutura para todos os serviços de transporte e cadeia de suprimentos que serão necessários para entregar o **UB-612** da COVAXX em todo o mundo [39].

Os resultados do estudo que analisou a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade de duas aplicações de **UB-612** em três doses (10, 30 e 100 µg) em 60 adultos saudáveis com idade entre 20 e 55 anos mostraram que a vacina induziu respostas robustas de anticorpos comparáveis às observadas em soros convalescentes humanos. Duas doses da vacina induziram anticorpos neutralizantes em todos os indivíduos do ensaio e foi geralmente bem tolerada, com um perfil de segurança promissor [40].

Além disso, a dose de 100 µg da **UB-612** induziu respostas anti-S1-RBD e anticorpos neutralizantes virais comparáveis com as respostas observadas em pacientes hospitalizados que se recuperaram da COVID-19 [41].

Uma das vantagens desta vacina encontra-se no fato de que sua composição permite o gerenciamento bem-sucedido da cadeia de frio com a infraestrutura existente, pois a vacina é estável entre 2°C e 8°C.

Até o momento, de acordo com o portal do *Clinical Trials*, a vacina é objeto de estudos clínicos de fase I [NCT04545749](#) (60 participantes) e de fase II/III [NCT04683224](#) (7.320 voluntários). A proposta de administração do imunizante **UB-612** é pela via intramuscular, com intervalo entre duas doses propostas de 28 dias [4], [42], [43].

Foram selecionados 41 documentos de patentes que se encontram disponíveis na planilha 4 – **UB-612** (anexo 1). Dentre os documentos mais relevantes, podem-se destacar aqueles que demonstram, por exemplo, a técnica aplicada à vacina **UB-612** em desenvolvimento.

O documento PI112013001231 revela vacina contra o vírus PCV2, causador da circovirose em animais, com base em peptídeo projetado. O documento PI199912178 refere-se a vacinas de peptídeo sintético contra febre aftosa, ou seja, revela uma composição de peptídeo como imunógeno; cada peptídeo compreende um sítio antigênico alvo derivado da proteína de capsídeo de VP1 do Vírus de Febre Aftosa. O sítio antigênico se apresenta covalentemente ligado ao epítipo de célula T auxiliar, de preferência, e a outras sequências imunestimuladoras, de preferência por ligação (ões) de peptídeo convencional (is) através de síntese direta.

#### 4.5- VACINA VAT00002

A Sanofi e a GSK concordaram em desenvolver uma vacina com adjuvante para COVID-19, utilizando tecnologia inovadora de ambas às empresas. A empresa Sanofi forneceu proteína recombinante da proteína *spike* do SARS-CoV-2, sintetizada através da sua plataforma de DNA recombinante que produz uma correspondente genética para proteínas da superfície do vírus, sendo a sequência de DNA que codifica este antígeno expressa através da combinação com DNA de baculovírus [44].

A plataforma tecnológica de adjuvantes para vacinas da GSK já foi usada com sucesso no cenário da pandemia de gripe de 2009. O adjuvante tem o potencial de disponibilizar, rapidamente, mais vacinas, uma vez que diminui a dose de antígeno necessária para proteger cada indivíduo. Este efeito “poupador de antígeno” faz com que um suprimento da vacina tenha maior rendimento, aumentando o número de pessoas beneficiadas [44].

Foram selecionados 85 documentos de patente da Sanofi e 18 documentos de patentes da GSK relacionados a este tipo de vacina, os quais se encontram disponíveis na planilha 8 – **UB-612** (anexo 1).

Dentre os documentos de patente que possuem como depositante a Sanofi e que demonstram a tecnologia de DNA recombinante que são relevantes para demonstrar o desenvolvimento da vacina contra COVID-19, destaca-se o documento EP3307761. O documento se refere a um método de geração de uma sequência de nucleotídeos otimizados para codificar uma proteína estrutural do vírus da influenza projetada para preparar a composição da vacina e induzir uma resposta imune contra o vírus da gripe.

