

Viviane Mega de Andrade Zalfa

**COMPRIMIDOS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA:
ANÁLISE DOS PEDIDOS DE PATENTE DEPOSITADOS NO BRASIL E
DA UTILIZAÇÃO DESTES NA PRÁTICA DO *EVERGREENING***

PPGVS / INCQS

FIOCRUZ

2008

**COMPRIMIDOS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA:
ANÁLISE DOS PEDIDOS DE PATENTE DEPOSITADOS NO BRASIL E
DA UTILIZAÇÃO DESTES NA PRÁTICA DO *EVERGREENING***

Viviane Mega de Andrade Zalfa

Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
Fundação Oswaldo Cruz

Orientadores: Dr. André Luis Gemal - INCQS
Dr. André Luis de Almeida dos Reis - ANVISA
Dr. Márcio Labastie - INCQS (*in memoriam*)

Rio de Janeiro

2008

FOLHA DE APROVAÇÃO

COMPRIMIDOS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA: ANÁLISE DOS PEDIDOS DE PATENTE DEPOSITADOS NO BRASIL E DA UTILIZAÇÃO DESTES NA PRÁTICA DO *EVERGREENING*

Viviane Mega de Andrade Zalfa

Dissertação submetida à Comissão Examinadora composta pelo corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz e por professores convidados de outras instituições, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre.

Aprovado:

Prof. Dr. Victor Augusto Marin (INCQS / FIOCRUZ)

Prof. Dra. Cristiane Machado Quental (ENSP/FIOCRUZ)

Dra. Mônica Fontes Caetano (ANVISA)

Orientador: Prof. Dr. André Luis de Almeida dos Reis (ANVISA)

Orientador: Prof. Dr. André Luis Gemal (INCQS/FIOCRUZ)

FICHA CATALOGRÁFICA

Zalfa, Viviane Mega de Andrade

Comprimidos de liberação modificada: análise dos pedidos de patente depositados no Brasil e da utilização destes na prática do *evergreening* / Viviane Mega de Andrade Zalfa. Rio de Janeiro: INCQS/FIOCRUZ, 2008.

xvii, 155 p.,il.,tab.

Dissertação (Mestrado) - Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, Rio de Janeiro, 2008. Orientador: André Luis Gemal e André Luís de Almeida dos Reis

1. Comprimidos de liberação modificada. 2. Patentes farmacêuticas 3. Patentes triviais 4. Anuência prévia 5. Medicamentos . I.Título.

Modified release tablets: analysis of patent applications filed in Brazil and their use in the *evergreening* of pharmaceutical patents

DEDICATÓRIA

Ao Márcio Labastie, que orientou boa parte desta dissertação de forma muito atenciosa e estimulante e que deixou muitas saudades.

“Para ser grande, sê inteiro: nada teu exagera ou exclui
Sê todo em cada casa. Pões quanto és.
Assim em cada lago a lua toda,
Brilha, porque alta vive”

Fernando Pessoa

AGRADECIMENTOS

Ao Márcio Labastie, professor e chefe do Departamento de Química do INCQS/FIOCRUZ, que foi meu orientador nesta dissertação em boa parte do percurso. Tive o prazer de conhecê-lo no início do meu curso e nestes dois anos convivi muito de perto. Lamento muito sua partida. Sem dúvida uma pessoa com um coração enorme, que reunia valiosas características. Meu muito obrigado a ele, pela receptividade, pelas palavras encorajadoras e por todas as contribuições que ele deu a este trabalho.

Ao André Gemal, diretor do INCQS, por sua pronta atenção ao aceitar assumir a orientação deste trabalho. Apesar do pouco tempo de convívio, as contribuições fornecidas por ele foram decisivas e muito úteis. Um prazer tê-lo como orientador!

Ao André Reis, meu orientador externo, que com seu grande conhecimento em saúde pública e metodologia científica, muito pôde contribuir com este trabalho. Agradeço pelo enorme tempo dispensado, pela grande paciência comigo e por todas as boas idéias fornecidas.

Ao Luis Carlos Wanderley Lima, meu coordenador na ANVISA, por ter me dado a oportunidade de fazer o mestrado e mais do que reconhecer a importância desta capacitação, foi suporte para os momentos decisivos. Reconheço memoráveis momentos no início, meio e fim deste período no qual cursei o mestrado em que sua ajuda foi fundamental! Momentos em que ele não hesitou em intervir e ajudar sempre de forma a contribuir com a realização deste objetivo.

À Denise, Beatriz e Helen, que sempre muito solícitas, contribuíram com esta dissertação através de sugestões, textos e artigos fornecidos. Agradeço especialmente à Mônica, que dispensou boa parte de suas preciosas férias na revisão deste trabalho.

À Nívea, pela gratificante atenção e pela valiosa e indispensável amizade.

Agradeço também à Célia, Angélica, Ana e Maria Eugênia, cujo agradável bate papo diário, sem saber, acabou contribuindo para a fluidez deste trabalho.

Ao André Santos do Nascimento, pela ajuda operacional com toda boa vontade de sempre.

Aos meus amigos do curso de mestrado, muitas pessoas especiais que conheci e aos funcionários da Secretaria Acadêmica, em especial ao Pedro, por todo auxílio administrativo.

Por fim, agradeço à minha família, que com todo valioso amor que me dão todos os dias, fazem a minha vida mais feliz:

Ao meu marido, com quem venho construindo minha vida há tantos anos, que soube compreender a necessidade de desviar boa parte do meu tempo para este trabalho, agradeço a ele também pelo amor que recebo e por dividir sua vida comigo.

Agradeço aos meus pais por terem me dado uma base emocionalmente sólida e por serem pessoas tão admiráveis.

Agradeço às minhas filhas, por todos os carinhos que recebo delas e por me trazerem tanta felicidade.

A Deus, agradeço todos os dias. Para isto não há palavras, pois Ele representa, permeia e resume tudo!

RESUMO

Patentes de medicamentos não eram permitidas no Brasil desde 1945, situação que mudou com a aprovação da Lei de Propriedade Industrial (LPI nº. 9279/96) em 14/05/1996, quando por força do Acordo TRIPS todos os setores tecnológicos passaram a ser passíveis de patenteamento.

Se por um lado as patentes farmacêuticas são importante mecanismo de proteção para estimular a inovação, por outro lado as patentes criam monopólios, possibilitando que a indústria farmacêutica estabeleça altos preços durante o período de vigência da patente e retarde a introdução dos medicamentos genéricos no mercado, o que dificulta o acesso da população aos medicamentos.

Nesse sentido, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), através do instituto legal da anuência prévia, vem atuando no exame de pedidos de patentes, de forma criteriosa, na tentativa de impedir a concessão de patentes indevidas e triviais, que não apresentam nenhuma contribuição tecnológica ou terapêutica e que tão somente servem como instrumento para reserva e prolongamento da exclusividade no mercado.

Uma das formas de estender o domínio patentário é através das patentes secundárias de novas formas farmacêuticas, como por exemplo, os comprimidos de liberação modificada.

Este trabalho mapeou e discutiu o perfil dos depósitos de patente no Brasil para os comprimidos de liberação modificada no período de 01/01/95 a 31/12/07, levantados através de pesquisas na base de dados do Escritório de Patentes Europeu e na base de dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial, a fim de investigar em que casos o desenvolvimento destas formulações seriam justificáveis do ponto de vista da contribuição terapêutica e em que casos serviriam apenas como estratégias de domínio do mercado.

Os resultados demonstraram que os países europeus juntamente com os Estados Unidos foram responsáveis por 80% dos depósitos efetuados no país contrastando com 1% de depósitos realizados por brasileiros. Foi observado que a maior parte dos pedidos de patente de comprimidos de liberação modificada foram direcionados para fármacos com atuação no sistema nervoso (33,3%), fármacos com atuação no trato alimentar e metabolismo (16,4%) e no sistema cardiovascular (15,5%). Com uma análise mais detalhada dos pedidos de patente, foram encontrados casos em que este tipo de formulação é útil, sendo até mesmo indispensável, como é o caso dos inibidores de bomba de prótons, mas também foram observados indícios de que, em muitas situações, este tipo de modificação incremental não apresenta contribuições reais, servindo apenas como estratégia para prolongar os efeitos monopolísticos da proteção original.

PALAVRAS-CHAVE: Comprimidos de liberação modificada; Patentes farmacêuticas; Patentes triviais; Anuência prévia; Medicamentos.

ABSTRACT

Since 1945, Brazil did not issue pharmaceutical patents. This situation has change following the new Industrial Property Law (LPI n°. 9279/96) enactment in 14/05/1996, according to TRIPS Agreement disposal on patentability of all technological sectors.

By one hand, pharmaceutical patents are an important mechanism to encourage innovation. By the other, they create monopolies, ensuring pharmaceutical companies the power to establish high prices during the protection period. Also, they delay the introduction of generic competitors into the market, which could enhance access to medicines.

Brazilian National Health Surveillance Agency (ANVISA) participates in the examination of pharmaceutical patent applications by means of a legal mechanism of "prior consent". This examination is aimed at a more restrictive interpretation of patentability criteria. The goal is not to enact undue patents, which do not aggregate any technological or therapeutic advance, but generally contributes to improperly extend market exclusivity of pharmaceutical products.

Secondary patents on new pharmaceutical dosage forms are one kind of market exclusivity extension, as may be the case for modified release tablets.

This work analyzes the profile of patent applications filed in Brazil for modified release tablets from 01/01/95 to 31/12/07. Applications were searched in the European Patent Office and in the Brazilian National Institute of Industrial Property databases. Analysis was aimed at investigating whether the development of these formulations would be justifiable by a therapeutic advance point of view or would only serve as strategies of market dominance.

Results showed that the United States, along with European countries, were responsible for 80% of the applications, while only 1% were carried out by Brazilians. Most of applications for modified release tablets were directed for active ingredients acting in the nervous system (33.3%), in the alimentary treat and metabolism (16.4%), and in the cardiovascular system (15.5%). Detailed analysis of patent applications identified cases where this kind of formulation is useful, even crucial, as is the case of proton pump inhibitors. Nevertheless, it was also observed that in most situations this kind of incremental modification does not represent a real advance, being only a patent extension strategy.

KEY-WORDS: Modified release tablets; Pharmaceutical Patents; Trivial Patents; Prior Consent; Drugs.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALCA	Área de Livre Comércio das Américas
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
CDER	<i>Center for Drug Evaluation and Research</i>
CIP	Classificação Internacional de Patentes
Cmax	Parâmetro farmacocinético que mede a Concentração máxima plasmática de um fármaco
COOPI	Coordenação de Propriedade Intelectual
EPO	<i>European Patent Office</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FTC	<i>Federal Trade Commission</i>
GATT	<i>General Agreement on Tariffs and Trade</i>
INPI	Instituto Nacional da Propriedade Industrial
LM	Liberação modificada
LPI	Lei de Propriedade Industrial
OMC	Organização Mundial do Comércio
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONG	Organização não-governamental
PCT	<i>Patent Cooperation Treaty</i>
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
TRIPS	<i>Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights</i>
USPTO	<i>United States Patent and Trademark Office</i>
WIPO	<i>World Intellectual Property Organization</i>

LISTA DE TABELAS

4.1	Tipos de tecnologia de liberação modificada de fármacos	40
6.1	Seções que organizam as áreas tecnológicas da Classificação Internacional de Patentes	46
6.2	Combinação de palavras-chave utilizadas na busca de patentes de comprimidos de liberação modificada	48
6.3	Países e respectivas siglas, constantes da pesquisa <i>Worldwide</i> da base de dados do Escritório de Patentes Europeu	51
7.1	Distribuição dos pedidos de patente de comprimidos de liberação modificada, depositados e publicados no Brasil entre 1995 e 2007, segundo classificação ATC – nível 3	83
7.2	Distribuição dos pedidos de patente de comprimidos de liberação modificada, depositados e publicados no Brasil entre 1995 e 2007, segundo classificação ATC – nível 5	103
8.1	Medicamentos de liberação modificada registrados no FDA cujas patentes americanas possuem depósito correspondente no Brasil.	112
8.2	Prazo de vigência, para as patentes americanas listadas no <i>Orange Book</i> , de formas de liberação convencionais e de formas de liberação modificada, relacionados aos princípios ativos para os quais foram encontrados depósitos brasileiros correspondentes.	116
8.3	Classificação do FDA para os medicamentos relacionados na Tabela 8.2.	118

LISTA DE FIGURAS

1.1	Exemplo de folha de rosto de um pedido de patente depositado no Brasil.	5
2.1	Medicamentos registrados no FDA durante o período de 1989-2000	20
3.1	Organograma da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA.	27
4.1	Curva comparativa de concentração plasmática x tempo da liberação de formas convencionais e de liberação controlada e sustentada	33
6.1	Interface da Classificação Internacional de Patentes, 8º edição	47
6.2	Interface gráfica da página de busca avançada da base de dados de patentes do INPI.	50
6.3	Interface gráfica da busca avançada da base de dados de patentes do Escritório de Patentes Europeu (<i>espacenet</i>).	52
7.1	Distribuição dos pedidos de patente segundo a vinculação da formulação com determinado princípio ativo ou classe farmacológica.	60
7.2	Número de depósitos/ano de pedidos de patentes relativos aos comprimidos de liberação modificada no Brasil.	62
7.3	Distribuição dos pedidos de patente relacionados aos comprimidos de liberação modificada, depositados e publicados no período de 1995 a 2007, de acordo com o estágio de processamento do exame realizado pelo INPI, elaborado em janeiro de 2008.	63
7.4	Distribuição dos pedidos de patentes de comprimidos de liberação modificada, depositados e publicados no período de 1995 a 2007 no Brasil, por país de origem do depositante	66
7.5	Distribuição dos pedidos de patentes de comprimidos de liberação modificada, depositados e publicados entre 1995 e 2007 no Brasil, de acordo com as empresas depositantes.	71
7.6	Gastos das 10 maiores companhias farmacêuticas em pesquisa e desenvolvimento, 2001.	72
7.7	Distribuição percentual dos pedidos de patentes da empresa Pfizer, depositados no Brasil no período de 1995 a 2007, relativos aos comprimidos de liberação modificada.	74

7.8	Distribuição percentual dos pedidos de patentes da empresa Ranbaxy, depositados no Brasil entre 1995 e 2007, relativos aos comprimidos de liberação modificada.	75
7.9	Distribuição percentual dos pedidos de patentes da empresa Astrazeneca depositados no Brasil entre 1995 e 2007, relativos aos comprimidos de liberação modificada.	76
7.10	Distribuição percentual dos pedidos de patentes da empresa Pharmacia Corporation, depositados no Brasil entre 1995 e 2007, relativos aos comprimidos de liberação modificada.	78
7.11	Distribuição percentual dos pedidos de patente da empresa Novartis, depositados no Brasil entre 1995 e 2007, relativos aos comprimidos de liberação modificada.	79
7.12	Distribuição dos pedidos de patente relativos aos comprimidos de liberação modificada, depositados e publicados entre 1995 e 2007, segundo classificação ATC nível 1.	81
7.13	Crescimento percentual no número de prescrições para medicamentos controlados nos EUA, no período de 1992 – 2002	87
7.14	Indicações terapêuticas presentes nos pedidos de patente de comprimidos de liberação modificada, depositados e publicados no Brasil entre 1995 e 2007.	108
7.15	Distribuição dos pedidos de patente de comprimidos de liberação modificada, depositados e publicados no Brasil de 1995 até 2007, não associados a nenhuma classe farmacológica ou princípio ativo, por tipo de tecnologia.	109

SUMÁRIO

	p.
Resumo	viii
<i>Abstract</i>	ix
Lista de abreviaturas e siglas	x
Lista de Tabelas	xi
Lista de Figuras	xii

INTRODUÇÃO

CAPÍTULO 1-

O SISTEMA DE PATENTES

1.1	Entendendo as patentes -----	2
1.2	O Tratado de Cooperação em Matéria de Patentes (PCT)-----	5
1.3	As patentes de medicamentos no Brasil -----	6
1.3.1	A OMC, o Acordo TRIPS e a Declaração de Doha -----	6
1.3.2	A Lei de Propriedade Industrial (LPI) – Lei nº. 9279/96-----	9
1.3.2.1	O processamento do pedido de patente no Brasil-----	10

CAPÍTULO 2-

PATENTES FARMACÊUTICAS

2.1	Implicações das patentes no setor farmacêutico-----	13
2.2	Características do mercado farmacêutico -----	15
2.3	A inovação na indústria farmacêutica -----	17
2.3.1	Tipos de inovação na Indústria Farmacêutica-----	18
2.3.2	As patentes como forma de apropriação da inovação na indústria farmacêutica -----	18
2.4-	Estratégia de extensão de patentes – <i>evergreening</i> -----	20

CAPÍTULO 3-

O PAPEL DA VIGILÂNCIA SANITÁRIA NA CONCESSÃO DAS PATENTES FARMACÊUTICAS

3.1	A Lei nº 10.196/01 e o mecanismo de anuência prévia -----	23
3.2	A criação da Coordenação de Propriedade Intelectual (COOPI) na ANVISA -----	26

CAPITULO 4-

OS COMPRIMIDOS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA

4.1	Os comprimidos de liberação modificada e o mercado farmacêutico -----	29
4.2	Fundamentos-----	32
4.3	Terminologia -----	33
4.4	Vantagens e desvantagens da liberação oral modificada -----	35
4.5	Limitações para formulações de liberação modificada -----	37
4.6	Tipos de tecnologia para liberação modificada-----	39

OBJETIVOS

CAPITULO 5-

5.1	Objetivo geral -----	42
5.2	Objetivos específicos -----	42

METODOLOGIA

CAPITULO 6-

6.1	Corte temporal do estudo -----	44
6.2	Procedimentos de busca -----	45
6.2.1	Busca pela Classificação Internacional de Patentes (CIP) -----	45
6.2.1.1	Problemas e limitações na busca pela CIP -----	47
6.2.2	Busca através do uso de palavras-chave -----	48
6.2.2.1	Problemas e limitações na busca com palavras-chave -----	49
6.3	Apresentação das bases de dados -----	49
6.3.1	A base de pesquisas em patentes do INPI -----	49
6.3.2	A base de pesquisas em patentes do Escritório de Patentes Europeu -----	50
6.4	Etapas da pesquisa -----	53
6.4.1	1º parte: Mapeamento tecnológico dos depósitos -----	53
6.4.2	2º parte: Estudo de casos para identificar indícios do <i>evergreening</i> nos depósitos brasileiros -----	56

RESULTADOS E DISCUSSÕES

CAPITULO 7-

PERFIL DA DISTRIBUIÇÃO DOS DEPÓSITOS DE PEDIDOS DE PATENTE DE COMPRIMIDOS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA NO BRASIL

7.1	Considerações gerais -----	59
7.2	Evolução dos depósitos de pedidos de patente -----	61
7.3	Situação do exame do pedido de patente no INPI -----	62
7.4	Processamento dos pedidos pela COOPI/ANVISA -----	64
7.5	Identificação e análise dos países depositantes de pedidos de patentes relativos aos comprimidos de liberação modificada no Brasil -----	65
7.5.1	Análise da participação: o caso dos Estados Unidos -----	67
7.5.2	Análise da participação: o caso da Índia -----	67
7.5.3	Análise da participação: o caso do Brasil -----	69
7.6	Identificação e análise das principais empresas depositantes de pedidos de patente relativos aos comprimidos de liberação modificada no Brasil -----	70
7.6.1	Pfizer -----	73
7.6.2	Ranbaxy Laboratorios-----	74
7.6.3	AstraZeneca -----	75
7.6.4	Pharmacia Corporation -----	77
7.6.5	Novartis International AG-----	78
7.7	Distribuição dos depósitos segundo classificação ATC ---	80
7.7.1	Perfil de distribuição segundo nível 1 ATC -----	80
7.7.2	Perfil de distribuição segundo nível 3 ATC -----	82
7.7.2.1	Pedidos relacionados ao sistema nervoso central -----	86
7.7.2.2	Pedidos relacionados ao trato alimentar e metabolismo -----	90
7.7.2.3	Pedidos relacionados ao sistema cardiovascular -----	93
7.7.2.4	Pedidos relacionados aos agentes antiinfecciosos para uso sistêmico -----	95
7.7.2.5	Pedidos relacionados ao sistema genito-urinário e hormônios sexuais -----	97
7.7.2.6	Pedidos relacionados ao sistema respiratório -----	97
7.7.2.7	Pedidos relacionados ao sistema músculo- esquelético -----	98

7.7.2.8	Pedidos relacionados aos agentes antineoplásicos e imunomoduladores -----	100
7.7.2.9	Pedidos relacionados às preparações hormonais sistêmicas –	100
7.7.2.10	Pedidos relacionados ao sangue e órgãos formadores do sangue -----	101
7.7.2.11	Pedidos relacionados aos parasiticidas, repelentes e inseticidas -----	101
7.7.3	Perfil de distribuição segundo nível 5 ATC -----	102
7.8	Distribuição dos depósitos por indicação terapêutica -----	106
7.9	Distribuição dos pedidos segundo a tecnologia de liberação modificada utilizada-----	109

CAPITULO 8-

ESTUDO DE CASOS – BUSCA DE INDÍCIOS DA PRÁTICA DO *EVERGREENING*

8.1	Identificação dos medicamentos de liberação modificada patenteados no USPTO e registrados no FDA cujas patentes tenham sido depositadas também no Brasil -----	111
8.2	8.2-Identificação dos medicamentos de liberação modificada com registro no FDA cujos pedidos de patente também tenham sido depositados no Brasil e que já haviam sido patenteados sob forma de liberação convencional.-----	115
8.3	Investigação da contribuição terapêutica fornecida pelos medicamentos de liberação modificada com registro no FDA cujas patentes americanas tenham pedidos de patente correspondentes depositados no Brasil e que já haviam sido patenteados sob forma de liberação convencional. -----	118

CONCLUSÕES -----	122
-------------------------	-----

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS -----	126
---	-----

INTRODUÇÃO

CAPITULO 1

O SISTEMA DE PATENTES

1.1- Entendendo as patentes

Uma patente é um direito de exclusividade temporário, concedido pelo Estado ao inventor para explorar o seu invento. O contraponto deste direito é a revelação da invenção ao conhecimento público, de forma a acelerar o progresso tecnológico (BARBOSA, 2003).

A patente confere ao seu titular o direito de impedir terceiros de produzir, usar, colocar à venda ou importar o objeto protegido, no território coberto pela patente e durante o seu prazo de vigência (JAFFE & LERNER, 2004).

A proteção patentária é destinada de forma exclusiva às criações essencialmente relacionadas à fabricação de mercadorias tangíveis, por definição, as invenções. Sendo assim, descobertas, obras literárias, métodos cirúrgicos e operatórios, por exemplo, não são considerados invenções e portanto, não são patenteáveis (MACEDO e BARBOSA, 2000).

Outras exceções à patenteabilidade existem nos diversos países, de acordo com suas legislações. Assim, no Brasil, por exemplo, não é privilegiável o que for contrário à moral e aos bons costumes, nem invenções que transformem o núcleo atômico de substâncias (BRASIL,1996).

A pesquisa e o desenvolvimento para elaboração de novos produtos requerem, na maioria das vezes, grandes investimentos. Portanto a proteção conferida pela patente é um valioso e imprescindível instrumento para que a invenção e a criação industrializável se tornem um investimento rentável, já que o monopólio conferido por ela é capaz de propiciar lucros extraordinários a sua detentora.

No Brasil, o direito à propriedade está assegurado na Constituição Federal de 1988, expresso no inciso XXIX do artigo 5º:

“A lei assegurará aos autores de inventos industriais privilégio temporário para sua utilização, bem como proteção às criações industriais, à propriedade das marcas, aos nomes de empresas e a outros signos distintivos, tendo em vista o interesse social e o desenvolvimento tecnológico e econômico do país”.

De acordo com Jaffe & Lerner (2004), as patentes têm sido uma importante ferramenta para encorajar a inovação e o crescimento econômico e tecnológico .

Os direitos conferidos pela patente são limitados ao território do país que concedeu a patente, portanto o inventor que almejar ter patentes em vários países precisará depositar os pedidos de patente separadamente em cada um dos países desejados (GRUBB, 2004).

Desta forma, um pedido de patente geralmente possui depósitos equivalentes (mesma família) em outros países, ou seja, um depósito efetuado no Brasil (BR) poderá ter um outro equivalente nos Estados Unidos (US), Canadá (CA) e Itália (IT), por exemplo.

Em geral, mas não obrigatoriamente, o país aonde foi desenvolvido a invenção é também o primeiro onde é requerida a patente. Entretanto, entende-se por país de origem, aquele em que foi requerida, pela primeira vez, determinada patente. Ressalta-se que a patente internacional não existe, sendo a proteção conferida somente nos países em que a patente foi requerida e concedida (MACEDO e BARBOSA, 2000).

Para que uma patente seja concedida, ela deve atender aos três requisitos de patenteabilidade: novidade, atividade inventiva e aplicação industrial (BRASIL,1996).

De acordo com a Lei de Propriedade Industrial (LPI), para ser considerada nova, a invenção deve ser desconhecida, ou seja, ela não deve pertencer ao estado da técnica, que é constituído por tudo aquilo tornado acessível ao público antes da data de depósito do pedido. A novidade é verificada não só no país onde é efetuado o depósito, mas sim no mundo todo, conFigurando assim a novidade absoluta.

A atividade inventiva pressupõe que a invenção não seja óbvia para um técnico no assunto, a partir dos conhecimentos já disponíveis à época, não podendo resultar de um simples acaso ou ser encontrado na natureza. Desta forma não são patenteáveis, por exemplo, meras combinações de meios conhecidos ou substituições de materiais por outros que sabidamente tenham a mesma função, salvo se o resultado obtido for inesperado, como, por exemplo, é o caso de associações sinérgicas entre duas substâncias.

Um invento com aplicabilidade industrial é aquele que poderá ser empregado em uma atividade econômica qualquer. O termo indústria deve ser compreendido de maneira ampla, incluindo qualquer atividade física de caráter técnico.

Além de cumprir estes três requisitos legais, um pedido de patente também deverá, de acordo com a LPI, apresentar suficiência descritiva, isto é, revelar a invenção de forma adequada e suficiente, para que outros possam reproduzi-la depois de expirado o prazo de vigência da patente.

Estabelece a LPI que um pedido de patente deve ser composto dos seguintes documentos: relatório descritivo, reivindicações, resumo e desenhos.

O relatório descritivo apresenta os aspectos técnicos da invenção, caracterizando-a e situando-a no estado da técnica. Através dos ensinamentos contidos neste relatório, um técnico no assunto deverá ser capaz de reproduzir a invenção. Segundo Barbosa (2003) o relatório descritivo é o elemento crucial da funcionalidade do sistema de patentes, que tem por finalidade expor a solução do problema técnico em que consiste o invento. Ainda de acordo com o autor, o relatório inclui a descrição do problema, o estado da arte, ou seja, as soluções até então conhecidas para resolvê-lo e a nova forma de solução, indicando em que esta altera o estado da arte.

As reivindicações delimitam o escopo de proteção do invento, indicando exatamente a matéria que está sendo protegida naquela patente. As reivindicações devem definir todos os elementos essenciais do invento.

O resumo tem a função de facilitar as buscas dentro do estado da técnica. Este deve descrever sinteticamente e de forma adequada a invenção.

Os desenhos são partes opcionais do pedido de patente, sendo utilizados para esclarecer melhor a invenção.

Além disso, o pedido é apresentado com uma folha de rosto, a qual contém as informações gerais acerca da patente, tais como empresa e país depositante, nome do inventor, data de depósito, data de publicação, classificação internacional, título, resumo, dentre outros.

Um exemplo da folha de rosto de pedido brasileiro com os dados bibliográficos de um pedido de patente é apresentado na Figura 1.1.



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
Ministério do Desenvolvimento da Indústria e do Comércio
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) (21) **PI 9706214-6 A**

(22) Data de Depósito: 26/09/1997
(43) Data de Publicação: 04/05/1999
(RPI 1478)

(51) Int. Cl.⁵:
A61K 9/56



(54) Título: **COMPOSIÇÕES FARMACÉUTICAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL CONTENDO NIFEDIPINA COMO SUBSTÂNCIA ATIVA E PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÉUTICAS PARA A ADMINISTRAÇÃO ORAL CONTENDO NIFEDIPINA COMO SUBSTÂNCIA ATIVA**

(30) Prioridade Unionista: 27/09/1996 IT MI96A001983

(71) Depositante(s): Valpharma S. A. (SM)

(72) Inventor(es): Roberto Valducci

(74) Procurador: Morsen, Leonardos & Cia.

(57) Resumo: "COMPOSIÇÕES FARMACÉUTICAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL CONTENDO NIFEDIPINA COMO SUBSTÂNCIA ATIVA E PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÉUTICAS PARA A ADMINISTRAÇÃO ORAL CONTENDO NIFEDIPINA COMO SUBSTÂNCIA ATIVA". Composições farmacéuticas de liberação controlada para administração oral de nifedipina compreendendo um coprecipitado amorfo de nifedipina e polivinil-pirrolidona e excipientes adequados, a liberação sendo modulável de 8 a 24 horas modificando-se a quantidade e o tipo dos excipientes usados. As ditas composições apresentam uma alta solubilidade e biodisponibilidade além da vantagem da liberação controlada.

Figura 1.1 – Exemplo de folha de rosto de um pedido de patente depositado no Brasil.

Fonte: sítio do INPI, disponível na Base de Dados em <http://www.inpi.gov.br>

1.2- O Tratado de Cooperação em Matéria de Patentes (PCT)

Tratado assinado por diversos Estados membros, entre eles o Brasil, firmado em 1970, que visava facilitar o depósito de um mesmo pedido em diversos países, reduzindo custos (MACEDO & BARBOSA, 2000).

Por este tratado criou-se a possibilidade de se fazer um só pedido internacional, ao invés de múltiplos depósitos internacionais. Não significa, entretanto, que o depósito efetuado através do mecanismo PCT vá gerar automaticamente a proteção nos diversos países, pois é necessária a instrução regular do pedido em cada Estado-membro, respeitando a legislação própria de cada país.

De acordo com este mecanismo, o requerente deposita o pedido no escritório credenciado ao sistema PCT e indica os países aonde deseja obter a patente. O pedido será publicado internacionalmente 18 meses após a data de prioridade¹ do mesmo (BARBOSA, 2003).

Até o 30º mês da data da prioridade, o depositante deve apresentar uma tradução do pedido internacional na língua nacional dos Estados-membro

¹ Barbosa (2003) explica que a prioridade é um direito concedido aos titulares de um depósito estrangeiro, em oposição a qualquer depósito nacional subsequente. Pelo princípio da prioridade, um estrangeiro pode ter, em todos os demais países partícipes de um ato internacional, um prazo para requerer seus direitos, sem prejuízo da novidade e anterioridade.

aonde ele quer obter a patente, a fim de dar entrada no processamento nacional (entrada na fase nacional). O pedido então será examinado, pelo órgão oficial daquele país, segundo sua própria legislação.

A entrada na fase nacional significa que o depositante passará a pagar as taxas nacionais, se submeterá ao exame à luz da legislação daquele país e cumprirá as formalidades exigidas da autoridade nacional, a fim de obter a patente naquele determinado país (GRUBB, 2004).

1.3- As Patentes de medicamentos no Brasil

Sempre houve muito interesse em que o Brasil reconhecesse patentes farmacêuticas, pelo atraente tamanho do mercado farmacêutico brasileiro e porque a cópia da tecnologia farmacêutica por engenharia reversa não é tão complexa quanto em outros setores tecnológicos.

Patentes de produtos e processos farmacêuticos não eram permitidos no Brasil desde 1945, situação que mudou com a entrada em vigor do acordo TRIPS em janeiro de 1995, fruto de pressões comerciais, políticas e econômicas. Com isto o Brasil passa a reconhecer as patentes nos campos farmacêutico, químico e alimentício (OLIVEIRA, 2004).

