

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FÁRMACOS – FARMANGUINHOS

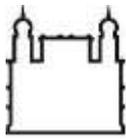
ESPECIALIZAÇÃO EM TECNOLOGIA INDUSTRIAL FARMACÊUTICA

DAVID OLIVEIRA PINHEIRO JUNIOR

CENÁRIO FARMACÊUTICO PARA PRODUÇÃO DE INSULINA NO BRASIL

RIO DE JANEIRO

2015



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



DAVID OLIVEIRA PINHEIRO JUNIOR

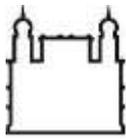
CENÁRIO FARMACÊUTICO PARA PRODUÇÃO DE INSULINA NO BRASIL

Trabalho de conclusão do curso de Pós-Graduação
Lato Sensu para obtenção de Especialista em
Tecnologia Industrial Farmacêutica

Orientador: Jorge Lima de Magalhães

RIO DE JANEIRO

2015



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos/ Farmanguinhos / FIOCRUZ -
RJ

P249c Pinheiro Junior, David Oliveira

Cenário farmacêutico para produção de insulina no Brasil. / David Oliveira Pinheiro Junior – Rio de Janeiro, 2015.

xiv, 41f. : il. ; 30 cm.

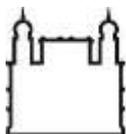
Orientador: Jorge Lima de Magalhães

Monografia (especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Pós-graduação em Tecnologias Industriais Farmacêuticas, 2015.

Bibliografia: f. 39-41

1. Insulina. 2. Diabetes. 3. Mercado. 4. Patentes. 5. Título

CDD 615.1



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



DAVID OLIVEIRA PINHEIRO JUNIOR

Monografia apresentada junto ao Curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* do Instituto de Tecnologia de Fármacos – Farmanguinhos/FIOCRUZ, como requisito final à obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Jorge Lima de Magalhães
Presidente da Banca (Orientador). Farmanguinhos/FIOCRUZ

Prof. Dra. Marilena Villela Corrêa
Universidade Estadual do Rio de Janeiro - UERJ

Prof. Dra. Wanise Barroso
Farmanguinhos/FIOCRUZ

Rio de Janeiro

2015

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus por me conceder esta oportunidade e, principalmente, saúde para concluí-la.

Agradeço aos meus pais que sempre foram os maiores incentivadores para o meu sucesso.

Ao meu orientador, Jorge Magalhães, pelo aprendizado, paciência e atenção que teve comigo.

À Juliana Alvim, minha namorada, que sempre esteve pronta para me ajudar e aconselhar nos momentos difíceis.

Aos professores e funcionários do Curso de Pós graduação em Tecnologia Industrial Farmacêutica.

Aos amigos que fiz durante este curso, agradeço pela ajuda que tive durante as tarefas em sala de aula, pelas experiências que trocamos e acima de tudo pelos bons momentos que vivemos.

RESUMO

PINHEIRO JUNIOR, David Oliveira. CENÁRIO FARMACÊUTICO PARA PRODUÇÃO DE INSULINA NO BRASIL. Rio de Janeiro, 2015. Curso de Pós-Graduação Lato Sensu do Instituto de Tecnologia de Fármacos – Farmanguinhos/FIOCRUZ.

O presente trabalho buscou analisar os aspectos mercadológicos, tecnológicos e científicos para a produção de insulina no Brasil nos últimos 20 anos. O objetivo é compreender se durante este período foram desenvolvidas capacidades técnicas que pudessem reduzir a dependência ao mercado externo. Para o estudo mercadológico tomou-se como instrumento de análise a ferramenta *Aliceweb* do Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior. A ferramenta é capaz de identificar os principais mercados exportadores e importadores de insulina. Para o estudo tecnológico adotou uma análise sobre o histórico de depósito de patentes nos Brasil e no mundo, buscando identificar aqueles mercados de maior potencial, bem como, os principais *players* que desenvolvem inovações neste segmento. Por último, com o propósito de identificar a capacidade científica do Brasil desenvolvida ao longo das últimas duas décadas, foi considerado as publicações científicas por autores brasileiros na base *MEDLINE*, apontando as redes de cooperação desenvolvida, os principais temas abordados e, por fim, os pesquisadores que contribuíram significativamente para a formação de recursos humanos e no desenvolvimento científico do país no referido campo.

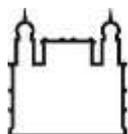
Palavras Chaves: Insulina. Diabetes. Mercado. Patentes

ABSTRACT

PINHEIRO JUNIO, David Oliveira. **CENÁRIO FARMACÊUTICO PARA PRODUÇÃO DE INSULINA NO BRASIL**. Rio de Janeiro, 2015. Curso de Pós-Graduação Lato Sensu do Instituto de Tecnologia de Fármacos – Farmanguinhos/FIOCRUZ

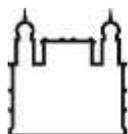
The present work aimed to analyze market aspects, Technological and Scientific manufactured of insulin in Brazil in Lasted 20 years before. The Purpose is comprising if during on this period were developed capabilities Technique That Could decrease dependency of the foreign market. For the market study took up Aliceweb Analysis a tool of the Ministry of Development, Industry and Foreign Trade. The tool is able to identify main market exporters and Importers insulin. For technological consulting was analysed patent history in Brazil and the worldwide in order to identify those potential main markets, as well as the main players that developed innovations in this sector. Finally, with the purpose of identifying a scientific capacity of Brazil has developed over the two decades before, was considered Brazilian author's the Scientifics publication in MEDLINE database, as well as networks, the main topics discussed and the researchers who contributed strongly to strongly to a Human Resources Training and Development scientific .

Key words: Insulin.Diabets.Market.Patent



ÍNDICE DE TABELA

Tabela 1- Valores de glicose (mg/dl) para diagnóstico da diabetes e seus estágios clínicos.	3
Tabela 2- Raking de venda dos 10 primeiros medicamentos biológicos.	14
Tabela 3- Vendas de insulina no Brasil através do canal das drogarias.	19
Tabela 4- Valor anual em dólar da exportação de insulina para países da Europa.	21
Tabela 5- Valor anual em dólar da importação de insulina de países da Europa.	21
Tabela 6- Valor anual em dólar da exportação de insulina para os países do BRICS.	22
Tabela 7- Valor anual em dólar da importação de insulina dos países do BRICS.	22
Tabela 8- Valor anual em dólar da exportação de sais de insulina para países da Europa.	22
Tabela 9- Valor anual em dólar da importação de sais de insulina dos países da Europa.	23

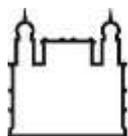


ÍNDICE DE QUADRO

Quadro 1- Revisão sobre insulinas humanos e análogos	6
Quadro 2- Registro da insulina humana recombinante NPH da Fiocruz.	18

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Número de medicamentos aprovados pelo Food and Drugs Administrations de 2000 a 2013 e o total investido anualmente pelas empresas farmacêuticas e de biotecnologia no período.....	13
Gráfico 2 - Indica a projeção de crescimento dos medicamentos biológico frente aos convencionais.....	14
Gráfico 3 - Balança Comercio do Brasil para Insumos Farmacêuticos	20
Gráfico 4 - Total do número pedidos de patentes, relacionados anualmente entre 1995-2015	25
Gráfico 5 - Os quinze maiores depositantes de patentes para insulina no mundo.	27
Gráfico 6 - Ranking dos 15 primeiros países que apresentaram maior de trabalhos publicados no MEDLINE nos últimos 20 anos.....	29
Gráfico 7 - Número de publicações de trabalhos científicos no MEDLINE por pesquisadores brasileiros.....	30
Gráfico 8 - Pesquisadores brasileiros com maior número de publicações no MEDLINE nos últimos 20 anos.....	31



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Distribuição do número de pacientes com diabetes no mundo.....	4
Figura 2 - Divisões Setorial da Indústria Farmacêutica	10
Figura 3 - Análise temporal para o desenvolvimento de novos fármacos.	11
Figura 4 - Número de medicamentos em desenvolvimentos por área terapêutica.....	17
Figura 5 - Mapa indicando o número total do primeiro depósito.....	26
Figura 6 - Documentos de patentes agrupados de acordo com a IPC.....	28
Figura 7 - Mapa representando a colaboração brasileira com a pesquisa em outros países.....	32
Figura 8 - Mapa representando a rede de colaboração entre os pesquisadores	33

ÍNDICE DE SIGLAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BNDES- Banco Nacional Desenvolvimento Social

CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CEME - Central de Medicamentos

CNPq- Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

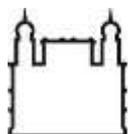
CODETEC - Companhia de Desenvolvimento Tecnológico

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IFA – Insumo Farmacêutico Ativo

MDIC – Ministério Desenvolvimento, Indústria e Comércio

SUS – Sistema Único de Saúde



SUMÁRIO

1.	Introdução.....	1
1.1	Justificativa.....	7
1.2	Objetivos.....	7
1.2.1	Geral.....	7
1.2.2	Específicos.....	7
1.3	Metodologia.....	8
2.	O cenário da indústria farmacêutica para a produção da insulina.....	9
2.1	Panorama geral da indústria.....	9
2.1.1	Novo panorama da indústria farmacêutica.....	12
2.2	O cenário global vs brasileiro para insulina.....	16
3.	Cenário científico e tecnológico para a produção de insulina.....	24
3.1	Concernente ao cenário tecnológico.....	24
3.2	Concernente ao cenário científico.....	28
4.	Conclusão.....	34
5.	Referências bibliográficas.....	36

1. INTRODUÇÃO

A indústria farmacêutica é o setor da economia considerado o mais dinâmico e intenso em pesquisa e desenvolvimento. O mercado mundial deverá atingir cerca de US\$ 1,3 trilhão em 2018. Neste cenário, os Estados Unidos da América representam o maior mercado de medicamentos do mundo, porém aponta uma queda de 10% de participação no mercado global em 2015 (31% de participação), se comparado com o ano de 2005, onde detinha 41%. Em relação a Europa, deverá cair para 19% em 2015, comparado com 27% em 2005. Já para os países emergentes, onde o Brasil está inserido, a participação das vendas globais alcança 28% em 2015, contra 12% em 2005 (*IMS Health, 2015*).

O avanço do mercado farmacêutico é notório mesmo diante das crises globais. Mesmo para o Brasil, nota-se que em cinco anos, ele passou de 10º para o 6º mercado mundial em vendas e a estimativa é que em 2018, o país seja o 4º em vendas neste cenário global (*ANTUNES & MAGALHÃES et al, 2012; IMS HEALTH, 2015*). Este ambiente farmacêutico procura atuar em todas as áreas para terapia humana, onde cabe destacar as áreas de maiores investimentos que são oncológicos e diabetes. Este último houve um crescimento de 4-7% entre anos de 2011 e 2015, totalizando cerca de US\$ 50 bilhões. Da mesma forma, estima-se que os gastos com antidiabéticos, somente no ano de 2016, permeará entre US\$ 48-52 bilhões (*IMS HEALTH, 2012, 2015*).

Segundo o *International Diabetes Federation (IDF) (2015)*, existem aproximadamente 400 milhões de diabéticos no mundo, com 4,9 milhões de mortes somente no ano de 2014 (*IDF, 2015*). Segundo King, Aubert & Herman (1998), o aumento do número de diabéticos ocorrerá principalmente em países desenvolvidos situado nas Américas e com maior eventualidade na faixa etária entre 45-64 anos.

A diabetes mellitus (DM), é caracterizada pelo aumento da glicemia plasmática decorrida da deficiência parcial ou total da produção do hormônio insulina, ou quando este deixa de apresentar eficácia sobre os seus receptores celulares. O paciente não tratado adequadamente pode ter complicações que torna esta doença um grave problema de saúde pública. As formas mais comuns de diabetes mellitus são (*RIBEIRO, 2013*).

- Tipo 1 - surge de forma abrupta em crianças e jovens devido à destruição das células do pâncreas (células Beta da Ilhota de *Langerhans*) responsáveis pela síntese da insulina. Estes pacientes necessitam de aplicações de insulina ao longo de suas vidas, sendo chamados de insulino dependentes.
- Tipo 2 – este tipo da doença é mais comum em adultos, os quais apresentam poucos sinais da doença dificultando o diagnóstico de forma mais rápida. Esta forma da doença é tratada com medicamento oral, podendo em alguns casos os pacientes serem tratados com insulina.