Outro documento pertinente é o EP810876, que revela uma formulação de vacina onde o processo se dá através da obtenção unidades da proteína hemaglutinina (HA) inteira do vírus influenza por extração com detergente ou por procedimento recombinante, tratando a proteína HA com hidroxilamina para formar grupos sulfidríla livres no domínio citoplasmático da proteína, e reticulação da proteína HA contendo grupo sulfidríla livre usando um ligante bis-maleimida ou ligando-a a um toxóide diftério modificado.

O documento US4327182 revela um processo para preparação de uma vacina de subunidade do vírus da influenza purificada contendo HA e neuraminidase (NA), a partir de fluido alantóide contendo vírus influenza que foi formado pela propagação do vírus no meio hospedeiro e que contém material particulado.

Dentre os documentos de patente da GSK, destaca-se o EP1778283, que se refere a composições e métodos para tratar ou prevenir infecções por coronavírus. As composições compreendem uma proteína S ou proteína N de coronavírus, fragmento ou variante da mesma, capaz de desencadear uma resposta imune humoral protetora e/ou mediada por células, composições essas que são úteis para tratar ou prevenir infecção por coronavírus, tais como aquelas causadas pelo SARS e também incluem um adjuvante, como Proteossoma ou Protolina.

O documento EP2162148 trata de uma composição de vacina compreendendo: (a) um polipeptídeo da proteína *spike* do coronavírus SARS imunogénica ou um fragmento ou variante; e (b) um adjuvante compreendendo um lipopolissacarídeo, uma saponina e um lipossoma.

O documento EP2365826 divulga uma vacina que compreende um imunógeno de proteína *spike* em combinação com adjuvante de emulsão óleo em água.

Os pesquisadores citam que os resultados da fase I/II do ensaio clínico, [NCT04537208](#) (*Clinical Trials*) mostram um nível de títulos de anticorpos neutralizantes após duas doses comparáveis aos soros de pacientes que se recuperaram da COVID-19, uma resposta celular equilibrada em adultos de 18 a 49 anos, mas apresentam títulos insuficientes de anticorpos neutralizantes em adultos com mais de 50 anos [4], [45], [46].

Os resultados mais favoráveis foram observados no grupo que testou maior concentração de antígeno, combinado com o adjuvante da GSK, mostrando títulos de neutralização em 88% dos participantes. A soroconversão foi observada em 89,6% na faixa etária de 18 a 49 anos; 85% na faixa etária > 50; e 62,5% na faixa etária > 60 [44].

Até o momento, de acordo com o portal *Clinical Trials*, esta vacina é objeto de ensaios clínicos de fase I [NCT04537208](#) (440 participantes), de fase II [NCT04762680](#) (722 voluntários) e encontra-se na fase III [PACTR202011523101903](#) (17.260 voluntários). A proposta é de administração intramuscular com intervalo entre duas doses de 21 dias [4], [45], [46], [47].

#### 4.6- VACINA SOBERANA 2

O Instituto Finlay de Vacinas, em Cuba, vem desenvolvendo vacinas para COVID-19 dentre elas a FINLAY-FR-2, comercialmente conhecida como **Soberana 2**, cujos ensaios clínicos são os mais avançados naquele país. A plataforma de vacinas de

subunidades é bem estabelecida em Cuba, com destaque para as vacinas contra meningite B, hepatite B e a Vacina contra *Haemophilus influenza* tipo B (Hib). O portfólio de vacinas desenvolvido em Cuba demonstra que o País possui aprimorado *know how* nesta tecnologia [48].

A **Soberana 2** é uma vacina conjugada que combina o antígeno do coronavírus e o toxóide do tétano e uma molécula transportadora para reforçar a sua estabilidade e eficácia. Segundo o *preprint* publicado na MedRxiv os resultados obtidos em um ensaio clínico de fase I demonstraram a segurança e imunogenicidade de uma aplicação de dose única da **Soberana 2** comparável ao plasma convalescente [49].

Foram selecionados 20 documentos de patentes relacionados a esta vacina os quais se encontram disponíveis na planilha 6 – **SOBERANA-2** (anexo 1).