1.3.1- A OMC, o Acordo TRIPS e a Declaração de Doha

O acordo TRIPS - Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual relacionados ao Comércio - é um dos vinte e oito acordos que fazem parte da Ata Final da Rodada Uruguaia do GATT², que culminou com a formação da Organização Mundial do Comércio (OMC). Este acordo, que trata especificamente de propriedade intelectual, acabou por ser aprovado em 1994 juntamente com outros acordos que tratavam de diversos setores do comércio e estabeleceu que todos os 123 Estados membros deveriam conceder patentes sem discriminar o campo da tecnologia, incluindo portanto o setor farmacêutico (MACEDO e BARBOSA, 2000).

A indústria farmacêutica transnacional foi apontada como um dos principais atores que esteve por trás das pressões dos Estados Unidos para

² Acordo Geral sobre Tarifas e Comércio

inserir o tema propriedade intelectual nas negociações da Rodada Uruguai (CHAVES *et al*, 2007).

O TRIPS exigiu que todos os Estados-membros da OMC adaptassem suas legislações internas aos patamares mínimos de proteção da propriedade intelectual estabelecidos em seu texto (RODRIGUES JR, 2005).

Gontinjo (1995) destaca que:

*“É forçoso lembrar que o acordo TRIPS surge em total contradição com os demais acordos firmados no GATT. Enquanto todos os demais se apresentam no sentido de liberação de barreiras, derrubada de monopólios e eliminação do sistema de subsídios, bem na linha liberalizante do comércio advogada pelos países industrializados, o acordo TRIPS aparece como esforço de enrijecimento de normas, imposição de padronização, consagração de monopólio, justamente incidente sobre o mais valioso dos agentes econômicos desse fim de milênio, o conhecimento humano. **Abrem-se os mercados mas por outro lado, consolida-se e fortalece-se o sistema existente de produção de novas tecnologias, concentrado, não por coincidência, nos países que exigem maior proteção para os titulares da propriedade intelectual**” (grifo nosso).*

Os países em desenvolvimento apesar de resistirem às idéias que culminaram no acordo TRIPS, acabaram sendo persuadidos quando os países desenvolvidos aceitaram discutir questões de interesse dos países em desenvolvimento, como salva-guardas, agricultura e têxteis (RÊGO apud CAETANO, 2007).

Entretanto, o acordo TRIPS apresenta disposições que servem de fundamento para refutar o valor absoluto dos direitos de propriedade intelectual e equilibrar os interesses entre países desenvolvidos e em desenvolvimento (RODRIGUES JR, 2005).

Apesar de o Acordo TRIPS fixar regras mínimas para a concessão de patentes, ele deixou os países membros livres para modificarem suas próprias leis de propriedade intelectual, desde que seguindo estes mínimos critérios estabelecidos, tais como: prazo mínimo de 20 anos para vigência da patente a partir da data do depósito, limite de exceções do escopo de proteção do patenteamento, obtenção de licença compulsória apenas em restritas circunstâncias como emergência nacional, entre outros.

Chaves *et al* (2007) destacam que a obrigatoriedade de conceder patentes para produtos e processos farmacêuticos acarretou um amplo debate internacional sobre os potenciais prejuízos na questão do acesso aos medicamentos. Para minimizar o possível impacto negativo, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou aos Estados membros que incorporassem em suas legislações de propriedade industrial todas as flexibilidades do Acordo TRIPS.

Nesse contexto, em 14 de novembro de 2001 foi aprovada uma decisão no âmbito da OMC, intitulada “Declaração de Doha sobre o Acordo TRIPS e Saúde Pública”, resultado de uma estratégia cuidadosamente elaborada pelos países em desenvolvimento. Apesar da principal preocupação que a motivou ter sido a questão do acesso aos medicamentos, a Declaração cobre não só os medicamentos, mas também outros produtos e procedimentos relacionados à saúde (CORREA, 2006).

Estabelece o 4º parágrafo da Declaração de Doha:

“Concordamos que o Acordo TRIPS não deve evitar que os Membros tomem as medidas necessária para proteger a saúde pública. Do mesmo modo, afirmamos que o Acordo pode e deve ser interpretado de maneira a garantir os direitos dos Membros da OMC de proteger a saúde pública, e particularmente, promover o acesso a medicamentos para todos.” (tradução livre)

Desta forma, como os benefícios advindos do sistema de patentes são assimétricos para países mais ou menos desenvolvidos, estes deveriam adotar de forma favorável as flexibilidades permitidas pelo Acordo TRIPS, de forma a garantir um melhor equilíbrio entre os interesses públicos e privados. Alcançar este equilíbrio é uma tarefa importante para os governos de países menos desenvolvidos, que precisam atender ao acordo firmado na OMC e ao mesmo tempo proteger a saúde pública do seu país.

O Brasil foi criticado por não utilizar o período de transição concedido no TRIPS para implementar as modificações em sua lei de patentes. Todos os países em desenvolvimento tinham o direito de prorrogar em até cinco anos esta implementação e o Brasil, porque não reconhecia até então as patentes na área farmacêutica, poderia ter se valido do prazo até o ano de 2005 (RÊGO apud CAETANO, 2007).

A Índia, diferentemente do Brasil, utilizou esta prerrogativa e pôde fortalecer seu parque industrial farmacêutico durante este período, atualmente contando com empresas farmacêuticas de grande destaque internacional em volume de vendas.

Heringer (2005) comenta que outros países ao longo da história valeram-se da não-concessão de patentes no setor farmacêutico, a fim de fortalecer seu parque industrial, para só então passar a conceder patentes. Esse é o caso de países como a Alemanha, Japão, Suíça e Itália .

Entretanto, o mesmo não ocorreu com o Brasil, pois, no período em que não reconhecia patentes farmacêuticas, ao invés de retomar seu crescimento interno, por meio do incentivo à pesquisa e do incremento dos laboratórios nacionais, estagnou o desenvolvimento e relegou ao flagelo os laboratórios e as pesquisas, tanto destes quanto das universidades (HERINGER, 2005).

O debate sobre a eficácia das políticas de incentivo à inovação tecnológica no país reacendeu-se recentemente com a notícia de que o número de depósitos de patentes originárias do Brasil no Escritório de Patentes Americano caiu 13% no triênio 2005/2007, surpreendentemente após a introdução da Lei de Inovação em 2004. Enquanto o número de depósitos de países como a Índia, China e Malásia aumentaram (SANTOS e BOUÇAS, 2008).

1.3.2 – A Lei de Propriedade Industrial (LPI) – Lei nº. 9279/96

As discussões que levaram ao Acordo TRIPS e as pressões exercidas sobretudo pelos Estados Unidos, levaram o governo brasileiro a encaminhar um projeto de lei ao Congresso Nacional em abril de 1991, alterando a regulação dos direitos e obrigações relativos à propriedade industrial, de modo a incluir a patenteabilidade do setor farmacêutico (BERMUDEZ *et al*, 2000).

Este Projeto de Lei - nº.824/91 - passou por cinco anos de discussões entre a sociedade organizada, empresas e embates no Congresso Nacional e culminou com a promulgação, em 14 de maio de 1996, da lei de Propriedade Industrial - Lei nº. 9279/96 - de forma a atender aos critérios determinados no Acordo TRIPS (CAETANO, 2007).

Com a entrada em vigor da Lei nº. 9279/96, importantes mudanças ocorreram. A possibilidade de patentear produtos e processos foi estendida a

todos os campos tecnológicos, sem discriminação. Assim o Brasil passou a reconhecer patentes nas áreas de fármacos, alimentos e produtos químicos, excetuando a parte ou o todo de seres vivos naturais e materiais biológicos encontrados na natureza, ou ainda que dela isolados, inclusive o genoma ou germoplasma de qualquer ser vivo natural e os processos biológicos naturais, que não sendo considerados na lei como invenções, conseqüentemente não são passíveis de patentear. Ficou ainda estipulado o prazo de 20 anos para a vigência da patente de invenção.

O licenciamento compulsório da patente é previsto no artigo 68, que apresenta as situações legalmente autorizadas para isto.

Um artigo polêmico da lei foi o que estabeleceu o instituto chamado *pipeline*, através do qual depósitos de patentes realizados no exterior poderiam se tornar válidos no Brasil com a mesma data do depósito original. Trata-se de um dispositivo transitório, expresso no artigo 230 desta Lei, tendo sido possível utilizá-lo somente no período de 14/05/96 a 14/05/97. O *pipeline* beneficiou aqueles que não haviam depositado pedidos de patentes nas áreas consideradas não privilegiáveis na Lei nº. 5772/71 (lei revogada pela atual LPI), ou ainda os que haviam depositado tais pedidos à época da lei anterior, com a condição de abdicar destes pedidos iniciais.

Ainda nas disposições transitórias desta lei, o artigo 229 possibilitou que produtos farmacêuticos e químicos para agricultura, que tivessem sido depositados entre 01/01/95 e 14/05/97, fossem analisados de acordo com os critérios da LPI, ou seja, na prática a possibilidade de patenteamento de produtos farmacêuticos no Brasil recomeçou a partir de 1º de janeiro de 1995.

1.3.2.1- O processamento do pedido de patente no Brasil:

Os depósitos de pedidos de patente são efetuados no Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), autarquia vinculada ao Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior que é o órgão responsável pela concessão das patentes no Brasil. Todo trâmite do processo é publicado no sítio eletrônico deste Instituto.

De acordo com o Ato Normativo nº.127 de 05/03/1997, elaborado e publicado pelo INPI, que dispõe sobre a aplicação da Lei de Propriedade

Indústria em relação às patentes, o procedimento para o requerimento da patente pode ser resumido da seguinte forma:

O requerente deposita o pedido de patente no INPI. Considera-se depósito o ato pelo qual o INPI, após proceder ao exame formal preliminar, protocoliza o pedido de patente mediante numeração própria.

O pedido permanecerá em sigilo por 18 meses; findo este tempo ele será publicado na Revista de Propriedade Industrial (RPI) e na base de dados eletrônica do INPI.

Em no máximo 36 meses da data do depósito, o requerente deverá solicitar o exame do pedido. Caso ele não solicite o exame, o pedido será arquivado.

Por ocasião do exame técnico, o examinador elaborará o parecer relativo a patenteabilidade do pedido ou fará exigências técnicas. Se o requerente não apresentar resposta em até 90 dias, o pedido será arquivado definitivamente. Caso o requerente responda a exigência, ainda que não a cumpra, o exame prosseguirá.

Em se tratando de produtos e processos farmacêuticos, o pedido precisará passar pela análise técnica da ANVISA, que poderá conceder ou não a anuência prévia ou ainda emitir novas exigências. Esta obrigatoriedade foi incluída a partir da Lei nº. 10.196/01, conforme será explicado no capítulo 3.

Concluído o exame, o pedido de patente será indeferido ou deferido pelo INPI e neste último caso, concedida a Carta-Patente após o pagamento de retribuição específica.

O requerente do pedido ou o titular da patente estão sujeitos ao pagamento das anuidades ao INPI. A falta do pagamento acarretará o arquivamento do pedido ou a chamada para a restauração da patente.

De acordo com a LPI, uma patente já concedida poderá ser anulada administrativa ou judicialmente, ao se verificar que a mesma foi concedida indevidamente por não ter atendido aos requisitos legais ou ao verificar a existência de algum vício, como a omissão de formalidades essenciais, indispensáveis à sua concessão.

Conforme regula o Ato Normativo nº.128 de 05/03/97, emitido pelo INPI, no caso do depósito ter sido efetuado através do sistema PCT, a data de depósito considerada pelo INPI é a data do depósito no PCT, isto é, a data de depósito internacional e não a efetivamente ocorrida no INPI. Assim, a data de

publicação internacional prevalece para todos os efeitos como a data efetiva de publicação nacional. Uma vez o pedido entregue na recepção do INPI, seguirá todo o trâmite e se submeterá aos mesmos requisitos legais de um pedido regular (não PCT).

CAPITULO 2 – PATENTES FARMACÊUTICAS

2.1- Implicações das patentes no setor farmacêutico

“Em uma época em que as novas tecnologias dispõem de um potencial tão amplo de contribuição para o bem estar humano, além de tornar-se o fator competitivo mais importante nos mercados globais, é altamente inquietante que os direitos monopólicos dos produtores de tecnologia estejam sendo fortalecidos”.

(John Sulston, co-fundador do Projeto Genoma Humano)

O sistema de patentes é um importante instrumento para o desenvolvimento econômico e tecnológico, pois constitui uma fonte de informação tecnológica, ofertando à sociedade, inclusive aos competidores do titular da patente, um novo conhecimento técnico que poderá servir de ponto de partida para novas invenções. Além disso, os documentos de patente constituem uma valiosa fonte de informações, dado a obrigatoriedade do inventor de descrever a sua invenção de forma que permita a sua reprodução por outro técnico versado na área. As informações patentárias podem esclarecer e complementar artigos divulgados pelo inventor, proporcionando visão geral e ampla da invenção, o que nem sempre é feito nos artigos técnicos (PERES, 2005).

Em favor das patentes também há o discurso recorrente de que como o alto risco e o alto custo de um novo desenvolvimento farmacêutico são notórios e os custos de imitação são baixos, há que se criar mecanismos de proteção que estimulem a inovação (QUEIROZ e GONZÁLES, 2001).

Entretanto, muito se debate sobre o benefício final que elas poderiam trazer para os países menos desenvolvidos, já que estes têm menor infraestrutura científica e tecnológica e também porque o monopólio gerado ao titular da patente tem como consequência um preço mais elevado do produto que está sendo protegido, o que, na área de saúde, poderá ter graves consequências, uma vez que dificulta o acesso aos medicamentos.

Segundo Bermudez (2000), na ausência de base científica e tecnológica, caso dos países em desenvolvimento como o Brasil, os titulares das patentes concedidas nestes países serão em quase toda a sua totalidade as grandes

corporações dos países desenvolvidos. Além do impacto inevitável sobre os preços dos medicamentos, há também a questão do aumento do poder econômico das transnacionais, o que contribuiria para o enfraquecimento das empresas locais.

Documento elaborado pelo grupo de negociação sobre os direitos de propriedade intelectual no âmbito da ALCA³ (2003) relata:

“A falta de acesso aos medicamentos constitui um grave problema social. Mais de 80% da produção mundial de medicamentos são consumidos nos países ricos, um terço da população mundial não tem acesso aos medicamentos essenciais. Consequentemente, a cada dia morrem no mundo mais de 30.000 pessoas de enfermidades curáveis. Mais de 90% destas mortes ocorrem nos países em desenvolvimento”.

As patentes retardam a comercialização de versões genéricas do produto patenteado, que são ofertadas a um preço mais acessível. Estudo da Universidade Federal de São Paulo concluiu que a introdução de medicamentos genéricos contribui para a oferta de medicamentos, em média, 40% mais baratos do que o medicamento de referência (VIEIRA e ZUCCHI, 2006).

Patentes de medicamentos são de especial relevância, já que há a possibilidade de serem requeridas diversas modalidades de patentes para um mesmo princípio ativo, tais como composições farmacêuticas, usos terapêuticos e processo, o que permite criar fortes barreiras competitivas e ampliar o poder de mercado conferido pela patente original (GUISE, 2007).

Correa (2006) orienta que os países em desenvolvimento e em particular aqueles que não concediam anteriormente patentes na área farmacêutica deveriam tratar com atenção suas políticas em relação a este tema, de forma a garantir que as patentes concedidas realmente representem uma contribuição ao estado da técnica, evitando a concessão de patentes triviais.

Considerando que a contrapartida principal do monopólio gerado pela patente é a disseminação da tecnologia que ocorre com a publicação do invento, não há justificativa para a concessão de patentes de produtos ou

³ Área de Livre Comércio das Américas

processos que são meras descobertas ou que não trazem real contribuição à tecnologia já ofertada à época do depósito do pedido de patente (CORREA, 2000).

A questão é complexa, uma vez que a análise dos requisitos de patenteabilidade, sobretudo a análise da atividade inventiva é muito subjetiva. Esta avaliação pode ser mais ou menos restritiva dependendo especialmente das diretrizes internas de cada escritório de patentes e da capacidade técnica do examinador.

De acordo com Jaffe & Lerner (2004), o enfraquecimento nos padrões de análise de pedidos de patente e o aumento no número de depósitos destes nos Estados Unidos levaram a um dramático aumento no número de patentes concedidas neste país. De acordo com os autores, o rápido aumento no patenteamento tem sido acompanhado por uma proliferação de Cartas-Patentes de mérito duvidoso.

2.2- Características do mercado farmacêutico

O mercado de medicamentos é um mercado com características oligopólicas, concentrado em classes terapêuticas e dominado por empresas transnacionais (BERMUDEZ, 2000).

Reis e Bermudez (2004) apontam outras características do mercado farmacêutico:

- i. Trata-se de um mercado de bens essenciais (medicamentos), com a presença de um “consumidor substituto”, que é o médico – já que é este quem definirá qual o produto será consumido;
- ii. As informações são assimétricas, pois quem as detém são os laboratórios e em menor grau, os médicos e farmacêuticos. O consumidor final receberá muito pouca informação acerca da qualidade e segurança do produto que irá consumir;
- iii. A demanda é inelástica, já que o aumento dos preços não se reflete numa diminuição proporcional no consumo, devido à essencialidade do produto.

A estratégia de concorrência predominante é pela diferenciação de produtos e não mediante preços, ocasionando grande diversidade de produtos registrados e vendidos no país (MÉDICI *et al apud* Bermudez, 2000).

Essa diferenciação é conseguida, principalmente pelas atividades de pesquisa e desenvolvimento, responsáveis pela proposição de monopólios temporários – as patentes - através da mobilização da ciência e da tecnologia (LÉVECQUE *et al apud* QUENTAL, 2001).

O crescimento da indústria farmacêutica entra então num círculo virtuoso: a pesquisa e o desenvolvimento de novos produtos patenteados leva ao monopólio, que, como consequência, gera lucros vultosos e com isso pode-se reinvestir em pesquisa e desenvolvimento de novos produtos e assim segue o ciclo. (GEREZ *apud* QUENTAL, 2001).

Não é à toa, portanto, que o mercado farmacêutico mundial esteja passando por um acelerado processo de concentração, bastante evidenciado através de uma série de fusões ocorridas na década de 90 entre grandes grupos farmacêuticos (GADELHA, 2002).

Por isso pode-se dizer que o mercado farmacêutico apresenta fortes barreiras à entrada de novos concorrentes, decorrentes da fidelidade à marca e do volume de investimentos necessários para o lançamento de novos produtos, à existência de patentes e à propaganda custosa.

Ressalta Goozner (2004) que a decisão final do medicamento a ser consumido é feita pelos médicos e que estes são incrivelmente influenciados pelo vultoso “*marketing*” da indústria farmacêutica, através do arsenal oferecido pelos propagandistas que incluem vantagens, como, por exemplo, amostras grátis, jantares e viagens a congressos.

A indústria alcança a diferenciação junto ao médico, que passa a receitar não só os medicamentos efetivamente novos – isto é, com princípios ativos novos, mas também novas fórmulas compostas por fármacos já conhecidos, novas apresentações, dosagens e embalagens, associando a empresa à imagem da inovação e da modernidade (TEMPORÃO *apud* QUENTAL, 2001).

De acordo com Bernardo (2003):

“A estratégia de diferenciação de produtos desenvolvida pelas empresas, as características técnicas dos produtos, bastante complexas, a lealdade à marca desenvolvida pelos médicos, associadas à dificuldade de compreensão das informações disponíveis sobre preços e qualidade dos produtos, retiram a capacidade do consumidor reagir no mercado, desviando suas compras para produtos substitutos, o que facilita a imposição de aumentos de preços por parte da indústria”.

O mercado farmacêutico, portanto, apresenta características particulares que justificam a regulação por parte do Estado.

2.3 – A Inovação na indústria farmacêutica

Gadelha (2002) considera que a capacidade de inovação é o fator mais importante e estrutural da competitividade da indústria farmacêutica.

O elevado percentual de gastos com pesquisa e desenvolvimento efetuados pelas maiores companhias farmacêuticas mundiais – da ordem de 10 a 20% do seu faturamento, o que significa valores em torno de U\$ 1,5 bilhão/ano - evidencia o papel da inovação no padrão de concorrência do setor (QUENTAL, 2001).

Nesta indústria, a inovação ocorre através do desenvolvimento de novos medicamentos (compostos por novas entidades moleculares) e pelo incremento ou imitação dos produtos existentes, determinando a dinâmica de crescimento e declínio das empresas (BOTAZZI *et al apud* REIS e BERMUDEZ, 2004).

As atividades de maior densidade tecnológica em pesquisa e desenvolvimento, associadas à produção de novos princípios ativos, tendem a se concentrar nos países desenvolvidos, restando para as filiais nos países menos desenvolvidos a formulação de medicamentos, pesquisa clínica ou a busca de conhecimentos associados à biodiversidade. Empresas de base nacional também conseguem se desenvolver em determinados nichos de uma indústria diferenciada que não possui economias de escala muito expressivas na produção, como por exemplo, os nichos de medicamentos genéricos e similares. (GADELHA, 2002).

Assim, o desenvolvimento de invenções de menor custo como os *me-toos*, novas formas farmacêuticas, combinações de fármacos pode ser uma opção estratégica para os países com capacidade tecnológica como a do Brasil (JANNUZZI *et al*, 2008).

2.3.1 – Tipos de inovação na indústria farmacêutica

Os medicamentos com maior grau de inovação são aqueles que apresentam moléculas novas com novos mecanismos de ação. Estes serão lançados no mercado mundial a preços consideráveis, resultando em grande participação no faturamento da empresa que o lançou. São os chamados *blockbusters* da empresa, medicamentos com vendas anuais acima de U\$ 1 bilhão.

Outros padrões de inovação, em grau inferior, seriam os medicamentos compostos por novos princípios ativos, mas com mesmo mecanismo de ação farmacológica (os chamados *me toos*). E ainda nesta linha de inovações, estão os produtos que contêm princípios ativos já conhecidos e comercializados, mas que apresentam o que se denomina de “modificação incremental”, como novas associações farmacológicas, utilização de novos sais ou ésteres do mesmo princípio ativo e também novas formas farmacêuticas, como é o caso dos comprimidos de liberação modificada (REIS e BERMUDEZ,2004).

2.3.2- As patentes como forma de apropriação da inovação na indústria farmacêutica

Não há dúvida de que as patentes na área química e particularmente na área farmacêutica e biotecnológica têm um valor comercial superior do que em outros campos, como por exemplo, o de eletrônicos e de engenharia. Isto porque um novo composto químico pode ser copiado mais facilmente e com menor investimento do que uma nova máquina ou um aparelho semicondutor. Para que um novo medicamento surja no mercado é necessário um longo tempo de desenvolvimento, do qual a maior parte do tempo é gasto nos testes de segurança e eficácia (GRUBB, 2004).

Embora seja um importante estímulo à inovação, o mecanismo de patentes por sua natureza, cria monopólios, permitindo às empresas farmacêuticas estabelecer altos preços durante o período de vigência da patente no mercado. Apesar do preço não ser o único fator a ser considerado no acesso ao medicamento, é evidente que esta é uma questão essencial. (BERMUDEZ *et al*, 2004).

No setor farmacêutico, uma única substância pode gerar várias patentes: produto, processo, combinação de produtos, polimorfos, composições farmacêuticas (formulações), segundo uso médico, isômeros ópticos, metabólitos, entre outros, de forma que, na prática a proteção a determinados princípios ativos acaba sendo artificialmente prolongada por tempo superior aos 20 anos concedidos para a patente original – do princípio ativo.

Apesar de a indústria farmacêutica alegar um crescente aumento nos gastos com P&D, nota-se que esse esforço não tem gerado o resultado esperado (BURDEN e SLOPER, 2003). Enquanto os gastos dobraram entre 1995 – 2002, o número de novas entidades moleculares aprovadas nos Estados Unidos permaneceu semelhante ao do início dos anos 90 e a proporção dos registros considerada pelo FDA como avanço terapêutico significativo - “*priority review*” - está demonstrando um declínio (WHO, 2006).

Ou seja, há um indício da diminuição da produtividade do gasto em P&D, com uma preponderância dos produtos que apresentam desenvolvimentos secundários, representados por modificações incrementais, entre os novos medicamentos comercializados.

Conforme ilustrado na Figura 2.1, o FDA informa que no período de 1989-2000, 35% dos medicamentos registrados (NDA – *new drug applications*) foram produtos baseados em nova entidade molecular e os demais 65% utilizavam fármacos já comercializados no mercado. Mais da metade (54%) eram relativos a modificações incrementais (IMDs - *incrementally modified drugs*) ou novas versões de medicamentos cujos ingredientes ativos já eram disponíveis em produtos aprovados, o que evidencia uma estratégia de mercado (NIHCM FOUNDATION, 2002).

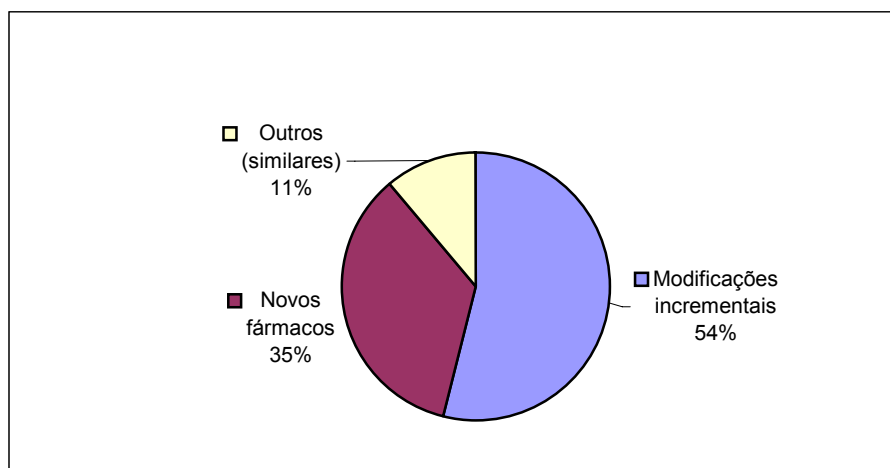


Figura 2.1: Medicamentos registrados no FDA durante o período de 1989-2000

Fonte: NIHCM Foundation, 2002

Recente relatório da Organização Mundial de Saúde revela que enquanto gastos com pesquisa e desenvolvimento triplicaram entre 1990 e 2000, o número anual de novos medicamentos aprovados caiu de 50 em 1996 para apenas 32 em 2000. (WHO, 2004).

Modificar uma droga cujo ingrediente ativo já provou ser seguro e eficaz é menos oneroso, requer menos tempo de desenvolvimento e menores riscos do que desenvolver um novo medicamento com um composto do qual pouco se sabe à época da descoberta (NIHCM FOUNDATION, 2002). Novas patentes de modificações incrementais acabam sendo usadas como estratégia de prolongamento da exclusividade de mercado.

2.4- Estratégias de extensão de patentes - *Evergreening*

Nas últimas décadas, sofisticadas estratégias no patenteamento têm sido exploradas pela indústria farmacêutica para que a proteção do princípio ativo se estenda além da vigência da patente básica do composto (HUTCHINS, 2003).

Uma vez que a patente original de um composto expira ou está próxima a expirar, é comum que o mesmo titular deposite novos pedidos de patente – as chamadas patentes secundárias - para a mesma substância sob a forma de novos sais, ésteres, polimorfos, isômeros ópticos, metabólitos e formulações galênicas, como, por exemplo, os comprimidos de liberação modificada (GRUBB, 2004).

Correa (2000) argumenta que estes tipos de patentes muitas vezes podem ser deduzidos a partir dos ensinamentos do estado da técnica e, portanto não seriam privilegiáveis, sendo na realidade um mecanismo artificial para extensão das patentes – o chamado “*evergreening*”. Diz-se que está ocorrendo o *evergreening* nos casos onde não há de fato uma inovação, sendo o novo pedido de patente apenas uma estratégia para estender por mais tempo, o domínio sobre o mercado para aquela molécula inicialmente protegida, tratando-se apenas de invenções triviais.

Hutchins (2003) observa que, tipicamente, um medicamento é lançado no mercado em uma forma farmacêutica definida como comprimido ou cápsula. Após o lançamento, particularmente perto da expiração da patente básica da substância, a empresa titular vai desenvolver novas formas farmacêuticas tais como a de comprimidos de liberação controlada. Muitas vezes estes pedidos de patentes são triviais, não ofertando nenhum avanço tecnológico e nem mesmo trazendo vantagens terapêuticas relevantes.

Desta forma, patentes secundárias são usadas para atrasar significativamente a introdução dos produtos genéricos após a expiração da patente básica ou para minimizar os efeitos desta introdução, pois quando o medicamento genérico entrar no mercado para concorrer com o medicamento de referência cuja patente expirou, provavelmente boa parte dos médicos estarão prescrevendo a nova apresentação patenteada, resultado do intensivo *marketing* que a empresa titular da patente faz junto à classe médica para migrar o consumo dos pacientes para o novo produto (HESS e LITALIEN, 2005).

Roos *et al* (2008) confirmam esta estratégia explicando que quando um produto está chegando próximo ao fim da vigência da patente original, o depositante irá lançar uma nova forma para aquele produto, como um novo sal ou sob a forma de comprimidos de liberação estendida, o qual receberá uma nova patente. Simultaneamente, intensos esforços de *marketing* são direcionados para alterar a demanda do consumo do produto antigo para esta nova apresentação recém patenteada. Exemplo disso é a migração do consumo do medicamento Fosamax (alendronato de sódio) para o Fosamax D, que é o mesmo medicamento adicionado de vitamina D.

Outro caso ilustrativo é o do medicamento antidepressivo Paxil (paroxetina) da Glaxo Smithkline. Com o fim da patente do Paxil, que era

fabricado sob a forma de liberação imediata, a empresa Apotex, fabricante de genéricos lançou um substituto para o Paxil (igualmente de liberação imediata). Para escapar da competição com os genéricos, a Glaxo Smithkline desenvolveu a nova formulação do Paxil, sob a forma de liberação controlada: o Paxil CR. A empresa conseguiu transferir os pacientes para o Paxil CR, que está patenteado, o que minimizou a concorrência com a Apotex (HESS e LITALIEN, 2005).

Além da nova forma de liberação controlada, a Glaxo nos últimos anos depositou diversas patentes secundárias para a paroxetina, tais como: forma hemidratada, novo sal, novos usos terapêuticos, novo processo de fabricação,, ilustrando claramente a estratégia do *evergreening* (HUTCHINS, 2003).

No Brasil, o *evergreening* também tem sido discutido. Marcos Oliveira (2008), vice-presidente da Associação Brasileira da Indústria de Química Fina, em recente reportagem para o jornal “O Estado de São Paulo” afirmou:

“Os detentores de patentes vêm, há algum tempo, desenvolvendo estratégias para prorrogar o tempo de exclusividade de mercado por meio da obtenção de múltiplas patentes sobre diferentes atributos de um mesmo produto. Essa é uma estratégia que vem sendo utilizada largamente pelas grandes companhias globais, especialmente pelas grandes farmacêuticas, e a razão é óbvia: o monopólio faz com que um único produto farmacêutico gere vendas mundiais de, digamos, US\$ 1 bilhão ao ano; ou seja, a prorrogação, de um dia que seja na exclusividade de mercado vale cerca de US\$ 2,6 milhões, quantia suficiente para justificar a formação de lobbies poderosos” ... e ainda “a concessão de patentes triviais pode pôr sérios entraves à política de inovação e modernização tecnológica em curso, além de prejudicar diretamente a acessibilidade a medicamentos e a insumos agrícolas importantes, como defensivos e sementes” .

CAPITULO 3-

O PAPEL DA VIGILÂNCIA SANITÁRIA NA CONCESSÃO DAS PATENTES FARMACÊUTICAS

3.1 – A Lei nº. 10.196/01 e o mecanismo de anuência prévia

A Lei nº. 10.196/01, aprovada em 14 de fevereiro de 2001 emendou a Lei nº. 9279/96 e inseriu o campo Saúde, através da Vigilância Sanitária, nas questões relativas ao patenteamento na área farmacêutica.

De suma importância, esta lei inovadora estabeleceu, através do seu artigo 229-C:

Art 229-C. “A concessão de patentes para produtos e processos farmacêuticos dependerá da prévia anuência da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA”.

Portanto a competência de processar e analisar pedidos de patentes farmacêuticas passou a ser compartilhada por duas autarquias: o INPI (autarquia vinculada ao Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior) e a ANVISA (autarquia vinculada ao Ministério da Saúde).