Há diversos fatores que contribuem para causa do diabetes na população, o principal é a mudança do estilo de vida. A falta de uma alimentação saudável, a ausência do hábito de praticar exercícios e o estresse contribuem para o aumento de peso, um dos principais fatores da diabetes. Outros fatores como infecções, cirurgias, envelhecimento ou uso sem controle de medicamentos podem contribuir com o surgimento da doença em pessoas predisposta, como por exemplo alguns grupos étnico e populacional dos países da Oceania, como também algumas tribos indígenas do estado do Arizona (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2014).

A forma tipo 2 da doença é mais difícil de ser determinada em grandes populações, pois envolve um acompanhamento do paciente ao longo do tempo. Entretanto, a forma tipo 1 apresenta grande incidência em jovens de até 15 anos e, atualmente, esta forma vem apresentando um grande aumento do número de casos em crianças de até 5 anos de idade (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2007).

Os principais sintomas na fase crônica da doença são:

- Ganho e perda de peso de forma acelerada
- Sede excessiva
- Visão turva, embaçada
- Pressão alta
- Suor frio

Na fase aguda da doença podem surgir outras complicações como: hipoglicemia, hiperglicemia, nefropatia, neuropatia, microangiopatia. O alto nível de

glicose na corrente sanguínea provoca alterações nos nervos e nos vasos sanguíneos, além da dificuldade de combater infecções. Alguns casos, é necessário amputar os membros inferiores ou parte deles quando os níveis de glicose são muito elevados, comprometendo a vascularização e levando a um quadro de gangrena. (Sociedade Brasileira Diabetes, 2007).

O diagnóstico do DM é realizado por exames bioquímicos laboratoriais, através da medição dos níveis glicêmicos no sangue. São aceitos três critérios para o diagnóstico da diabetes:

- Sintomas de poliúria, polidipsia e perda ponderal acrescida de glicemia casual³ > 200 mg/dl.
- Glicemia em jejum > 126mg/dl. Em casos de pequenas elevações de glicemia, o diagnóstico deve ser confirmado.
- Glicemia até 2 horas pós-sobrecarga de 75g >200mg/dl

A tabela 1 resume os níveis da glicemia em cada teste.

Tabela 1- Valores de glicose (mg/dl) para diagnóstico da diabetes e seus estágios clínicos.

CATEGORIA	JEJUM*	2 H APÓS 75 G DE GLICOSE	CASUAL**
Glicemia normal	< 100	< 140	
Tolerância à glicose diminuída	> 100 a < 126	≥ 140 a < 200	
Diabetes <i>mellitus</i>	≥ 126	≥ 200	≥ 200 (com sintomas clássicos)***

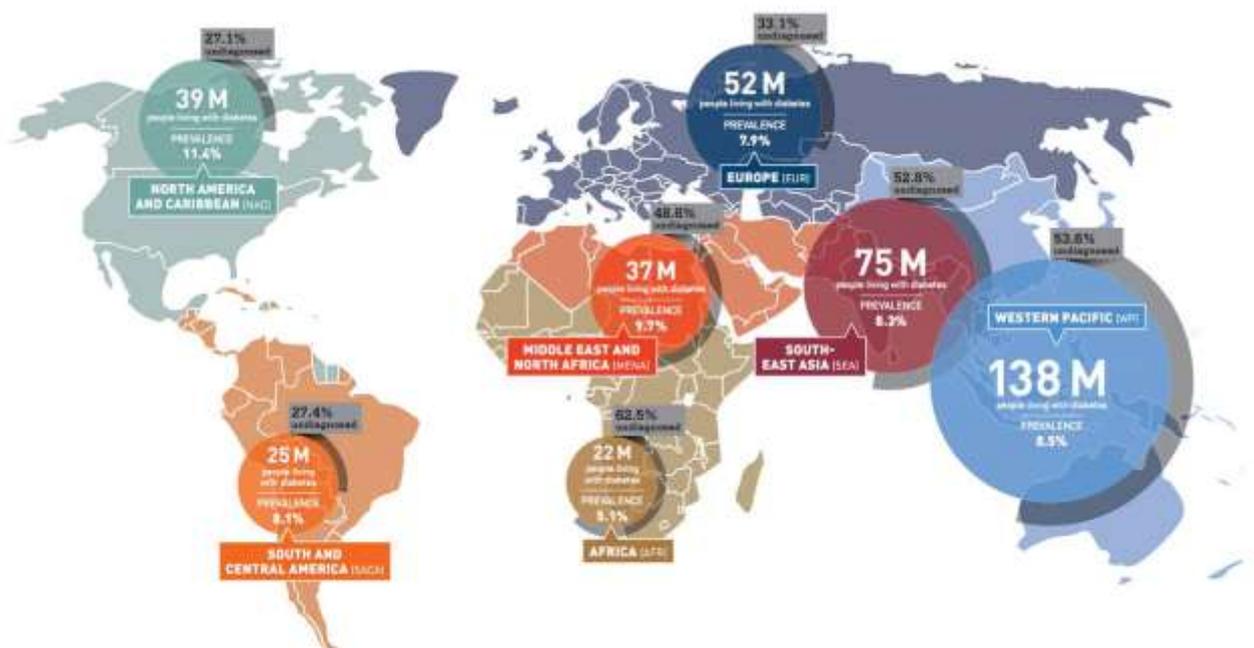
Fonte: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2007.

Segundo a Associação Brasileira de Diabetes (ABD), estima-se que uma epidemia de diabetes mellitus está em curso no mundo. Em meados da década de 1980 era estimado que aproximadamente 30 milhões de adultos eram portadores da doença; após dez anos este número cresceu para 135 milhões de adultos atingindo

a incrível marca de 170 milhões de pessoas afetados pela doença (Diretrizes da Associação Brasileira de Diabetes Mellitus, 2007).

Dados de 2014 indicam que mais de 300 milhões de pessoas diagnosticadas com diabetes (Tipo 1 e Tipo 2) no mundo. Os grandes números dos pacientes encontram-se no leste asiático (Indonésia, Vietnã, Malásia, Tailândia etc), seguidos pelos países do Oriente Médio, conforme observado no mapa da figura 1 (*International Diabetes Federation, 2014*).

Figura 1- Distribuição do número de pacientes com diabetes no mundo.



Fonte: 6ª Edição Revision, 2014

Segundo o instituto *Pharmaceutical Research and Manufactorial of America* (2012), estima-se que somente nos Estados Unidos, 79 milhões de adultos possuem uma predisposição para a doença. Todos os anos aproximadamente 18 milhões de pessoas nos Estados Unidos são diagnosticadas com diabetes, sendo que pelos menos outras 7 milhões não são diagnosticados.

Já no Brasil, estudo realizado nas 26 capitais dos estados brasileiros e no Distrito Federal constatou que 5,6% da população é diabética, correspondendo à aproximadamente a 12 milhões de pessoas. Deste total 21% da população encontram-se na faixa etária acima dos 65 anos. Os jovens entre 18 e 24 anos

representam apenas 0,6% dos casos no Brasil. Com relação aos resultados regionais da pesquisa, a capital que apresentou o maior número de diabéticos foi Fortaleza (7,3%), seguida de Vitória (7,1) e Porto Alegre (6,3%). Os menores índices foram encontrados em Palmas (2,7%), Goiânia (4,1%) e Manaus (4,2%) (Relatório de Recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Ministério da Saúde - Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, 2013).

A prevenção do diabetes consiste na mudança de hábitos somados a uma dieta restrita de carboidratos, a prática de exercícios diários e ao monitoramento constante da glicemia. Estas são medidas importantes que devem ser adotadas pelo paciente e contribuem positivamente para o sucesso do tratamento e aumento na qualidade de vida do paciente (RIBEIRO, G.,2013).

Na terapia farmacológica existe um vasto número de medicamentos antidiabéticos, cada qual com seu modelo de ação específico. Os antidiabéticos são uma classe de medicamentos com a finalidade de reduzir a glicemia e mantê-la em níveis normais (jejum < 100mg/dl e pós-prandial < 140 mg/dl). São administrados ao paciente por via oral, sendo classificados em: aqueles que aumentam a secreção de insulina (sulfoniluréis e glinidas); os que reduzem a velocidade de absorção de glicídios (inibidores de alfa-glicosidases); os que diminuem a produção hepática de glicose (biguanidas) e os que aumentam a utilização periférica de glicose (glitazonas) (Diretrizes da Associação Brasileira de Diabetes mellitus, 2007).

A escolha do medicamento ideal no tratamento deve levar em consideração os valores glicêmicos normais e pós-prandiais; o peso e a idade do paciente; possíveis interações com outros medicamentos e a presença de outros transtornos metabólicos ou doenças associadas.

O controle do diabetes com insulina somente é recomendado quando o paciente não mais responde a farmacoterapia com os antidiabéticos. Atualmente, encontram-se no mercado brasileiro alguns tipos de insulina que são classificadas de acordo com o tempo de ação, sendo divididas em: ação ultrarrápida, ação rápida, intermediária, prolongada e mista, conforme pode-se observar no quadro 1.

Quadro 1- Revisão sobre insulinas humanos e análogos

Insulina	Início de ação	Pico de ação	Duração do efeito terapêutico
Longa duração			
glargina (Lantus [®])	2-4 hs	Não apresenta	20-24 hs
detemir (Levemir [®])	1-3 hs	6-8 hs	18-22 hs
Ação intermediária			
NPH	2-4 hs	4-10 hs	10-18hs
Ação rápida			
Regular	0,5-1 h	2-3 hs	5-8 hs
Ação ultrarrápida			
asparte (Novorapid [®])	5-15 min	0,5-2 hs	3-5 hs
lispro (Humalog [®])	5-15 min	0,5-2 hs	3-5 hs
glulisina (Apidra [®])	5-15 min	0,5-2 hs	3-5 hs
Pré-misturas			
70% NPH/30% regular	0,5-1 h	3-12 hs (duplo)	10-16 hs
50% NPH/50% regular	0,5-1 h	2-12 hs (duplo)	10-16 hs
75% NPL/25% lispro	5-15 min	1-4 hs (duplo)	10-16 hs
50% NPL/50% lispro	5-15 min	1-4 hs (duplo)	10-16 hs
70% NPA/30% asparte	5-15 min	1-4 hs (duplo)	10-16 hs

Fonte: Sociedade Brasileira de Diabetes,2011

O Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro, disponibiliza para tratamento da diabetes tipo 1 e 2 as insulinas de ação intermediária/longa (Isófona/NPH) e de ação rápida (insulina regular), além de hipoglicemiantes como as biguanidas e as sulfonamidas. O gasto orçamentário do Ministério da Saúde (MS) com a compra de insulina foi de aproximadamente R\$ 235.000.000,00 em 2013 (Relatório de Recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Ministério da Saúde - Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, 2013).

1.1 JUSTIFICATIVA

Considerando a importância do mercado da indústria farmacêutica e a respectiva contribuição para o setor da saúde, faz-se necessário, constantemente entender e monitorar o cenário global e local desta indústria. Nesse sentido, no âmbito da saúde, a questão do diabetes é um grave problema de saúde pública no mundo e no Brasil, haja vista ser o segundo segmento que mais recebe investimento em P&D da área farmacêutica, perdendo somente para oncologia. Portanto, diante dos fatos relatados, torna-se relevante estudar o cenário e respectivas tendências tecnológicas do diabetes no território brasileiro.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 GERAL:

- Identificar e analisar o cenário mercadológico para a produção de insulina no Brasil e no mundo nos últimos 20 anos.

1.2.2 ESPECÍFICOS

- Identificar os principais produtores de insulina e quais são os maiores mercados consumidores;
Identificar se há dependência do Brasil à importação de insulina

1.3 METODOLOGIA

Consiste no uso de ferramentas de busca e análise de dados científicos, tecnológicos e mercadológicos do setor farmacêutico. Uma análise quantitativa será realizada buscando entender o número de publicações de autores brasileiros, envolvendo o tema insulina, em periódicos indexados e disponibilizados no PUBMED¹. Para isso, será utilizada a ferramenta de busca GOPUBMED².

Para avaliação do número de tecnologias desenvolvidas nos últimos vinte anos foi utilizada a ferramenta de busca de patentes *QUESTEL ORBIT*³. Esta ferramenta é capaz analisar simultaneamente o portfólio de 87 escritórios de patentes, sendo que, para este trabalho os mais importantes são: Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), *United States Patent and Trademark Office* (USPTO), *European Patent Office* (EPO), *Japan Patente Office*(JPO), *China Patent & Trademark Office* e *World Intellectual Propety Organization* (WIPO).