O documento PI200418332 corresponde a adjuvantes vacinais, formulação vacinal, uso da formulação e esquema de imunização que se relaciona com o campo das composições vacinais para o tratamento efetivo ou prevenção de infecções fúngicas, virais, protozoárias ou bacterianas (preferivelmente intracelulares) e câncer. Este documento descreve a obtenção de adjuvantes para uso em vacinas profiláticas ou terapêuticas utilizando proteolipossomas bacterianos e derivados destes que, ao serem aplicados junto a antígenos inseridos em sua estrutura, conjugados ou mesclados, induzem uma resposta de linfócitos T citotóxica contra o dito antígeno. Além disso, descreve formulações múltiplas do proteolipossoma ou seus derivados com antígenos heterólogos que, ao serem aplicados por via parenteral ou mucosal (preferentemente nasal), induzem respostas citotóxicas, com potencial aplicação na obtenção de vacinas.

O documento PI200316271 corresponde a um método para a obtenção de preparados vacinais

conjugados multivalentes, composição vacinal multivalente e uso da mesma. O documento revela os métodos de conjugação química para moléculas antigênicas e descreve um método para a conjugação de antígenos sacarídeos.

O documento PI200517139 corresponde a peptídeos que imitam as regiões antigênicas do vírus da Hepatite A. A invenção descreve a obtenção de peptídeos a partir de bibliotecas aleatórias de fagos recombinantes que compreendem epítomos capazes de reagir com soros de pacientes convalescentes de hepatite A, sendo que a sequência de aminoácidos não é exatamente igual à sequência de aminoácidos que se encontra nos peptídeos das proteínas que formam as regiões imunogênicas e neutralizantes do vírus da hepatite A. Estes peptídeos ou suas combinações podem ser úteis para sintetizar vacinas.

Até o momento, segundo o RPCEC a vacina SOBERANA-2 é objeto de ensaios clínicos de fase I, [RPCE00000340](#) (40 voluntários), de fase II, [RPCE00000347](#) (910 voluntários) e de fase III, [RPCE00000354](#) (44.010 voluntários). A proposta de administração é via intramuscular, com intervalo entre duas doses de 28 dias [4], [50], [51], [52].

#### 4.7- VACINA EpiVacCorona

O Vektor State Research Center of Virology and Biotechnology, na Rússia, vem desenvolvendo a vacina **EpiVacCorona**, que corresponde a uma vacina de peptídeo quimicamente sintetizado de proteínas do SARS-CoV-2, conjugados a uma proteína transportadora e adsorvidos em um adjuvante contendo alumínio (hidróxido de alumínio). A vacina não contém o vírus vivo e induz imunidade devido a peptídeos sintetizados artificialmente [53].

Os pesquisadores revelaram que o estudo de fase I com 14 voluntários com idade entre 18-30 anos avaliou positivamente a segurança, reatogenicidade e atividade imunológica da vacina. Em uma segunda etapa, a fase II é realizada através de estudo único

cego, comparativo, randomizado e controlado por placebo com o envolvimento de 86 voluntários, no qual a vacina foi injetada em duas doses com intervalo de 21 dias por via intramuscular. A partir dos resultados, foi concluído que todas as reações locais em resposta à administração da vacina foram leves e não houve sinais de reações adversas locais ou sistêmicas. O esquema induziu a produção de anticorpos específicos aos antígenos que compõem a vacina em 100% dos voluntários, e a soroconversão com título de anticorpos neutralizantes  $\geq 1:20$  foi relatada em 100% dos voluntários após 21 dias [53].

Até o momento, a vacina **EpiVacCorona** apresentou os ensaios clínicos, segundo o *clinical trials*, de fase I/II [NCT 04527575](#) (100 voluntários) e encontra-se na fase III [NCT04762680](#) (3.000 voluntários). A proposta de administração é via intramuscular com intervalo entre as duas doses de 21 a 28 dias [4], [54], [55].

Foram selecionados 135 documentos de patentes relacionados a esta vacina, os quais se encontram disponíveis na planilha 7 – **EpiVacCorona** (anexo 1).