O mecanismo da anuência prévia, legalmente incluído em 1999 com a Medida Provisória nº. 2006/1999 e posteriormente consolidado em 2001, através da lei 10.196/2001, marca a redefinição do papel da vigilância sanitária nas políticas de saúde e do medicamento, em um contexto onde o papel regulador do Estado é central. Os monopólios concedidos através de patentes farmacêuticas entraram inúmeras vezes em choque com a obrigação do fornecimento de medicamentos pelo Ministério da Saúde, que então decidiu atuar diretamente na área da concessão de patentes farmacêuticas (GUIMARÃES, 2008).

O dispositivo da anuência prévia não está em desacordo com o Acordo TRIPS. Isso porque este Acordo permite que os países tenham liberdade para definir seus mecanismos administrativos internos para concessão de patentes, e também porque a atuação da Agência segue estritamente o que está definido na lei de propriedade industrial brasileira.

Chaves *et al* (2007) relembram que o artigo 8º do TRIPS garante o direito aos signatários de “*adotarem medidas necessárias para proteger a saúde pública e para promoverem o interesse público em setores de vital importância para o desenvolvimento socioeconômico e tecnológico, desde que compatíveis com o disposto no Acordo*”.

Além de não estar em desacordo com TRIPS, o instituto da anuência prévia não infringe nenhum direito interno, sendo perfeitamente compatível com a Constituição de nosso país, que determina a supremacia do bem comum sobre o direito individual da propriedade. Ressalta-se que a Lei de Propriedade Industrial também não determina que o INPI seja o único órgão com legitimidade para analisar pedidos de patentes.

Entretanto, houve muitas discussões e críticas em torno desta peculiar forma no exame de patentes no Brasil. Muitos acharam que esta medida significava um retrocesso nas concessões dadas pela Lei nº. 9279/96, outros julgaram uma intervenção inconstitucional do Estado em uma legislação já amplamente discutida (CAETANO, 2007).

A Associação Brasileira de Propriedade Intelectual (ABPI) que é formada por empresas, escritórios de agentes de propriedade industrial, escritórios de advocacia e especialistas em propriedade intelectual declarou em sua Resolução nº 16/2001 que a ANVISA não poderia apreciar ou rever os requisitos de patenteabilidade, devendo se limitar a verificar se o pedido é atentatório à saúde pública (JANNUZZI, 2008).

Alguns órgãos internacionais como a *Pharmaceutical Research and Manufacturers of América (PhRMA)*⁴, o *United States Trade Representative (USTR)*⁵ e a *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA)*⁶, desaprovaram o instituto da anuência prévia, argumentando que esta intervenção aumenta o atraso na concessão das patentes e que este instituto estaria em desacordo com o artigo 7.1 do Acordo TRIPS⁷, uma vez que outros setores industriais não estão submetidos a um procedimento semelhante (GUIMARÃES, 2008).

⁴ A PhRMA representa as companhias líderes nas áreas farmacêutica e biotecnológica

⁵ USTR é o organismo que trata do comércio externo nos EUA.

⁶ EFPIA representa as indústrias farmacêuticas na Europa.

⁷ O artigo 27 do Acordo TRIPS estabelece que qualquer invenção, de produto ou de processo, em todos os setores tecnológicos, será patenteável, desde que seja nova, envolva um passo inventivo e tenha

Em contrapartida, algumas ONGs, profissionais ligados ao setor saúde e à propriedade intelectual intervieram em defesa da anuência prévia. A Associação Brasileira Interdisciplinar de AIDS (ABIA)⁸ e a Rede Brasileira pela Integração dos Povos (REBRIP)⁹ argumentam que, por serem produtos diferenciados, os medicamentos têm que ser submetidos a uma análise mais minuciosa e que a vigilância sanitária tem o perfil adequado para realizar esta tarefa, dentro do contexto da saúde pública (*ibid.*).

De acordo com Basso (2004), com o mecanismo da anuência prévia estabeleceu-se um procedimento moderno, eficiente e eficaz no qual o INPI e a ANVISA examinam os pedidos de patentes farmacêuticas evitando assim a concessão imerecida de patentes e o monopólio indevido. Ainda de acordo com a autora, é evidente que o interesse do legislador foi o de proteger o interesse social de possíveis riscos à saúde pública e ao desenvolvimento tecnológico do país.

A preocupação é maior pois tem sido verificada uma tendência dos escritórios de patentes em flexibilizar o padrão dos exames técnicos de pedidos de patentes. Documento elaborado pelo Grupo de Negociação sobre os Direitos de Propriedade Intelectual (2003) comenta que o Escritório de Patentes norte-americano concedeu em 1999 o dobro do número de patentes concedidas há 10 anos, como resultado de uma excessiva flexibilidade na verificação do cumprimento dos requisitos de patenteabilidade. Com o menor rigor nas análises, haverá um maior risco de que os laboratórios farmacêuticos concentrem seus esforços em patentes triviais e não na pesquisa e desenvolvimento de novas moléculas, empobrecendo a inovação e desequilibrando o sistema de patentes (o monopólio temporário é concedido sem a esperada contrapartida).

A maior preocupação com os critérios no patenteamento no setor farmacêutico é justa e necessária, uma vez que é neste setor que as características perversas do monopólio se manifestam. Gontijo (2005) aponta que enquanto abusos de titulares de patentes nos demais setores industriais

aplicação industrial. Determina ainda este artigo que os membros podem considerar como não patenteáveis as invenções cuja exploração em seu território seja necessário evitar, para proteger a ordem pública ou a moralidade, inclusive para proteger a vida ou a saúde humana, animal ou vegetal.

⁸ Associação Brasileira Interdisciplinar de AIDS

⁹ Rede brasileira pela Integração dos Povos, atuando sobre os processos de integração regional e comércio, que buscam alternativas de integração opostas à lógica da liberalização comercial e financeira.

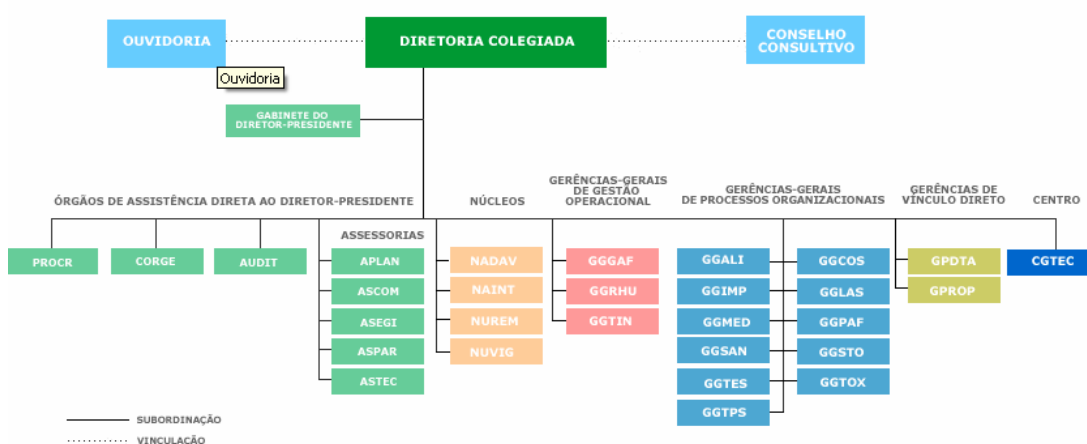
podem trazer prejuízos de ordem econômica e financeira, os medicamentos têm impacto na própria vida das pessoas.

Uma outra determinação da Lei nº. 10.196/01 foi a de que os pedidos de produtos farmacêuticos depositados entre 1º de janeiro de 1995 e 14 de maio de 1997 ficariam regidos sobre os critérios da LPI 9279/96, portanto, na prática os produtos farmacêuticos passaram a ser patenteáveis no Brasil a partir de 1 de janeiro de 1995 (esta possibilidade não foi estendida aos processos farmacêuticos e portanto processos só puderam ser privilegiáveis a partir de 15 de maio de 1997).

3.2- A criação da Coordenação de Propriedade Intelectual (COOPI) na ANVISA.

Para atender ao disposto no artigo 229-C da Lei nº. 10196/01, foi criada na ANVISA em 2001, a Coordenação de Propriedade Intelectual (COOPI).

Esta Coordenação inicialmente esteve vinculada à Gerência Geral de Orçamento e Finanças, passando a seguir para a supervisão da Diretoria Colegiada e logo depois para a Gerência Geral de Relações Internacionais. Esta situação mudou no ano de 2006, quando a Coordenação foi incluída no âmbito da Gerência Geral de Medicamentos (GGMED), conforme demonstrado no atual organograma da Agência apresentado na Figura 3.1.



Fonte: Sítio da ANVISA disponível em <http://www.anvisa.gov.br>

Estrutura Organizacional

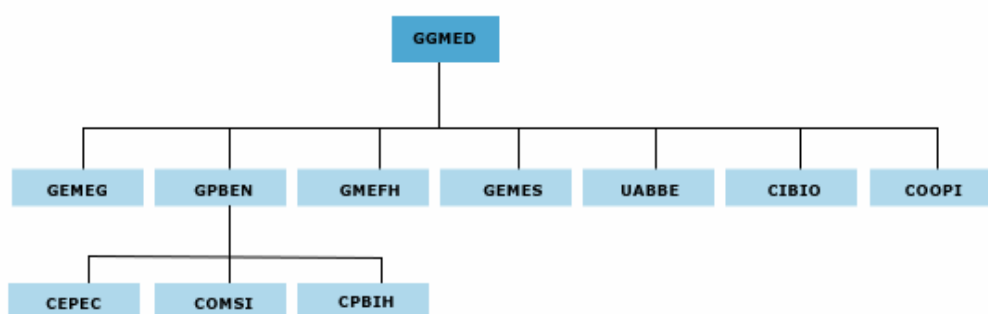


Figura 3.1: Organograma da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Fonte: Sítio da ANVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br>

Esta Coordenação, composta por profissionais das áreas de Química, Direito e da Saúde, tem a função de averiguar nos pedidos de patentes de produtos e processos farmacêuticos, se os requisitos de patenteabilidade – novidade, atividade inventiva, aplicação industrial - estão sendo atendidos adequadamente, fazendo uma avaliação mais criteriosa e se utilizando de interpretações bastante restritivas, no intuito de evitar a concessão de patentes indevidas ou triviais ou que não divulgam clara e suficientemente o invento e que, portanto seriam contrárias ao interesse público.

A COOPI/ANVISA desempenha a importante função de tentar equilibrar os interesses privados e públicos e buscar a promoção da proteção da saúde da população, já que o campo farmacêutico é um campo bastante crítico de proteção da propriedade intelectual tendo em vista os efeitos sobre os preços e acesso aos medicamentos.

Como a patente é capaz de bloquear a competição dos medicamentos genéricos, apenas as verdadeiras invenções deveriam ser recompensadas com a concessão da carta-patente. Um importante meio para reduzir a incidência de patentes secundárias e de má qualidade é corrigindo as deficiências estruturais e tornando o exame do pedido de patente mais rigoroso (ROOX *et al*, 2008).

Basso (2006) explica que a diferença entre a análise executada pelo INPI e a efetuada pela ANVISA surge a partir das diferenças nas diretrizes de patenteabilidade adotadas em cada órgão. Enquanto o INPI segue diretrizes similares a do Escritório Europeu de Patentes, a COOPI/ANVISA desenhou suas próprias diretrizes, as quais são bem mais restritivas.

Os pedidos de patentes passam primeiramente no INPI que analisa o pedido, emite seu parecer e encaminha para ANVISA. Esta por sua vez, adotando uma interpretação bastante criteriosa da Lei 9279/96 e à luz dos interesses da saúde pública, analisa o pedido quanto ao atendimento dos requisitos básicos de patenteabilidade e quanto à suficiência descritiva do pedido.

Apesar de muitas críticas por parte do setor regulado, que alega que a interferência da COOPI/ANVISA na concessão de patentes atrasa a emissão das patentes e que seria um duplo exame e, portanto desnecessário (CAETANO, 2007), estudos recentes apontam que a participação da ANVISA tem sido significativa na proteção da saúde pública.

Neste contexto, Silva (2008) ao investigar os pareceres emitidos pela COOPI para os pedidos de patentes na área farmacêutica no período de junho de 2001 a dezembro de 2006, observou que 42,3% dos pareceres emitiam exigências aos requerentes e que 7,7% dos pareceres emitiam ciência para não anuência.

Considerando que os pedidos de patentes que são encaminhados para COOPI são tão somente aqueles que o INPI já emitiu parecer técnico de deferimento, pode-se concluir que a ANVISA realizou exames mais criteriosos no período estudado, pois além dos 7,7% dos pedidos que a COOPI considerou como não privilegiáveis (parecer de ciência para não anuência), um significativo percentual de pareceres com exigências técnicas foi exarado por esta Agência. Estes pareceres, muitas vezes levam à restrição do quadro reivindicatório, que é a parte do pedido de patente que delimitará o escopo da proteção patentária, caso ela venha a ser concedida (*ibid.*).

Certamente as diferenças existentes nos padrões de análise dos pedidos de patentes entre INPI e ANVISA não são devidas a diferenças na competência técnica de seus examinadores. Ambas as instituições estão dotadas de corpo técnico habilitado e treinado e examinam o pedido de patente a luz da Lei nº. 9279/96. O diferencial entre as duas instituições é o olhar que elas têm sobre o sistema de patentes. Enquanto o INPI, autarquia vinculada ao Ministério de Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior, enxerga as patentes primordialmente como ferramenta para estimular a inovação e o desenvolvimento tecnológico, a ANVISA, autarquia especial vinculada ao Ministério da Saúde, regulada por meio de contrato de gestão, examina os

pedidos com um olhar atento à proteção da saúde pública e acesso aos medicamentos.

Portanto, a intervenção do setor saúde, através da vigilância sanitária (COOPI/ANVISA), na concessão das patentes farmacêuticas revela-se como uma importante ferramenta para restringir a concessão de patentes imerecidas, ao realizar uma análise mais criteriosa numa área que trata de bens essenciais para a população.

O Brasil foi país pioneiro e inovador na utilização do mecanismo de anuência prévia, considerado de relevância para as políticas nacionais de acesso aos medicamentos, o qual foi também implementado na legislação de propriedade intelectual do Paraguai (JANNUZZI *et al*, 2008).

CAPITULO 4-

OS COMPRIMIDOS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA

4.1 – Os comprimidos de liberação modificada e o mercado farmacêutico

Estudos sobre pesquisa e desenvolvimento na indústria farmacêutica indicam que de um *screening* com 5.000 – 10.000 novos compostos, apenas 250, em média, apresentarão resultados promissores para um estudo pré-clínico. Destes 250, em média, apenas 5 serão bons candidatos ao estudo

clínico e destas 5 novas substâncias que serão testadas no oneroso estudo clínico, geralmente apenas 1 será aprovada pelo FDA. Portanto, os gastos e os riscos de fracasso nos testes clínicos, além dos riscos de insucesso no mercado fazem com que o desenvolvimento de novas substâncias seja temeroso (JAFFE & LERNER, 2004).

Segundo Quental (2006) tecnologias cada vez mais caras e exigências regulatórias crescentes são responsáveis pelo aumento do custo e do tempo em novos desenvolvimentos.

Considerando que o desenvolvimento de novas substâncias demanda um longo tempo, que os investimentos são muito altos e o retorno nem sempre garantido, se observa que novas estratégias de P&D tem sido utilizadas pela indústria farmacêutica, com menor grau de inovação.

Esta é uma das razões pelas quais se observa que nos últimos anos a pesquisa e desenvolvimento sobre novas formas farmacêuticas, especialmente sobre os comprimidos orais de liberação modificada, tenham aumentado de modo evidente (GUPTA&BANSAL, 2002; HARVARD, 1998).

Esse aumento pode ser explicado tanto pelo menor risco que esse tipo de inovação oferece, quanto pela possibilidade que as empresas farmacêuticas vislumbram de obter uma nova patente para moléculas já patenteadas sob a forma farmacêutica de liberação imediata (estratégia do *evergreening*), como também pelo notório aumento que o custo e o tempo do desenvolvimento de um novo composto sofreram nos últimos anos.

Como conseqüência, observa-se um decréscimo do número de novas moléculas que têm chegado ao mercado nos últimos anos. Em 1996 o FDA aprovou 53 novas entidades moleculares, número que decaiu para 24 no ano de 2001 (BURDON e SLOPER, 2003). Em 2002, dos 78 medicamentos aprovados no FDA, apenas 17 deles continham novas substâncias ativas e destes apenas 7 foram classificados como *priority review*, ou seja, foram considerados como medicamentos que oferecem melhorias em comparação com os já existentes no mercado, sendo os demais aprovados, apenas meras variações de medicamentos já existentes (ANGELL, 2004).

O mercado para os comprimidos de liberação modificada está crescendo cada vez mais. As forças motrizes desse desenvolvimento podem ser divididas em dois grupos principais: fatores relacionados ao paciente e fatores relacionados ao mercado (DAS & DAS, 2003).

Quanto aos fatores relacionados ao mercado, já foi comentado anteriormente que a indústria farmacêutica tem direcionado cada vez mais seus gastos em P&D para inovações de menor densidade tecnológica, como é o caso de novas formulações. O desenvolvimento de formulações de liberação modificada (LM) é um ilustrativo exemplo desta tendência.

Este tipo de formulação, capaz de alterar características no perfil farmacocinético do fármaco é por vezes justificável. Entretanto, frequentemente não há benefícios significativos em relação à eficácia clínica ou aos efeitos adversos (KUBLER, 2006).

Pedidos de patentes são comumente requeridos para comprimidos de LM, reivindicando tanto a formulação, quanto o processo para obter a nova formulação.

A questão crítica é avaliar em que casos este tipo de formulação poderá apresentar reais vantagens (maior eficácia terapêutica, menor toxicidade ou maior adesão do paciente em relação à formulação convencional) e em que casos se trataria apenas de uma modificação “cosmética”, cuja finalidade principal é prolongar o domínio daquele produto no mercado através da extensão da proteção patentária (*evergreening*).

Quanto aos aspectos relacionados ao paciente, os comprimidos de liberação modificada são desenvolvidos com diversos objetivos.

De acordo com Collet & Moreton (2005), os principais objetivos que motivam o desenvolvimento deste tipo de formulação são:

- i. Garantir a concentração plasmática mínima eficaz em doenças crônicas como a asma e as doenças depressivas, em cujo tratamento, qualquer decréscimo abaixo do nível mínimo eficaz pode desencadear sintomas indesejáveis;
- ii. Proporcionar melhor conforto ao paciente e conseqüente adesão ao tratamento, já que o número de administrações do medicamento diminui significativamente, não requerendo que o paciente interrompa seu sono para tomar a medicação.
- iii. Diminuir a incidência e a gravidade dos efeitos adversos indesejáveis, relacionados com a alta concentração plasmática do fármaco.

4.2- Fundamentos

Os comprimidos de liberação modificada (LM) foram desenvolvidos com o objetivo de superar as limitações dos comprimidos de liberação convencional, nos quais a dose total do fármaco é liberada de modo imediato. Com a tecnologia da liberação modificada, o fármaco passa a ser liberado de modo gradual, controlado, minimizando com isso as flutuações na concentração plasmática do fármaco, que normalmente ocorrem quando se administram doses sucessivas de comprimidos de liberação imediata.

Flutuações na concentração plasmática são indesejáveis, pois em determinado momento, o nível plasmático do fármaco pode se encontrar abaixo da concentração mínima eficaz, prejudicando o efeito terapêutico ou o nível plasmático pode apresentar picos onde a concentração plasmática do princípio ativo esteja acima da concentração máxima segura, atingindo níveis tóxicos, provocando o surgimento de efeitos adversos sistêmicos (CHIEN,1991). De fato, a mais proeminente proposta da liberação modificada é aumentar a segurança e minimizar os efeitos adversos do fármaco.

A necessidade de se formular a substância ativa numa forma de LM surge como resultado de propriedades indesejáveis da substância tais como: tempo de meia-vida curto, irritação local, metabolismo extenso e índice terapêutico baixo ou para melhorar o conforto do paciente, ou ainda, pela natureza da doença (ROBINSON & LEE, 1987).

A diferença de concentração plasmática efetiva em função do tempo, entre sistemas convencionais e de liberação controlada, pode ser melhor visualizada na Figura 4.1.



Figura 4.1: Curva comparativa de concentração plasmática x tempo da liberação de formas convencionais e de liberação controlada e sustentada

Fonte: Extraído de DURÁN e AZEVEDO (2002).

Formulações orais de LM têm sido largamente utilizadas em fármacos destinados ao tratamento de doenças cardiovasculares, respiratórias e do sistema nervoso central, especialmente doenças crônicas ou condições que requeiram terapia medicamentosa contínua (SEAGER *apud* FRIJLINK, 2003).

4.3- Terminologia

O termo “liberação modificada” é usado para descrever medicamentos, nos quais, o fármaco é liberado continuamente, em velocidades que são controladas o suficiente para fornecer períodos de ação terapêutica prolongada, após cada administração de uma dose única (COLLET & MORETON, 2005). De acordo com o autor, este termo engloba as formulações de liberação controlada, estendida, sustentada, repetida, retardada e prolongada, as quais estão definidas como:

- Liberação controlada: formas farmacêuticas que liberam o fármaco em uma velocidade constante e fornecem concentrações plasmáticas idealmente pouco variáveis com o tempo.
- Liberação estendida: formas farmacêuticas que liberam o fármaco lentamente de modo a manter as concentrações plasmáticas no nível

terapêutico, por um período prolongado de tempo (em geral, entre 8 – 12 hs).

- Liberação sustentada: Indica uma liberação inicial de fármaco, suficiente para disponibilizar a dose terapêutica logo após a administração, a qual é seguida de uma liberação gradual do fármaco, por um período de tempo estendido.
- Liberação repetida: Indica que uma dose individual é liberada regularmente logo após a administração, e uma segunda ou terceira dose são subseqüentemente liberadas em intervalos intermitentes.
- Liberação retardada: Indica que o fármaco não é liberado imediatamente após a administração, mas um tempo depois, por exemplo, comprimidos com revestimento entérico.
- Liberação prolongada: Indica que o fármaco é disponibilizado para a absorção por um período de tempo mais prolongado do que a partir de uma forma farmacêutica convencional. Entretanto fica implícito que o início da ação é retardado, por causa da velocidade de liberação global mais lenta a partir da forma farmacêutica.

Entretanto Noël *et al* (2004) ressaltam que outras classificações são adotadas nos diversos países. A Farmacopéia Americana (USP) adota uma classificação onde as formas de liberação modificada são subdivididas em dois subgrupos: o de liberação retardada (*delayed release dosage forms*), nas quais a liberação do fármaco não se inicia imediatamente após a administração, sendo o caso das fórmulas gastroresistentes e o de liberação prolongada (*extended release dosage forms*) que são aquelas formas que reduzem, pelo menos à metade, a freqüência de tomadas ou aumentam significativamente a adesão ou a performance terapêutica quando comparada às formas de dosagens convencionais.

Na legislação canadense assim como na farmacopéia britânica, o conceito de “modified release” é o mesmo da farmacopéia americana; entretanto as primeiras não fazem a distinção entre os grupos de liberação retardada e prolongada.

O FDA não distingue liberação controlada, estendida e sustentada da liberação prolongada e define como liberação prolongada aquela que permite

uma redução da frequência de dosagem, sem especificar o tamanho desta redução.

4.4- Vantagens e desvantagens da liberação oral modificada

O desenvolvimento de comprimidos com liberação modificada deve ser cautelosamente avaliado, pois este tipo de formulação apresenta vantagens e desvantagens inerentes, as quais deverão ser consideradas no momento de decidir quais princípios ativos poderão ser veiculados neste tipo de formulação. Não é sempre possível, sob o ponto de vista técnico, desenvolver este tipo de formulação e nem é sempre que haverá uma real contribuição à terapêutica.

4.4.1 – Vantagens dos comprimidos orais de liberação modificada

Diversas vantagens são citadas na literatura a fim de justificar o desenvolvimento deste tipo de formulação.

Robinson e Lee (1987) destacam as principais. Em uma formulação de liberação modificada, a posologia de administração é mais conveniente ao paciente, pois será possível reduzir a frequência de administração, o que, por consequência leva a um aumento da adesão do paciente ao tratamento.

Os níveis plasmáticos do fármaco sofrerão menor flutuação e com isso o efeito farmacológico resultante será mais uniforme. A menor flutuação também pressupõe a redução do pico de concentração plasmática máxima do fármaco, acarretando um menor número e intensidade de efeitos adversos sistêmicos.

Os autores ainda citam que este tipo de formulação é especialmente vantajoso para veicular fármacos que causam irritação gastrointestinal (liberação controlada e lenta minimiza o desenvolvimento de concentrações irritantes localizadas no trato gastrointestinal).

4.4.2- Desvantagens dos comprimidos orais de liberação modificada:

Por outro lado, algumas desvantagens neste tipo de tecnologia podem ser encontradas (COLLET e MORETON, 2005).

Em alguns casos, dependendo do fármaco, poderá haver uma redução da biodisponibilidade. Isso ocorre com fármacos que não são uniformemente

absorvidos no trato gastrointestinal (possuem as chamadas “janelas de absorção”) ou que são dependentes de mecanismos especializados de absorção.

A correlação *in vivo* – *in vitro* é fraca, o que dificulta a previsão de seu comportamento no organismo, trazendo implicações para o controle de qualidade e vigilância sanitária.

Os custos de manufatura são elevados, quando comparados aos comprimidos de liberação imediata .

O tamanho do comprimido tenderá a ser grande, caso as doses terapêuticas do ingrediente ativo sejam altas, como é o caso por exemplo dos antibióticos macrolídeos ou das biguanidas. Isto poderá tornar difícil a deglutição do mesmo.

Há um risco de toxicidade, pois como os comprimidos de liberação modificada usualmente contém o fármaco com uma sobredose, caso ocorra alguma falha técnica, a dose total contida no comprimido poderá ser liberada rapidamente (“efeito *dumping*”), introduzindo o fármaco em níveis tóxicos na circulação sistêmica (relevante problema com alguns tipos de substâncias, como por exemplo fármacos broncodilatadores).

Não há possibilidade de ajustar ou fracionar a dose de um comprimido de liberação modificada, pois se o mesmo for quebrado danificará a formulação que não mais conseguirá liberar o princípio ativo do modo planejado.

Além disso, alguns tipos de tecnologia como os de bomba osmótica que tendem a permanecer intactos durante todo seu percurso dentro do organismo, podem ficar alojados em algum local ao longo do trato gastrointestinal e ocasionar uma alta concentração localizada do fármaco, irritando a mucosa. Sistemas de liberação modificada, desenhados para dispersar-se nos fluidos gastrintestinais, são menos sujeitos a causar tais problemas.

Destaca-se que nem sempre o nível constante de concentração plasmática é necessário ou até mesmo desejável. Como exemplos, podem ser citados os corticosteróides, que quando administrados a nível constante podem causar supressão adrenal (ROBINSON e LEE, 1987).

4.5- Limitações para formulações de Liberação Modificada

Segundo COLLET & MORETON, 2005, p. 203:

“Quando se decide que um fármaco deve ser incluído em um sistema de liberação modificada de administração oral, é necessário considerar a fisiologia do trato gastrointestinal, as propriedades físico-químicas do fármaco, o delineamento da forma farmacêutica, o mecanismo de liberação do fármaco, fatores relacionados com a doença em questão e as propriedades biológicas do fármaco. Todos esses aspectos podem influenciar ou interagir um com o outro”.

No planejamento de uma nova formulação, o farmacêutico deverá avaliar todas as características mencionadas, lembrando das especificidades de cada classe farmacológica. Assim para terapia com antibióticos é fundamental assegurar que a concentração plasmática permanecerá acima da concentração mínima eficaz; para sedativos, que a concentração fique abaixo da máxima; e para substâncias com baixa margem de segurança, que os níveis plasmáticos flutuem o mínimo possível.

Existem restrições sobre os tipos de fármacos que podem ser incorporados em formulações de LM. Os parâmetros físico-químicos e farmacocinéticos da molécula deverão ser primeiramente avaliados.

Ao considerar a possibilidade de veicular um determinado fármaco em uma formulação de liberação modificada, os seguintes aspectos deverão ser avaliados:

a. Tempo de meia-vida:

Fármacos com meia-vida longa não necessitam serem veiculados numa formulação de LM, uma vez que a ação deles é inerentemente prolongada. Como exemplo pode ser citada a fenilbutazona, que se liga intensamente às proteínas plasmáticas. É, portanto questionável a decisão de uma empresa em desenvolver produtos de LM com fármacos cujo tempo de meia-vida é longa. Entretanto, não é raro encontrar no mercado produtos de liberação sustentada com este tipo de fármaco e, como era esperado, muito pouco ou nenhum avanço terapêutico foi demonstrado para estes produtos frente aos de liberação convencional (ROBINSON & LEE, 1987). Neste caso, só haveria uma

real indicação se a substância ativa tivesse baixo índice terapêutico (mas por outro lado, nesta situação o risco de toxicidade é maior).

Princípios ativos com meia-vida curta enfrentam um problema farmacotécnico, uma vez que grande quantidade do fármaco precisaria ser veiculada para oferecer a longa duração e desta forma o comprimido teria um tamanho físico de difícil deglutição (ANSEL, 2005). Fármacos com tempo de meia-vida biológica entre 4 e 6 horas são considerados bons candidatos para inclusão em formulações de LM (COLLET e MORETON, 2005).

b. Tipo de absorção ao longo do trato gastrintestinal:

Fármacos com absorção errática no trato gastrintestinal não são bons candidatos a este tipo de modificação (ANSEL, 2005). Similarmente, fármacos absorvidos por transporte especializado (transporte ativo, carreadores saturáveis) causam dificuldade no planejamento de uma formulação modificada. Exemplo: riboflavina (depende de transporte ativo), ferro (absorção não uniforme ao longo do trato gastrintestinal, a maior parte é absorvida no duodeno com muito pouca absorção nos outros segmentos do intestino). (ROBINSON & LEE, 1987).

c. Dose terapêutica eficaz:

A dose eficaz não poderá ser elevada, pois já que será necessária uma sobredose do fármaco para garantir um nível plasmático terapêutico sustentado, o tamanho do comprimido gerado será de difícil deglutição. É desejável que a dose terapêutica eficaz não seja superior a 325 mg (COLLET e MORETON, 2005).

d. Índice terapêutico:

Idealmente os fármacos devem possuir uma boa margem de segurança (observar índice terapêutico: não deve ser muito baixo), pois como a nova tecnologia contém quantidade maior do princípio ativo do que a dose única normalmente administrada numa forma convencional, qualquer falha que provoque a liberação imediata desta sobredose poderá alcançar níveis tóxicos, devido à alta concentração plasmática (ANSEL, 2005).

- e. Fármacos indutores ou inibidores das enzimas que participam do seu metabolismo

Estes não devem ser formulados num comprimido de liberação controlada, prolongada ou estendida, pois para eles é muito difícil garantir a manutenção da concentração plasmática ao longo do tempo.

- f. Fármacos que sofrem extenso metabolismo tecidual ou metabolismo de primeira passagem:

Estes também não são indicados para incorporação na formulação modificada, uma vez que, sendo este metabolismo saturável, fazer com que o fármaco seja liberado de modo gradual provocará uma menor biodisponibilidade em comparação com mesmo fármaco veiculado na forma convencional de liberação imediata. Um exemplo ilustrativo é a levodopa (ROBINSON & LEE, 1987).

4.6- Tipos de tecnologia para liberação modificada.

A formulação de uma matriz para liberação modificada envolve a seleção de um polímero controlador adequado, outros aditivos e a tecnologia do processo. Um grande número de possibilidades existe no desenho destas formulações, oferecendo, portanto diversas oportunidades de patenteamento (GUPTA e BANSAL, 2002).

Há diferentes tipos de tecnologia voltados para o desenho de um comprimido de liberação modificada. As tecnologias usuais estão relacionadas na Tabela 4.1.

Mas em todas elas os componentes comuns são: o fármaco, o agente controlador da liberação (membrana ou agente formador da matriz), os modificadores da matriz ou da membrana, aditivos tais como solubilizantes ou lubrificantes e os revestimentos adicionais.