No que tange a obtenção dos dados mercadológicos e o panorama do cenário atual da indústria farmacêutica mundial, informações foram resgatados *do World Preview 2014 do Evalute Pharma*. Já para identificação e análise das importações brasileiras de insulina, utilizou-se a base de dados *ALICEWeb*⁴ da Secretaria de Comércio Exterior (SECEX) do Ministério do Desenvolvimento da Industria e do Comercio exterior (MDIC).

¹ É um portal de acesso aos dados disponíveis no *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)* da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos

² É uma ferramenta de busca que permite aos usuários obter informações do MEDLINE de forma mais ágil e selecionada.

³ Ferramenta profissional de busca de patentes que permite ao usuário fazer uma análise mercadológica e tecnológica sobre determinado setor industrial.

⁴ O Sistema de Análise das Informações de Comércio Exterior via Web (ALICEWeb) divulga, de forma simples e rápida, o acesso aos dados estatísticos das exportações e importações brasileiras.

2. O CENÁRIO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA PARA A PRODUÇÃO DA INSULINA

2.1 PANORAMA GERAL DA INDÚSTRIA

A indústria farmacêutica tem como atividade principal a produção e a comercialização de medicamentos ou outros produtos voltados para a manutenção e a recuperação da saúde e do bem-estar das pessoas. Dada a característica dos produtos que disponibiliza para a sociedade, é considerada um dos ramos industriais mais relevantes, tanto do ponto de vista econômico quanto social (MESQUITA E SANTORO, 2004).

A indústria farmacêutica surgiu no século XVIII, constituída de uma linha produção industrial tímida, baseada em produtos que já estavam disponíveis na natureza. Não existia dentro da indústria farmacêutica uma linha de produção de síntese de novas moléculas. Todo o princípio ativo, que seria transformado em medicamento após passar pela indústria, era obtido por processo de extração vegetal.

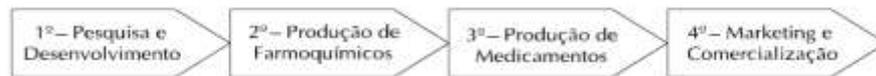
De 1905 a 1935, uma média de seis novos produtos era incorporada anualmente à farmacopeia americana. A indústria, por outro lado, fornecia os princípios ativos para formulação artesanal por varejistas, que eram responsáveis pela apresentação final para consumo pela população (Santos, 2001, p. 180).

Os avanços tecnológicos no fim da primeira metade do século XX, anos 1930 e 1940, foram decisivos para diversos setores industriais, e para o setor farmacêutico também. A partir do avanço tecnológico desenvolvido nesse período, o processo de síntese foi introduzido dentro da cadeia produtiva da indústria farmacêutica e novas moléculas assim foram sendo desenvolvidas, como observado por Santos (2001) no trecho abaixo:

“Os avanços científicos e tecnológicos observados durante as décadas de 1940 e 1950 resultaram no desenvolvimento de uma grande quantidade de novos produtos. Naquele momento, as indústrias farmacêuticas incorporaram o processo denominado integração vertical, associando à produção de matérias-primas, a pesquisa e desenvolvimento (P&D) de novos produtos, além da formulação e comercialização.”

Uma boa forma de entender esse processo de integração da indústria farmacêutica é a divisão em setores que irão compor o processo de desenvolvimento de um novo medicamento, conforme apresentado na figura 2.

Figura 2- Divisões Setorial da Indústria Farmacêutica



Fonte: Palmeira, 2003

As *Big Pharmas* atuam nas quatro etapas do desenvolvimento até o lançamento de um novo medicamento, em seguida atuam fortemente na campanha de *marketing* e logística de venda dos produtos. Apesar de executarem cada etapa, o desenvolvimento de novos medicamentos demanda, cada vez mais, do conhecimento técnico, de tecnologia, de tempo e principalmente de dinheiro infra. Sendo uma atividade de grande esforço até para as *Big Pharmas*.

A figura 3 apresenta uma análise temporal do desenvolvimento de um novo medicamento e a média de quantas moléculas chegarão ao mercado a partir de um *pool* inicial de 10.000 moléculas. Atualmente, todo o desenvolvimento leva em média 15 anos consumindo mais de 1,5 bilhões de dólares (*The Pharmaceutical Industry and Global Health*, 2014).

2.1.1 NOVO PANORAMA DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA.

Nas últimas três décadas, o processo de pesquisa e desenvolvimento da indústria farmacêutica vem sendo alterado pela chamada Revolução da Biotecnologia Moderna. Esta consiste num conjunto de técnicas empregadas para modificar parte de organismos encontrados na natureza, alterando os seus processos biológicos para resolver problemas e gerar novos produtos de base energética, alimentos e medicamentos (PIMENTEL, V. 2013).

Para que isso ocorra, a Biotecnologia Moderna demanda um ambiente de grande produção científica e tecnológica, bem como, de incentivos a criação de empresas embrionárias (*start-up*), com experiência em transformar o conhecimento em produtos, serviços ou em processos; bem como a capacidade tratar de assuntos a respeito de propriedade intelectual, padronização de processos, controle e certificação de qualidade relacionados à biossegurança e bioética (AUCÉLIO, 2006).

Os Estados Unidos souberam criar este ambiente científico voltado para o desenvolvimento da Biotecnologia Moderna. O conhecimento científico de fronteira desenvolvido dentro das universidades, e o ambiente institucional e cultural favorável ao empreendedorismo foram elementos fundamentais para o surgimento de novas empresas de biotecnologia. Os Estados Unidos incentivaram jovens cientistas a criarem *spin-off* universitárias de base biotecnológica voltadas para os setores químico e farmacêutico, sendo este um dos fatores primordiais para o desenvolvimento da indústria de biotecnologia no país (ABDI, 2010).

Além disso, o mercado Norte Americano de capitais propiciou o acesso mais fácil à capital semente (*seed money*) e ao capital de risco (*venture capital*), com possibilidades de uso de recursos financeiros por prazos mais longos. Outro aspecto relevante foi a forte interação das indústrias farmacêuticas com as de biotecnologia, em busca de novos produtos e processos inovadores e a promulgação da *Bayh Dole Act* que possibilitou a comercialização da primeira patente de DNA recombinante pela Universidade de *STANTFORD* (PINHEIRO, 2014).

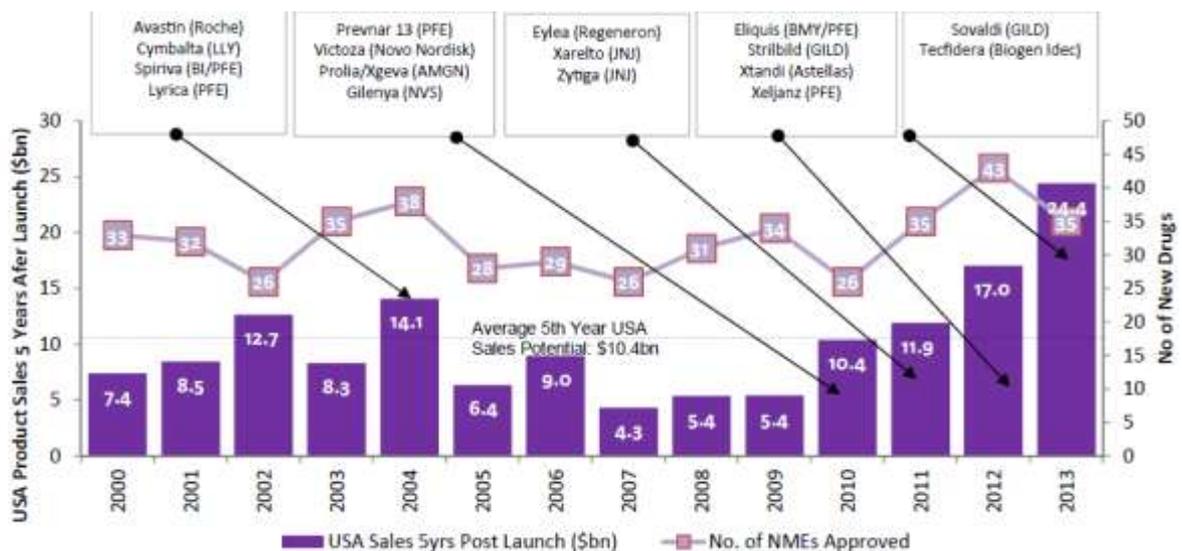
O modelo Norte Americano foi adotado por outros países em desenvolvimento como China e Índia que através da colaboração científica entre as indústrias farmacêuticas e as instituições públicas de pesquisa, se mostraram capazes de aproveitar essa janela de oportunidade e desenvolveram capacitações próprias para

produção de insumos farmacêuticos ativos, fortalecendo seus parques industriais (ABDI, 2013).

A cada ano que passa o número de novos medicamentos biotecnológicos aumenta em relação aos medicamentos sintéticos, isso mostra uma tendência de que a indústria farmacêutica está investindo nessa nova classe de medicamentos. Este aumento está relacionado com o alto valor agregado desse produto, pois muitos são indicados para tratamento de doenças crônico-degenerativas, sendo utilizados de forma contínua apresentando maior efetividade no tratamento e na cura para muitas doenças raras.

O gráfico 1 ilustra o crescimento em número dos medicamentos aprovados pelo *Food Drug Administration*(FDA) no período de 2000 a 2013.

Gráfico 1- Número de medicamentos aprovados pelo *Food and Drugs Administrations* de 2000 a 2013 e o total investido anualmente pelas empresas farmacêuticas e de biotecnologia no período.



Fonte: Evaluate Pharma,2014

As setas no gráfico indicam os nomes dos principais medicamentos aprovados em cada ano. Somente em 2013 foram aprovados 35 novos medicamentos, sendo 25 medicamentos sintéticos e 10 medicamentos biológicos. Após 5 anos da aprovação pelo FDA, os medicamentos sofreram em média 43% de aumento nas vendas, representando um total de U\$24.4 bilhões (*Evaluate Pharma – World Preview 2014, outlook to 2020*).

A tabela 2 apresenta o *ranking* dos 10 medicamentos aprovados em 2013 que apresentaram maior faturamento em vendas nos Estados Unidos. Todos os

medicamentos listados são biológicos. Este cenário vem ocorrendo em todo o mundo, com um aumento na prescrição de medicamentos biológicos em relação aos medicamentos convencionais. Estima-se que em 2020 os medicamentos biológicos ocupem uma parcela de 52% do mercado mundial.

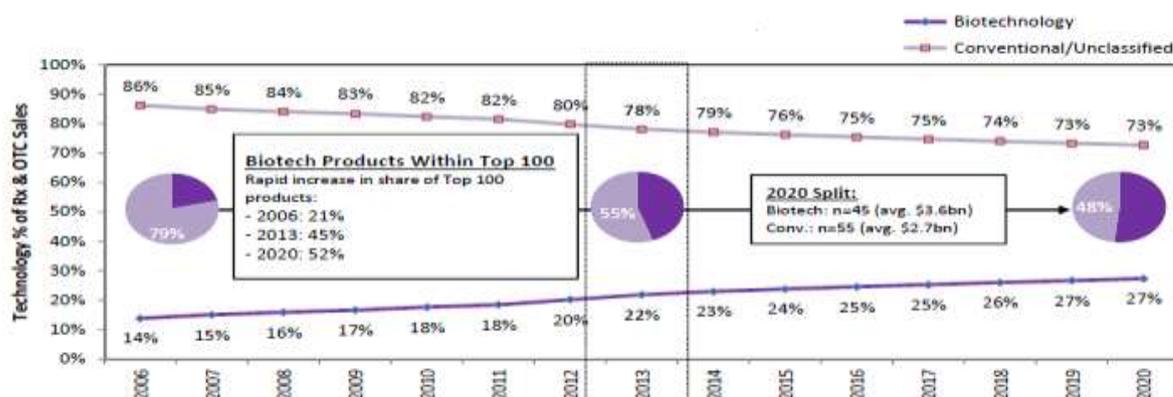
Tabela 2- Raking de venda dos 10 primeiros medicamentos biológicos.