O documento RU2738081 corresponde a uma vacina para prevenir infecção por coronavírus COVID-19 compreendendo um peptídeo imunogênico caracterizado pela sequência de aminoácidos contendo epítomos antigênicos de células T e B da proteína *spike* do SARS-CoV-2. O peptídeo imunogênico é covalentemente ligado na forma de conjugado com uma proteína transportadora, e a mistura dos referidos conjugados de peptídeos imunogênicos e proteína transportadora é sorvida em um adjuvante farmacologicamente aceitável. O documento também revela o método para a obtenção de preparados vacinais conjugados multivalentes, a composição vacinal multivalente e uso da mesma.

O documento RU2743595 refere-se a uma vacina contra COVID-19 cuja composição compreende

peptídeos imunogênicos do SARS-CoV-2, e proteína transportadora recombinante quimérica, MBP-6xHis-N<sub>n</sub>CoV-2019, na qual os imunógenos peptídicos estão covalentemente ligados à proteína transportadora especificada.

#### 4.8- VACINA Abdala

O Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de Cuba (CIGB) está desenvolvendo uma vacina CIGB-66 injetável anti-COVID-19 comercialmente conhecida como **Abdala**, caracterizada por ser uma vacina de subunidade proteica que utiliza a menor porção da proteína *spike* do SARS-CoV2 (modelada por bioinformática) como antígeno e é produzida através do cultivo em células de levedura *Pichia pastoris* [56].

Estudo de fase I com 132 voluntários revelou que 86% deles desenvolveram quatro vezes mais anticorpos que antes da vacinação. A fase II tinha previsão de finalização em março de 2021, mas até o momento da publicação deste estudo os dados não foram disponibilizados. A fase III compara 3 doses da vacina administradas em 0, 14, e 28 dias e uma composição placebo administrado no mesmo esquema. Com base no fato de que o desfecho primário é de 42 dias (28 + 14) após a injeção da primeira dose e a última dose, os resultados devem estar disponíveis em maio de 2021. O desfecho primário é a eficácia na prevenção da infecção por COVID-19, 14 dias após a 3ª dose [57].

Foram selecionados 89 documentos de patentes relacionados à vacina **Abdala** os quais se encontram disponíveis na planilha 8 **Abdala** (anexo 1).

O documento PI200415654 refere-se ao uso do antígeno da superfície do vírus da hepatite B (HBsAg), produzido por via recombinante a partir de *Pichia pastoris*, como componente principal, para a obtenção de composições farmacêuticas com fins terapêuticos. As mesmas podem compreender a combinação do antígeno de hepatite B com outros antígenos co-administrados.

O documento PI112014004620 refere-se ao uso do polipeptídeo de ativação da adenilato ciclase pituitária (PACAP) como um adjuvante molecular para vacinas. O PACAP, combinado com um antígeno específico, exibe a sua eficácia como um adjuvante, pois aumenta a resposta imunológica do hospedeiro contra o referido antígeno.

O documento WO1998025960 corresponde a uma série de sequências de cDNA derivadas do vírus da hepatite C, denominadas CHV-Cu, e à expressão dos antígenos codificados pelas referidas sequências.

Conforme o registro do RPCEC, atualmente, a **Abdala** é objeto de testes clínicos de fase I, [RPCEC00000346](#) (132 voluntários) e de fase III, [RPCEC00000359](#) (48.000 voluntários), com estimativa para finalização do ensaio em maio de 2021 [4], [58], [59].

#### 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo faz parte de uma série de publicações em desenvolvimento no INPI que visa relacionar tecnologias envolvidas em estratégias para condução e controle da epidemia da COVID-19. Particularmente, o estudo de VACINAS À BASE DE SUBUNIDADES PROTEICAS tem por objetivo atualizar o panorama relacionado ao desenvolvimento de vacinas em investigação clínica para a prevenção da COVID-19 que utilizam esta tecnologia.