Um princípio básico rege todos os sistemas de liberação modificada: a difusão do fármaco ocorrerá da região mais concentrada (forma farmacêutica) para a menos concentrada (meio biológico circundante).

Tabela 4.1: Tipos de tecnologia de liberação modificada de fármacos

Tipo de Tecnologia	Características principais
Sistemas Matriciais	O princípio ativo está incluído em uma rede de polímeros resistente à degradação que serão os responsáveis por modular a liberação, através dos mecanismos de erosão, difusão e intumescimento da matriz. As matrizes podem ser inertes, hidrofílicas ou hidrofóbicas, dependendo do polímero utilizado.
Sistemas de bomba osmótica	O comprimido é revestido com uma membrana semipermeável que contém um pequeno orifício por onde o fármaco irá se difundir. A difusão ocorre quando o meio aquoso penetra na camada intermediária do comprimido, a qual contém uma substância intumescedora, que ao inchar provoca o aumento da pressão hidrostática no interior do comprimido, bombeando o fármaco para fora, pelo orifício da membrana.
Sistemas de reservatório controlados por membrana	São sistemas em que a velocidade do fármaco é determinada pela membrana que reveste o comprimido, através da qual o fármaco irá se difundir.
Mecanismo de modulação química	Ocorre pela formação de complexos orgânicos (fármaco combinado com outros agentes químicos) ou pela formação de complexos iônicos.
<i>Core in cup</i>	Consiste de uma matriz hidrofílica ou inerte como núcleo, sobre a qual mediante o uso de punções especiais se faz a compressão de uma mistura em camada externa da qual uma dose de ataque (<i>dumping</i>) do fármaco será liberada em formulação convencional. Eventualmente tais formulações podem abranger uma camada adicional mais interna que liberará uma terceira dose. A liberação do fármaco será em pulsos ou pela cinética de ordem zero.
Dispersões sólidas	Dispersão do ingrediente ativo em uma substância carreadora inerte ou em uma matriz.
Sistema de retenção no trato gastrointestinal	Tecnologia muito utilizada para fármacos que possuem “janela de absorção”, ou seja que são absorvidos mais efetivamente numa determinada região do trato gastrointestinal. Através deste mecanismo controla-se a liberação do ingrediente ativo no tempo e no espaço, utilizando por exemplo a geração de gás que propiciará a flutuação da formulação. Útil por exemplo para resistir ao esvaziamento gástrico, mantendo sua integridade física nos fluidos gastrintestinais por períodos prolongados.
Microparticulados (péletes)	São esferas obtidas a partir do processo de extrusão e esferonização. A liberação modificada é obtida de acordo com o objetivo, misturando partículas revestidas de liberação lenta com partículas de liberação rápida.

Fonte: Lopes,2005 / Collet e Moreton, 2005 /Ansel, 2005 / Shargel *et al*, 1999/ Danckwerts, 1994

OBJETIVOS

CAPITULO 5- OBJETIVOS

5.1- OBJETIVO GERAL

Analisar os pedidos de patentes relativos aos comprimidos orais de liberação modificada depositados no Brasil, a partir do mapeamento dos pedidos que tenham sido depositados e publicados no período compreendido entre 01/01/1995 até 31/12/2007.

5.2- OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Levantar os pedidos de patentes depositados no Brasil relativos aos comprimidos de liberação modificada;
- Identificar e analisar os principais países e empresas depositantes;
- Identificar as classes farmacológicas que estão sendo envolvidas no patenteamento de comprimidos de liberação modificada;
- Discutir os casos em que o desenvolvimento da formulação de liberação modificada é justificável e os casos em que os benefícios são questionáveis;
- Identificar, nas classes farmacológicas com maior número de depósitos, os principais argumentos utilizados pelos requerentes para solicitar a patente de liberação modificada,
- Relacionar os princípios ativos para os quais estão sendo requeridos os pedidos de patentes ;
- Identificar a tecnologia de liberação modificada empregada;
- Identificar, através dos pedidos de patentes, para quais patologias os comprimidos de liberação modificada foram mais frequentemente direcionados;
- Caracterizar a evolução da quantidade de depósitos ao longo do período estudado;
- Levantar a tramitação destes pedidos de patentes no INPI e na COOPI/ANVISA;
- Identificar, dentre os pedidos de patentes com depósitos no Brasil para comprimidos de liberação modificada, indícios da prática do *evergreening*, através do estudo de casos.

METODOLOGIA

CAPITULO 6 – METODOLOGIA

6.1- Corte temporal do estudo

O período de investigação escolhido começa em 1º de janeiro de 1995, mês em que passa a ser permitida, de acordo com as leis nº.9279/96 e 10.196/01, a concessão de patentes para produtos e processos farmacêuticos no país, tendo sido levantados os pedidos de patentes depositados e publicados até 31 de dezembro de 2007.

O acesso às bases de dados para realização deste levantamento, ocorreu no período compreendido entre agosto de 2007 e janeiro de 2008.

Conforme já mencionado, a Lei de Propriedade Industrial (LPI) prevê um período de sigilo de 18 meses, contados a partir do depósito do pedido de patente – o qual pode ser abreviado a pedido do requerente - ao fim do qual o pedido é publicado, passando a constar das bases de dados. Isto significa que os pedidos depositados nos anos de 2006 e 2007 provavelmente não constarão da pesquisa, por estarem no período de sigilo.

No caso dos pedidos depositados via sistema PCT, podem decorrer até 30 meses da data do depósito internacional para entrada na fase nacional do país desejado. Quando estes pedidos dão início ao processamento no Brasil recebem a numeração de acordo com o ano do depósito internacional. Desta forma, conclui-se que pedidos depositados via sistema PCT e que serão considerados futuramente como depositados no ano de 2004, 2005, 2006 e 2007 não constarão deste estudo, pois só vão constar da base de dados 30 meses após o depósito internacional, época em que entrarão em fase nacional no Brasil.

A defasagem pode ser ainda maior ao considerarmos que a publicação na Revista de Propriedade Industrial e na base de dados eletrônica não é automática; na realidade ela tem ocorrido alguns meses após o fim do período de sigilo ou da entrada na fase nacional (no caso do pedido PCT).

Por outro lado, como a publicação antecipada é uma faculdade do requerente, é de se esperar que alguns pedidos mais recentes constem da presente pesquisa.

6.2- Procedimentos de busca

Para identificar os depósitos de pedidos de patentes relativos aos comprimidos de liberação modificada, foi realizado um extensivo levantamento dos depósitos através das bases de dados eletrônicas e gratuitas do INPI e do Escritório de Patentes Europeu (EPO). As bases de dados serão apresentadas em detalhes mais adiante.

A busca foi executada através da Classificação Internacional de Patentes (CIP) e da utilização de palavras-chave no título ou no resumo.

Ressalta-se que muitas vezes os pedidos de patentes podem conter formulações de liberação modificada que poderão ser aplicadas tanto na forma de comprimidos, cápsulas ou granulados. Portanto um mesmo pedido de patente para comprimido refletirá também a possibilidade da proteção em outras formas farmacêuticas. Estes pedidos foram incluídos na presente pesquisa.

Destaca-se ainda que a investigação abarca todo o universo de pedidos de patentes, tenham estes sido concedidos, arquivados, indeferidos, anulados, estejam sob análise ou tenham somente sido publicados.

6.2.1- Busca pela Classificação Internacional de Patentes (CIP)

Antes da década de 70, o uso dos documentos de patente como fonte de informação tinha seu potencial reduzido devido à falta de sistematização e organização das informações (MACEDO e BARBOSA, 2000).

Visando uniformizar os diversos sistemas nacionais de classificação, foi instituída em 1971 pelo Acordo de Estrasburgo a “Classificação Internacional de Patentes”. O Acordo em outubro de 2006 contava com 57 Estados-membros, dentre os quais o Brasil. (CAETANO, 2007).

A CIP é um sistema de classificação para indexação de documentos de patentes que foi criada com a finalidade de organizar as informações técnicas, na medida em que delimita especificamente o campo da tecnologia referente àquela invenção.

Trata-se de uma ferramenta indispensável para recuperação dos documentos de patente em buscas para determinação do estado da arte em uma determinada área de tecnologia.

A CIP sofre revisões a cada 5 anos, de forma a estar em constante aperfeiçoamento e incorporar os avanços tecnológicos (PERES, 2005).

A Classificação Internacional de Patentes divide a técnica em 8 (oito) setores principais, contando, a revisão de janeiro de 2008 com cerca de 70 mil subdivisões. Cada subdivisão tem um símbolo composto de algarismos arábicos e de letras do alfabeto latino. Os 8 (oito) setores principais são denominados de seções e estão expostos na Tabela 6.1.

Tabela 6.1 – Seções que organizam as áreas tecnológicas da Classificação Internacional de Patentes

Seção	Área da Tecnologia
A	Necessidades humanas
B	Operações de Processamento; transporte
C	Química e Metalurgia
D	Têxteis e Papel
E	Construções fixas
F	Engenharia Mecânica / Iluminação / Aquecimento
G	Física
H	Eletricidade

Fonte: sítio do INPI, disponível em <http://www6.inpi.gov.br/2007-01/index.htm>

O símbolo completo para classificar cada invenção abarca um conjunto em que estão representados: a seção, a subclasse, grupo e subgrupo.

De acordo com esta classificação, os comprimidos de liberação modificada encontram-se categorizados como:

A61K 9/22, sendo :

- A Seção: Necessidades humanas
- 61 Classe: Ciência médica ou veterinária; higiene
- K Subclasse:Preparações para fins médicos, dentários ou de higiene
- 9/00 Grupo: Preparações medicinais caracterizadas por formas físicas especiais
- 9/22 Subgrupo: Pílulas, pastilhas ou comprimidos do tipo de liberação prolongada ou descontínua

Na Figura 6.1 é apresentada a interface da CIP, oitava edição¹⁰, situando a localização do subgrupo dos comprimidos de liberação sustentada ou diferenciada, alvo desta pesquisa.

▶	A61K 9/00	Preparações medicinais caracterizadas por formas físicas especiais (Preparações ou contraste para imagens de ressonância magnética preparações A61K 49/18 ; Preparações contendo substâncias radioativas A61K 51/12)
▶	A61K 9/02	• Supositórios; ou similares; Bases para supositórios ou similares (aparelhos para sua fabricação A61J 3/08 ; dispositivos para introduzi-los no corpo A61M 31/00)
▶	A61K 9/06	• Ungüentos; Bases para os mesmos (aparelhos para sua fabricação A61J 3/04)
▶	A61K 9/08	• Soluções [2,3]
▶	A61K 9/10	• Dispersões; Emulsões [2,3]
▶	A61K 9/107	• • Emulsões [5]
▶	A61K 9/113	• • • Emulsões múltiplas, por ex., óleo-em-água-em-óleo [5]
▶	A61K 9/12	• • Aerosóis; Espumas [2,3]
▶	A61K 9/127	• • Lipossomas [5]
▶	A61K 9/133	• • • Vesículas unilamelares [5]
▶	A61K 9/14	• Em forma de partículas, por ex., pós (micro-cápsulas A61K 9/50) [2]
▶	A61K 9/16	• • Aglomerados; Granulados; Microgrânulos [2]
▶	A61K 9/18	• • Adsorbatos [2]
▶	A61K 9/19	• • liofilizados [6]
▶	A61K 9/20	• Pílulas, pastilhas ou comprimidos [2]
▶	A61K 9/22	• • Do tipo de liberação prolongada ou descontínua [2]
▶	A61K 9/24	• • • formas de dosagens unitárias em camadas ou laminadas [2]
▶	A61K 9/26	• • • Partículas distintas em uma matriz-suporte [2]
▶	A61K 9/28	• • Drágeas; Pílulas ou comprimidos revestidos [2]
▶	A61K 9/30	• • • Revestimentos orgânicos [2]
▶	A61K 9/32	• • • • contendo polímeros sintéticos sólidos [2]
▶	A61K 9/34	• • • • contendo gomas ou resinas naturais [2]
▶	A61K 9/36	• • • • contendo carboidratos ou seus derivados (A61K 9/34 tem prioridade) [2]

Figura 6.1: Interface da Classificação Internacional de Patentes, 8ª edição

Fonte: INPI, disponível em <http://www6.inpi.gov.br/2007-01/index.htm>

Portanto, a busca pela Classificação Internacional de Patentes foi efetuada utilizando no campo apropriado da página de busca das bases de dados do INPI e do Escritório Europeu de Patentes, o código A61K 9/22 .

6.2.1.1- Problemas e limitações na busca pela Classificação Internacional de Patentes

A classificação internacional de um pedido de patente é fornecida pelo escritório de patentes que irá realizar o exame do pedido. Muitas vezes esta classificação não é feita corretamente, o que prejudicará as buscas do estado da arte e os levantamentos daquela área tecnológica.

Sendo assim, se algum pedido de patente de comprimidos de liberação modificada porventura tiver sido erroneamente classificado com outros códigos, diferentes do A61K 9/22, não irá constar dos resultados obtidos com esta modalidade de busca.

¹⁰ Disponível em <http://www.wipo.int/classifications/ipc/ipc8/?lang=en>

Entretanto, como será explicado adiante, para tentar minimizar esta limitação, buscas por palavras-chaves foram também realizadas, de modo a reduzir possíveis perdas no levantamento.

Outra forma encontrada para tornar a pesquisa mais completa foi a de realizar a busca pela CIP também na base de dados do Escritório de Patentes Europeu.

Destaca-se que, por outro lado, a partir das buscas com o código A61K 9/22, alguns pedidos de patentes que não pertenciam ao subgrupo “comprimidos de liberação sustentada ou diferenciada” apareceram, também por estarem erroneamente classificados. Assim, por exemplo, pedidos de patentes relativos à sistemas transdérmicos, injetáveis e outros retornaram a partir desta busca e foram descartados, por não fazerem parte do universo desta pesquisa.

6.2.2- Buscas através do uso de palavras-chave

Para recuperar os pedidos de patentes de comprimidos de liberação modificada, uma série de combinações de palavras chaves foi utilizada nos campos “busca por palavras chaves no resumo” e “busca por palavras chaves no título” da base de dados do INPI.

Ampla variedade de termos foi usada, tendo em vista que a terminologia “liberação modificada” é abrangente, abarcando diversos tipos de liberação, conforme mencionado no Capítulo 4.

A Tabela 6.2 resume as combinações que foram usadas nesta pesquisa. Os termos da coluna A foram combinados um a um com os da coluna B.

Tabela 6.2: Combinação de palavras-chave utilizadas na busca de pedidos de patente de comprimidos de liberação modificada

Coluna A		Coluna B
Liberação		modificada
Comprimidos		sustentada
Oral	+	controlada
Tablet		retardada
		prolongada
		estendida

6.2.2.1- Problemas e limitações na busca através do uso de palavras-chave

Diversos problemas foram encontrados na utilização deste tipo de busca através da base de dados do INPI. Foi verificado, por exemplo, que alguns pedidos são cadastrados na base de dados de forma incompleta, não sendo alimentadas, por exemplo, as informações no “título” ou no “resumo”. Desta forma pedidos de patente relativos aos comprimidos de LM que não tenham sido cadastrados quanto a estas informações, não foram identificados nesta pesquisa.

Adicionalmente verificou-se a existência de pedidos cuja tradução não foi efetuada na hora do cadastramento no sistema, o que justifica a busca ter sido feita também utilizando vocábulos em inglês.

Estes problemas foram detectados na medida em que outros depósitos apareceram como resultado da busca pela classificação internacional e não apareceram na busca por palavras chaves.

Portanto, conclui-se que a utilização de duas modalidades de busca (por classificação internacional e por palavras chaves) foi fundamental para reduzir ao máximo as perdas no levantamento.

6.3- Apresentação das bases de dados

6.3.1 – A base de pesquisa em patentes do INPI

A base de dados utilizada como principal ferramenta para identificação dos pedidos de patente foi a base eletrônica do INPI, tendo em vista que o objetivo da busca era levantar depósitos efetuados no Brasil e também por ser uma base de dados de livre e de fácil acesso, disponível na *internet*.

O endereço utilizado para acessar o campo de buscas avançadas em patentes nesta base de dados foi:

<http://www.inpi.gov.br/menu-superior/pesquisas>

Na Figura 6.2, é apresentada a interface gráfica da Busca Avançada desta base eletrônica.

Forneça abaixo as chaves de pesquisa desejadas. Evite o uso de frases ou palavras genéricas.

PESQUISA AVANÇADA

(21) Nº do Pedido :	<input type="text"/>	Ex.: P10101161-8; MU6900960-0; M15500233-1; C10201935-3.
(22) Data Depósito :	<input type="text"/> a <input type="text"/> dd/mm/aaaa	Ex.: 10/10/2001.
(31) Nº da Prioridade :	<input type="text"/>	Ex.: 392.176
(32) Data da Prioridade :	<input type="text"/> a <input type="text"/> dd/mm/aaaa	Ex.: 10/10/2001
(33) País da Prioridade :	« Clique e escolha »	
(51) Classificação :	<input type="text"/>	Ex.: G06F 13/00.
(54) Título :	<input type="text"/>	Ex.: resfriamento and (líquido or água) and not cruzado.
(57) Resumo :	<input type="text"/>	Ex.: milho and herbicida and plantas and not glifosato; carro prox(6) porta.
(86) Número do Depósito Pct :	<input type="text"/>	Ex.: US9308239.
(71/73) Nome do Depositante :	<input type="text"/>	Ex.: petrobras or (petróleo and brasileiro)
(72) Nome Inventor :	<input type="text"/>	Ex.: "Antônio Cláudio Comêa"
Nº de Processos por Página :	20	
	<input type="button" value="pesquisar »"/>	<input type="button" value="limpar"/>

Figura 6.2 – Interface gráfica da busca avançada da base de dados de patentes do INPI .

Fonte: sítio eletrônico INPI, disponível em <http://www.inpi.gov.br>

Os campos utilizados na busca foram: data do depósito (22), classificação (51), título (54) e resumo (57).

Conforme mencionado, as buscas foram feitas utilizando a CIP, através de combinações de palavras chaves, sempre filtrando a pesquisa com o campo 22 (data de depósito) preenchido com data inicial 01/01/1995 e a data final 31/12/2007.

1. Utilizando o campo 51 “classificação” como A61K 9/22, num primeiro momento e
2. Utilizando as palavras chaves combinadas na Tabela 6.2 nos campos 54 e 57, em um segundo momento.

6.3.2 – A base de pesquisa em patentes do Escritório de Patentes Europeu.

Ainda na perspectiva de ampliar a cobertura da pesquisa, tendo em vista as falhas da base de dados do INPI, foi utilizada também outra base de dados para a pesquisa utilizando a Classificação Internacional de Patentes.

Trata-se da base eletrônica do Escritório de Patentes Europeu, disponível em www.espacenet.com .

A escolha da base foi feita por ser a mesma de livre acesso, com ampla cobertura. Este sítio permite, utilizando a opção *Worldwide*, a consulta de pedidos de patentes publicados em 81 países, conforme Tabela 6.3.

Tabela 6.3: Países e respectivas siglas, constantes da pesquisa *Worldwide* da base de dados do Escritório de Patentes Europeu

1	Albania (AL)	42	Kenya (KE)
2	ARIPO (AP)	43	Korea (South) (KR)
3	Argentina (AR)	44	Liechtenstein (LI)
4	Austria (AT)	45	Lithuania (LT)
5	Austrália (AU)	46	Luxembourg (LU)
6	Bosnia and Herzegovina (BA)	47	Latvia (LV)
7	Belgium (BE)	48	Morocco (MA)
8	Bulgaria (BG)	49	Monaco (MC)
9	Brazil (BR)	50	Moldova (MD)
10	Canada (CA)	51	Former Yugoslav Republic of Macedonia (MK)
11	Switzerland (CH)	52	Mongolia (MN)
12	China (CN)	53	Malta (MT)
13	Czechoslovakia (CS)	54	Malawi (MW)
14	Cyprus (CY)	55	Mexico (MX)
15	Czech Republic (CZ)	56	Malaysia (MY)
16	Cuba (CU)	57	Netherlands (NL)
17	German Democratic Republic (DD)	58	Norway (NO)
18	Germany (DE)	59	New Zealand (NZ)
19	Denmark (DK)	60	OAPI (OA)
20	Algeria (DZ)	61	The Philippines (PH)
21	Eurasia (EA)	62	Poland (PL)
22	Estonia (EE)	63	Portugal (PT)
23	Egypt (EG)	64	Romania (RO)
24	European Patent Office (EP)	65	Russia (RU)
25	Spain (ES)	66	Sweden (SE)
26	Finland (FI)	67	Singapore (SG)
27	France (FR)	68	Slovenia (SI)
28	Great Britain (GB)	69	Slovakia (SK)
29	Gulf Cooperation Council (GC)	70	Soviet Union (SU)
30	Georgia (GE)	71	Tajikistan (TJ)
31	Greece (GR)	72	Turkey (TR)
32	Hong Kong S.A.R. (HK)	73	Taiwan (TW)
33	Croatia (HR)	74	Ukraine (UA)
34	Hungary (HU)	75	United States of America (US)
35	Indonesia (ID)	76	Viet Nam (VN)
36	Ireland (IE)	77	World Intellectual Property Organization (WIPO)
37	Israel (IL)	78	Former Serbia and Montenegro (YU)
38	India (IN)	79	South Africa (ZA)
39	Iceland (IS)	80	Zambia (ZM)
40	Italy (IT)	81	Zimbabwe (ZW)
41	Japan (JP)	82	Comprehensive Overview

Fonte: sítio eletrônico do Escritório de Patentes Europeu

[http://documents.epo.org/projects/babylon/eponet.nsf/0/2464E1CD907399E0C12572D50031B5DD/\\$File/global_patent_data_coverage.pdf](http://documents.epo.org/projects/babylon/eponet.nsf/0/2464E1CD907399E0C12572D50031B5DD/$File/global_patent_data_coverage.pdf)

A modalidade de busca utilizada nesta pesquisa foi a avançada (*Advanced Search*) e a interface gráfica de busca é apresentada na Figura 6.3.

Pesquisa Avançada

1. Seleccione a base de dados

Seleccione a base de dados que pretende pesquisar:

Seleccionar base de dados de patentes	Worldwide
---------------------------------------	-----------

2. Introduza as termos de pesquisa

Enter keywords (english)

Palavra(s)-chave no título:	<input type="text"/>	plastic AND bicycle
Palavra(s)-chave no título ou resumo:	<input type="text"/>	hair
Número de publicação:	<input type="text"/>	W003075629
Número de pedido:	<input type="text"/>	DE19971031696
Número de prioridade:	<input type="text"/>	WO1995US15925
Data de publicação:	<input type="text"/>	yyyymmdd
Requerente:	<input type="text"/>	Institut Pasteur
Inventor:	<input type="text"/>	Smith
Classificação Europeia (ECLA):	<input type="text"/>	F03G7/10
Classificação Internacional de Patentes (IPC):	<input type="text"/>	H03M1/12

Figura 6.3 – Interface gráfica da busca avançada da base de dados de patentes do Escritório de Patentes Europeu (*espacenet*)

Fonte: sítio eletrônico do Escritório de Patentes Europeu, disponível em:

http://pt.espacenet.com/search97cgi/s97_cgi.exe?Action=FormGen&Template=pt/pt/advanced.hts

Como o objetivo da pesquisa nesta base era o de apenas complementar eventuais falhas que o banco de dados brasileiro apresentasse, a busca neste sítio foi feita somente através da CIP.

Portanto a metodologia de busca aplicada foi:

1. Preenchimento do campo “International Patent Classification” com a classificação dos comprimidos de liberação modificada: A61K 9/22
2. Preenchimento do campo “Publication number” com a sigla identificadora BR, a fim de localizar somente os depósitos efetuados no Brasil.

Do resultado da busca foram selecionados os pedidos depositados entre 01/01/95 e 31/12/2007 e que de fato eram relativos aos comprimidos de liberação modificada (seleção necessária devido a eventuais classificações incorretas).

Com estes critérios, foi possível acessar todas as informações necessárias ao levantamento, retiradas da folha de rosto da publicação da patente (dados bibliográficos) ou da breve leitura do relatório descritivo.

6.4- Etapas da pesquisa:

A análise dos pedidos de patentes no Brasil, relativos aos comprimidos de liberação modificada, foi realizada em duas etapas, ambas a partir do levantamento destes pedidos.

- i. A primeira parte objetivou traçar um perfil dos depósitos de pedidos de patentes
- ii. A segunda parte refere-se ao estudo de casos que visou identificar indícios da prática do *evergreening* dentre os pedidos identificados na pesquisa.

6.4.1 – Primeira Parte: Mapeamento tecnológico dos depósitos

O primeiro passo para realizar a análise dos pedidos de patentes foi portanto levantar os pedidos de comprimidos de liberação modificada depositados no Brasil no período compreendido entre 01/01/95 a 31/12/07, através das bases de dados do INPI e do *Espacenet*, mediante a utilização de palavras chaves e pela Classificação Internacional de Patentes.

Os depósitos identificados na pesquisa foram então selecionados, de modo que apenas constassem no estudo aqueles que estivessem corretamente dentro do universo proposto para este.

Com o levantamento efetuado, foram coletados os seguintes dados e informações necessárias, retirados da folha de rosto da publicação ou da leitura do relatório descritivo de cada pedido:

- I. Número do pedido – número dado pelo INPI para identificação de cada depósito;
- II. Nome do titular – pessoa física ou jurídica que está requerendo a patente;
- III. Título;
- IV. Resumo – síntese da invenção para qual está sendo pedido o privilégio;
- V. País do depositante – país onde está localizado o requerente;
- VI. Princípios ativos, classes e subclasses farmacológicas, quando fosse o caso, utilizando a classificação dos níveis 1, 3 e 5 do sistema ATC¹¹ da Organização Mundial de Saúde para realizar este agrupamento;
- VII. Tipo de tecnologia descrita no pedido, no caso dos depósitos que não estivessem associados a nenhum princípio ativo ou classe farmacológica específica;

¹¹ Anatomical Therapeutic Chemical.

Trata-se de uma classificação utilizada pela Organização Mundial da Saúde.

O sistema ATC divide os fármacos em diferentes grupos de acordo com o sistema ou órgão alvo onde o fármaco atuará e de acordo com suas características químicas, farmacológicas ou terapêuticas

Os fármacos são classificados em grupos em até 5 níveis diferentes. No 1º nível há 14 tipos de grupos, com 1 subgrupo terapêutico (2º nível). Os 3º e 4º níveis são subgrupos químicos/farmacológicos e terapêuticos e o 5º nível é a substância química.

Como exemplo, segue a classificação ATC para a Metformina:

A	Trato alimentar e metabolismo (1º nível, principal grupo anatômico)
A10	Fármacos usados na diabetes (2º nível, grupo terapêutico)
A10B	Fármacos orais hipoglicemiantes (3º nível, subgrupo farmacológico)
A10BA	Biguanidas (4º nível, subgrupo químico)
A10BA02	Metformina (5º nível, substância química)

A Classificação ATC está disponível no endereço eletrônico: <http://www.whocc.no/atcddd/>

- VIII. Data do depósito – data em que foi efetuado o depósito do pedido no INPI para pedidos de patente regulares ou a data do depósito internacional para pedidos efetuados através do mecanismo PCT;
- IX. Indicação terapêutica: a indicação terapêutica do produto a ser patenteado que foi citada pelo requerente ao longo do relatório descritivo do pedido;
- X. Argumentos apresentados pelo inventor para justificar o desenvolvimento da formulação de liberação modificada e fazer jus ao pedido de patente;
- XI. Situação quanto ao processamento do pedido no INPI
- XII. Verificação, nos registros da COOPI, quanto à entrada na ANVISA dos pedidos levantados.

As informações dos últimos dois itens foram obtidas respectivamente, na base de dados do INPI e no controle interno (planilha) da COOPI. A planilha da COOPI está disponível para consulta dos interessados no sítio eletrônico da ANVISA e tem como objetivo dar conhecimento aos requerentes sobre a movimentação dos processos, recebidos do INPI, dentro desta Coordenação, informando a última situação do pedido de patente.¹²

A discussão sobre os casos em que o desenvolvimento da formulação de liberação modificada seria de fato útil ou representaria apenas uma modificação cosmética foi feita com base na argumentação dos requerentes (depreendida da leitura do relatório descritivo), evidências clínicas e referências da literatura.

Os dados reunidos foram então processados e sistematizados, de forma a elaborar um panorama com o perfil dos depósitos, a fim de que as informações obtidas pudessem ser apresentadas e analisadas.

¹² Disponível em http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/intelectual/situacao_processos_.pdf

6.4.2 – Segunda parte: Estudo de casos para identificar indícios do *evergreening* nos depósitos brasileiros.

Para realizar a segunda etapa do trabalho partiu-se dos resultados obtidos no levantamento explicitado acima.

Foi preciso pesquisar, dentre as patentes levantadas, quais estavam correlacionadas com medicamentos já registrados.

Como no Brasil não há um banco de dados que estabeleça a ligação entre patente concedida x registro de medicamentos, foi necessário que primeiramente fosse investigado se havia patente correspondente nos Estados Unidos para os depósitos brasileiros levantados¹³, para que então, de posse do nº de patente americano, pudesse ser realizada a consulta ao *Orange Book*, a fim de verificar se havia algum medicamento registrado no FDA associado a esta patente.

O *Orange Book* é uma base de dados de consultas, atualizada mensalmente e disponível no sítio da agência reguladora americana de medicamentos e alimentos (FDA)¹⁴.

Neste livro eletrônico, os laboratórios farmacêuticos listam as patentes que eles possuem e julgam relativas a determinados medicamentos registrados no FDA. Toda vez que uma empresa achar que sua patente, listada no *Orange Book*, está sendo infringida, ela pode acionar a concorrente. A consequência disso é que o FDA fica impedido de aprovar o registro do fabricante do genérico supostamente infrator, por 30 meses a partir da notificação da ação. Este período poderá ser encurtado caso a corte federal conclua, num tempo inferior aos 30 meses, que a patente é inválida ou indevida. De qualquer forma, válida ou não, a patente listada no FDA acaba por propiciar mais tempo de proteção ao produto, no caso de uma ação judicial. (VOET, 2005).

A partir da identificação de quais medicamentos de liberação modificada registrados no FDA estão protegidos por patentes americanas correspondentes aos pedidos de patentes depositados no Brasil, investigou-se se os mesmos medicamentos já haviam sido anteriormente registrados e patenteados sob a

¹³ A consulta da família de uma mesma patente foi realizada na base de dados do Escritório de Patentes Europeu (Espacenet).

¹⁴ <http://www.fda.gov/cder/ob/default.htm>

forma de liberação imediata, verificando também se as patentes anteriores já haviam expirado ou se estavam por expirar.

E finalmente, a fim de investigar se estes casos representavam de alguma forma um avanço terapêutico, foi verificado se no momento do registro no FDA, esta agência classificou o produto como *priority review* ou *standard review*.

O FDA considera, no momento do pedido de registro¹⁵, o potencial terapêutico do novo produto, o que leva à sua designação como *prioritário* ou *padrão*, indicando o procedimento que será aplicado na análise do pedido (o que tem implicações para o tempo de conclusão do processo). Para alçar a condição de *prioritário*, o produto deve demonstrar um incremento significativo em pelo menos um dos seguintes quesitos:

- (1) evidência de aumento de efetividade no diagnóstico, tratamento ou prevenção de uma doença;
 - (2) eliminação, ou redução substancial, de uma reação medicamentosa limitante do tratamento;
 - (3) um aumento da adesão dos pacientes ao tratamento que seja documentado;
 - (4) evidência de segurança e de efetividade para uma nova sub-população de pacientes.
- (FDA *apud* NIHCM Foundation, 2002).

Desta forma, pôde ser investigado se dentre os pedidos de patentes depositados no Brasil, levantados neste estudo, havia casos que sugeririam a prática do *evergreening*. Tal prática pode ser identificada nas situações em que uma nova patente foi obtida sob a forma de comprimidos de LM para princípios ativos que já haviam sido patenteados e registrados anteriormente sob a forma de comprimidos de liberação imediata.