Product	Company	Approved	USA Sales	
			2013	2018
1 Sovaldi	Gilead Sciences	Dec 2013	136	5,066
2 Tecfidera	Biogen Idec	Mar 2013	864	3,711
3 Imbruvica	Pharmacyclics	Nov 2013	14	2,154
4 Kadcyra	Roche	Feb 2013	240	1,482
5 Tivicay	GlaxoSmithKline	Aug 2013	30	1,352
6 Anoro Ellipta	GlaxoSmithKline	Dec 2013	-	1,314
7 Breo Ellipta	GlaxoSmithKline	May 2013	8	1,155
8 Invokana	Johnson & Johnson	Mar 2013	130	1,135
9 Pomalyst	Celgene	Feb 2013	246	1,081
10 Brintellix	Takeda	Sep 2013	18	836
Other			225	5,117
Total			1,911	24,403

Fonte: Evaluate Pharma, 2014

O gráfico 2 indica o crescimento e a projeção das vendas dos medicamentos biológicos frente aos convencionais no período de 2006 até 2020. Em 2020 os medicamentos biológicos representarão 52% em valores de venda no mercado farmacêutico, representado por um portfólio de 45 produtos no mercado.

Gráfico 2- Indica a projeção de crescimento dos medicamentos biológico frente aos convencionais.



Fonte: Evaluate Pharma, 2014.

O primeiro esforço e incentivo nacional para a construção de um polo

tecnológico voltado para a biotecnologia no Brasil ocorreu durante a década de 70 do século passado. A criação da Companhia de Desenvolvimento Tecnológico (CODETEC) foi uma iniciativa conjunta da Universidade de Campinas (UNICAMP) e da Secretaria de Tecnologia Industrial do Ministério da Indústria e Comércio a fim de suprir a carência e diminuir a dependência do mercado externo em setores prioritários (Paranhos, J. 2010).

Na década seguinte, a CODETEC desenvolveu junto com a Central de Medicamentos (CEME) um programa de financiamento às empresas na área químico-farmacêutica para o desenvolvimento de fármacos. A contrapartida do governo era a garantia de compra do medicamento produzido, desta forma contribuindo para o desenvolvimento do setor químico-farmacêutico do país. A BIOBRÁS surgiu neste contexto, sendo um braço da produção de insulina da farmacêutica ELI-LILLY, formando uma *join venture* BIOBRAS-LILLY. Esta *join venture* produzia 95% de toda insulina absorvida pelo mercado brasileiro (FERREIRA, B. Cadernos Farmanguinhos Produção Pública de Insulina, 2007).

Durante este período o Brasil foi autossuficiente na produção de insulina e o 4º maior exportador do mundo deste ativo farmacêutico. Este cenário foi possível através dos esforços do governo nos anos anteriores e, principalmente, pelo financiamento concedido às empresas pelo Banco Nacional de Desenvolvimento Sustentável (BNDES). Contudo, as políticas estabelecidas na década de 1990 somadas à abertura econômica foram determinantes para o declínio do setor. A BIOBRAS não conseguiu competir com o preço das multinacionais, diminuindo a sua forma de venda e o seu grau de competitividade frente às multinacionais, sendo posteriormente adquirida pela empresa dinamarquesa NOVO NORDISK (HASENCLEVER, 2002).

A BIOBRAS possuía o *know-how* na produção de insulina no Brasil, que somada à parceria da Fundação Universidade de Brasília foi possível obter a concessão do primeiro documento de patente brasileira na área biotecnologia nos Estados Unidos, Canadá, Europa e Ásia.

Em 1892 insulina passou a ser produzida através do processo biotecnológico, sendo o primeiro medicamento desta categoria a ser lançado no mercado pela empresa GENENTECH (PIMENTEL, V. 2013). Atualmente, a insulina é produzida por grandes empresas farmacêuticas como SANOFI, NOVO NORDISK, ELI LILLY e outras. Apesar da forte concorrência entre as grandes empresas farmacêuticas, o

mercado para insulina continua apresentando vendas anuais acima de 1 bilhão de dólares/ano, sendo considerados medicamentos *blockbusters*. Somente a SANOFI faturou mais de 7 bilhões de dólares em 2013 com a venda da LANTUS (insulina recombinante), e a previsão para 2020 que a venda aumente 4%, ultrapassando os 10 bilhões de dólares ao ano (*EVALUATE PHARMA, 2014*).

2.2 O CENÁRIO GLOBAL VS BRASILEIRO PARA INSULINA

A expectativa é que o mercado para insulina continue em crescimento nos próximos anos. Esta afirmativa torna-se verdadeira quando analisamos a previsão do número de pacientes com diabetes para os próximos anos. Estima-se que no ano de 2035 o número de diabéticos ultrapasse a 590 milhões de pessoas em todo mundo, os quais 50% deste total seriam pacientes com idade igual ou superior aos 60anos. O total gasto com o tratamento ultrapassará os 600 bilhões de dólares ao ano (*INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2014*).

As indústrias farmacêuticas em posse dos dados a respeito do aumento de diabéticos no mundo intensificaram a busca por novos composto a fim de atender esta necessidade médica global. Somente em 2012 encontrava-se em desenvolvimento, nas fases II ou III dos ensaios clínicos, 212 novos compostos para o tratamento do diabetes I ou II, sendo que deste total 19 eram sais insulina (*PhRMA Report, 2012*). A figura 4 apresenta o número de novos medicamentos em desenvolvimento por segmento terapêutico.

Figura 4-Número de medicamentos em desenvolvimento por área terapêutica



Fonte: *PhRMA Report, 2012.*

A *Big Pharma* francesa SANOFI AVENTIS visando expandir a sua atuação dentro do mercado de medicamentos para o tratamento da diabetes, construiu sua primeira fábrica no território russo, destinada exclusivamente a produção de insulina. A fábrica atende a todas as regulamentações internacionais, produzindo dentro das normas de *good manufacturing practical* (GMP), com expectativa de atender ao mercado asiático e europeu, produzindo anualmente 30 milhões de doses. (SANOFI CSR REPORT, 2013)

Novas empresas de *biotech*⁵ localizadas na Índia e da China concentraram suas *expertises* para o desenvolvimento e produção de insulinas recombinantes. A empresa indiana WOCKHARDT, atualmente, está produzindo insulina recombinante em suas fábricas localizadas na Índia, Inglaterra e na Tanzânia. Já a chinesa GAN & LEE, fundada em 1998, é especializada na otimização de processos e na industrialização de análogos de insulina, tendo uma séria de patentes cobrindo o campo da fermentação, purificação e formulação deste ativo.

Para este setor o mercado brasileiro é bastante fechado, apresentando poucos

⁵ Nomenclatura dada às empresas que atuam com processos biotecnológicos. Muitas desenvolvem processos de obtenção de novos medicamentos.

players, sendo representado por laboratório oficial e 3 grandes *Big Pharma*. O laboratório FARMANGUINHOS, da Fundação Oswaldo Cruz, apresenta registro na ANVISA para a comercialização da formulação de 100UI/ML da insulina humana NPH. Contudo, a etapa aqui desenvolvida está relacionada apenas com a formulação, a produção dos ativos é realizada pelo laboratório ucraniano INDAR, que produz e vende os sais de insulina para o laboratório brasileiro. Desta forma, a competência técnica para a produção deste ativo fica internalizada na empresa ucraniana.

A tabela 3 exibe o registro da insulina produzida e comercializada para Fundação Oswaldo Cruz. Observa-se no documento da ANVISA a participação do laboratório INDAR na produção dos sais de insulina.

Quadro 2- Registro da insulina humana recombinante NPH da Fiocruz.

Nome da Empresa:	FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ		
CNPJ:	33.781.055/0001-35	Autorização:	1010633
Nome Comercial:	INSULINA HUMANA RECOMBINANTE NPH		
Categoria:	ANTIDIABETICOS		
Registro:	110630119		
Processo:	25351.385409/2006-30		
Vencimento do Registro:	03/2017		
Apresentação ATIVA	Forma Física	Nº Apres.	Data de Publicação
100 UI/ML SUS INJ CT FA VD INC X 10 ML	SUSPENSAO INJETAVEL	1	26/03/2007
Validade:	36 meses	Registro:	1106301190012
Princípio Ativo:	INSULINA HUMANA		
Complemento Diferencial da Apresentação:	INSULINA HUMANA RECOMBINANTE NPH		
Embalagem:	FRASCO AMPOLA DE VIDRO INCOLOR - Primária CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais ^[sem dados cadastrados] Fabricantes InternacionaisUKRAINE CJSC INDAR - UCRÂNIA		

Fonte: Anvisa, 2015

Somando o faturamento da SANOFI AVENTIS, ELI LILLY e da NOVO NORDISK, as três *Big Pharmas* que monopolizam o mercado brasileiro neste segmento, juntas faturaram em 2014 mais de R\$ 300.000.000,00 reais e a taxa de crescimento das vendas neste setor continuam subindo (*IMS HEALTH, 2014*). Segundo o IBGE (2013) o número de brasileiros que serão diagnosticados com diabetes deverá aumentar em 14% até 2030, apresentando um mercado em expansão para a indústria farmacêutica. A tabela 4 apresenta o portfólio de produtos

neste segmento que são comercializados no Brasil pelas *Big Pharmas*.

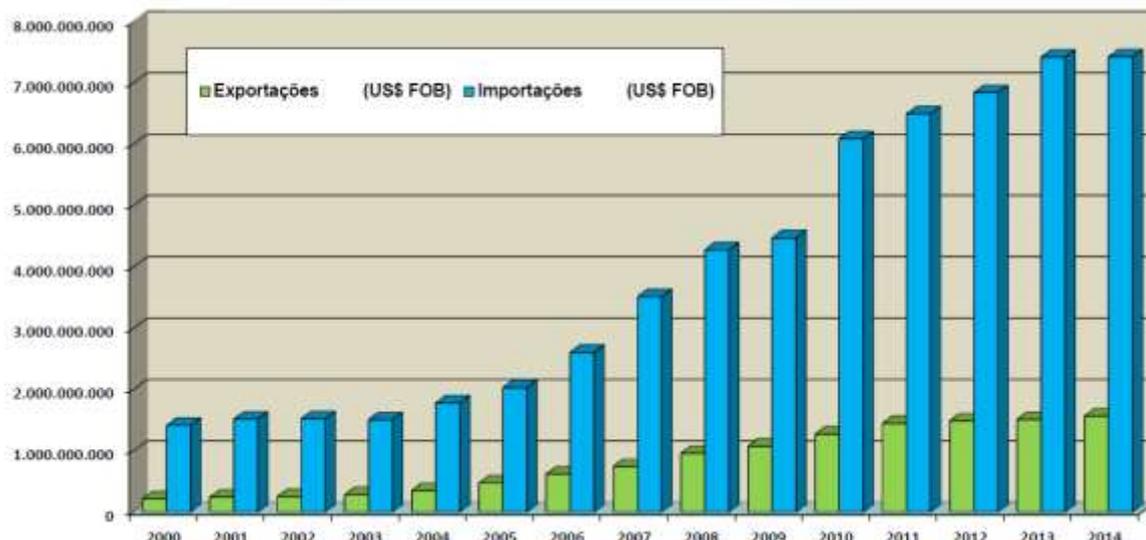
Tabela 3- Vendas de insulina no Brasil através do canal das drogarias.