Ciente da velocidade e do empenho de pesquisadores e empresas na busca por vacinas contra a COVID-19, o INPI procurou relacionar documentos de patentes representativos dos avanços tecnológicos da área de vacinas de subunidades proteicas, sem a pretensão, no entanto, de identificar e listar todos os documentos de patentes eventualmente relacionados a estas vacinas. Ademais, deve ser esclarecido que, por ser a COVID-19 uma doença de origem recente e pela franca evolução da tecnologia de vacinas contra o vírus SARS-CoV-2, é esperado que pedidos de patentes tivessem sido depositados ao longo dos últimos meses

e se encontram em sigilo, não sendo possível localizá-los no momento do desenvolvimento deste estudo.

Neste sentido, o presente trabalho pode ser utilizado como fonte de informação técnica tanto por pesquisadores quanto por responsáveis para tomada de decisões nos âmbitos público e privado e em eventuais parcerias público-privado. Espera-se que este e outros estudos do INPI possam ser utilizados como auxiliares na avaliação de decisões de comercialização, produção, compras, licenciamento de patentes e priorização de exame dos pedidos de patente pelo INPI.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Diniz, Mariana de Oliveira, & Ferreira, Luís Carlos de Souza. (2010). Biotecnologia aplicada ao desenvolvimento de vacinas. *Estudos Avançados*, 24(70),19-30.
- (2) GAVI – The Vaccine Alliance. Disponível em: <https://www.gavi.org/vaccineswork/what-are-protein-subunit-vaccines-and-how-could-they-be-used-against-covid-19>
- (3) Sociedade Brasileira de Pediatria. Disponível em: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/22908f-GPA-Vacinas\\_COVID19\\_-\\_Atualizacao.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22908f-GPA-Vacinas_COVID19_-_Atualizacao.pdf)
- (4) World Health Organization – Landscape Analysis of Candidate Vaccines for COVID-19. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
- (5) Gomez PL, Robinson JM. Vaccine Manufacturing. *Plotkin's Vaccines*. 2018;51-60.e1. doi:10.1016/B978-0-323-35761-6.00005-5
- (6) World Health Organization – The different types of COVID-19 vaccines. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-race-for-a-covid-19-vaccine-explained>
- (7) JONES, Christopher. Vaccines based on the cell surface carbohydrates of pathogenic bacteria. *An. Acad. Bras. Ciênc.* [online]. 2005, vol.77, n.2 [cited 2021-03-31], pp.293-324. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0001-37652005000200009&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-37652005000200009&lng=en&nrm=iso)>. ISSN 1678-2690. <https://doi.org/10.1590/S0001-37652005000200009>.
- (8) CALLAWAY, E: The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. *Nature* 580, 576-577 (2020) doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-01221-y>
- (9) Li, YD., Chi, WY., Su, JH. *et al.* Coronavirus vaccine development: from SARS and MERS to COVID-19. *J Biomed Sci* 27, 104 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12929-020-00695-2>
- (10) BLOOM, Barry R.; Lambert, Paul Henri (Ed.) *The Vaccine book*, Academic Press, 2002.