¹⁵ São as NDAs (New Drug Applications)

RESULTADOS E DISCUSSÕES

CAPITULO 7-

PERFIL DA DISTRIBUIÇÃO DOS DEPÓSITOS DE PEDIDOS DE PATENTES DE COMPRIMIDOS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA NO BRASIL

7.1- Considerações gerais

Após levantamento realizado e adequada seleção dos resultados de forma a somente incluírem os depósitos referentes aos comprimidos de liberação modificada, foram localizados e identificados 303 depósitos de patentes no Brasil, no período estudado.

Foi observado que nem sempre o pedido da formulação de liberação modificada indicava para qual princípio ativo ou classe farmacológica aquela formulação se destinava. Desta forma, os 303 pedidos levantados foram separados em dois grandes grupos, distribuídos conforme a Figura 7.1.

GRUPO 1 – Pedidos cuja formulação de liberação modificada foi desenvolvida especificamente para um determinado princípio ativo ou classe farmacológica, com determinadas indicações terapêuticas. Neste grupo, a proteção patentária engloba o princípio ativo (ou classe farmacológica), veiculado sob esta formulação.

Total : 219 pedidos

GRUPO 2 - Pedidos que não focavam nenhum princípio ativo ou classe farmacológica e que seriam formulações aplicáveis à diversos princípios ativos/classes farmacológicas. Neste grupo a patente é reivindicada sobre a formulação *per se*.

Total: 84 pedidos.

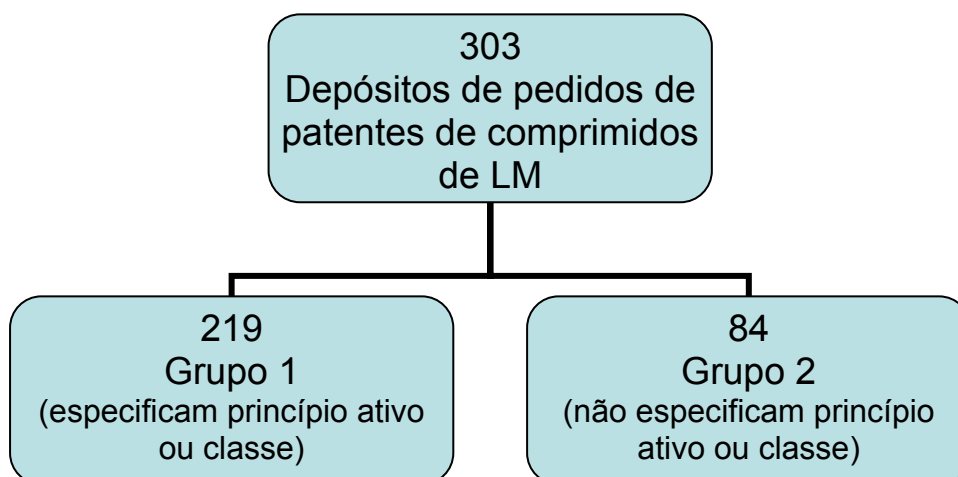


Figura 7.1: Distribuição dos pedidos de patente segundo a vinculação da formulação com determinado princípio ativo ou classe farmacológica.

Partindo do princípio que, para uma empresa requerer uma patente de comprimido de LM no intuito de prolongar os efeitos da reserva de mercado (*evergreening*), esta patente necessariamente estaria atrelada a um princípio ativo ou classe farmacológica específicos, conclui-se que esta estratégia apenas poderia ser encontrada no grupo 1.

Diante disso, supõe-se que as maiores contribuições para a inovação tecnológica estejam compreendidas no grupo 2, já que neste grupo todos os pedidos de patentes requerem proteção para uma nova fórmula e/ou processo para obter esta nova fórmula de comprimidos de LM, que seriam, de acordo com os inventores, aplicáveis a uma ampla variedade de substâncias ativas e finalidades terapêuticas diversas.

Apenas 84 dos 303 pedidos, ou seja, 28% destes pertenciam ao grupo 2 e portanto a maior parte, 72% eram pedidos associados a princípios ativos/classes farmacológicas previamente especificados.

De fato, da breve leitura dos relatórios descritivos para os pedidos de patentes do grupo 1, notou-se que as justificativas apresentadas para a invenção baseavam-se na imensa maioria das vezes em argumentos genéricos como maior comodidade na administração (em função da menor frequência de tomadas) e redução de efeitos colaterais e, em grande parte, tratavam de formulações não inventivas, que utilizaram processos e excipientes comuns para um técnico na área de tecnologia farmacêutica.

O mesmo não foi observado em relação ao grupo 2, que trazia alguns pedidos inovadores e misturas de técnicas diferentes das usuais. No item 7.9

será apresentado o perfil de distribuição do grupo 2 em relação às tecnologias descritas no pedido.

7.2- Evolução dos depósitos de pedidos de patente

Como dito anteriormente, do levantamento efetuado resultaram 303 depósitos de pedidos de patente no Brasil relativos aos comprimidos de liberação modificada, que foram efetuados no período de 01 de janeiro de 1995 a 31 de dezembro de 2007. Entretanto, deve ser ressaltado que somente constam do levantamento os pedidos que foram efetivamente publicados até 31 de dezembro de 2007.

Por esta razão, considerando que a lei 9279/96 estabelece um período de sigilo de 18 meses a partir do depósito do pedido e considerando que pedidos depositados via mecanismo do PCT levam até 30 meses para entrarem na chamada “fase nacional” (quando efetivamente passam a contar como depositados no Brasil), fica evidente que os quantitativos referentes aos anos de 2005, 2006 e 2007 ainda estão com os dados em aberto e que os poucos depósitos encontrados devem-se aos opcionais pedidos de publicação antecipada.

Adicionalmente deve-se ter em mente também que as publicações no sítio do INPI não são automáticas, por isso elas não aparecem logo após o término do período do sigilo e logo após a entrada na fase nacional, demorando alguns meses para que a publicação ocorra.

Nota-se, de acordo com a Figura 7.2, que após a implementação do Acordo TRIPS em 1995 tem havido um crescente interesse da indústria farmacêutica em patentear formulações de comprimidos de liberação modificada no Brasil. O gráfico demonstra um perfil de crescimento até o ano 2000 quando alcança patamares regulares no número de depósitos, sendo que o ano de 2003 se caracterizou como o ano em que ocorreu o máximo de depósitos.

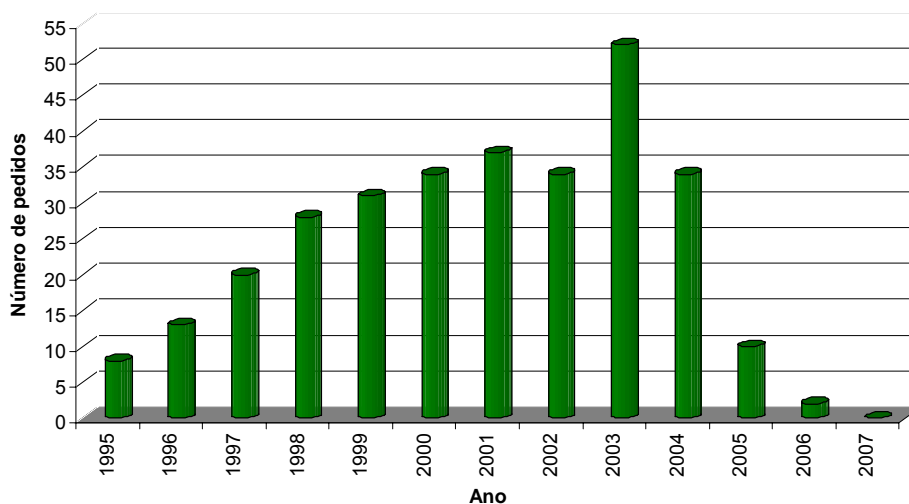


Figura 7.2: Número de depósitos/ano de pedidos de patentes relativos aos comprimidos de liberação modificada no Brasil.

Elaboração própria

Novamente chama-se a atenção para o fato de que os anos de 2005, 2006 e 2007 ainda serão acrescidos de muitos depósitos que ainda não aparecem no banco de dados, por estarem em período de sigilo ou que ainda não deram entrada no processamento nacional, apesar do Brasil já ter sido designado no momento do depósito internacional via PCT.

7.3- Situação do exame do pedido de patente no INPI

A Figura 7.3 apresenta a distribuição dos 303 pedidos, de acordo com o andamento do processo de concessão da patente, em relação ao procedimento de exame no INPI.

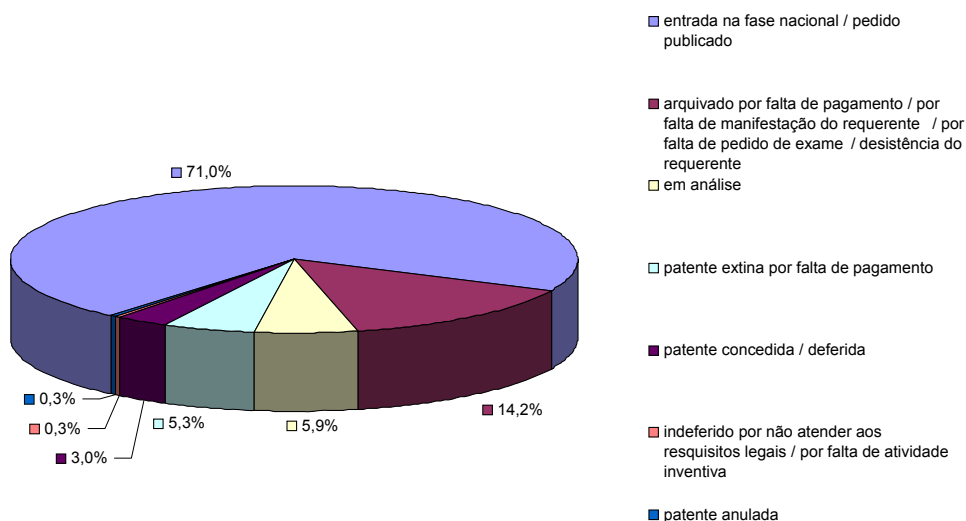


Figura 7.3: Distribuição dos pedidos de patente relacionados aos comprimidos de liberação modificada, depositados e publicados no período de 1995 a 2007, de acordo com o estágio de processamento do exame realizado pelo INPI, elaborado em janeiro de 2008.

Elaboração própria

A partir da observação da Figura 7.3, verifica-se que 71,0% dos depósitos efetuados entre os anos de 1995 e 2007, ou seja, 215 depósitos, ainda estão na chamada fase de “publicação do pedido” ou “entrada na fase nacional”¹⁶, ou seja, são pedidos que ainda estão em seu trâmite inicial e que provavelmente ainda não foram submetidos à análise técnica do INPI, o que demonstra que há um grande acúmulo de pedidos de patentes a serem processados no INPI – o conhecido *backlog* (JANNUZZI *et al*, 2008). Ressalta-se que o acesso às bases de dados para realização deste levantamento, ocorreu no período compreendido entre agosto de 2007 e janeiro de 2008.

Do total de depósitos, 43 pedidos, equivalentes a 14,2% do total, foram arquivados por diversos motivos previstos na lei 9279/96, que podem ser, à primeira vista, interpretados como uma desistência por parte do requerente. São eles:

- (a) falta de pagamento da anuidade
- (b) falta de manifestação do requerente após pronunciamento do INPI

¹⁶ A situação de “entrada na fase nacional” e “pedido publicado”, são equivalentes e se referem ao 1º status que o pedido recebe quando inicia seu processamento no INPI. É chamada de “entrada na fase nacional” quando o pedido é concretamente depositado no INPI após ter dado entrada via mecanismo PCT e é chamado “pedido publicado” quando o pedido é depositado de forma regular (não via PCT).

(c) falta de pedido de exame (pois como prevê a LPI, para dar início ao exame do pedido, este deve ser requerido pelo depositante em tempo determinado)

(d) por desistência expressa do requerente

Como o custo do registro e manutenção de uma patente é relativamente alto, os países depositam e mantêm os pedidos apenas nos países em que tenham interesses comerciais (MACEDO e BARBOSA,2000).

Foram observados também 16 casos (5,3%) em que houve falta de pagamento mesmo após a patente ter sido concedida e que por este motivo a mesma foi extinta.

Um percentual de 5,9% (18) era de pedidos de patentes que evidentemente estavam sob análise no momento da pesquisa, uma vez que todos estes casos apresentavam publicações de exigências ao requerente, por parte do INPI, segundo registro em seu sítio na internet.

Foi encontrado 1 caso de patente anulada, isto é, caso em que a patente já havia sido concedida e que posteriormente foi anulada.

Dos 303 depósitos apenas 9 tiveram já o seu deferimento/concessão publicado. Ou seja, apenas 3,0% dos depósitos efetivamente transformaram-se em patentes. Este percentual tende a aumentar com o tempo, tendo em vista que o baixo número não expressa necessariamente uma tendência à não concessão de patentes, acontecendo mais em decorrência do atraso na análise de patentes e portanto ao acúmulo existente no INPI.

O fato de apenas 1 depósito de patente ter sido efetivamente indeferido por não atender aos requisitos legais corrobora esta situação.

7.4- Processamento dos pedidos pela COOPI / ANVISA

De acordo com os registros da Coordenação de Propriedade Intelectual, o INPI, até março de 2008, havia encaminhado para esta Coordenação somente parte dos pedidos depositados no período compreendido entre 1995 até 1999¹⁷.

Verificou-se que dos depósitos levantados no presente estudo, poucos passaram pela COOPI/ANVISA para o exame técnico necessário à concessão da anuência prévia: Dos 303 depósitos relativos aos comprimidos de liberação

¹⁷ Disponível em http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/intelectual/situacao_processos.pdf

modificada, apenas 17 pedidos, ou seja, 5,6% do total haviam sido enviados para análise da COOPI/ANVISA até março de 2008.

O artigo 40 da Lei 9279/96 garante ao titular um prazo de vigência não inferior a 10 anos após a concessão da patente. Por esta razão, caso o INPI leve mais de dez anos no exame do pedido, o que já é realidade em alguns casos, esse prazo de atraso será acrescido à vigência da patente (JANNUZZI et al, 2008), prejudicando ainda por mais tempo o acesso aos medicamentos.

Outro grande problema que ocorre com a demora no exame dos pedidos é que enquanto o pedido está sendo analisado, a empresa tem a “expectativa” do direito da patente, afastando os concorrentes do mercado durante todo este tempo. Nos casos em que o pedido venha a ser indeferido, concluímos que houve um enorme tempo perdido em que já poderiam estar sendo comercializados os medicamentos genéricos correspondentes, a preços bem mais acessíveis, em benefício da população.

Desta forma é importante que o INPI e a ANVISA atuem de forma a agilizar o exame dos pedidos de patentes.

7.5- Identificação e análise dos países depositantes de pedidos de patentes relativos aos comprimidos de liberação modificada no Brasil.

Foi investigado o perfil de distribuição dos pedidos de patentes relativos aos comprimidos de LM, depositados no Brasil, segundo país de origem do depositante.

O que se observou foi uma expressiva predominância de depósitos americanos, indianos e europeus. A participação dos depósitos nacionais foi irrisória.

Os EUA aparecem como principal país de origem destes pedidos, compreendendo 38,3% dos depósitos no Brasil, o que equivale a 116 depósitos nesta área.

Tomados em conjunto, os pedidos originários de países europeus representam 38,0% do total, com maiores participações da Alemanha, Reino Unido e Suíça.

Interessante observar a participação da Índia no setor farmacêutico, como segundo maior país depositante de pedidos de patentes de comprimidos

de LM no Brasil. Os depósitos de empresas indianas correspondem a 9,9% do total depositado.

Verifica-se que a participação do Brasil tem mínima representatividade. O depósito de residentes contribuiu com apenas 1,0% do total efetuado dentro do país, ou seja, somente 3 depósitos foram registrados.

A Figura 7.4 expressa a distribuição dos pedidos de patentes por país de origem do depositante. As siglas dos países encontram-se relacionadas no capítulo 6, Tabela 6.3.

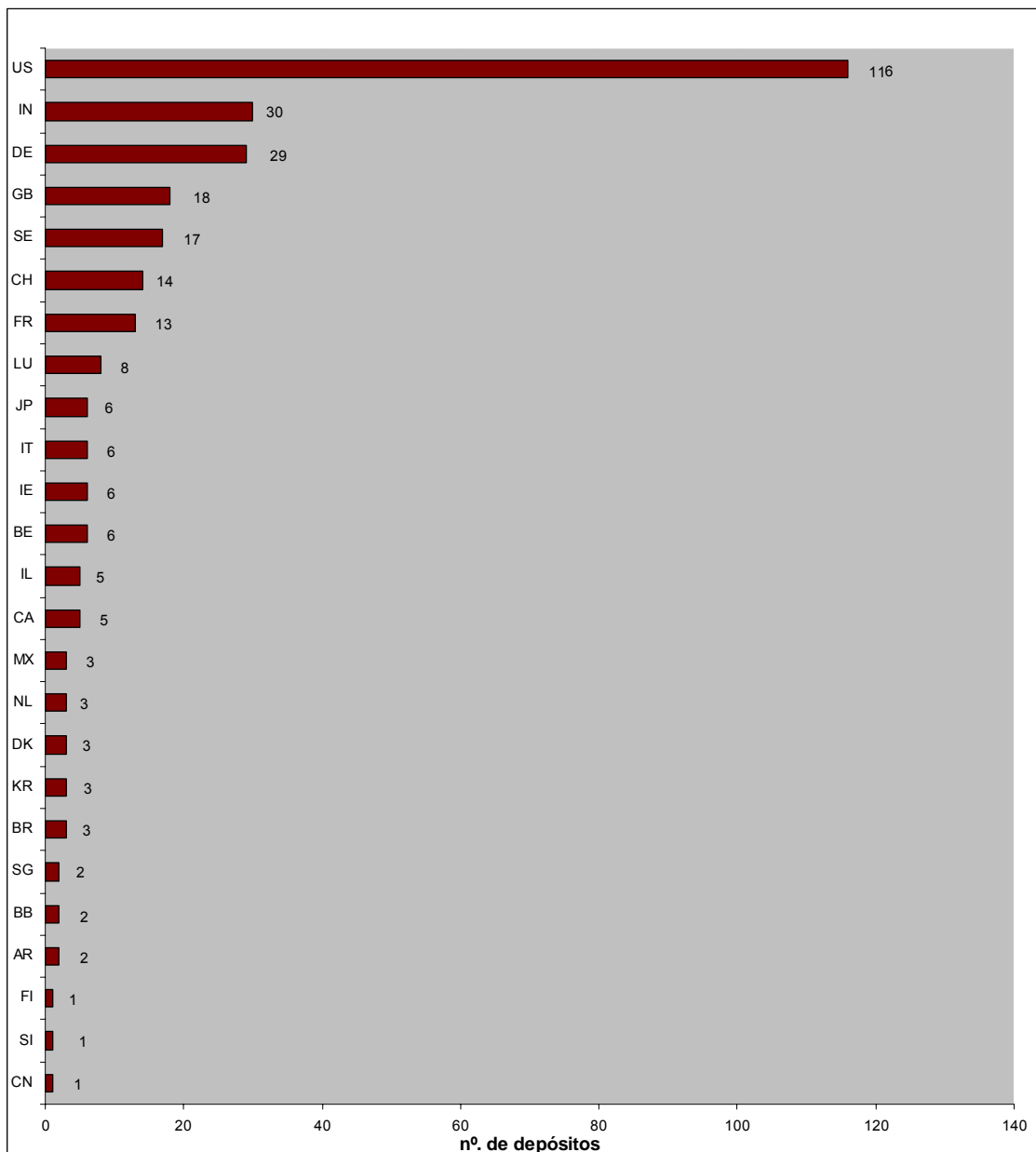


Figura 7.4: Distribuição dos pedidos de patentes de comprimidos de liberação modificada, depositados e publicados no período de 1995 a 2007 no Brasil, por país de origem do depositante.

Elaboração própria

7.5.1- Análise da participação - o caso dos Estados Unidos

Os Estados Unidos revelaram-se os maiores depositantes de pedidos de patentes de comprimidos de LM no Brasil, com quase 38,3% dos depósitos.

A majoritária participação deste país no depósito de pedidos de patentes neste segmento, que pertence à área de tecnologia farmacêutica, está de acordo com o esperado. Segundo dados da OMS (2004)¹⁸, o mercado farmacêutico dos Estados Unidos domina 52,9% das vendas globais e 10 das 16 maiores companhias farmacêuticas são empresas norte-americanas.

Além do mais, o predomínio da utilização do sistema de patentes para a apropriação de invenções no setor de medicamentos é tradicionalmente dos Estados Unidos. Estudos recentes revelam que este país foi o maior depositante de pedidos de patentes farmacêuticas no Brasil, abarcando 43,9% do total de depósitos efetuados no segmento, durante o período de 1995 a 2003 (JANNUZZI,2007). Da mesma forma Bermudez *et al* (2000) avaliando a quantidade de pedidos de patentes no setor farmacêutico depositados no Brasil no período entre 1996 e 1998, verificaram que os EUA detinham 36,0% do total de pedidos.

Ressalta-se que este país foi um dos que mais pressionaram o Brasil para que aqui se protegesse as tecnologias farmacêuticas e os produtos decorrentes destas (DIAS *apud* CAETANO, 2007; TACHINARDI *apud* JANNUZZI, 2007; BERMUDEZ *et al*, 2000).

7.5.2- Análise da participação – o caso da Índia

A Índia foi o segundo país com maior número de pedidos de patentes na área de comprimidos de LM no Brasil, contabilizando 9,9% do total de depósitos. A princípio, a destacada participação deste país pareceu surpreendente, até porque a contribuição da Índia em depósitos de patentes no Brasil relativos à área farmacêutica foi de apenas 1,4% do total de depósitos realizados entre 1995 e 2003 (JANNUZZI,2007).

Entretanto este resultado não é de todo inesperado. Estudos recentes apontam que o modelo de expansão de pesquisa e desenvolvimento da indústria farmacêutica indiana tem se baseado na produção de medicamentos

¹⁸ Relatório elaborado pela OMS (WHO) "The World Medicines Situation", publicado em 2004.

genéricos e em inovações incrementais tais como novos sistemas de liberação de fármacos para produtos farmacêuticos desenvolvidos em países estrangeiros (SAMPATH, 2005; FINK, 2000; FICCI, 2005).

O investimento em P&D na Índia é considerado modesto (em torno de 2% do faturamento) em comparação com o gasto das grandes empresas farmacêuticas americanas (em torno de 10%). Diante disso, reafirma-se a idéia de que a pesquisa e desenvolvimento da Índia estão relativamente concentrados em novas formas de liberação de fármacos, cujo gasto é bem menos oneroso se comparado ao desenvolvimento de uma nova molécula (JAIN,2006).

A indústria farmacêutica indiana é um setor altamente organizado, que se expandiu drasticamente nas últimas duas décadas. Segundo relatório FICCI - Federação Indiana das Câmaras de Comércio e Indústria (2005), a indústria farmacêutica indiana ocupa o 4º lugar no *ranking* mundial em termos de volume e 13º em termos de faturamento.

Vários fatores podem explicar o salto da indústria farmacêutica indiana, que na década de 50 apenas produzia genéricos de produtos farmacêuticos a preços baratos, com a ajuda da OMS. A exclusão da patenteabilidade de produtos farmacêuticos no período de abril de 1972 até maio de 2003, aliada a medidas protecionistas do governo, estipulando altos impostos de importação, bem como o alto nível de recursos humanos na área, certamente são exemplos de fatores que possibilitaram a evolução da capacidade tecnológica e produtiva neste país (DEUTSCH BANK RESEARCH, 2008).

Desde 2005, a introdução da nova lei de patentes na Índia, por força do Acordo TRIPS, fez com que este país passasse a reconhecer patentes de produtos farmacêuticos. Com isso tem aumentado a necessidade das companhias farmacêuticas indianas de reorientar a natureza de sua pesquisa, passando a não somente investir em modificações incrementais e em cópias de medicamentos já existentes, mas, sobretudo, direcionando esforços para a pesquisa de produtos originais (FORBES e WIELD, 2002).

7.5.3- Análise da participação – o caso do Brasil

Diferentemente da Índia - país com situação semelhante ao Brasil por ser um país em desenvolvimento, que à época da assinatura do acordo TRIPS, não reconhecia patentes de produtos farmacêuticos - o Brasil demonstrou não estar se beneficiando do sistema de patentes nesta área tecnológica.

Do levantamento efetuado verificou-se que a participação dos residentes nos depósitos de pedidos de patentes no Brasil, relativos aos comprimidos de LM é extremamente baixa, alcançando apenas 1% do total de depósitos.

O achado corrobora os dados recentemente publicados por Oliveira *et al* (2004) que demonstram que os maiores beneficiários com a adoção das patentes na área farmacêutica não foram as empresas e instituições brasileiras e sim as companhias transnacionais. Estes dados revelam que desde a modificação da lei de propriedade industrial brasileira, houve um grande crescimento no número de depósitos de patentes no país. Entretanto 95% destes são de não-residentes, sendo provenientes de requerentes localizados nos países desenvolvidos. Foi observado também que no mesmo período houve um considerável aumento das importações no segmento farmacêutico, fato explicado por um aumento da dependência tecnológica e uma diminuição significativa dos contratos de transferência de tecnologia na área farmacêutica.

A participação tão pequena de depósitos de residentes brasileiros reflete o cenário nacional construído ao longo da história do país independente do reconhecimento ou não de patentes farmacêuticas, pois mesmo considerando a conjuntura dos anos 70/80, em que a legislação de propriedade industrial não estabelecia a proteção no setor farmacêutico, a situação pouco se alterou, observando-se que o país não chegou a realizar atividades de P&D de maior densidade tecnológica.

A dependência tecnológica e econômica é resultado direto da ausência de políticas específicas e o sistema de patentes, portanto, não pode ser totalmente responsabilizado por esta dependência. Mas não há que se negar a sua colaboração, na medida em que provoca o agravamento desta situação (HERINGER, 2005).

Gadelha (2002) avalia a crítica situação da indústria farmacêutica no Brasil: o comprometimento da indústria com atividades de P&D continua praticamente insignificante, considerando o padrão internacional. O investimento do setor farmacêutico nestas atividades está abaixo da média,

sendo apontada como causa principal a baixa interação da universidade com a empresa nacional, fragilizando o sistema de inovação em saúde.

Na opinião de Calixto (2006), a lei de patentes no Brasil não veio acompanhada de políticas públicas que pudessem contribuir para o desenvolvimento da indústria local. O Canadá, por exemplo, ao reconhecer patentes, exigiu a instalação de empresas de P&D no país. No Brasil foi diferente e apesar deste ser um país extremamente competente cientificamente, faltam políticas de estímulo à inovação.

A maior empresa farmacêutica brasileira, o Laboratório Aché, depositante de 1 dos 3 pedidos de patentes de comprimidos de LM, mesmo tendo crescido substancialmente na década de 90, faturou US\$ 490 milhões, o que é insuficiente para investir em P&D em escala adequada (QUEIROZ e GONZÁLES, 2001).

Entretanto, mesmo com as dificuldades apontadas, esperava-se encontrar uma parcela um pouco maior de depósitos de residentes, por se tratar de uma análise focada na investigação de depósitos de comprimidos de liberação modificada, ou seja, de menor densidade tecnológica.

Isto reflete o quanto é ainda incipiente a participação nacional e o quão dependente de tecnologias estrangeiras o país se encontra. Resta claro que o país não tem se beneficiado e nem se beneficiará a curto e médio prazo da permissividade que tem se pretendido dar à concessão de patentes farmacêuticas.

7.6- Identificação e análise das principais empresas depositantes de pedidos de patente relativos aos comprimidos de liberação modificada no Brasil

Nenhuma empresa apresentou isoladamente uma participação significativa no conjunto de pedidos estudados, embora os depósitos apresentem grande concentração em empresas norte-americanas, conforme ilustra a Figura 7.5. O perfil encontrado está coerente com a distribuição dos pedidos por país de origem, discutida anteriormente.

As empresas com maiores volumes de depósito no Brasil foram: a norte americana Pfizer (22), a indiana Ranbaxy (13), a sueca AstraZeneca (13), a norte americana Pharmacia Corporation (12) e a suíça Novartis (10).

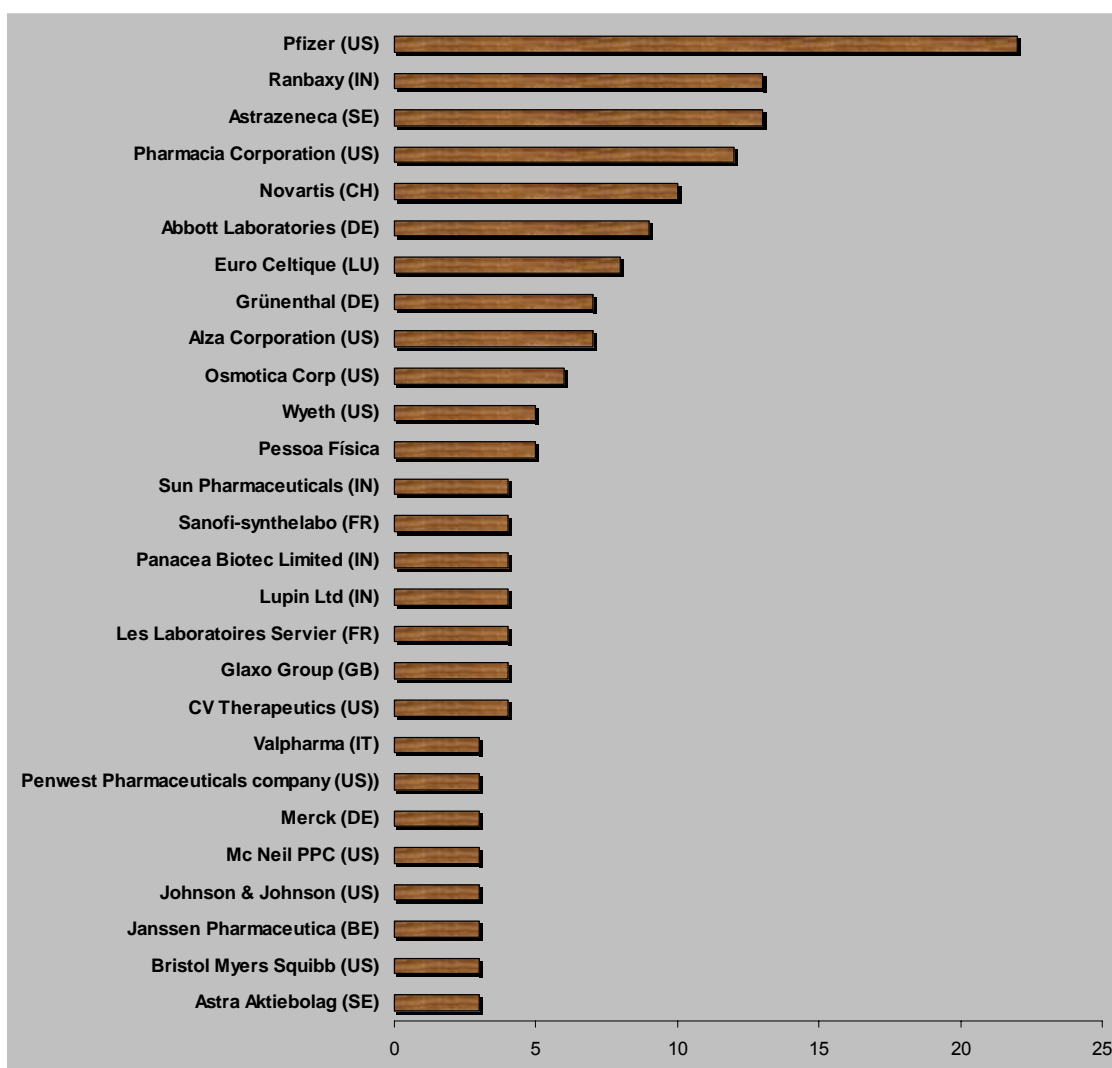


Figura 7.5 – Distribuição dos pedidos de patentes de comprimidos de liberação modificada, depositados e publicados entre 1995 e 2007 no Brasil, de acordo com as empresas depositantes.

Nota: Empresas que depositaram menos que 3 pedidos no período estudado não foram ilustradas neste gráfico.