ATIVO	DOSE	PRODUTOS	Lançamento	Medicamento	Laboratório
INSULIN AS-PART	Novorapid F.amp 100 lu 10 MI X 1 (/ml)	NOVO-RAPID	2005	Marca	NOVO NORDISK
INSULIN AS-PART	Novorapid Canetas Flex 100 lu 3 MI X 5 (/ml)	NOVO-RAPID	2004	Marca	NOVO NORDISK
INSULIN AS-PART	Novorapid Cartucho 100 lu 3 MI X 5 (/ml)	NOVO-RAPID	2002	Marca	NOVO NORDISK
INSULIN AS-PART	Novorapid Can Sing Pac 100 lu 3 MI X 1 (/ml)	NOVO-RAPID	2012	Marca	NOVO NORDISK
INSULIN GLARGINE	Lantus F.amp 100 lu 10 MI X 1 (/ml)	LANTUS	2003	Referência	SANOFI
INSULIN GLARGINE	Lantus C P-enc Solo 100 lu 3 MI X 1 (/ml)	LANTUS	2008	Referência	SANOFI
INSULIN GLARGINE	Lantus F.amp Refil 100 lu 3 MI X 1 (/ml)	LANTUS	2003	Referência	SANOFI
INSULIN GLARGINE	Lantus F.amp Refil 100 lu 3 MI X 5 (/ml)	LANTUS	2003	Referência	SANOFI
INSULIN GLARGINE	Lantus Optiset 100 lu 3 MI X 1 (/ml)	LANTUS	2004	Referência	SANOFI
INSULIN GLARGINE	Lantus Optiset 100 lu 3 MI X 5 (/ml)	LANTUS	2004	Referência	SANOFI
INSULIN LIS-PRO	Humalog F.amp 100 lu 10 MI X 1 (/ml)	HUMALOG	1997	Marca	LILLY
INSULIN LIS-PRO	Humalog Cart Kwipen 3 MI X 5	HUMALOG	2010	Marca	LILLY
INSULIN LIS-PRO	Humalog Cartucho 3 MI X 5	HUMALOG	2005	Marca	LILLY
INSULIN LIS-PRO	Humalog F.amp Refil 100 lu 3 MI X 2	HUMALOG	2001	Marca	LILLY
INSULIN LIS-PRO	Humalog Cart Kwipen 3 MI X 1	HUMALOG	2010	Marca	LILLY

Fonte: IMS HEALTH,2015

Apesar do parque industrial no setor farmacêutico apresentar 47% das empresas operando na produção de insumos farmoquímicos e 21% operarem como farmoquímicas e farmacêuticas simultaneamente, o mercado brasileiro ainda é altamente dependente das importações para abastecer o mercado interno, principalmente para o suprimento de insumos farmacêuticos ativos (IFA). Segundo Costa (2014) atualmente a produção interna de IFA representa 0,8% do montante que é importado. Enquanto as importações no setor cresceram, as exportações praticamente se mantiveram estáticas, principalmente nos últimos cinco anos, de acordo com o informado no gráfico 3 (SINDUSFARMA, 2015).

Gráfico 3 - Balança Comercial do Brasil para Insumos Farmacêuticos



Fonte: SINDUSFARMA,2015

Embora os índices do setor não sejam otimistas, quando analisamos individualmente as importações e exportações brasileiras de medicamentos contendo insulina, podemos observar um panorama oposto. Dados extraídos do portal *ALICEWeb* do Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio (MDIC) demonstra um aumento na exportação de medicamentos a base de insulina para Europa, China e Índia.

As tabelas 5 e 6 representam, respectivamente, a exportação e importação de doses de insulina para os países da Europa. Demonstrando que o Brasil possui uma relação comercial atuante com a Dinamarca, provavelmente devido ao fluxo comercial demandado pela fábrica da NOVONORDISK® que produz no Brasil a insulina que abastece uma parte do mercado Europeu

Exportações – União Europeia

Tabela 4- Valor anual em dólar da exportação de insulina para países da Europa.

	01/2014 até 12/2014	01/2013 até 12/2013	01/2012 até 12/2012	01/2011 até 12/2011	01/2010 até 12/2010
Descrição do País	US\$	US\$	US\$	US\$	US\$
Alemanha	576.388	0	0	31.314.543	32.135.852
Dinamarca	234.462.056	267.152.779	237.814.200	194.365.990	143.870.219
Espanha	2.082.200	0	11.340.587	34.209.251	23.267.114
Letônia	39.197	0	0	0	0

Fonte: AliceWeb

Importações- União Europeia

Tabela 5- Valor anual em dólar da importação de insulina de países da Europa.

	01/2014 até 2/2014	01/2013 até 12/2013	01/2012 até 12/2012	01/2011 até 12/2011	01/2010 até 12/2010
Descrição do País	US\$	US\$	US\$	US\$	US\$
Alemanha	95.957	237.315	114.475	111.700	119.202
Dinamarca	8.858.971	12.302.453	25.488.100	23.958.244	16.416.701
França	3.001.220	2.095.101	2.185.945	895.326	635.663

Fonte: AliceWeb

As tabelas 7 e 8 apresentam a relação comercial do Brasil com alguns países do BRICS, como por exemplo, a China. Antes de fortalecer esta relação, toda insulina comercializada no território chinês era importada dos Estados Unidos, França ou Itália. A partir de 2010, a China tornou-se uma grande parceira comercial adquirindo este produto do mercado nacional (Ministério das Relações Exteriores, 2013).

Exportações – BRICS

Tabela 6- Valor anual em dólar da exportação de insulina para os países do BRICS.

	01/2014 até 12/2014	01/2013 até 12/2013	01/2012 até 12/2012	01/2011 até 12/2011	01/2010 até 12/2010
Descrição do País	US\$	US\$	US\$	US\$	US\$
China	20.241.989	28.900.206	25.093.265	25.546.167	25.060.780
Índia	11.427.046	9.284.676	5.831.647	6.626.328	7.700.492
África do Sul	4.074.486	0	0	0	0

Fonte:AliceWeb

Importações – BRICS

Tabela 7- Valor anual em dólar da importação de insulina dos países do BRICS.

	01/2014 até 12/2014	01/2013 até 12/2013	01/2012 até 12/2012	01/2011 até 12/2011	01/2010 até 12/2010
Descrição do País	US\$	US\$	US\$	US\$	US\$
Índia	1.871.617	4.394.530	2.014.200	873.830	1.669.776

Fonte:AliceWeb

Tal percepção otimista não é observada quando são comparados os mesmos parâmetros para os sais de insulina. Neste contexto, o Brasil demonstra uma dependência à importação para abastecer ao mercado interno. As tabelas 9 e 8 indicam esta dependência ao mercado Europeu, principalmente, das importações Dinamarquesas. A relação de dependência não foi observada na relação com os BRICS.

Exportações – União Europeia

Tabela 8- Valor anual em dólar da exportação de sais de insulina para países da Europa.

	01/2014 até 12/2014	01/2013 até 12/2013	01/2012 até 12/2012	01/2011 até 12/2011	01/2010 até 12/2010
Descrição do País	US\$	US\$	US\$	US\$	US\$
Dinamarca	0	0	0	0	627.766

Fonte:AliceWeb

Importações – União Europeia

Tabela 9- Valor anual em dólar da importação de sais de insulina dos países da Europa.

	01/2014 até 12/2014	01/2013 até 12/2013	01/2012 até 12/2012	01/2011 até 12/2011	01/2010 até 12/2010
Descrição do País	US\$	US\$	US\$	US\$	US\$
Alemanha	0	11.013	4.896	9.956	16.410
Dinamarca	79.083.480	95.102.759	97.084.215	51.548.243	62.044.713
França	234	0	0	0	0

Fonte: AliceWeb

No intuito de retomar a produção de sais de insulina no Brasil, o Ministério da Saúde, a empresa BIOMM, o Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES) e o Laboratório Farmacêutico Oficial FARMANGUINHOS, firmaram parceria para construção de uma fábrica no estado de Minas Gerais. A fábrica pertencerá à BIOMM que será responsável pela produção, formulação, envase e distribuição do produto final. A BIOMM se originou em 2001 da cisão parcial da Biobrás, após esta ter sido adquirida pela NOVO NORDISK. Atualmente, é controlada pelos ex-diretores da BIOBRÁS, pioneiros na produção e comercialização de produtos biotecnológicos no Brasil.

A unidade Industrial Biofarmacêutica será capaz e produzir 800kg/ano de Cristais de Insulina Humana Recombinante, Cristais de Análogos de Insulina Humana Recombinante utilizando a tecnologia do DNA recombinante. Serão produzidos cristais de insulina e as formulações (em diferentes tipos de ação), nas apresentações de frasco de 10 mL e de 3 mL para uso em canetas injetoras. As patentes desta tecnologia são de titularidade da BIOMM e já foram concedidas em diversos países, tais como: Estados Unidos, Rússia, Áustria, Alemanha, Polônia, França, Inglaterra, Suíça, Índia, Israel, Canadá e Brasil (BIOMM TECHNOLOGY, 2013).

A iniciativa do governo é tornar o Brasil autossuficiente na produção de sais de insulina para abastecer o mercado interno e, principalmente, fomentar, desenvolver e internalizar a competência para a produção e desenvolvimento de insulina recombinante no país. (PORTAL FIOCRUZ, 2013).

3. CENÁRIO CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO PARA A PRODUÇÃO DE INSULINA

3.1 CONCERNENTE AO CENÁRIO TECNOLÓGICO

O capítulo anterior apresentou o cenário atual da comercialização da insulina no Brasil e os seus parâmetros sobre a importação e exportação brasileiras deste ativo farmacêutico. A análise sobre os dados apresentados demonstra, à princípio, um superávit do mercado brasileiro. Contudo, as importações e exportações são realizados pelas *Big Pharmas* instaladas no território brasileiro, que devido ao custo da mão de obra ser mais acessível no Brasil, produzem aqui medicamentos que serão comercializados no mercado Europeu.

Tendo em vista o fato acima informado, busca-se neste capítulo conhecer a capacidade tecnológica e científica nacional para produção de insulina, a fim de compreender a distância que separa o Brasil dos países sedes das *Big Pharmas*. Para isso serão analisados o número total de patente depositado no Brasil e, também, a evolução do número de publicações científicas por pesquisadores brasileiros nos últimos 20 anos.

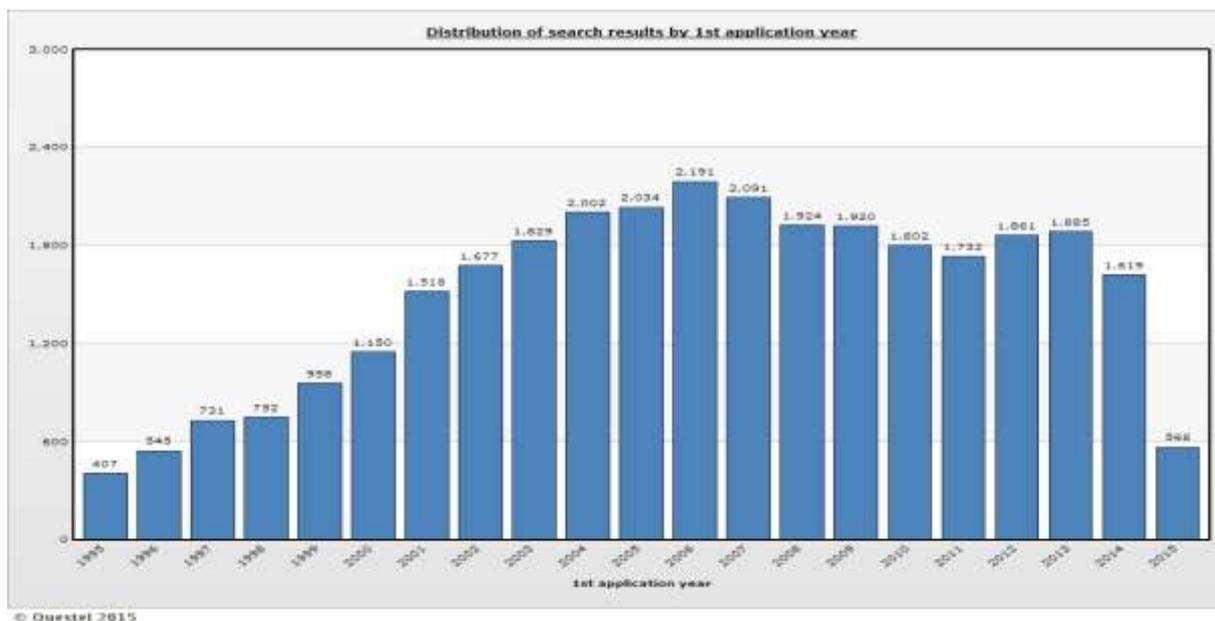
No mundo contemporâneo, o desenvolvimento econômico é baseado na capacidade dos países de produzir, apropriar e aplicar o conhecimento na geração e distribuição de riquezas. O avanço do capital intelectual é a base sobre qual se assenta a competitividade, sendo que o sucesso está relacionado à capacidade de cultivar e explorar os ativos intangíveis (BUAINAIN, 2004).

O sistema de patente está alinhado com esta afirmação, pois garante aos inventores o direito exclusivo de produzir e comercializar o invento ao longo dos 20 anos subsequentes, além de ser um índice mensurado nos relatórios de inovação tecnológica, demonstrando a capacidade tecnologia que um país ou empresa detém sobre determinado setor.