- (11) Tian, JH., Patel, N., Haupt, R. *et al.* SARS-CoV-2 spike glycoprotein vaccine candidate NVX-CoV2373 immunogenicity in baboons and protection in mice. *Nat Commun* 12, 372 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20653-8>
- (12) Coleman CM *et al.* Purified coronavirus spike protein nanoparticles induce coronavirus neutralizing antibodies in mice. *Vaccine*. 32, 31693174 (2014).doi: 10.1016/j.vaccine.2014.04.016.
- (13) Kaur, Simran Preet, and Vandana Gupta. “COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report.” *Virus research* vol. 288 (2020): 198114. doi:10.1016/j.virusres.2020.198114
- (14) Drug Development and Delivery. Disponível em: <https://drug-dev.com/novavax-advances-development-of-novel-covid-19-vaccine/>
- (15) US Security and Exchange Commission. Disponível em: [https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1000694/000110465920062780/tm2019962d1\\_ex99-1.htm](https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1000694/000110465920062780/tm2019962d1_ex99-1.htm)
- (16) Kyriakidis, N.C., López-Cortés, A., González, E.V. *et al.* SARS-CoV-2 vaccines strategies: a comprehensive review of phase 3 candidates. *npj Vaccines* 6, 28 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41541-021-00292-w>
- (17) Galit Alter, Matthew Gorman, Nita Patel *et al.* Collaboration between the Fab and Fc contribute to maximal protection against SARS-CoV-2 following NVX-CoV2373 subunit vaccine with Matrix-M™ vaccination, 15 February 2021, PREPRINT (Version 1) available at Research Square. Disponível em: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-200342/v1>
- (18) Novavax COVID-19 Vaccine Demonstrates 89.3% Efficacy in UK Phase 3 Trial. Disponível em: <https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-covid-19-vaccine-demonstrates-89-3-efficacy-uk-phase-3>
- (19) Evaluation of the Safety and Immunogenicity of a SARS-CoV-2 rS Nanoparticle Vaccine With/Without Matrix-M Adjuvant. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04368988?draw=2>
- (20) A Study Looking at the Effectiveness and Safety of a COVID-19 Vaccine in South African Adults. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04533399?term=vaccine&cond=covid-19&draw=7>
- (21) A Study to Evaluate the Efficacy, Immune Response, and Safety of a COVID-19 Vaccine in Adults ≥ 18 Years With a Pediatric Expansion in Adolescents (12-17 Years) at Risk for SARS-CoV-2. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04611802?term=NCT04611802&draw=2&rank=1>
- (22) Kuo TY, Lin MY, Coffman RL, Campbell JD, Traquina P, Lin YJ, Liu LT, Cheng J, Wu YC, Wu CC, Tang WH, Huang CG, Tsao KC, Chen C. Development of CpG-adjuvanted stable prefusion SARS-CoV-2 spike antigen as a subunit vaccine against COVID-19. *Sci Rep*. 2020 Nov 18;10(1):20085. doi: 10.1038/s41598-020-77077-z. PMID: 33208827; PMCID: PMC7676267.
- (23) “COVID-19 Vaccine: RBD-Dimer by Anhui Zhifei Longcom Biopharma, Institute of Microbiology Chinese Academy of Sciences”. [covidvax.org](https://www.covidvax.org) (em inglês).
- (24) Yang, Shilong; Li, Yan; Dai, Lianpan; Wang, Jianfeng; He, Peng; Li, Changgui; Fang, Xin; Wang, Chenfei; Zhao, Xiang; Huang, Enqi; Wu, Changwei; Zhong, Zaixin; Wang, Fengze; Duan, Xiaomin; Tian, Siyu; Wu, Lili; Liu, Yan; Luo, Yi; Chen, Zhihai; Li, Fangjun; Li, Junhua; Yu, Xian; Ren, Hong; Liu, Lihong; Meng,