Elaboração própria

O perfil encontrado nesta pesquisa mostrou-se compatível com o perfil apresentado no relatório da OMS (WHO, 2004) sobre as 10 companhias farmacêuticas que mais investem em Pesquisa e Desenvolvimento no mundo (percentual das vendas aplicado em P&D), que está ilustrado na Figura 7.6 (WHO,2004) ¹⁹:

¹⁹ Relatório elaborado pela OMS (WHO) "The World Medicines Situation", publicado em 2004.

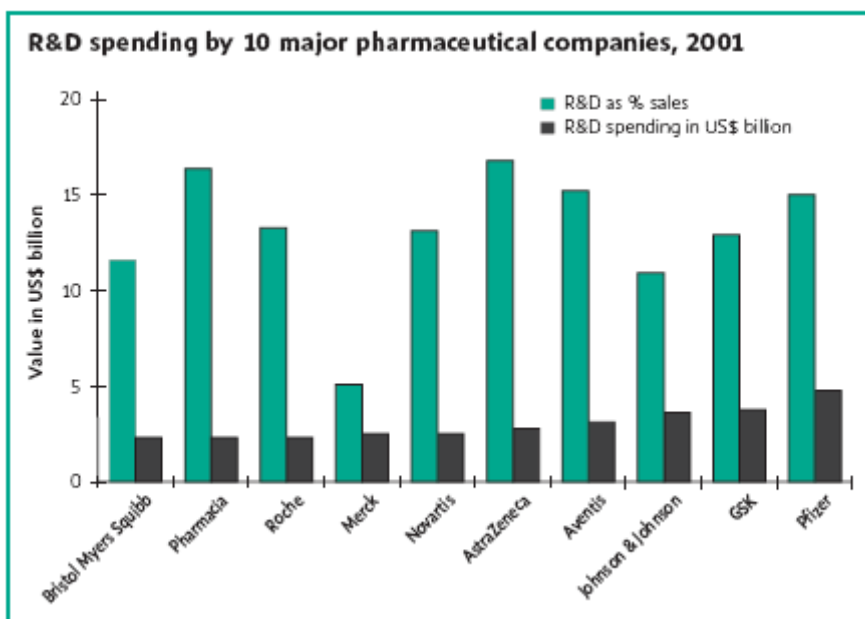


Figura 7.6: Gastos das 10 maiores companhias farmacêuticas em pesquisa e desenvolvimento, 2001.

Fonte: "The World Medicines Situation" (WHO, 2004)

Observou-se que as empresas que contribuíram com as maiores quantidades de depósitos de pedidos de patentes de comprimidos de LM no Brasil são as mesmas citadas no relatório da OMS como as maiores investidoras em P&D no mundo (com exceção da Ranbaxy). Desta forma, verifica-se que parte dos gastos com P&D - principal justificativa da indústria farmacêutica em defesa do patenteamento - são na verdade aplicados em pesquisa para modificações incrementais. O que tem sido considerado "inovação" para a indústria farmacêutica, em grande parte das vezes não representa um avanço tecnológico ou terapêutico significativo, podendo gerar patentes impróprias.

Em relação aos 3 únicos depósitos de empresas nacionais, observou-se que os mesmos foram realizados pelas empresas: Aché Laboratórios Farmacêuticos (1999), Biolab Sanus Farmacêutica (2004) e Libbs Farmacêutica (2005), depósitos estes efetuados na área de antibióticos, hormônios e agentes antiespasmódicos, respectivamente.

A majoritária participação (98,3% dos depósitos) é oriunda de pessoas jurídicas, contra apenas 1,7% de depósitos efetuados por pessoas físicas. Dos depósitos de pessoas jurídicas apenas 5 foram realizados por universidades, (Estados Unidos, Bélgica e Canadá). Os demais depósitos foram em nome de empresas privadas.

As cinco maiores depositantes de patentes de comprimidos de liberação modificada no Brasil foram analisadas individualmente:

7.6.1 – Pfizer

A empresa com maior número de depósitos de patentes acerca de comprimidos de LM no Brasil (22) é o maior laboratório farmacêutico do mundo, segundo relatório do IMS Health (2007).²⁰

A Pfizer teve um período de grande crescimento, sustentado pelas vendas de produtos como o Viagra (sildenafil), Zoloft (sertralina), Zitromax (azitromicina) e Lipitor (atorvastatina). Comprou em 2000 a Warner Lambert e em 2003 a Pharmacia, o que a elevou ao topo do *ranking* das indústrias farmacêuticas.

Destaca-se o grande interesse desta empresa em desenvolver e patentear formulações de comprimidos de LM para produtos destinados a patologias do sistema nervoso, tais como depressão, enxaqueca e dependência química, conforme Figura 7.7. Nesta pesquisa observou-se que 31,8% dos depósitos da Pfizer estavam direcionados a formulações de LM contendo as substâncias: sertralina, eletriptana, nicotina e ziprasidona.

Observa-se no levantamento efetuado que a Pfizer vem priorizando os esforços no desenvolvimento de formulações orais de LM também para os agentes modificadores lipídicos, tais como a atorvastatina.

Do total de depósitos, 27,3% são pedidos de patentes para formulações de liberação modificada que não são direcionados a nenhum princípio ativo ou classe farmacológica específica, sendo passíveis de veicular uma ampla gama de fármacos (grupo 2).

²⁰Empresa privada que monitora a evolução do mercado em diversos países, incluindo o Brasil. A IMS (International Medical Statistics) reúne dados e fornece informações estatísticas acerca da indústria farmacêutica global.

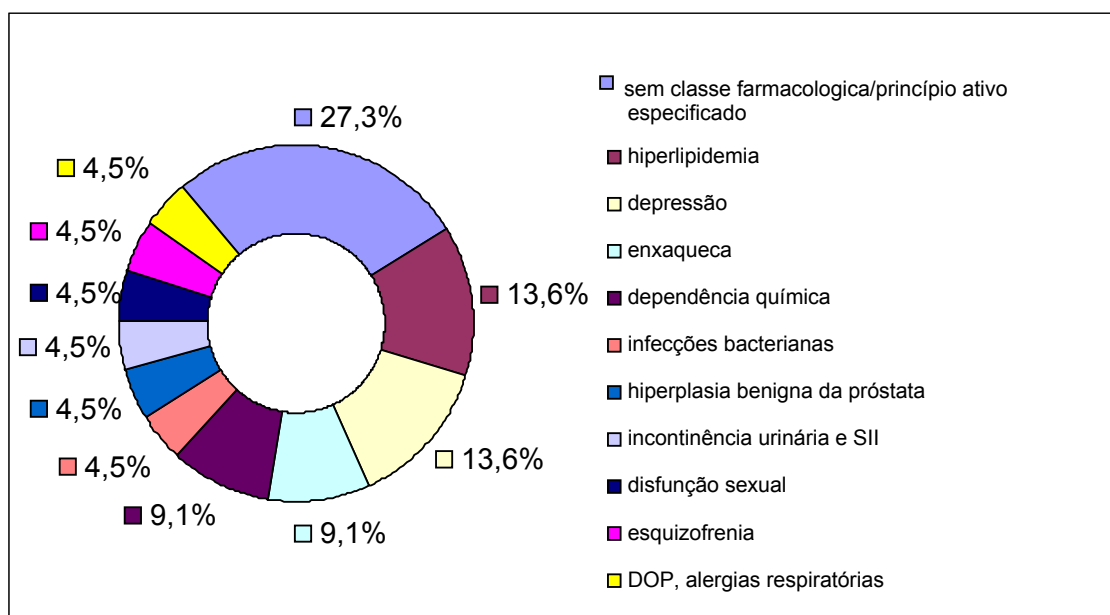


Figura 7.7: Distribuição percentual dos pedidos de patentes da empresa Pfizer, depositados no Brasil no período de 1995 a 2007, relativos aos comprimidos de liberação modificada.

Elaboração própria

7.6.2 – Ranbaxy Laboratórios

A segunda maior depositante despontou como a maior indústria farmacêutica indiana, a “Ranbaxy”. Trata-se de uma empresa que, para competir no mercado global, tem apresentado duas vertentes como estratégia: a busca de alianças com outras empresas na área farmacêutica - tanto as indianas quanto as estrangeiras - e um maior investimento em P&D (acima da média das empresas indianas), direcionando seus esforços sobretudo para o desenvolvimento de novos sistemas de liberação de fármacos, novos processos e novas moléculas (ANDERSON, 2004). Esta empresa exporta seus produtos para 125 países e está entre as 10 maiores empresas de medicamentos genéricos do mundo.

Segundo informações constantes no sítio oficial da empresa na internet, a pesquisa no segmento de novos sistemas de liberação de fármacos está focada no desenvolvimento de produtos orais de liberação controlada, tendo sido seu primeiro sucesso a formulação de dose única diária de ciprofloxacino²¹.

²¹ <http://www.ranbaxy.com/researchnddevelopment/overview.aspx>, acesso em março de 2008

O estudo dos depósitos efetuados revela que a Ranbaxy tem desenvolvido comprimidos de LM visando o tratamento de patologias como: infecções bacterianas, hiperplasia benigna da próstata, epilepsia, doença de Parkinson e diabetes, conforme Figura 7.8.

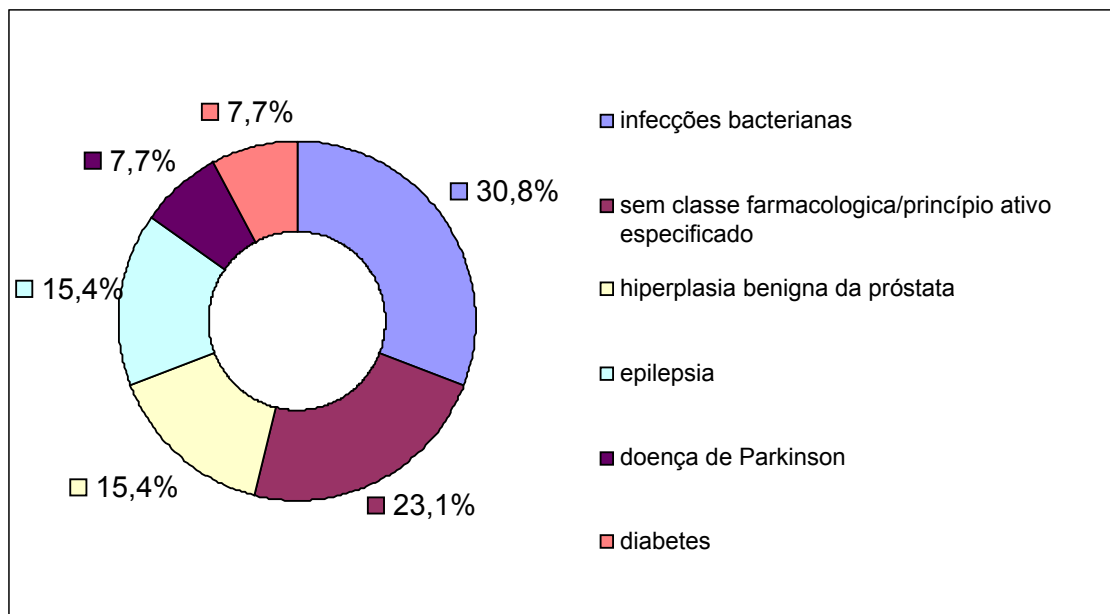


Figura 7.8: Distribuição percentual dos pedidos de patentes da empresa Ranbaxy, depositados no Brasil entre 1995 e 2007, relativos aos comprimidos de liberação modificada.

Elaboração própria

Do total de depósitos, 23,1% eram pedidos de patentes do grupo 2, ou seja, que não estavam vinculados a nenhum princípio ativo ou classe farmacológica. Os demais pedidos de patente pertenciam ao grupo 1 e envolviam pedidos de patentes de liberação modificada para princípios ativos: ciprofloxacino, claritromicina, nitrofurantoína, alfuzosina, tamsulosina, carbidopa, levedopa, ácido valpróico, fenitoína e metformina.

7.6.3 – Astrazeneca

Empresa fundada em 1999 e sediada na Inglaterra foi formada através da fusão entre a companhia sueca Astra AB e a inglesa Zeneca Group, tendo sido categorizada como a 4º maior empresa farmacêutica do mundo em 2007 (IMS, 2007).

Segundo notícia veiculada no sítio internet da empresa²², só com a o medicamento antipsicótico Seroquel (Fumarato de Quetiapina), a AstraZeneca obteve mais de 4 bilhões de dólares com as vendas globais em 2007. Atualmente esta companhia está requerendo a aprovação para novas indicações terapêuticas deste fármaco, como depressão, transtorno bipolar e transtornos de ansiedade.

De acordo com o presente estudo, em maio de 1998, a AstraZeneca depositou no Brasil o pedido de patente de liberação prolongada para o Fumarato de Quetiapina, o qual foi lançado nos EUA em 2007.

O perfil encontrado e apresentado na Figura 7.9 para os depósitos de comprimidos de LM efetuados pela AstraZeneca no Brasil revela o interesse no desenvolvimento destes para as seguintes patologias:

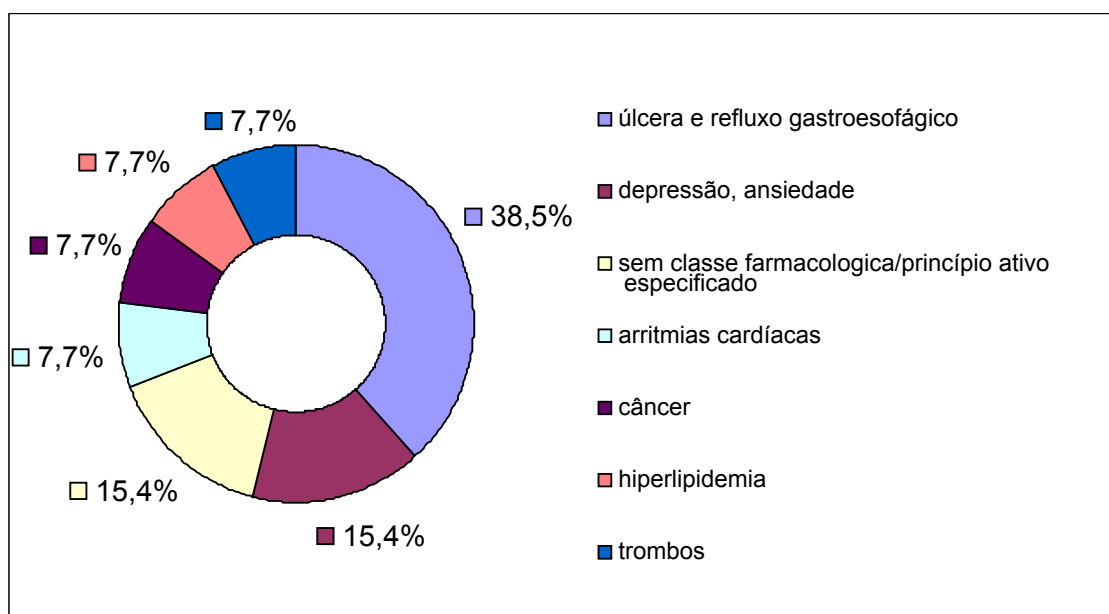


Figura 7.9: Distribuição percentual dos pedidos de patentes da empresa Astrazeneca depositados no Brasil entre 1995 e 2007, relativos aos comprimidos de liberação modificada.

Fonte: Elaboração própria

Da pesquisa observou-se que a AstraZeneca visa desenvolver e patentear primordialmente as novas formulações de LM contendo inibidores da bomba de prótons, tais como omeprazol, destinados ao tratamento de úlcera e refluxo gastresofágico. Dos depósitos efetuados pela companhia, 38,5% eram relacionados a inibidores da H⁺/K⁺ ATPase.

²² <http://www.astrazeneca.com/pressrelease/5395.aspx>, acesso em março de 2008.

Observou-se que 15,4% dos depósitos no Brasil para comprimidos de LM da AstraZeneca destinavam-se ao tratamento de depressão e ansiedade e outros 15,4% de depósitos foram efetuados para novas formulações orais em comprimidos de LM que não estavam associados a nenhum composto ou classe farmacológica pré-determinada.

7.6.4 – Pharmacia Corporation

A Pharmacia Corporation tem origem na Pharmacia AB - empresa fundada em 1911 - que ao unir-se em 1995 com a Upjohn Company formou a Pharmacia & Upjohn. Esta companhia fundiu-se em 2000 com a Monsanto e a Searle passando a se chamar “Pharmacia Corporation”. Finalmente, em 2003, a Pharmacia Corporation foi comprada pela Pfizer²³.

A aquisição da Pharmacia Corporation pela Pfizer foi criticada pela *Federal Trade Commission* (FTC)²⁴ que argumentou que esta união causaria prejuízos à economia americana, por representar uma prática anti-competitiva ao promover a concentração de mercado, por exemplo, quanto aos medicamentos de liberação controlada para tratamento da bexiga hiperativa.

Em 2003 só havia duas empresas concorrendo por este mercado: A Pharmacia Corporation e a Johnson&Johnson. Mas, a Pfizer estava submetendo o pedido ao FDA para o seu novo produto para tratamento da bexiga hiperativa - a darifenacina sob a forma de LM - o que acabaria aumentando a competição por este mercado. Portanto, a união da Pfizer e da Pharmacia representou a eliminação da potencial competição entre estas duas empresas (FTC, 2003)²⁵.

Um total de 12 depósitos de comprimidos de LM foi realizado no Brasil por esta empresa e estão distribuídos de acordo com a Figura 7.10.

²³ http://www.pfizer.com/about/history/pfizer_pharmacia.jsp

²⁴ FTC- Agência federal americana que lida com as questões econômicas, defendendo os interesses dos consumidores, ao coibir práticas anticompetitivas. <http://www.ftc.gov/ftc/about.shtm>

²⁵ <http://www.ftc.gov/opa/2003/04/pfizer.shtm>

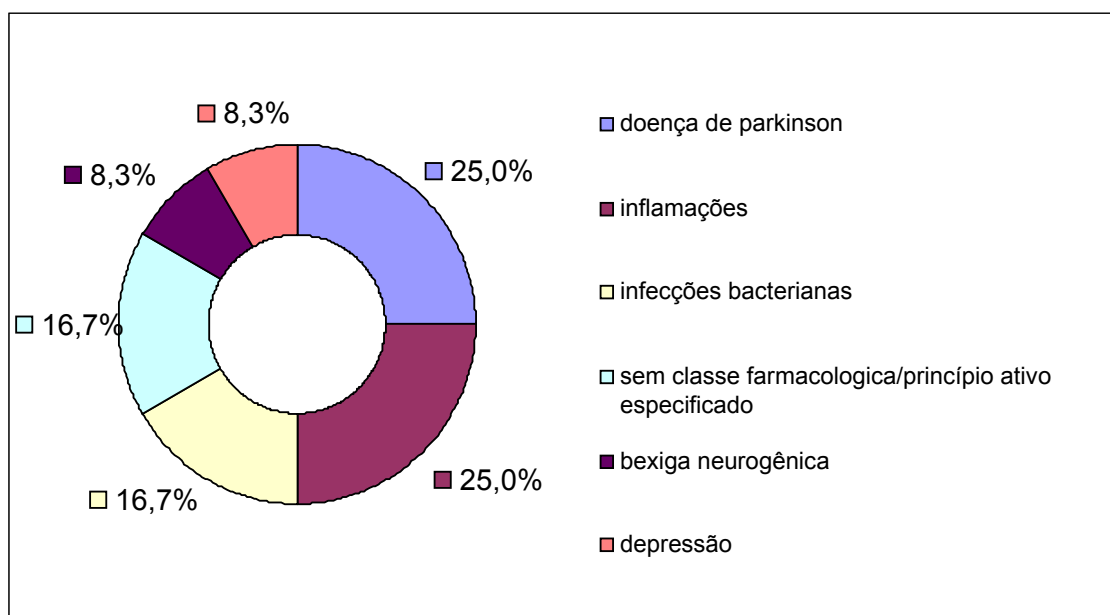


Figura 7.10: Distribuição percentual dos pedidos de patentes da empresa Pharmacia Corporation, depositados no Brasil entre 1995 e 2007, relativos aos comprimidos de liberação modificada.

Elaboração própria

Metade dos depósitos de pedidos de patentes para comprimidos de LM no Brasil efetuados pela Pharmacia Corporation está destinada ao tratamento da doença de Parkinson e ao tratamento de inflamações. Depósitos contendo substâncias como pramipexol, para tratar a doença de Parkinson e de inibidores da COX-2, como o celecoxibe, estão sob exame no Brasil para obtenção de patentes no país sob a forma de liberação modificada.

7.6.5 – Novartis International AG

Em seu sítio na internet, a empresa Novartis se apresenta como companhia farmacêutica multinacional, sediada na Suíça, tendo sido criada em 1996, a partir da fusão entre a Ciba-Geigy e Sandoz Laboratórios. Foi classificada em 2007 como a terceira maior indústria farmacêutica do mundo²⁶.

Dos 10 depósitos efetuados no Brasil pela Novartis para comprimidos de LM, 3 eram destinados ao tratamento da hiperlipidemia e os demais estavam distribuídos para tratar incontinência urinária, Alzheimer, prevenção da rejeição

²⁶ <http://www.novartis.com/about-novartis/company-history/index.shtml>

de transplantes, epilepsia e refluxo gastroesofágico. Dois depósitos foram feitos para o grupo 2, conforme Figura 7.11.

Darifenacina, fluvastatina, licarbazepina, micofenolato e rivastigmina são exemplos de princípios ativos para os quais a Novartis desenvolveu formulações orais de LM e está requerendo patentes no Brasil.

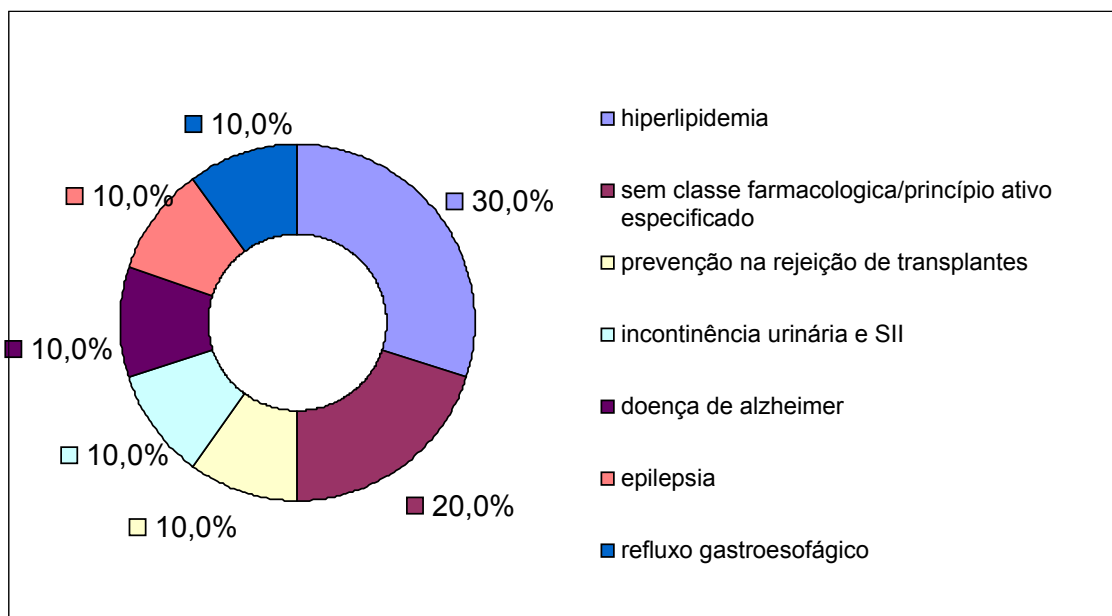


Figura 7.11: Distribuição percentual dos pedidos de patentes da empresa Novartis, depositados no Brasil entre 1995 e 2007, relativos aos comprimidos de liberação modificada.

Elaboração própria

7.7- Distribuição dos depósitos segundo classificação ATC (sistemas ou órgãos- alvo, classes farmacológicas e princípios ativos)

Conforme mencionado no item 7.1, dos 303 pedidos de patentes encontrados na pesquisa, 72% pertenciam ao grupo 1, isto é, foram destacados 219 pedidos de patentes cuja formulação reivindicada estava vinculada a um determinado princípio ativo ou classe farmacológica.

Estes pedidos foram analisados e categorizados, de acordo com a classificação ATC utilizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), conforme mencionado no capítulo 6.

O mapeamento dos pedidos foi feito utilizando os níveis 1, 3 e 5 da referida classificação. Sendo:

- nível 1: grande grupo, onde os pedidos serão classificados de acordo com o sistema ou órgão alvo (classificação anatômica);
- nível 3: subgrupo onde é feita a separação por classe farmacológica;
- nível 5: subgrupo onde é especificada a substância química (princípio ativo).

7.7.1 – Perfil de distribuição dos pedidos segundo nível 1 da Classificação ATC

Na Figura 7.12 é apresentado o perfil de distribuição dos pedidos de patente de acordo com o sistema ou órgão alvo do princípio ativo reivindicado no pedido de patente de comprimido de liberação modificada, ou seja, a distribuição de acordo com o nível 1 da classificação ATC (classificação anatômica).

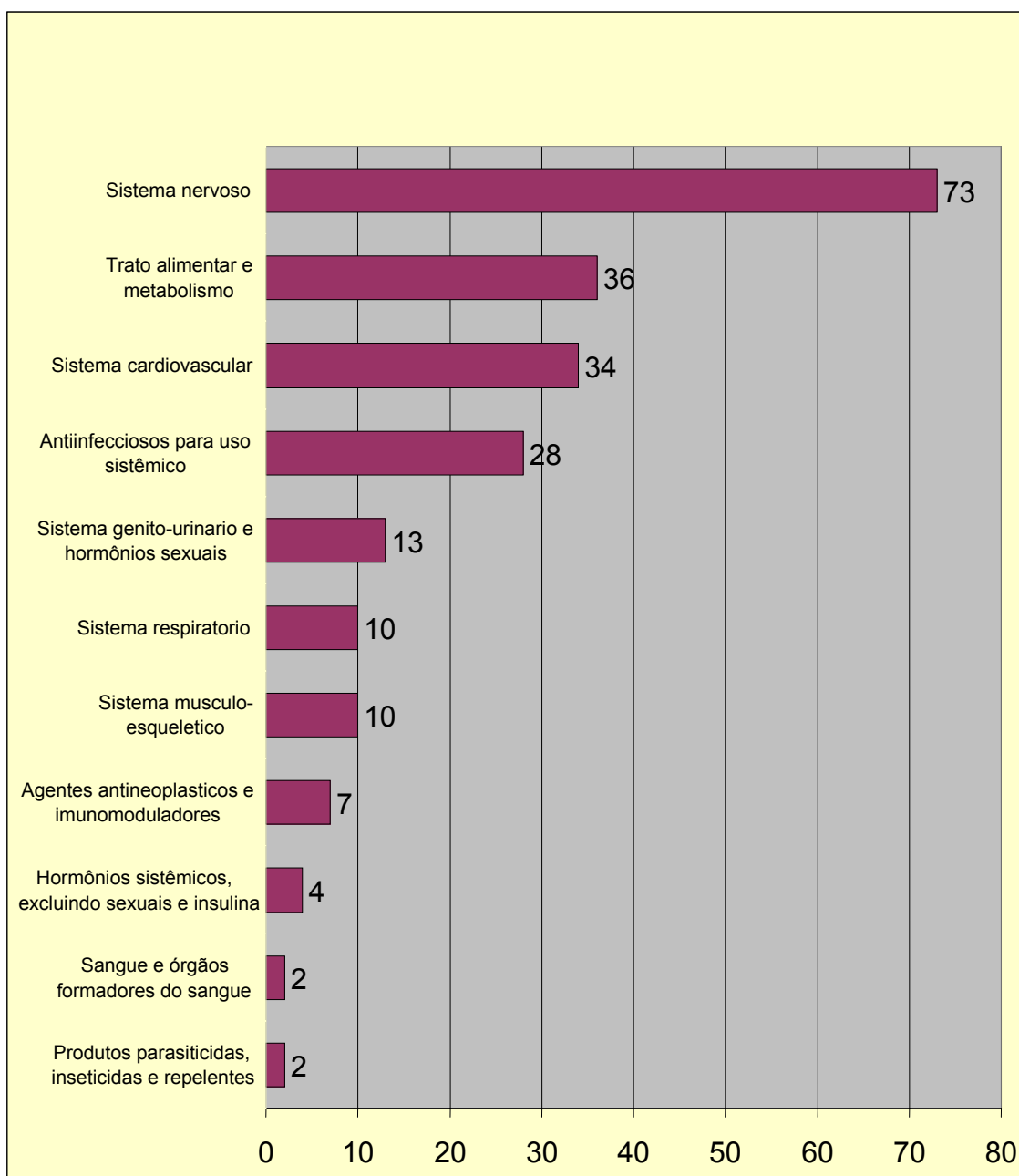


Figura 7.12: Distribuição dos pedidos de patente relativos aos comprimidos de liberação modificada, depositados e publicados entre 1995 e 2007, segundo classificação ATC nível 1.

Elaboração própria

A maior parte dos pedidos de patente com formulações para comprimidos de liberação modificada depositados no Brasil refere-se a formulações contendo princípios ativos cuja atuação farmacológica ocorre no sistema nervoso central (SNC), num total de 73 depósitos nesta área, equivalentes a 33,3 % dos depósitos analisados.

Como segundo maior grupo, foram identificados 36 depósitos, ou seja, 16,4% do total analisado, para pedidos de comprimidos de LM classificados no grupo dos “fármacos com atuação no trato alimentar/metabolismo”.

Ainda bem significativa foi a participação dos pedidos pertencentes ao grupo dos “fármacos que atuam no sistema cardiovascular”. Do total, 15,5%, o que corresponde a 34 pedidos, continham princípios ativos destinados a tratar patologias deste sistema.

O segmento de formulações de liberação modificada para “agentes anti-infecciosos de uso sistêmico” também se destacou. O total de depósitos efetuados no Brasil para comprimidos de LM vinculados a estes fármacos contabilizou 28, número que equivale a 12,8% do total.

Os sistemas/órgãos que menos tiveram procura para pedidos de patentes de comprimidos de liberação modificada no Brasil foram os de “fármacos que atuam no sangue ou órgãos formadores do sangue” e “substâncias antiparasitícas, repelentes ou inseticidas” que juntos contabilizaram apenas 1,8% dos depósitos.

7.7.2 – Perfil de distribuição dos pedidos segundo nível 3 da Classificação ATC:

A Tabela 7.1 detalha a distribuição dos pedidos até o nível 3 da classificação ATC, especificando as classes farmacológicas a que pertencem os 219 pedidos de patentes do grupo 1, levantados neste estudo.

As classes com maior número de depósitos estão destacadas na cor amarela.

Tabela 7.1: Distribuição dos pedidos de patente de comprimidos de liberação modificada, depositados e publicados no Brasil entre 1995 e 2007, segundo classificação ATC – nível 3.