Com o objetivo de medir o desenvolvimento tecnológico para a produção de insulina no mundo, foi realizada uma busca de patentes utilizando a ferramenta *QUESTEL ORBIT*, onde o termo a ser pesquisado foi “*insulin*” (*abstract/title/claims*). Com a finalidade de aprimorar o resultado foi utilizada os filtros do sistema com os

seguintes códigos da *International Patent Classification*⁶ (IPC): C07K 14/62⁷; A61K 38/28⁸; A61K 38/30⁹; C07K 14/65¹⁰; C12N 15/17¹¹. No total foram encontrados 31743 documentos de patente, conforme demonstrado no gráfico 4.

Gráfico 4 - Total do número pedidos de patentes, relacionados anualmente entre 1995-2015



© Questel 2015

Fonte: Questel Orbit

O segundo dado importante analisado durante a busca foi a prioridade do depósito, que em muitas vezes indica a nacionalidade do depositante ou o mercado preferencial para tecnologia. Pode-se observar na figura 5 que a maioria dos depositantes estão nos Estados Unidos e na China, representando mercados com grande interesse e com grande potencial tecnológico. Em contrapartida, no Brasil foram identificados apenas 83 depósitos, indicando baixo potencial tecnologia e mercado pouco atrativo.

⁶ A *International Patent Classification* foi criada a partir do Acordo de Estrasburgo (1971), cujas áreas tecnológicas são divididas nas classes A a H, as quais são divididas em subgrupos.

⁷ Subclasse da IPC relacionadas a patentes de peptídeos contendo mais de 20 aminoácidos, como por exemplo, insulina.

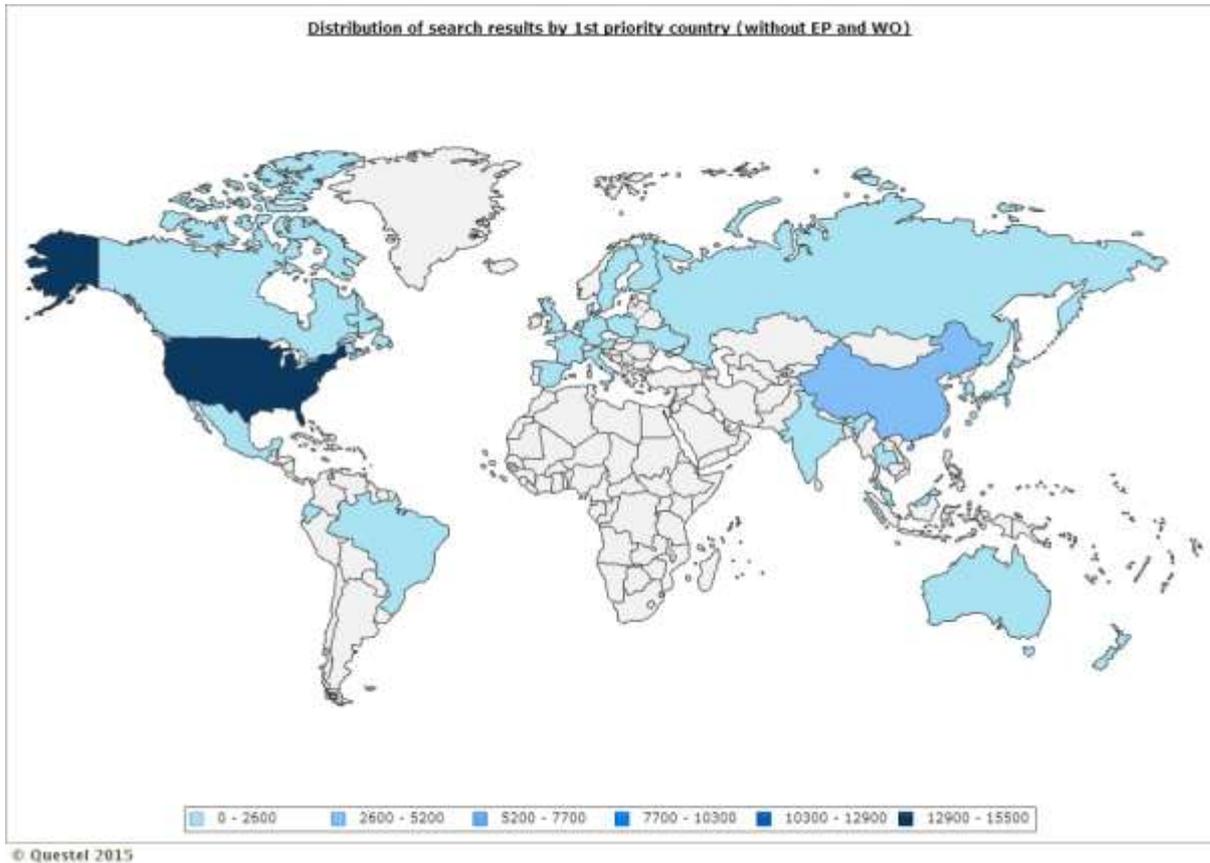
⁸ Formulações medicinais contendo insulina.

⁹ Formulações medicinais contendo fatores de crescimento semelhantes a insulina, p. ex. IGF-1 e IGF-2

¹⁰ Peptídeos com mais 20 aminoácidos, p. ex. IGF-1 e IGF-2.

¹¹ Modificação de material genético

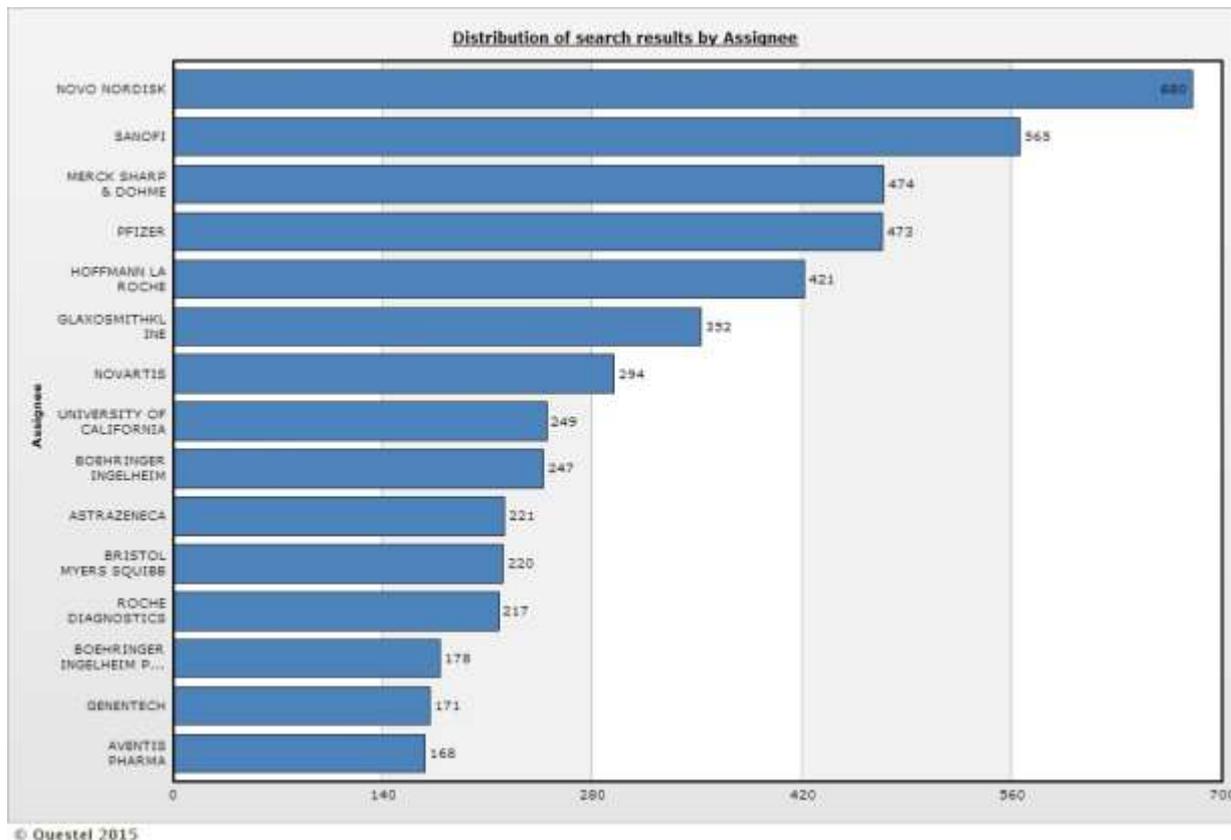
Figura 5- Mapa indicando o número total do primeiro depósito.



Fonte: Questel Orbit

Tendo em vista a evolução do número de depósitos nos últimos 20 anos os principais mercados para a produção e comercialização da insulina, é preciso conhecer os principais depositantes, a fim de entender o grau de competitividade do setor. O gráfico 5 representa os 15 maiores depositantes de patentes no mundo, no qual observamos que o setor é dominado pelas *Big Pharmas*, destacando-se como a maior depositante a empresa Dinamarquesa NOVO NORDISK. A Universidade da Califórnia é a única instituição de pesquisa que demonstrou ter uma grande capacidade no desenvolvimento de tecnologias.

Gráfico 5- Os quinze maiores depositantes de patentes para insulina no mundo.



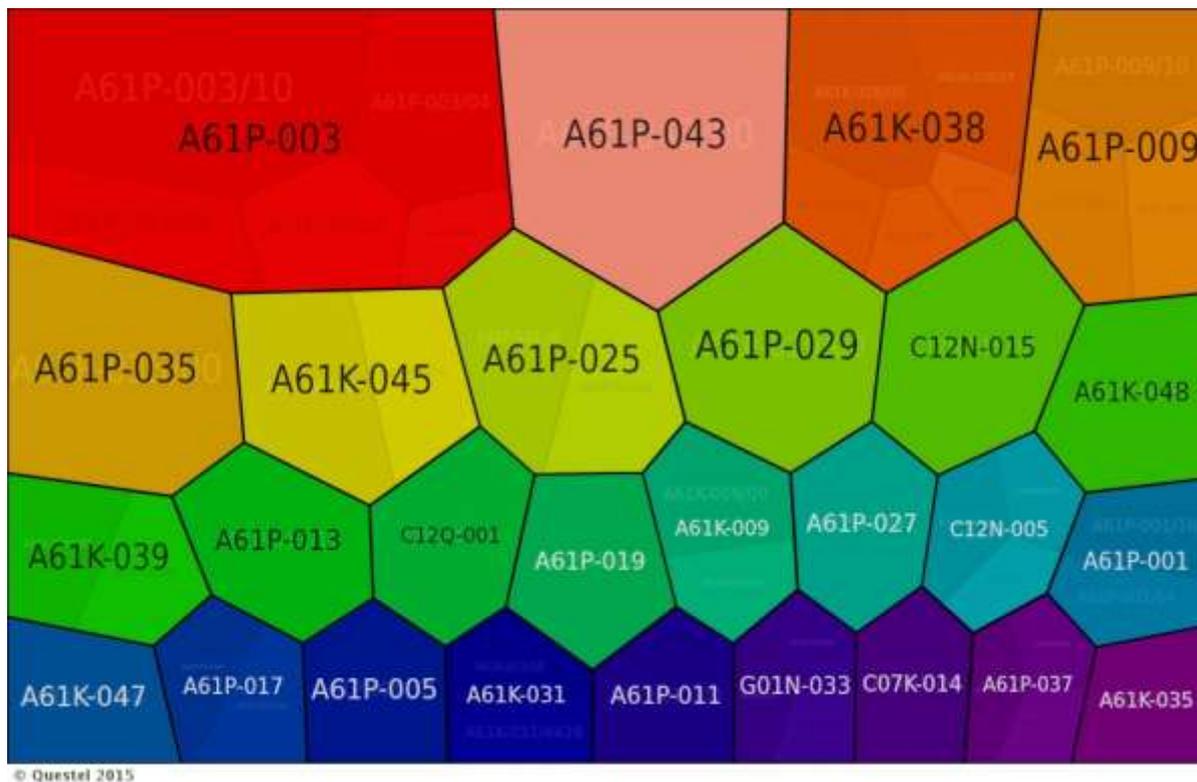
Fonte: Questel Orbit

Buscando conhecer a capacidade técnica e o *know how* das 15 maiores depositantes, o total de patentes foi dividido em categorias seguindo a *International Patent Classification* (IPC). A figura 6 representa a divisão por macro grupos da IPC. Cabe destacar que quanto maior a área da classificação, maior será o número de patentes correspondente. Observa-se a concentração de patentes agrupada dentro da categoria A61P-003¹², indicando que as grandes depositantes estão focadas no desenvolvimento de novos ativos farmacêuticos para comporem seus portfólios e garantir a exclusividade do mercado. Além disso, um segundo ponto de destaque é o número de patentes agrupados dentro da classificação A61K-038¹³. Indicando a busca por novas formulações para o tratamento de distúrbios metabólicos.