- Shufang; Yan, Jinghua; Hu, Zhongyu; Gao, Lidong; Gao, George F. (22 de Dezembro de 2020). «Safety and immunogenicity of a recombinant tandem-repeat dimeric RBD protein vaccine against COVID-19 in adults: pooled analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 1 and 2 trials» (em inglês). doi:10.1101/2020.12.20.20248602.
- (25) «Vacinas em investigação para COVID-19» (PDF). Consultado em 7 de Março de 2021. Cópia arquivada (PDF) em 7 de março de 2021
- (26) Evaluation of the Safety and Immunogenicity of a SARS-CoV-2 rS Nanoparticle Vaccine With/Without Matrix-M Adjuvant. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04368988?draw=2>;
- (27) A Study to Evaluate Efficacy, Safety, and Immunogenicity of mRNA-1273 Vaccine in Adults Aged 18 Years and Older to Prevent COVID-19. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04550351?term=vaccine&cond=covid-19&draw=13>;
- (28) Clinical Study of Recombinant Novel Coronavirus Vaccine. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04466085?term=NCT04466085&draw=2&rank=1>
- (29) Clover Biopharmaceuticals. Disponível em: <https://www.cloverbiopharma.com/>
- (30) DYNAVAX – Protection for an unpredictable world. Disponível em: <https://www.dynavax.com/>
- (31) Garçon N, Vaughn DW, Didierlaurent AM. Development and evaluation of AS03, an Adjuvant System containing  $\alpha$ -tocopherol and squalene in an oil-in-water emulsion. *Expert Rev Vaccines*. 2012 Mar;11(3):349-66. doi: 10.1586/erv.11.192. PMID: 22380826.
- (32) News Medical Life Sciences - Clover Biopharma's new trimeric subunit vaccine candidate prevents COVID-19 in monkeys. Disponível em: <https://www.news-medical.net/news/20200928/Clover-Biopharmas-new-trimeric-subunit-vaccine-candidate-prevents-COVID-19-in-monkeys.aspx>
- (33) Liang G. J. *et al.* (2020) S-Trimer, a COVID-19 subunit vaccine candidate, induces protective immunity in nonhuman primates. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.09.24.311027>
- (34) Liu, H. *et al.* (2017) Improvement of pharmacokinetic profile of TRAIL via Trimer-Tag enhances its antitumor activity in vivo. *Scientific Reports* 7, pp.8953. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09518-1>
- (35) Portal PubMed - Ensaio clínico de nova vacina para Covid-19, a SCB-2019, é autorizado pela Anvisa. Disponível em: <https://pebmed.com.br/ensaio-clinico-de-nova-vacina-para-covid-19-a-scb-2019-e-autorizado-pela-anvisa/#:~:text=A%20SCB%2D2019%20contra%20a,d e%2022%20dias%20entre%20elas>.
- (36) A Controlled Phase 2/3 Study of Adjuvanted Recombinant SARS-CoV-2 Trimeric S-protein Vaccine (SCB-2019) for the Prevention of COVID-19 (SCB-2019). Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04672395>
- (37) COVAXX. Disponível em: <https://www.covaxx.com/vaccine>
- (38) Covid-19: Dasa vai conduzir testes da vacina da Covaxx no Brasil. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2020-09/covid-19-dasa-vai-conduzir-testes-da-vacina-da-covaxx-no-brasil>].
- (39) <https://www.maersk.com/news/articles/2020/10/26/covaxx-and-maersk-enter-partnership-to-supply-covid19-vaccines>
- (40) COVAXX Announces Initiation of Phase 2 Clinical Trials in Taiwan of UB-612 Vaccine Candidate against COVID-19. Disponível em: <https://www.prnewswire.com/news-releases/covaxx-announces-initiation-of-phase-2-clinical-trials-in-taiwan-of-ub-612-vaccine-candidate-against-covid-19-301220506.html>
- (41) COVAXX reports positive interim data from trial of Covid-19 vaccine. Disponível em: <https://www.clinicaltrialsarena.com/news/covaxx-interim-trial-vaccine/>
- (42) A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of UB-612 COVID-19 Vaccine. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04545749?cond=NCT04545749&draw=2&rank=1>
- (43) <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04683224?ids=NCT04639466+OR+NCT04655625+OR+NCT04662697+OR+NCT04683224+OR+NCT04668339+OR+NCT04674189+OR+NCT04665258+OR+NCT04646590+OR+NCT04642638+OR+NCT04656613+OR+NCT04648800+OR+NCT04649515+OR+NCT04677660+OR+NCT04668625+OR+NCT04649021+OR+NCT04649151+OR+NCT04659486+OR+NCT04664075&draw=2&rank=1&load=cart>
- (44) COVID-19. Aihita. Disponível em: [https://eprints.aihta.at/1234/110/Policy\\_Brief\\_002\\_Updated\\_03.2021.pdf](https://eprints.aihta.at/1234/110/Policy_Brief_002_Updated_03.2021.pdf).
- (45) Study of Recombinant Protein Vaccine Formulations Against COVID-19 in Healthy Adults 18 Years of Age and Older. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04537208>;
- (46) Study of Recombinant Protein Vaccine With Adjuvant Against COVID-19 in Adults 18 Years of Age and Older (VAT00002). Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04762680>;
- (47) Study of Recombinant Protein Vaccine with Adjuvant against COVID-19 in Adults 18 Years of Age and Older. Disponível em: <https://pactr.samrc.ac.za/TrialDisplay.aspx?TrialID=13475>
- (48) Gorry C. SOBERANA, Cuba's COVID-19 Vaccine Candidates: Dagmar García-Rivera PhD. *MEDICC Rev*. 2020 Oct;22(4):10-15. PMID: 33295312.
- (49) CHANG-MONTEAGUDO, A; OCHOA-AZZE, R; CLIMENT-RUIZ, T *et al*: A single dose of SARS-CoV-2 FINLAY-FR-1A dimeric-RBD recombinant vaccine enhances neutralization response in COVID-19 convalescents, with excellent safety profile. A preliminary report of an open-label phase 1 clinical trial. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.22.21252091v1.full.pdf+html>
- (50) Estudio Fase I, abierto, secuencial y adaptativo, para evaluar la seguridad, reactogenicidad y explorar la inmunogenicidad, del Candidato Vacunal profiláctico FINLAY-FR-2 anti SARS-CoV-2 (COVID-19). Disponível em: <https://rpcec.sld.cu/en/trials/RPCEC00000340-En>.
- (51) Estudio Fase II por etapas, multicéntrico y adaptativo, para evaluar la inmunogenicidad, seguridad y