Classificação ATC Nível 1	Classificação ATC Nível 3	Nº de depósitos	% de depósitos em relação ao nível 1
Sistema Nervoso	Analgésicos opióides	22	30,1
	Antidepressivos	10	13,7
	Antiepilépticos	10	13,7
	Fármacos anti-demência	6	8,2
	Agentes dopaminérgicos	5	6,8
	Fármacos usados em distúrbios do vício	4	5,5
	Antipsicóticos	3	4,1
	Hipnóticos e sedativos	3	4,1
	Ansiolíticos	2	2,7
	Outros analgésicos e antipiréticos	2	2,7
	Preparações anti-vertigem	2	2,7
	Psicoestimulantes, agentes usados para déficit de atenção e nootrópicos	2	2,7
	Agonistas ou antagonistas do receptor de 5 -Hidroxitriptamina	1	1,4
	Preparações anti-vertigem	1	1,4
	TOTAL :	73	100,0
Trato alimentar e metabolismo	Fármacos hipoglicemiantes	13	36,1
	Fármacos para úlcera péptica e doença do refluxo gastroesofágico	12	33,3
	Propulsivos	3	8,3
	Vitaminas	3	8,3
	Antiácidos	2	5,6
	Fármacos usados para tratar distúrbios do intestino	1	2,8
	Agentes antiinflamatórios intestinais	1	2,8
	Suplemento mineral	1	2,8
	TOTAL :	36	100,0

Classificação ATC Nível 1	Classificação ATC Nível 3	Nº de depósitos	% de depósitos em relação ao nível 1
Sistema cardiovascular	Agentes modificadores lipídicos	12	35,3
	Outras preparações para terapia cardíaca	6	17,6
	Bloqueadores do canal de cálcio	3	8,8
	Cardiovasculares	2	5,9
	Diuréticos	2	5,9
	Antihipertensivos	2	5,9
	Agentes beta-bloqueadores	1	2,9
	Anti-trombóticos	1	2,9
	Inibidores da enzima conversora de angiotensina	1	2,9
	Vasodilatadores usados em doenças cardíacas	1	2,9
	Estimulantes cardíacos	1	2,9
	Anti-arrítmicos	1	2,9
	Agentes antiadrenérgicos	1	2,9
	TOTAL :	34	100,0
Antiinfecciosos para uso sistêmico	Antibióticos macrolídeos, lincosamidas e estreptogramins	12	42,9
	Antibióticos beta-lactâmicos	7	25,0
	Antivirais para uso sistêmico	4	14,3
	Antibióticos quinolônicos	2	7,1
	Antibióticos aminoglicosídeos e glicopeptídeos	1	3,6
	Fármacos para o tratamento da tuberculose	1	3,6
	Outros antibióticos	1	3,6
	TOTAL :	28	100,0

Classificação ATC Nível 1	Classificação ATC Nível 3	Nº de depósitos	% de depósitos em relação ao nível 1
Sistema genito-urinário e hormônios sexuais	Fármacos usados para o tratamento da hiperplasia benigna prostática	5	38,5
	Urológicos, incluindo antiespasmódicos	5	38,5
	Contraceptivos	2	15,4
	Antiinfecciosos	1	7,7
	TOTAL :	13	100,0
Sistema respiratório	Preparações nasais – descongestionantes nasais para uso sistêmico	7	70,0
	Outras drogas sistêmicas para doenças obstrutivas respiratórias	2	20,0
	Anti-histamínicos	1	10,0
	TOTAL :	10	100,0
Sistema músculo- esquelético	Antiinflamatórios e antireumáticos não esteroidais	8	80,0
	Relaxante muscular de efeito central	2	20,0
	TOTAL :	10	100,0
Agentes antineoplásicos e imunomoduladores	Agentes imunossupressores	5	71,4
	Antagonistas hormonais e agentes relacionados	1	14,3
	Agentes antineoplásicos	1	14,3
	TOTAL :	7	100,0
Preparações hormonais sistêmicas, excluindo os sexuais e insulina	Hormônios hipotalâmicos, pituitários e análogos	3	75,0
	Hormônios diversos	1	25,0
	TOTAL :	4	100,0

Classificação ATC Nível 1	Classificação ATC Nível 3	Nº de depósitos	% de depósitos em relação ao nível 1
Sangue e órgãos formadores do sangue	Anti-trombóticos	2	100,0
	TOTAL :	2	100,0
Produtos antiparasiticidas, inseticidas e repelentes	Antiparasitários	1	50,0
	Antihelmínticos	1	50,0
	TOTAL :	2	100,0

Elaboração própria

7.7.2.1 – Pedidos de patentes relacionados a fármacos que agem no sistema nervoso central (SNC)

Chama atenção o elevado percentual relativo encontrado para os depósitos de pedidos de patentes de comprimidos de LM contendo fármacos com atuação no sistema nervoso (33,3%), demonstrando que a indústria farmacêutica vem concentrando esforços no desenvolvimento de novas formulações com liberação modificada para estas substâncias.

A explicação para o alto índice encontrado não reside somente nas características químicas e farmacocinéticas dos fármacos com atuação no SNC, até porque muitos dos princípios ativos que agem neste sistema têm tempo de meia-vida longo e por si só agem de forma prolongada. Por exemplo, os fármacos inibidores de recaptção de serotonina (SSRI) tais como a paroxetina e a sertralina, são administrados usualmente na posologia de dose única diária (WARD, 1997), logo formulá-los sob a forma de liberação prolongada parece pouco útil sob o ponto de vista de adesão ao tratamento.

A principal razão que deve motivar as indústrias a despender boa parte de sua pesquisa e desenvolvimento em formulações de comprimidos de LM para este segmento é o alto nível de retorno financeiro que estes fármacos têm proporcionado, tendo em vista a quantidade abundante de prescrições de medicamentos nesta área. A Figura 7.13 apresenta o percentual de aumento no número de receitas para medicamentos controlados, no período de 1992 até

2002, que em média cresceu 154,3% nos Estados Unidos, quase 12 vezes mais do que o aumento da população americana (IMS *apud* CASA²⁷, 2005).

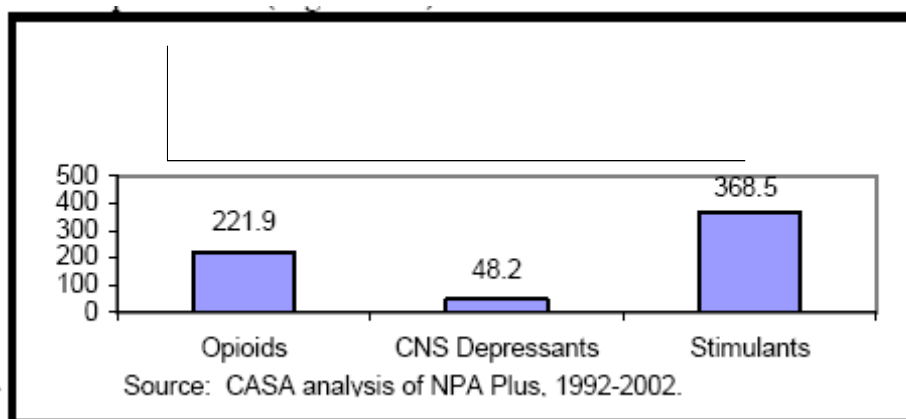


Figura 7.13: Crescimento percentual no número de prescrições para medicamentos controlados nos EUA, no período de 1992 - 2002

Fonte: IMS Health *apud* CASA, 2005

Observando a distribuição dos 73 depósitos direcionados a ação no SNC, verificou-se que 65,7% dos depósitos foram integrados por pedidos de patentes para formulações em comprimidos de liberação modificada contendo analgésicos opióides, antidepressivos e antiepilépticos.

O maior percentual (30%) referiu-se aos depósitos relacionados aos agentes opióides, tais como oximorfona, tramadol e hidrocodona.

A partir da leitura do relatório descritivo destes pedidos de patentes, verificou-se que o argumento do requerente para justificar o desenvolvimento de fórmulas de liberação modificada para estes agentes baseou-se fortemente sobre os efeitos adversos que ocorrem com a administração destes, uma vez que estas indesejáveis reações são intensas e freqüentes.

Com a formulação modificada, menores valores para concentração plasmática máxima (Cmax) são atingidos, minimizando os efeitos adversos desagradáveis, tais como vômitos, náuseas, liberação de histamina e oferecendo menores riscos de ocorrência de depressão respiratória, além de propiciar maior conforto com a não interrupção do sono nos pacientes recebendo este tipo de substância. Segundo requerente, os pacientes sob administração destes agentes apresentam um grau elevado de fragilidade, uma vez que tratam-se, por exemplo, de pacientes recém-operados, oncológicos, traumatizados, queimados.

²⁷ CASA - The National Center on Addiction and Substance Abuse at Columbia University

Entretanto, outras questões devem ser discutidas. Como já foi mencionado, há um grande interesse da indústria farmacêutica em repatentear formulações para domínio do mercado, o que é mais relevante ainda no caso em que o princípio ativo oferece altos retornos financeiros. Dentre os medicamentos controlados, os agentes opióides foram os mais prescritos em 2002, seguidos dos antidepressivos e dos estimulantes (CASA, 2005) e este certamente é um fator importante quando a indústria decide desenvolver e patentear novas formulações veiculando estas substâncias.

Além disso, há um grande debate acerca do abuso de medicamentos controlados. De 1992 a 2003, o abuso de medicamentos de uso controlado cresceu duas vezes mais do que o abuso de maconha, cinco vezes mais que o de cocaína e sessenta vezes mais do que o abuso de heroína. Por esta razão o Oxycontin (oxicodona) alegava em seu rótulo, possuir menor potencial de abuso, devido ao seu mecanismo de liberação lenta. Entretanto, ao contrário, o Oxycontin parece ter oferecido maior potencial de abuso, pois esta parcela dos consumidores quebrava o comprimido, destruindo o componente responsável pelo mecanismo de liberação lenta, o que fazia com que toda dose fosse liberada de forma imediata ao cérebro, retomando a discussão das desvantagens deste tipo de formulação (*ibid.*).

Significativa parcela dos depósitos enquadrados no sistema nervoso está associada aos fármacos antidepressivos (13,7%), sobretudo aos fármacos inibidores da recaptação de serotonina. Como já foi mencionado, estes inibidores possuem tempo de meia vida longo, já sendo usualmente prescritos com a posologia de dose única diária; portanto propiciar maior conveniência certamente não seria a razão para este desenvolvimento.

Os pedidos de patentes depositados no Brasil para os antidepressivos em forma de comprimidos de LM envolveram fármacos como: paroxetina, sertralina, nefazodona, desmetilvenlafaxina, reboxetina e robalzotan.

O que parece influenciar bastante a indústria farmacêutica a investir em novas formulações para os fármacos antidepressivos é o alto volume de prescrições para este tipo de substância. As prescrições para os inibidores de recaptação de serotonina mais do que triplicaram ao longo dos anos 80 (MOYNIHAM e CASSELS, 2005), gerando juntos mais de 20 bilhões de dólares aos seus fabricantes, sendo prescritos atualmente para o tratamento não apenas da depressão, mas também da ansiedade generalizada, tensão pré-

menstrual, fobia social, síndrome do pânico, transtorno obsessivo-compulsivo, estresse pós-traumático, entre outros. Portanto é razoável imaginar que o fabricante, vislumbrando a expiração da patente da substância, invista no desenvolvimento e requeira novas patentes para outras formulações contendo a mesma substância.

A fim de investigar a justificativa apresentada pelos depositantes para requerer novas patentes dos antidepressivos sob forma de liberação modificada, foi efetuada a leitura da primeira parte do relatório descritivo. Observou-se que os argumentos utilizados basearam-se sempre em explicações genéricas, tais como: “menor pico de concentração”, “maior adesão” e “inesperados menores efeitos colaterais”.

Outros 13,7% dos depósitos estavam relacionados aos agentes antiepilépticos, que apesar de comumente serem usados para tratar epilepsia, também têm sido prescritos para tratamento da enxaqueca e mania. Foram identificados registros de depósitos no Brasil para substâncias como lamotrigina, ácido valpróico, carbamazepina, tiagabina e oxcarbazepina.

Segundo discussão depreendida dos relatórios descritivos destes pedidos, o uso dos antiepilépticos provoca efeitos colaterais neurológicos que estão associados aos picos de C_{max} , portanto ao veiculá-los sob a forma de liberação prolongada, reduzindo o pico de absorção máxima, as reações de tonteira, visão anormal, sonolência e dores de cabeça, que costumam aparecer nos usuários destes fármacos são minimizadas.

De fato, autores que conduziram um estudo acerca da substituição das formulações de carbamazepina de liberação imediata pela carbamazepina de liberação estendida, revelaram que houve uma significativa melhora nos eventos adversos e na qualidade de vida (FICKER *et al*, 2005).

Foram observados ainda depósitos para formulações de comprimidos de LM direcionados aos fármacos anti-demência para tratamento da doença de Alzheimer e para agentes dopaminérgicos visando o tratamento da doença de Parkinson.

Os agonistas dopaminérgicos têm menores efeitos colaterais do que a levedopa, que era considerada fármaco de primeira escolha no tratamento de Parkinson, mas ainda assim pedidos de patentes de formulações de LM para agonistas dopaminérgicos têm sido depositados apresentando a justificativa de

que, por se tratar de uma patologia que afeta a memória, é interessante que haja uma posologia de tratamento com menor frequência de administrações.

Foram identificados no presente estudo, 4 depósitos de pedidos de patentes em comprimidos de LM para aumentar a adesão ao tratamento da dependência química, além de reduzir os efeitos adversos. A bupropiona, por exemplo, utilizada para tratar desordens do vício, quando formulada com liberação sustentada, apresenta menor incidência de tonturas, podendo veicular até 300 mg por comprimido, enquanto sob a forma de liberação imediata não deve exceder 150 mg (WARD, 1997).

Em menores proporções, foram identificados pedidos de patente justificando a diminuição dos efeitos adversos dos antipsicóticos e a manutenção (não apenas indução) do sono com os hipnóticos.

E ainda foram encontrados poucos depósitos relativos a fórmulas de comprimidos de LM para fármacos que, por exemplo, visam o tratamento do déficit de atenção, da enxaqueca e da ansiedade.

7.7.2.2 – Pedidos de patente relacionados a fármacos que agem no trato alimentar e no metabolismo

Dois terços dos pedidos de patentes depositados no Brasil para comprimidos de LM direcionados ao trato alimentar e metabolismo são relativos a agentes hipoglicemiantes, utilizados no tratamento da diabetes e aos fármacos para tratar úlcera péptica e refluxo gastroesofágico.

Os fármacos inibidores da bomba de prótons, que são usados no tratamento da úlcera péptica e refluxo gastroesofágico têm uma característica química intrínseca que é a labilidade aos ácidos. Portanto, para que estes princípios ativos (tais como pantoprazol e omeprazol) não sejam degradados no meio estomacal, eles são usualmente veiculados em fórmulas de liberação retardada, as quais, normalmente por meio de um revestimento gastroresistente conseguem manter a integridade do fármaco até que o medicamento atinja o intestino, onde este será absorvido (FRIJLINK, 2003).

Para estes casos, portanto, a formulação retardada não é apenas desejável, ela é fundamental para que o fármaco exerça sua ação farmacológica.

Há diversos depósitos de patentes no Brasil requerendo formulações para estes fármacos, alguns contendo inovações na camada gastroresistente, outros apresentando fórmulas de liberação prolongada para estes inibidores, baseado na justificativa que um regime de administração que forneça níveis estendidos plasmáticos do princípio ativo resultará em uma maior fração de bombas de prótons inibidas e com isso uma maior eficácia no tratamento do refluxo gastroesofágico (bem como em úlceras gástricas).

Outros pedidos de patente para esta classe de inibidores destinam-se a resolver o problema em relação à incompatibilidade que há entre a camada gastroresistente e o núcleo que contém o fármaco. A incompatibilidade ocorre porque normalmente os revestimentos entéricos possuem componentes que são ácidos e estes em contato com o núcleo onde está contido o fármaco, acabam reagindo, degradando a substância ativa. A fim de evitar este problema, são descritas soluções em alguns pedidos de patente, por exemplo, utilizando camadas intermediárias entre o núcleo e o revestimento gastroresistente que está na camada mais externa.

Há ainda pedidos mais inovadores que versam sobre fórmulas que liberam os inibidores de forma pulsátil, que os veiculam em micropartículas, ou ainda que dispensam a camada entérica final, sendo substituídas por membranas semipermeáveis que se rompem em função do tempo e não do pH.

Ao contrário da estrita necessidade de formulações de LM para os fármacos inibidores da bomba de prótons, o que explica o alto índice de depósitos associados a eles, para os agentes antidiabéticos não é fundamental ou significativamente vantajoso o desenvolvimento destas novas formulações.

A questão é que o número de casos da diabete tipo II está crescendo, provavelmente em consequência das mudanças no estilo de vida tanto nos países desenvolvidos quanto nos países em desenvolvimento. Trata-se de mudanças de comportamento que incluem dietas não saudáveis e vida sedentária, o que torna o mercado de agentes antidiabéticos mais atraente aos olhos da indústria farmacêutica (IMS Health, 2008).

Comprimidos de liberação prolongada contendo metformina, gliclazida, insulina foram desenvolvidos e patentes para estas formulações estão sendo requeridas no Brasil.

Várias empresas estão desenvolvendo formulações de LM de metformina. Entretanto, sabe-se que esta não é boa candidata a formulações de liberação prolongada, porque, além de ser muito solúvel em água, esta substância possui uma janela de absorção, sendo quase que totalmente absorvida na parte superior do trato gastrointestinal e muito pouco na parte inferior. Portanto, uma formulação que libere parte do fármaco no estômago e ainda deixe parte a ser liberada quando o medicamento percorrer o trecho final do intestino, apresentará baixa biodisponibilidade, uma vez que a dose restante da metformina não será aproveitada ao ser liberada em uma região onde a absorção é fraca (MARATHE *et al*, 2000).

Desta forma, o esforço no desenvolvimento de uma boa formulação para metformina terá que objetivar um maior tempo de residência no estômago e minimizar as perdas decorrentes da janela de absorção.

Ainda assim, estudos que comparam os efeitos da metformina na forma de liberação prolongada (com gastroretenção) com a metformina de liberação imediata, verificaram que, apesar das fórmulas modificadas com gastro retenção terem apresentado maior biodisponibilidade do que as de liberação imediata, não houve diferenças significativas no tipo, incidência ou severidade dos eventos adversos nos voluntários recebendo formulações modificadas de metformina ou formulações de liberação imediata. Concluiu-se ainda que ambas as formulações foram igualmente eficazes, conseguindo reduzir significativamente a hemoglobina glicosilada a níveis equivalentes (ADIS R&D PROFILE, 2005).

A justificativa utilizada pelos requerentes para solicitar patentes que veiculam os fármacos hipoglicemiantes na forma de liberação prolongada é a diminuição dos efeitos adversos gastrointestinais em relação à forma de liberação imediata.

Menor quantidade de depósitos no Brasil foi efetuada para requerer patentes de formulações em comprimidos de liberação modificada para os agentes propulsivos, agentes antiinflamatórios intestinais, fármacos para tratar distúrbios do intestino, vitaminas, antiácidos bem como suplementos minerais.

7.7.2.3 – Pedidos de patente relacionados a fármacos que agem no sistema cardiovascular

Ao todo, 34 depósitos foram efetuados no Brasil para reivindicar patentes de comprimidos de liberação modificada de fármacos com ação no sistema cardiovascular.

Destaca-se o grande interesse demonstrado no desenvolvimento de fórmulas de comprimidos de liberação modificada para agentes modificadores lipídicos, destinados ao tratamento da hiperlipidemia. Boa parte dos depósitos destinados ao sistema cardiovascular (35,3%) está associada a fármacos redutores dos níveis de colesterol. Pedidos de patente envolvendo atorvastatina, fluvastatina e outros inibidores da HMG Co-A redutase (estatinas) foram efetuados no Brasil; outros foram depositados para os inibidores da proteína de transferência do éster de colesterol.

De fato, quanto mais alto o nível de colesterol, maior o risco de desenvolver doenças cardíacas ou de ter um infarto. Quando há muito colesterol, este se depositará na parede das artérias e com o tempo as endurecerá, as artérias acabarão ficando mais estreitas e, portanto reduzirão a passagem do fluxo sanguíneo, podendo inclusive bloqueá-lo. O tratamento medicamentoso visa reduzir o colesterol LDL, o que pode ser conseguido com estatinas e outros fármacos, como ácido nicotínico (NIH, 2005).

Entretanto, as prescrições de medicamentos para redução de colesterol têm aumentado expressivamente nos últimos anos, não por um aumento real da demanda da população, mas sim porque os critérios que definem o que seriam os níveis considerados como “altos” de colesterol no sangue vêm sendo constantemente ampliados, englobando um universo maior de indivíduos, antes considerados saudáveis, agora se encaixando na condição de doentes. Em 2007, o medicamento Lipitor (atorvastatina da Pfizer) foi considerado o campeão de prescrições no mundo todo (IMS Health, 2007).

Segundo MOYNIHAM e CASSELS (2005), as diretrizes oficiais norte-americanas para tratamento do colesterol, emitidas pelo National Institutes of Health (NIH) e lançadas em 1990 englobavam 13 milhões de americanos dentro do universo de pacientes a serem tratados com estatinas. Em 2001, as diretrizes foram redefinidas com novos critérios, que por serem mais amplos, passaram a contemplar 36 milhões de pacientes americanos. Novamente, em

2004, os critérios foram reformulados e as novas diretrizes passaram a abarcar 40 milhões de americanos. Os autores também revelam que, 8 dos 9 *experts* que participaram da reconstrução das diretrizes de 2004 eram palestrantes, consultores ou pesquisadores de grandes indústrias farmacêuticas, evidenciando um conflito de interesses.

Notícia veiculada no “O Globo on line” (2008), informa que a Associação Americana de Pediatria divulgou recentemente a recomendação de que crianças obesas e com colesterol alto comecem a receber estatinas a partir de 8 anos.

Naturalmente, como seria de se esperar, as pesquisas para novas formulações envolvendo os lucrativos agentes modificadores lipídicos vem crescendo também. Só no Brasil foram levantados 12 depósitos para fórmulas em comprimidos de LM envolvendo estes princípios ativos.

As justificativas encontradas nos relatórios descritivos dos pedidos de patente de comprimidos de LM contendo as estatinas foram embasadas em frases como “melhor segurança e melhor tolerabilidade”.

O segundo subgrupo mais requisitado, enquadrado como “Outras preparações para terapia cardíaca” contém fármacos que são utilizados para tratamento de arritmias cardíacas, infarto do miocárdio e angina, tais como: ivabradina, ranolazina e trimetazidina.

Ainda dentro da categoria dos fármacos com atuação no sistema cardiovascular, foram localizados depósitos de pedidos de patente sob forma de LM para os bloqueadores do canal de cálcio, antihipertensivos, agentes cardiovasculares, agentes diuréticos, agentes antiadrenérgicos, betabloqueadores, antiarrítmicos, antitrombóticos, estimulantes cardíacos, inibidores da enzima conversora de angiotensina e agentes vasodilatadores.

No caso dos agentes antihipertensivos, as formulações de liberação controlada resultaram em melhora na eficácia, segurança e adesão (SANTELLA e WERTHEIMER, 2005). A nifedipina, por exemplo, na formulação convencional, apresenta o incômodo de freqüentes administrações, amplas variações nos níveis plasmáticos e efeitos indesejáveis associados à dose, que incluem dores de cabeça, palpitações e tonturas. O efeito terapêutico desta substância melhorou muito sob a forma de liberação controlada, fornecendo concentrações plasmáticas abaixo do limite que causaria os efeitos indesejáveis (CRAMER e SAKS, 1994).

7.7.2.4 – Pedidos de patente relacionados aos agentes anti-infecciosos para uso sistêmico.

O 4º grupo com maior número de depósitos de pedidos de patente para comprimidos de LM no Brasil foi o grupo dos fármacos anti-infecciosos, contabilizando 28 depósitos.

Dentre o grupo dos agentes infecciosos, quase metade dos depósitos (42,9%) eram referentes aos antibióticos macrolídeos. O tratamento com este tipo de antibiótico provoca, com grande frequência, indesejáveis efeitos no trato gastrointestinal, porém não são graves, sendo menos frequentes para a claritromicina e azitromicina do que para a eritromicina (RANG *et al*, 2001).

Além do mais, tendo em vista que o tratamento com antibióticos exige um rigor no horário das administrações para que a eficácia seja garantida, é interessante ter uma formulação que necessite de um esquema posológico mais confortável, com menor frequência de administração.

Os argumentos encontrados nos pedidos de patente para o desenvolvimento de formulações de LM para os derivados de eritromicina são muito diversos. Alguns pedidos justificam o desenvolvimento da nova formulação em razão da necessidade do aumento da adesão, pois há um baixo índice de adesão devido ao gosto metálico do comprimido, outros se referem aos menores efeitos adversos gastrointestinais obtidos quando estes antibióticos estão veiculados sob a forma de liberação controlada. Certos requerentes argumentam que alguns macrolídeos, como a claritromicina, são pouco solúveis no meio aquoso e que isso compromete a taxa de dissolução, diminuindo a biodisponibilidade, e ao veicular estas substâncias em formas de LM, uma maior absorção é alcançada e, portanto, maior eficácia no tratamento.

Foi identificado um pedido da Pfizer que, estrategicamente requer proteção para azitromicina através de especificações das concentrações plasmáticas alcançadas com a formulação em função do tempo, sem correlacionar diretamente a formulação usada para alcançar tal objetivo. Este tipo de reivindicação gera problemas, uma vez que requer proteção para um resultado sem fornecer o método para atingir tal resultado, sendo que vários caminhos podem existir. Sendo assim outros concorrentes não poderão competir neste mercado, ainda que com formulações diferentes, caso

alcançarem o mesmo perfil farmacocinético. Este caso foi apontado no estudo de Roox (2008).

Apesar de alguns fatores justificarem o desenvolvimento de formulações modificadas para os antibióticos macrolídeos, questiona-se a real vantagem obtida, já que o tempo de meia-vida para estas substâncias é inerentemente longo. Além disso, trata-se de fármacos cuja dose terapêutica eficaz é grande (em torno de 500 mg) e, portanto, veiculá-los neste tipo de formulação, torna os comprimidos muito grandes, o que irá atrapalhar a deglutição.

Schaefer e Michaelis (1994) consideram que, em geral, fórmulas de liberação controlada para antibióticos não são necessárias. Os autores argumentam que o conceito por trás deste tipo de formulação reside na redução da frequência de administração, útil no caso de terapias prolongadas ou continuadas, que em geral não é o caso da terapia com antibióticos, que termina em alguns dias ou semanas.

Do total de depósitos para pedidos de patentes de comprimidos de LM para agentes anti-infecciosos, 25,0% foram direcionados aos antibióticos beta-lactâmicos. Para estes agentes é reconhecido que o tempo em que o nível sérico fica acima da concentração mínima inibitória é o parâmetro farmacodinâmico mais próximo da eficácia. Sendo assim, é interessante veiculá-los de forma a manter constante e por um período de tempo estendido este nível de concentração.

No caso da amoxicilina, por exemplo, há uma dificuldade em manter os níveis séricos, pois ela possui janela de absorção no estômago e na parte inicial do intestino, tempo de meia-vida relativamente curto e é rapidamente eliminada do corpo. Por esta razão, é interessante veiculá-la numa forma de liberação sustentada, de forma a melhorar sua eficácia, além de diminuir a sua administração de 3 para 2 vezes ao dia. Da leitura dos relatórios descritivos, nota-se que os esforços foram feitos no sentido de desenvolver fórmulas com mecanismos diferentes, capazes de reter o medicamento por mais tempo no estômago, local onde a amoxicilina é preferencialmente absorvida.

Os demais depósitos dentro desta categoria estavam relacionados aos agentes antivirais, quinolonas, nitrofurantoína (enquadrado como outro antibiótico conforme classificação ATC), aminoglicosídeos e glicopeptídeos e rifampicina/isoniazida (enquadrados como fármacos para tratamento da tuberculose).

Para o tratamento da tuberculose, apenas um depósito foi localizado, como era de se esperar, tendo em vista que se trata de um medicamento para doenças negligenciadas, pouco rentáveis para indústria farmacêutica, como será discutido no item 7.7.2.11.

7.7.2.5 – Pedidos de patente relacionados ao sistema genito-urinário e hormônios sexuais

Cerca de 40% dos depósitos para este subgrupo tratam de fármacos para tratamento da hipertrofia benigna da próstata. Compostos antagonistas do receptor α -adrenérgico como alfuzosina e tamsulosina, com absorção pobre ou errática no trato gastrointestinal, possuem pedidos de patente de LM no Brasil sob a justificativa de apresentarem maior biodisponibilidade, menor toxicidade e maior conveniência na administração.

Outros 40% dos depósitos dentro do subgrupo do sistema genito urinário eram relacionados aos fármacos urológicos, incluindo antiespasmódicos como a oxibutinina, tolterodina e darifenacina que são antagonistas dos receptores muscarínicos utilizados no tratamento de incontinência urinária, os quais, segundo os requerentes, quando administrados na forma de liberação modificada apresentam menores efeitos colaterais, principalmente secura da boca.

Além dos fármacos citados, há o registro de um depósito para inibidor da 5-fosfodiesterase – o Sildenafil, cujo pedido de patente trata da formulação em bicamada para este princípio ativo, de forma que haja uma liberação imediata e outra posterior de forma sustentada, o que segundo o requerente é vantajoso, pois garante a melhora da função sexual por um período de tempo superior (por exemplo, de 6 a 24 horas) após a administração. Entretanto, formulações em bicamadas já são conhecidas do estado da técnica, para outros princípios ativos, não representando uma inovação tecnológica.

7.7.2.6 – Pedidos de patente relacionados ao sistema respiratório:

Todos os depósitos direcionados ao sistema respiratório estavam voltados ao tratamento de alergias respiratórias. A grande maioria deles tratava de pedidos de patente contendo descongestionantes nasais de uso sistêmico

associados a um antialérgico, em que geralmente o comprimido é na forma de bicamada, sendo uma camada contendo o antialérgico na forma de liberação imediata e a outra camada com o agente descongestionante (simpaticomimético) na forma de liberação sustentada. A idéia geral não representa uma inovação, tendo em vista que este tipo de formulação já é usualmente conhecida para um técnico no assunto. A justificativa dos inventores para requerer estas patentes é baseada na alegação de que com a nova fórmula apresentada são resolvidos problemas de ordem farmacotécnica do estado da técnica. No relatório descritivo destes pedidos de patentes são citados diversos problemas das formulações anteriores, tais como rachaduras na hora da compressão, dificuldade em obter a medida de dureza ideal dos comprimidos, falta de uniformidade de conteúdo no processo, entre outros. Como exemplo, o pedido relativo ao medicamento Clarinex (desloratadina) da Schering, se propõe a resolver problemas de incompatibilidade química entre os excipientes e o princípio ativo.

Menor parte dos depósitos continha fármacos inibidores da 4-fosfodiesterase, os quais são usados na doença obstrutiva pulmonar crônica e são incorporados na formulação de LM para evitar os vômitos e náuseas decorrentes da ingestão destas substâncias na formula de liberação imediata.

7.7.2.7 – Pedidos de patente relacionados ao sistema músculo-esquelético:

Dentre os 10 pedidos de patente no Brasil pertencentes a esta categoria 8 pertenciam ao subgrupo dos antiinflamatórios e antireumáticos não esteroidais para formulação de liberação modificada. Dentre eles estão substâncias como: nimesulida, ibuprofeno e inibidores de COX-2, como o celecoxibe.

A explicação para formular antiinflamatórios sob esta forma reside basicamente na maior conveniência de administração dose única diária, sobretudo para pacientes em uso contínuo, como aqueles com osteoartrite.

Outra explicação possível é que as formulações de liberação entérica ou de liberação prolongada tenderiam a apresentar menor risco de produzir efeitos adversos gastrintestinais do que as formulações normais dos antiinflamatórios não esteroidais (AINEs).

De fato, os efeitos indesejáveis mais comuns dos AINEs são os eventos gastrintestinais adversos, cujo risco relativo é, em média, três vezes maior do que o observado na população de não usuários das AINEs. Foi estimado que um em cada cinco usuários crônicos de AINEs sofrem lesão gástrica, que pode ser silenciosa, mas que está associada a um risco de hemorragia grave e/ou perfuração (RANG *et al*, 2001).

A lesão gástrica induzida por AINEs é devida, principalmente pela inibição da COX-1, enzima responsável pela síntese de prostaglandinas que normalmente inibem a secreção ácida e que possuem ação protetora sobre a mucosa (*ibid.*).

A utilização das formulações de liberação modificada pode reduzir a possibilidade das lesões gástricas por ação do contato direto do fármaco com as mucosas, entretanto, isso não evita a principal causa das lesões, que, conforme mencionado anteriormente, deve-se ao efeito inibidor sistêmico destes fármacos sobre a síntese de prostaglandinas, sendo portanto independente da forma farmacêutica empregada (CFF, 2004).

Desta forma, este subgrupo não apresenta bases tão sólidas para justificar novas patentes sob formulações de LM.

De um modo geral, foi observado, a partir da leitura dos pedidos de patente, que os requerentes pleiteiam as patentes neste subgrupo alegando que as formulações modificadas aumentarão a adesão ao tratamento, diminuirão os custos totais do tratamento, minimizarão efeitos adversos e serão interessantes no tratamento da dor, por manter o efeito analgésico por um tempo superior.