¹² Representa os pedidos de patente relacionados com “fármacos para o tratamento de distúrbios metabólicos”, segundo a *International Patent Classification*

¹³ Formulações medicinais contendo peptídeos

Figura 6-Documentos de patentes agrupados de acordo com a IPC.



Fonte: Questal Orbit

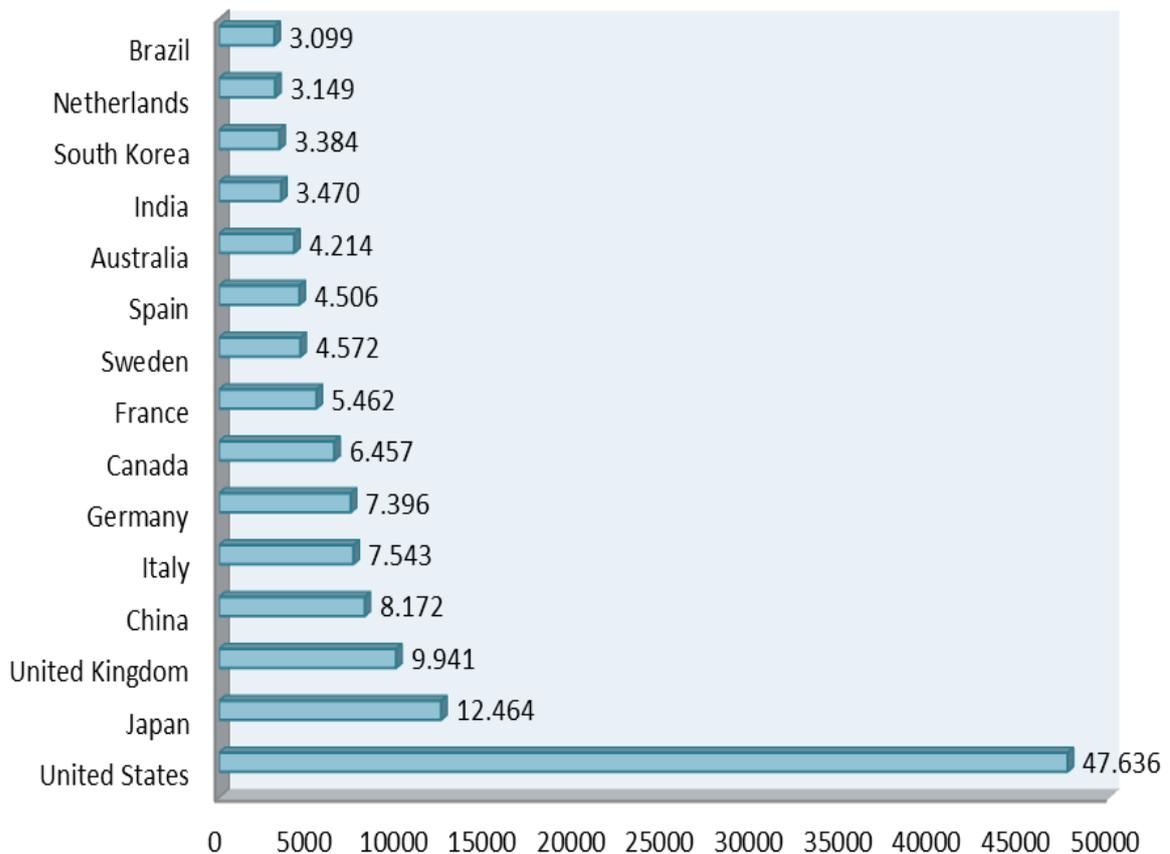
3.2 CONCERNENTE AO CENÁRIO CIENTÍFICO

As patentes e os artigos científicos estão associados a dois processos compatíveis, baseados em uma relação temporal¹⁴, buscando a mesma finalidade: o desenvolvimento da ciência e tecnologia. Moura e Carregnato (2011) concluíram em seus trabalhos que existe uma relação correspondente entre o número de artigos publicados com o número de depósitos de patentes. Os grupos de pesquisas na área de biotecnologia que se destacavam pelo grande número de publicações científicas, eram os mesmo a despontarem como co-inventores em depósitos de patentes. O gráfico 6, corrobora com a conclusão de Moura e Carregnato ao apresentar o *ranking* dos 15 maiores primeiros países com destaque em números de publicações científicas, indexadas no MEDLINE. Observa-se no topo do *ranking* os mesmos países que despontaram como maiores depositantes de patentes,

¹⁴ É indispensável que antes da publicação dos resultados seja efetuado depósito de uma solicitação de patente junto ao órgão competente, obtendo-se assim os direitos de proteção e garantindo o requisito primário para a concessão de um pedido de patente: a novidade (FILHO, G. 2014).

conforme observado na figura 5.

Gráfico 6- Ranking dos 15 primeiros países que apresentaram maior de trabalhos publicados no MEDLINE nos últimos 20 anos.



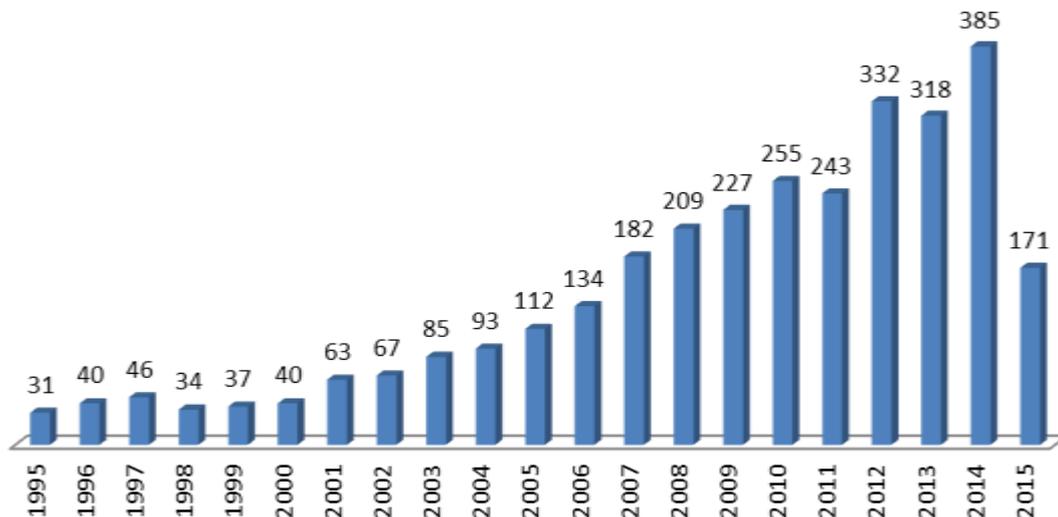
Fonte:GopubMed

Concernente ao Brasil, ele ocupa a 15^o colocação no *ranking* de publicações demonstrando um pequeno desenvolvimento científico nos últimos 20 anos. Conseqüentemente, sendo uma das principais causas do reduzido número de patentes no Brasil.

Apesar dos números apontarem um cenário desigual e pouco otimista, devemos avaliar os dados de forma mais analítica a fim de perceber que o Brasil vem manifestando um ligeiro crescimento ao longo dos anos. O gráfico 7 reflete o crescimento anual de publicações científicas de pesquisadores brasileiros no MEDLINE® com referência aos termos *insulin*, *insulin resistant*, *receptor binding*. Algumas medidas adotadas promoveram este aumento, como por exemplo, a criação dos Institutos de Ciência e Tecnologia (INCT) no âmbito do Ministério da

Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI).

Gráfico 7- Número de publicações de trabalhos científicos no MEDLINE por pesquisadores brasileiros



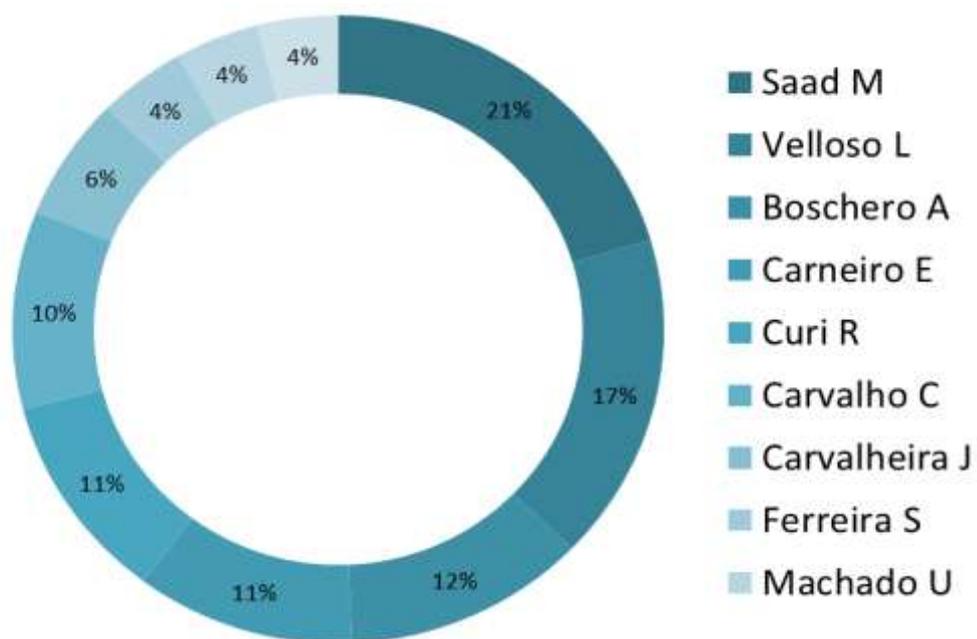
Fonte:GopubMed

Os INCTs foram criados em 2008 com a meta de reunir competência técnica em um único grupo, somando esforços para o desenvolvimento científico. Hoje são mais de 100 INCTs divididos em macro grupos das áreas das ciências humanas, saúde, engenharia e informática, ecologia, ciências exatas e outras. Todos são financiados com recursos do Conselho de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e das agências estaduais de fomento (INCT, 2010).

Somente na área da saúde são 40 INCTs divididos nas áreas de saúde da mulher, câncer, doenças tropicais, obesidade e diabetes e outros. O INCT da obesidade e diabetes tem como missão desenvolver pesquisa clínica para o tratamento da diabetes do tipo 1 e 2, bem como, pesquisas relacionadas aos mecanismos de resistência à insulina. Desde sua criação, já publicaram mais de 700 artigos em revistas internacionais de grande impacto e atuaram positivamente na capacitação de recursos humanos formando mais de 100 Mestres e Doutores na área (<http://inct.cnpq.br/web/inct-inod/home/>).

O gráfico 8 representa em escala percentual a participação de cada pesquisador como autor principal nos trabalhos científicos publicados no MEDLINE®, ao longo dos últimos 20 anos. As pesquisas desenvolvidas por eles representam o avanço científico do Brasil na área e, com certeza, na formação de Mestres e Doutores. Todos os pesquisadores abaixo listados são membros do INCT da Obesidade e Diabetes desde sua criação.

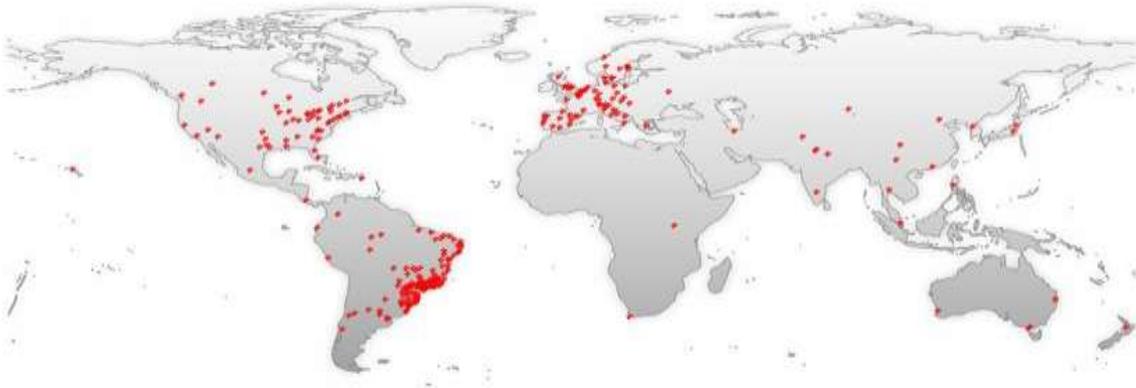
Gráfico 8- Pesquisadores brasileiros com maior número de publicações no MEDLINE nos últimos 20 anos.