reactogenicidad del Candidato Vacunal Profiláctico anti SARS – CoV – 2, FINLAY- FR-2 (COVID-19). Disponible em: <https://rpcec.sld.cu/en/ensayos/RPCEC00000347-Sp> Acceso 31/03/2021.

- (52) Phase III clinical trial, multicenter, adaptive, parallel-group, randomized, placebo-controlled, double-blind study to evaluate the efficacy, safety and immunogenicity of vaccination against SARS-CoV-2 with 2 doses of FINLAY-FR-2 and a heterologous scheme with 2 doses of FINLAY-FR-2 and a booster dose with FINLAY-FR-1A (COVID-19). Disponible em: <https://rpcec.sld.cu/en/trials/RPCEC00000354-En>
- (53) RYZHIKOV, A. B. et al. A single blind, placebo-controlled randomized study of the safety, reactogenicity and immunogenicity of the "EpiVacCorona" Vaccine for the prevention of COVID-19, in volunteers aged 18–60 years (phase I–II). **Russian Journal of Infection and Immunity= Infektsiya i immunitet**, v. 11, n. 2, p. 283-296, 2021..
- (54) Study of the Safety, Reactogenicity and Immunogenicity of "EpiVacCorona" Vaccine for the Prevention of COVID-19 (EpiVacCorona). Disponible em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04527575>
- (55) Study of the Tolerability, Safety, Immunogenicity and Preventive Efficacy of the EpiVacCorona Vaccine for the Prevention of COVID-19. Disponible em: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04780035?term=vaccine&cond=Covid19&draw=2>
- (56) Yaffe, Helen. "Cuba's five COVID-19 vaccines: the full story on Soberana 01/02/Plus, Abdala, and Mambisa". LSE Latin America and Caribbean blog. Disponible em: <https://blogs.lse.ac.uk/latamcaribbean/2021/03/31/cuba-s-five-covid-19-vaccines-the-full-story-on-soberana-01-02-plus-abdala-and-mambisa/>.
- (57) VALDÁ, Juan Vela et al. ¿Qué significan los cinco candidatos vacunales cubanos contra la COVID-19?. **Revista Cubana de Salud Pública**, v. 47, n. 2, 2021. <http://www.revsaludpublica.sld.cu/index.php/spu/article/viewFile/3122/1690>.
- (58) Evaluation of the safety and immunogenicity of the vaccine candidate CIGB-66 against SARS-CoV-2. (COVID-19). Disponible em: <https://rpcec.sld.cu/en/trials/RPCEC00000346-En>.
- (59) Phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for the evaluation in adults of the efficacy, safety and immunogenicity of the vaccine candidate CIGB-66 against SARS-CoV-2. (COVID-19). Disponible em: <https://rpcec.sld.cu/trials/RPCEC00000359-En>.