Fonte: *Gopubmed*

A rede de cooperação científica do Brasil é diversificada, as pesquisas são realizadas em conjunto com colaboradores presentes na Europa, Estados Unidos, Ásia e Austrália. A figura 7 apresenta no mapa como as colaborações estão divididas.

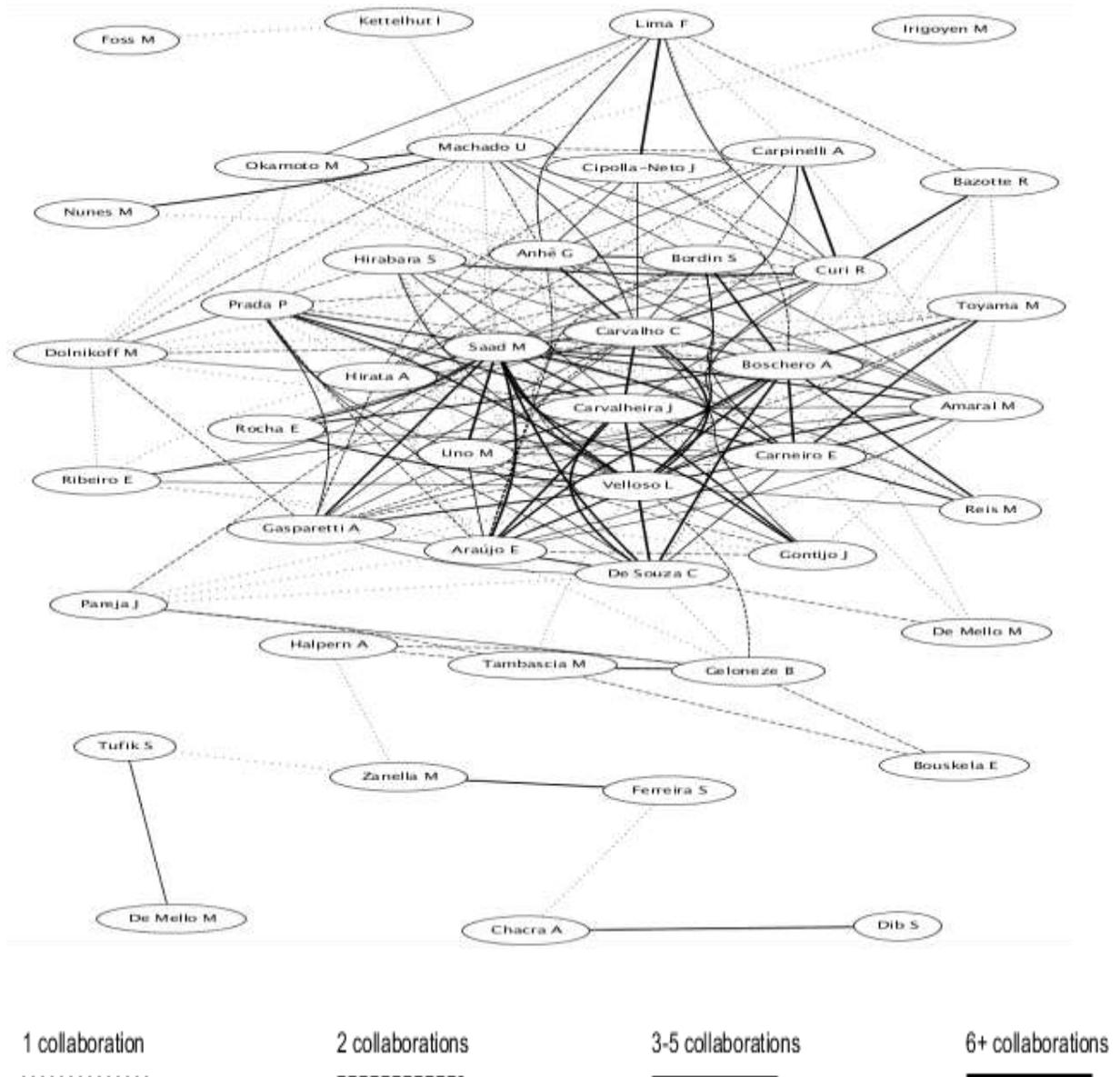
Figura 7- Mapa representando a colaboração brasileira com a pesquisa em outros países



Fonte: *Gopubmed*

Tentando identificar como ocorre o fluxo desta colaboração, foi possível perceber que os pesquisadores Saad M, Cavalleira J, Carvalho C, Bochero A desempenharam um número significativo de colaboração com diversos pesquisadores ao longo dos 20 anos conforme indica a figura 8.

Figura 8-Mapa representando a rede de colaboração entre os pesquisadores



Fonte: Gopubmed

É observada uma comunidade científica competente, madura e organizada no cenário brasileiro. Contudo, é possível constatar que a maioria da ciência produzida ficou internalizada no ambiente acadêmico, impossibilitando que todo conhecimento produzido chegasse a população em forma de novos produtos. É preciso concentrar esforços para que o conhecimento produzido possa ser transladado e gerar nos produtos para a população.

4. CONCLUSÃO

O presente trabalho buscou analisar o cenário mercadológico para a produção de insulina no Brasil. Buscando analisar as importações/exportações, o desenvolvimento tecnológico e científico brasileiro nos últimos 20 anos.

Atualmente, a insulina é a principal linha de tratamento para os pacientes com diabetes do tipo 1 e para os casos mais severos da diabetes tipo II. Percebe-se que existe uma grande necessidade médica para o tratamento do diabetes, pois atualmente 300 milhões de pessoas no mundo sofrem com esta doença. No Brasil, 12 milhões pessoas são diabéticos, sendo que 21% deste total são pacientes acima dos 65 anos. Um grande número de medicamentos hipoglicemiantes orais visa atender este paciente, porém poucos são efetivos no estágio mais avançado da doença, sendo necessária uma terapia a base de insulina.

Apesar do grande esforço do governo, o Brasil continua dependente das importações de sais de insulina. O processo de importação ocorre principalmente para abastecer as fábricas das multinacionais que aqui produzem para o mercado Europeu. Com isso, a competência tecnológica fica internalizada nestas empresas que encontram no Brasil um mercado em potencial para comercializarem seus produtos. Esta afirmativa é confirmada quando observamos o número de insulinas registradas na ANVISA. São 15 produtos registrados pelas *Big Pharmas*, frente apenas 1 produto registrado por um laboratório oficial. Assim, observando a pequena participação das indústrias farmacêuticas brasileira neste setor.

O processo de desenvolvimento tecnológico neste setor é conduzido pelo setor empresarial, principalmente pelas *Big Pharmas*. É possível observar o crescimento tecnológico analisando o número de pedidos de patentes. Somente a NOVO NORDISK realizou mais de 650 depósitos de patentes relacionados com desenvolvimento de um novo ativo ou formulações contendo insulina. O principal mercado de interesse para as novas tecnologias são os Estados Unidos, que nos últimos 20 anos, receberam mais de 13 mil pedidos de patentes, contra 83 no Brasil. No campo científico, observa-se panorama semelhante. Os Estados Unidos lideram o *ranking* dos cem primeiros países em número de publicações científica indexadas no PubMed, seguido do Reino Unido e Japão. O Brasil está em 15º em número de publicações.

Com o propósito de diminuir a dependência externa do Brasil é fortalecer e expandir as Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo, buscando internalizar nas empresas nacionais toda tecnologia desenvolvida. Paralelamente, é preciso fomentar e transladar o conhecimento científico produzido, a fim de que possam ser desenvolvidos novos produtos e processos inovadores com potencial de atingirem o mercado nacional e internacional. Somente ações com essa finalidade poderá retomar o prestígio internacional que o Brasil possuía durante o período da BIOBRÁS.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFIAS

6^o Edition Revision 2014. *INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION*

AUCÉLIO, L. *col. Trinta Anos de Política Públicas no Brasil para Área de Biotecnologia*, 2006.

BRASIL. Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial. *Panorama da Biotecnologia no Mundo e no Brasil*, 2010

BRASIL. Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial. *Incorporação da Rota Biotecnológica na Indústria Farmacêutica Brasileira*, 2010.

BRASIL. Portal FIOCRUZ. <http://portal.fiocruz.br/pt-br/content/brasil-vai-come%C3%A7ar-produzir-cristais-de-insulina-ainda-em-2013>. Acessado em 25 de março de 2015.

BRASIL. Portal Brasil/MS, 2013. <http://www.brasil.gov.br/saude/2013/11/ms-atrai-investimentos-de-r-1-bi-para-producao-de-biofarmacos>. Acessado em 25 de março de 2015.

BRASIL. Ministério das Relações Exteriores. Divisão de Inteligência Comercial, 2013.

BRASIL. Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia. <http://inct.cnpq.br/web/inct-inod/home>. Acessado em 2 de novembro de 2015

BUAINAIN, A. *Propriedade Intelectual e Inovação Tecnológica: algumas questões para o debate atual*. 2004

BIOMM TECHNOLOGY. *Implantação da Unidade Industrial Biofarmacêutica*, 2013

COSTA, J. *Avaliação do setor produtivo farmoquímico no Brasil: capacitação tecnológica e produtiva*, 2014.

Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. *Tratamento e Acompanhamento do Diabetes Mellitus*, 2007.

EVALUATE PHARMA. WORLD PREVIEW, 2014.

FERREIRA.B.Cadernos de Farmanguinhos. Produção Pública de Insulina. 2007

HASENCLEVER, L. Diagnóstico da Industria Farmacêutica Brasileira.Relatório de Pesquisa. Instituto de Economia,2002.

International Diabetes Federation,2014.

IMS INSTITUTE FOR HEALTHCARE INFORMATICS. The Global Use of Medicines: outlook through 2016. [s.l: s.n.]. Disponível em: www.imshealth.com .

Instituto de Tecnologia em Imunológicos – BIOMANGUINHOS.2013
<https://www.bio.fiocruz.br/index.php/brasil-amplia-producao-de-medicamentos-biologicos>. Acessado em 25 de março de 2015.

MAGALHAES, J.L; ANTUNES, A.M. S; BOECHAT, N. Tendências Tecnológicas no Setor Farmacêutico: a questão das doenças tropicais negligenciadas - uma perspectiva da P,D&I no Brasil. [s.l.] Synergia Editora, 2012. v. 1.

MOURA, A. M.; CAREGNATO, S. Co-autoria em artigos e patentes: um estudo da interação da entre a produção científica e tecnológica. Perspectiva em Ciência e Informação, v.16, n.2, p.153-167, abr/jun. 2011.

[PHARMA. Profile Pharmaceutical Industry, 2012.](#)

PIMENTAL, V. O desafio de adensar a cadeia de P&D de medicamentos biotecnológicos no Brasil, 2013.

PIERONE, J.; CAPANEMA, L.; REIS, C. *et col.* Terceirização da P&D de Medicamentos: panorama do setor de testes pré-clínicos no Brasil. Departamento de Produtos Intermediários Químicos e Farmacêuticos da Área Industrial do BNDES, 2009.

PINHEIRO, D. Transferência de tecnologia entre ICT e empresa: ênfase na valoração de tecnologias. Dissertação de Mestrado. Instituto Nacional da Propriedade Industrial, 2014.

Relatório de Recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Ministério da Saúde - Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, 2013.

RIBEIRO,G. Custo do diabetes Mellitus no Sistema Público de Saúde Brasileiro: Uma análise de políticas públicas de prevenção, educação e controle, 2013.

SANTOS, Sílvio César Machado. Melhoria da equidade no acesso aos medicamentos no Brasil: os desafios impostos pela dinâmica da competição extra-preço. Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública, 2001.

SANOFI AVENTIS. Corporate Social Responsibility, 2013.

SINDUSFARMA. Dados gerais e do capítulo 30 NCM relacionados ao comércio exterior do Brasil e do Estado de São Paulo, 2015.

Sociedade Brasileira de Diabetes. Revisão Sobre Análogos de Insulina: Indicações e Recomendações para a Disponibilização pelos Serviços Públicos de Saúde, 2011.

The Pharmaceutical Industry and Global Health: Facts and Figures, 2014.