Verificou-se que muitos pedidos são de formulações compreendendo técnicas e excipientes comuns do desenvolvimento galênico.

Alguns pedidos trazem alguma proposta diferente, como o da Pharmacia Corporation, que requer proteção patentária para o inibidor de COX-2 liberado de forma dupla: uma liberação rápida da dose inicial e outra liberação prolongada para manutenção do efeito terapêutico.

No subgrupo dos relaxantes musculares, foram registrados pedidos para o fármaco baclofeno.

7.7.2.8 - Pedidos de patente relacionados aos agentes antineoplásicos e imunomoduladores:

Distribuídos em 4 subgrupos encontravam-se os 7 pedidos de patentes para comprimidos de liberação modificada associados aos agentes antineoplásicos e imunomoduladores.

Mais da metade dos depósitos neste grupo foi relativo aos agentes imunossupressores, que são usados para prevenção da rejeição de transplantes, doenças inflamatórias do intestino e doenças inflamatórias mediadas por Interleucina 1. Substâncias com depósitos de pedidos de patente no Brasil para forma de comprimidos de LM são: azatioprina, micofenolato e tacrolimo.

Da leitura do relatório descritivo, depreendem-se as seguintes razões apresentadas para formulação destas substâncias sob comprimidos de LM.

A azatioprina é um fármaco bastante tóxico, provocando leucopenia em alguns pacientes em uso crônico. Além disso, seu sítio de ação para o tratamento de colites está no intestino, e portanto é desejável que esteja sob a forma de liberação retardada com revestimento entérico. O micofenolato tem efeitos adversos gastrintestinais e o requerente afirma ser mais vantajoso veiculá-lo sob a forma gastroresistente. Por fim, o tacrolimo é absorvido no trato gastrintestinal de forma incompleta e variável, com biodisponibilidade oral de cerca de 20%, sendo interessante uma forma farmacêutica que aumente sua biodisponibilidade, de modo a poder reduzir a dose e conseqüentemente minimizar os efeitos adversos, a saber: dores de cabeça, hipertensão, hipercalemia, disfunção renal, insônia, dor abdominal, nefrotoxicidade, neurotoxicidade, entre outros.

7.7.2.9 - Pedidos de patente relacionados às preparações hormonais sistêmicas:

Este grupo compreende 4 pedidos de patentes contendo as preparações hormonais sistêmicas, excluindo os hormônios sexuais e insulina, os quais estão classificados em outros grupos principais, conforme estabelece a classificação ATC.

Neste grupo foram registrados os pedidos de liberação retardada, controlada e sustentada para peptídeos e seus análogos com função hormonal, tais como ocitocina, vasopressina, hormônio liberador de gonadotrofina e somatostatina.

Segundo o relatório descritivo, trata-se de substâncias bastante instáveis no trato gastrointestinal, com absorção insatisfatória. Portanto, novas formas farmacêuticas que não parenterais são desejáveis para estas substâncias.

7.7.2.10 - Pedidos de patente relacionados a fármacos que atuam no sangue e órgãos formadores do sangue.

Neste caso houve somente 2 depósitos de pedidos de patente, sendo um depósito relacionado ao princípio ativo dipiridamol e o segundo depósito relacionado ao ridogrel, ambos anti-trombóticos.

7.7.2.11 - Pedidos de patente relacionados aos parasiticidas, repelentes e inseticidas.

Neste grupo houve somente um depósito para formulação em comprimidos de LM de uma substância antiparasitária (preferencialmente a ivermectina) e outro depósito para formulação em comprimidos de LM de um anti-helmíntico - o praziquantel.

De um modo geral, a baixa procura pelo patenteamento neste segmento, é apenas reflexo do pouco investimento em P&D nesta área, considerada pouco rentável pela indústria farmacêutica. As populações afetadas pelas doenças negligenciadas não têm poder de compra, o que desmotiva a indústria farmacêutica a investir no desenvolvimento voltado para o tratamento destas doenças (MSF/DNDi, 2001).

As doenças negligenciadas são aquelas que afetam primordialmente populações de países em desenvolvimento, frequentemente atreladas às condições de pobreza, como por exemplo, a tuberculose e as doenças parasitárias. Uma doença é considerada negligenciada quando as opções de tratamento são inexistentes ou inadequadas, por questões de renda e preço (BASTOS, 2006).

A busca de medicamentos nos países desenvolvidos está voltada para doenças aí predominantes. Os medicamentos para doenças cardiovasculares, e para doenças do sistema nervoso central correspondem a 50% das vendas globais da indústria, portanto os esforços de P&D destes países estão concentrados nestes segmentos (*ibid.*)

Não é surpreendente, portanto, que haja somente 2 pedidos de patente para este grupo, assim como não foi surpreendente ter sido identificado somente 1 pedido para o tratamento da tuberculose, dentro do grupo dos anti-infecciosos para uso sistêmico.

7.7.3 - Perfil de distribuição dos pedidos segundo nível 5 da Classificação ATC.

Dentre os 219 depósitos do grupo 1, a maior parte dos pedidos de patentes expressava claramente qual o princípio ativo que seria protegido com a concessão daquela patente, enquanto outros pedidos requeriam a proteção de um modo mais amplo, reivindicando a formulação para uma determinada classe farmacológica.

Assim, por exemplo, tanto foram encontrados pedidos solicitando proteção para “omeprazol”, quanto outros, que reivindicavam “inibidores da bomba de prótons”.

Na Tabela 7.2, são destacados aqueles princípios ativos que foram claramente especificados em pedidos de patentes depositados no Brasil.

Tabela 7.2: Distribuição dos pedidos de patente de comprimidos de liberação modificada, depositados e publicados no Brasil entre 1995 e 2007, segundo classificação ATC – nível 5.

Classificação ATC Nível 1	Classificação ATC Nível 3	Classificação ATC Nível 5	Nº de depósitos
Agentes antineoplásicos e imunomoduladores	Agentes antineoplásicos	temozolomida	1
	Agentes imunossupressores	azatioprina	1
		micofenolato	1
		tacrolimus	1
Anti-infecciosos para uso sistêmico	Antibióticos beta lactâmicos	amoxicilina	3
	Antibióticos macrolídeos, lincosamidas e estreptogramins	azitromicina	1
		claritromicina	2
	Antibióticos quinolônicos	ciprofloxacino	1
	Antivirais para uso sistêmico	aciclovir	1
	Fármacos para o tratamento da tuberculose	rifampicina e isoniazida	1
	Outros antibióticos	nitrofurantoína	1
Produtos antiparasitídeos, inseticidas e repelentes	Antihelmínticos	praziquantel	1
Sangue e órgãos formadores de sangue	Agentes anti-trombóticos	dipiridamol	1
		ridogrel	1
Sistema cardiovascular	Agentes antiadrenérgicos, agindo centralmente	moxonidina	1
	Agentes beta bloqueadores	carvedilol	1
	Agentes modificadores lipídicos	ácido nicotínico	2
		atorvastatina	1
		fluvastatina	1
	Antiarrítmicos classe I e III	propafenona	1
	Antihipertensivos	hidralazina	1
	Bloqueadores do canal de cálcio	gallopamil	1
		lercanidipina	1
		nifedipina	1
	Diuréticos	furosemida	1
torasemida		1	

Classificação ATC Nível 1	Classificação ATC Nível 3	Classificação ATC Nível 5	Nº de depósitos
Sistema cardiovascular	Estimulantes cardíacos, exceto glicosídeos	levosimendan	1
	Inibidores da enzima conversora de angiotensina	perindopril	1
	Outras preparações para terapia cardíaca	ivabradina	1
		ranolazina	4
		trimetazidina	1
Vasodilatadores usados em doenças cardíacas	molsidomina	1	
Sistema genito-urinário e hormônios sexuais	Antiinfeciosos e antisépticos, excluindo combinações com corticosteróides	metronidazol	1
	Fármacos usados para hiperplasia benigna prostática	alfuzosina	2
		tamsulosina	2
		taprizosin	1
		darifenacina	2
	Urológicos, incluindo antiespasmódicos	oxibutinina	1
tolterodina		1	
Sistema músculo-esquelético	Antiinflamatórios e antireumáticos não esteroidais	celecoxibe	1
		ibuprofeno	1
		naproxeno	1
		nimesulida	2
	Relaxante muscular de efeito central	baclofeno	1
Sistema nervoso	Agentes dopaminérgicos	apindore	1
		carbidopa e levodopa	1
		sumanirole	1
	Analgésicos opióides	tramadol	7
		hidrocodona	2
		oxicodona	4
		mesilato de tilidina	1
		oximorfona	3
	Ansiolítico	alprazolam	1
		tofisopam	1
desmetilvenlafaxina		2	

Classificação ATC Nível 1	Classificação ATC Nível 3	Classificação ATC Nível 5	Nº de depósitos
Sistema nervoso	Antidepressivo	nefazodona	1
		paroxetina	1
		sertralina	3
	Antiepilético	lamotrigina	2
		ácido valpróico	2
		carbamazepina	1
		fenitoína	1
		licarbazepina	1
		oxcarbazepina	1
		tiagabina	1
	Antipsicótico	quetiapina	1
		sais de Lítio	1
		ziprasidona	1
	Fármacos anti-demência	galantamina	1
		memantina	1
		sarcomeline	2
	Fármacos usados em desordens do vício	bupropiona	2
		nicotina	2
	Hipnóticos e sedativos	zolpidem	1
		melatonina	1
	Outros analgésicos e antipiréticos	paracetamol	1
	Preparações anti-vertigem	beta-histina	1
	Preparações anti- enxaqueca	eletriptana	2
Psicoestimulantes, agentes usados para déficit de atenção e nootrópicos	modafinil	1	
	sais de anfetamina	1	
Sistema respiratório	Antihistaminas para uso sistêmico	mizolastina	1
	Descongestionantes nasais para uso sistêmico	pseudoefedrina e desloratina	2
		pseudoefedrina e difenidramina	1
		pseudoefedrina e naproxeno	1

Classificação ATC Nível 1	Classificação ATC Nível 3	Classificação ATC Nível 5	Nº de depósitos
Trato alimentar e metabolismo	Agentes antiinflamatórios intestinais	mesalazina	1
	Antiácido	bicarbonato de potássio	2
	Fármacos hipoglicemiantes	metformina	5
		gliclazida	1
		insulina	2
	Fármacos para tratar desordens do intestino	mebeverina	1
	Fármacos para úlcera péptica e doença do refluxo gastroesofágico	omeprazol	4
		pantoprazol	1
	Propulsivos	cisaprida	1
	Suplemento mineral	calcio	1
	Vitaminas	vitamina B6	1

Fonte: Elaboração própria

O maior número de depósitos foi para tramadol, metformina e omeprazol, com respectivamente 7, 5 e 4 pedidos de patentes de formulações em comprimidos de liberação modificada no Brasil.

Deve ser lembrado que além do quantitativo de pedidos apresentado na Tabela, outros depósitos englobavam indiretamente estes princípios ativos.

Como exemplo ilustrativo, no caso da metformina, outros pedidos foram localizados tratando de formulações de LM em comprimidos para “biguanidas”. No caso da claritromicina, diversos pedidos aqui não contabilizados, foram depositados de forma genérica para “derivados da eritromicina”.

7.8- Distribuição dos depósitos por indicação terapêutica

Todos os pedidos de patente trazem em seu relatório descritivo a aplicação industrial da invenção. No caso dos pedidos de patente de produtos farmacêuticos, portanto é sempre descrita a aplicação terapêutica a que ele se destina.

No intuito de investigar quais as patologias que estão sendo alvo das formulações em comprimidos de LM, explorou-se o relatório descritivo dos 219 pedidos do grupo 1 . Os resultados estão na Figura 7.14.

Importante destacar que, com frequência, mais de uma indicação terapêutica é encontrada em um mesmo pedido de patente, pois muitas vezes o requerente alega que aquela formulação será útil para tratar mais de uma patologia e por esta razão o total de indicações terapêuticas é superior a 219.

O tratamento das infecções bacterianas foi o objetivo mais citado nos pedidos de patente de comprimidos de liberação modificada depositados no Brasil, tendo sido citado em 24 pedidos. A segunda indicação terapêutica mais encontrada nos pedidos de patente foi o tratamento da dor, presente em 23 depósitos. Doenças inflamatórias foram citadas em 15 pedidos de patente.

Também bastante frequentes foram os pedidos cujas patologias-alvo eram: refluxo gastroesofágico (14), diabetes (13), hipertensão (12), úlcera péptica (12) e hiperlipidemia (12).

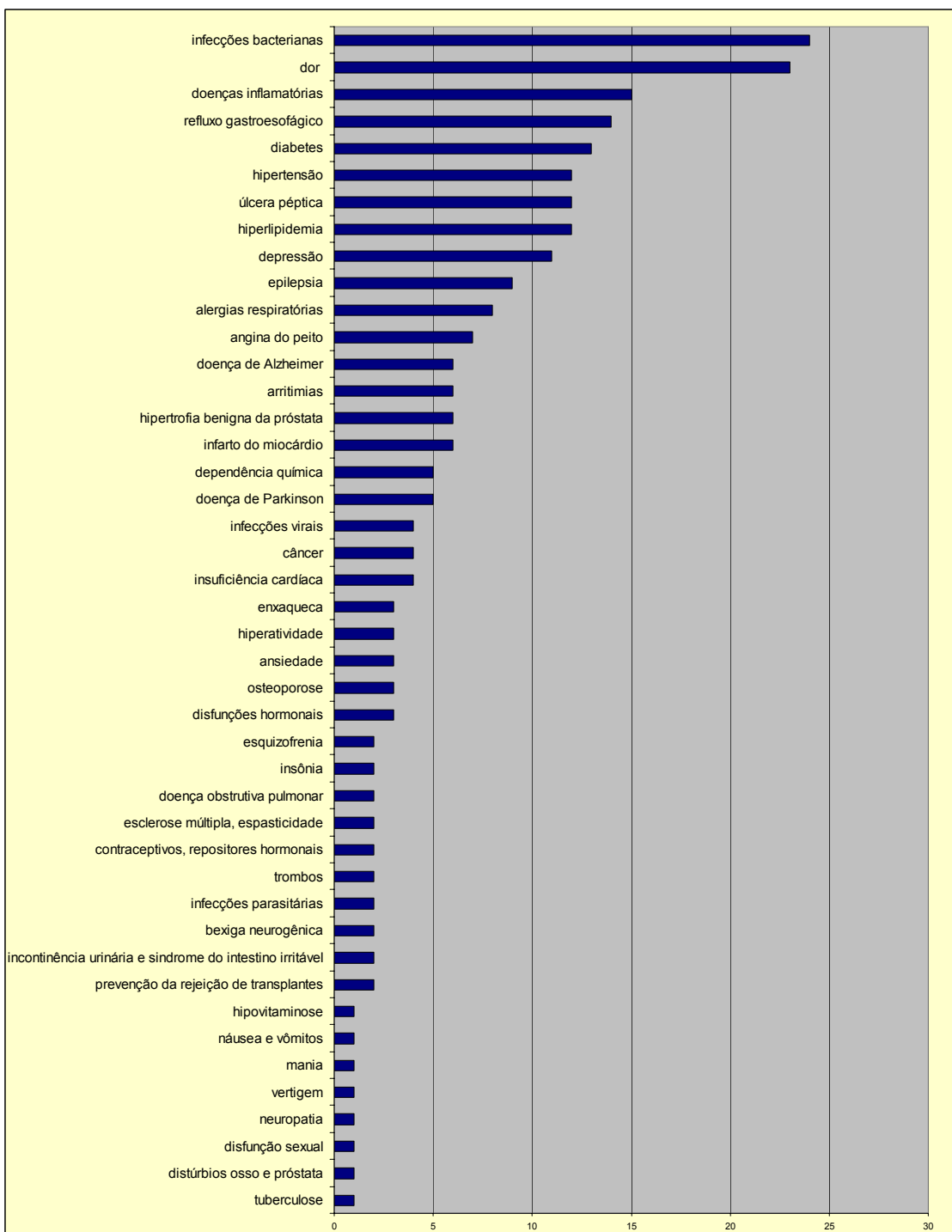


Figura 7.14: Indicações terapêuticas presentes nos pedidos de patente de comprimidos de liberação modificada, depositados e publicados no Brasil entre 1995 e 2007.

Fonte: Elaboração própria

7.9- Identificação das tecnologias com pedidos de patente no Brasil para comprimidos de liberação modificada

A partir da breve leitura do quadro reivindicatório e do relatório descritivo dos 84 pedidos de patentes que tratavam das formulações propriamente ditas, desvinculadas de um princípio ativo ou classe farmacológica específica, buscou-se identificar quais os tipos de tecnologia que estavam envolvidas.

O perfil observado está esquematizado na Figura 7.15.

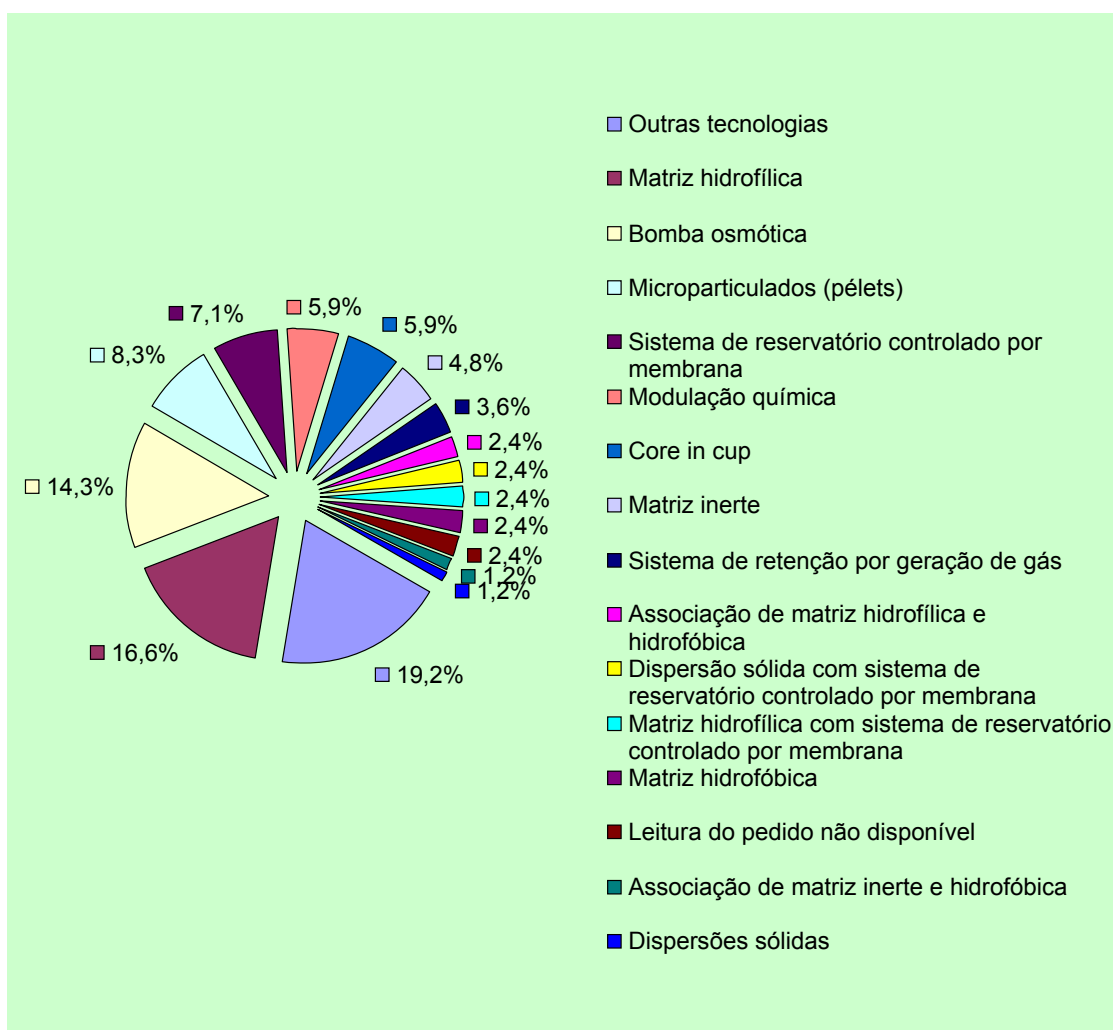


Figura 7.15: Distribuição dos pedidos de patente de comprimidos de liberação modificada, depositados e publicados no Brasil de 1995 até 2007, não associados a nenhuma classe farmacológica ou princípio ativo, por tipo de tecnologia.

Elaboração própria

Esta investigação concluiu que o maior volume de depósitos efetuados foi relativo a formulações que utilizaram matrizes hidrofílicas (14), seguido de pedidos de patente relacionados à tecnologia de bomba osmótica (12), péletes (7) e sistemas de reservatório controlados por membrana (6).

Alguns pedidos tinham características mistas, associando diferentes tipos de matrizes, ou matrizes com sistemas de reservatório controlados por membrana.

A maior parcela dos depósitos (16) tratava de formulações mais complexas, as quais não puderam ser categorizadas em apenas um tipo de tecnologia ou associação simples entre elas, sugerindo, portanto se tratar de pedidos de patente com um maior grau de inovação.

CAPITULO 8-

Estudo de casos: busca de indícios da prática do *evergreening*

8.1- Identificação dos medicamentos de liberação modificada patenteados no USPTO e registrados no FDA cujas patentes tenham sido depositadas também no Brasil.

Conforme explicado no capítulo 6 (item 6.4.2), a fim de levantar os pedidos de patentes brasileiros com patentes correspondentes americanas e que tenham registro na agência americana reguladora de alimentos e medicamentos (FDA), foi utilizada a base de dados eletrônica desta agência – o *Orange Book*.

Quando um medicamento é registrado no FDA, o fabricante deve comunicar quais as patentes americanas que estão protegendo este medicamento e estas patentes serão listadas no *Orange Book*. Esta medida visa informar aos fabricantes de genéricos quais os medicamentos, dentre os registrados nos EUA, que estão sob proteção patentária, o que os impede de entrar no mercado durante a vigência da patente. Quando uma empresa julga que sua patente está sendo violada, ela aciona a suposta empresa infratora, o que na prática acaba aumentando ainda mais o tempo de proteção daquele medicamento (VOET, 2005).

Após levantamento, constatou-se que 24 depósitos brasileiros tinham ligação com medicamentos registrados no FDA.

A Tabela 8.1 correlaciona os 24 depósitos brasileiros com as patentes americanas equivalentes e os medicamentos interligados a estes depósitos, de acordo com os dados levantados no sítio eletrônico do FDA.

Tabela 8.1: Medicamentos de liberação modificada registrados no FDA cujas patentes americanas possuem depósito correspondente no Brasil.

MEDICAMENTO REGISTRADO NO FDA	PRINCÍPIO ATIVO	PROVÁVEL MEDICAMENTO NO BRASIL *	DEPOSITANTE	DEPÓSITO BRASILEIRO	PATENTE AMERICANA EQUIVALENTE (US)
Paxil CR	cloridrato de paroxetina	Paxil CR	Smithkline Beecham	PI 9609857	6548084
Depakote ER	divalproex de Sódio	Depakote ER	Abbott	PI 9916361	6419953
Lescol XL	fluvastatina	Lescol XL	Novartis	PI 0109943	6242003
Allegra D 24 hs	fexofenadina, pseudoefedrina	Allegra D	Sanofi	PI 0107596	6613357
Clarinet D 12 hs	desloratadina, pseudoefedrina	Desalex	Schering Corporation	PI 0005938	6709676
Clarinet D 24 hs	desloratadina, pseudoefedrina	Desalex	Schering Corporation	PI 0006403	6979463
Ambien CR	zolpidem	Stilnox	Sanofi	PI 9915939	6514531

MEDICAMENTO REGISTRADO NO FDA	PRINCÍPIO ATIVO	PROVÁVEL MEDICAMENTO NO BRASIL*	DEPOSITANTE	DEPÓSITO BRASILEIRO	PATENTE AMERICANA EQUIVALENTE
Zyrtec D	cetirizina, pseudoefedrina	Zyrtec D	Mc Neill / Pfizer	PI 9701686	6469009
Glucophage XR	metformina	Não identificado para esta empresa	Bristol Myers Squibb	PI 9908911	6475521
Aggrenox	dipiridamol	Persantin	Boheringer Ingelheim	PI 1100593	6015577
Rythmol SR	cloridrato de propafenona	Ritmonorm	Abbott / Reliant Pharms	PI 1100303	5681588
Ranexa	ranolazina	Não encontrado princípio ativo no Brasil	CV Therapeutics	PI 9913626 PI 9913553 PI 0109091	6303607 6369062 6479496
Advicor	ácido nicotínico	Não identificado para esta empresa	Abbott	PI 9815457 PI 9815454	6406715 6080428
Detrol LA	tolterodina	Destrusitol	Pharmacia and Upjohn	PI 0015346	6630162
Prempro	estrogênio + progesterona	Premelle	Wyeth	PI 9701904	5547948

MEDICAMENTO REGISTRADO NO FDA	PRINCÍPIO ATIVO	PROVÁVEL MEDICAMENTO NO BRASIL*	DEPOSITANTE	DEPÓSITO BRASILEIRO	PATENTE AMERICANA EQUIVALENTE
Enablex	darifenacina	Enablex	Pfizer / Novartis	PI 9610153	6106864
Razadyne ER	galantamina	Reminyl	Janssen Pharmaceutica	PI 9916835	7160559
Losec	omeprazol	Losec MUPS	Astrazeneca	PI 9915087	6428810
Zegerid	omeprazol	Não identificado para esta empresa	Santarus	PI 0210971	6489346
Fortamet	metformina	Não identificado para esta empresa	Andrx Labs	PI 0115390	6790459
Allegra D 24 hs	fexofenadina, pseudoefedrina	Allegra D	Sanofi	PI 9802144	6004582

Fonte: Elaboração própria a partir de dados coletados no *Orange Book*, disponível no site <http://www.fda.gov/cder>

* Nota: como no Brasil não há um banco de dados que associe o nº da patente ao registro do produto, não há como garantir a correlação. Os resultados foram colocados tomando por base a substância ativa e a empresa depositante do pedido de patente., e as correlações foram feitas a partir da análise dos dados obtidos, tendo em vista a limitação de informações nas bases de dados brasileiras, que não são capazes de identificar pedidos de patente e seus respectivos medicamentos.

Destaca-se que para uma patente ser listada no *Orange Book*, ou seja, para ela estar associada ao registro de um medicamento, ela tem que ter sido efetivamente concedida em território americano, não sendo possível estar listada se ainda estiver em fase de processamento. Por isso, é evidente que o número de depósitos de patentes no Brasil que estão associados a medicamentos registrados nos Estados Unidos poderá ser ainda maior, já que alguns pedidos de patentes americanos que ainda estão em fase de exame no Escritório de Patentes Americano (USPTO) provavelmente se tornarão patentes concedidas, podendo então passar a constar da lista do *Orange Book*. Poderá ser o caso de importantes medicamentos como o Cipro® (ciprofloxacina da Bayer), o Lipitor® (atorvastatina da Pfizer) e o Seroquel® (fumarato de quetiapina da Astrazeneca), cujas patentes depositadas no Brasil encontram correspondentes depósitos americanos ainda em fase de processamento.

Observou-se que dos 24 depósitos brasileiros ligados a registros de medicamentos no FDA, 23 pertenciam ao grupo dos 219 depósitos que eram pedidos de patentes relacionados a algum específico princípio ativo e apenas 1 estava compreendido no grupo dos 84 depósitos cujos pedidos de patentes tratavam apenas da formulação propriamente dita, não focando nenhum princípio ativo em especial.

Este fato chama atenção porque justamente neste último grupo é que se espera estarem concentradas as patentes com um maior nível de inovação tecnológica. Supõe-se que as patentes provavelmente menos inovadoras são as que aparecem na lista do *Orange Book* e que estão, em princípio, sendo usadas como forma de extensão do prazo de exclusividade de mercado.

Importante ressaltar que muitas patentes que versam sobre novas formulações de LM oferecem a possibilidade de aplicação sob a forma não só de comprimidos mas também em cápsulas e portanto algumas vezes o produto associado no *Orange Book* pode estar também sob a forma de cápsulas.

8.2-Identificação dos medicamentos de liberação modificada com registro no FDA cujos pedidos de patente também tenham sido depositados no Brasil e que já haviam sido patenteados sob forma de liberação convencional.

A maioria dos medicamentos identificados no item anterior, são *blockbusters*, medicamentos que rendem bilhões de dólares nas vendas anuais da indústria farmacêutica. Muitos deles já estavam sendo comercializados sob a forma de liberação imediata e agora estão sendo patenteados sob a nova apresentação de liberação modificada.

Na Tabela 8.2 são evidenciados estes casos em que já havia o produto sob a forma de liberação convencional e que agora o mesmo se encontra patenteadado sob nova forma farmacêutica de liberação modificada e cuja patente está sendo requerida também no Brasil.

Tabela 8.2: Prazo de vigência, para as patentes americanas listadas no *Orange Book*, de formas de liberação convencionais e de formas de liberação modificada, relacionados aos princípios ativos para os quais foram encontrados depósitos brasileiros correspondentes.

MEDICAMENTO	PRINCÍPIO ATIVO	PRIMEIRA PATENTE DO FARMACO SOB FORMA DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL	PATENTE DA FORMA DE LIBERAÇÃO MODIFICADA
Paxil CR	cloridrato de paroxetina	Patente expirou em 2003	Patente expira em 2016.
Depakote ER	divalproex de sódio	Patente da cápsula expira em 2008	Patente expira em 2019.
Lescol XL	fluvastatina	Patente expira em 2011	Patente expira em 2020.
Allegra D 24 hs	fexofenadina, pseudoefedrina	Patente expira em 2012	Patente expira em 2020.
Clarinet D 12 hs	desloratadina, pseudoefedrina	Patente expira em 2009	Patente expira em 2021.
Clarinet D 24 hs	desloratadina, pseudoefedrina	Patente expira em 2009	Patente expira em 2022.
Ambien CR	zolpidem	Patente expirou em 2007	Patente expira em 2019.
Zyrtec D 12 hs	cetirizina, pseudoefedrina	Patente expirou em 2007	Patente expira em 2019.
Glucophage XR	metformina	Patente expirou em 2001	Patente expira em 2018
Rythmol SR	cloridrato de propafenona	Patente expirou em 2001	Patente expira em 2014
Detrol LA	tolterodina	Patente expira em 2012	Patente expira em 2019
Razadyne ER	galantamina	Patente expira em 2008	Patente expira em 2019
Allegra D 24 hs	fexofenadina, pseudoefedrina	Patente expira em 2012	Patente expira em 2018

Fonte: Elaboração própria a partir de dados coletados no *Orange Book*, disponível no site

<http://www.fda.gov/cder>

A Tabela 8.2 ilustra claramente a estratégia já mencionada que as empresas farmacêuticas utilizam para manter o domínio de mercado. Os medicamentos rentáveis protegidos por patentes são re-patenteados sob nova forma farmacêutica para prolongar a proteção da substância e conseqüentemente a exclusividade de mercado.

Desta forma, e valendo-se de uma agressiva estratégia de *marketing* com propaganda junto à classe médica, a empresa consegue manter um alto nível de lucratividade com a substância, mesmo após a entrada de genéricos no mercado, pois a prescrição da classe médica acaba migrando para a nova formulação de liberação modificada (REIS e BERMUDEZ, 2004; NIHCM Foundation 2002).

O Paxil por exemplo, *blockbuster* do laboratório Glaxo Smithkline, com a marca de US\$ 1,8 bilhão em vendas, segundo notícia veiculada em 2002 pelo Ministério da Saúde²⁸, tem pelo menos sete pedidos de patentes complementares para sua molécula principal, dentre novas formas farmacêuticas, polimorfos e hidratos. Com estas mudanças supérfluas, conseguiu atrasar a introdução dos concorrentes genéricos (CORREA, 2001).

Muito se argumenta sobre a legitimidade destas patentes, que muitas vezes não oferecem avanço real para a terapêutica, sendo no máximo oferecido o conforto de menor frequência de administração na posologia, fator este que não justifica os altos preços gerados em um produto sob nova proteção patentária.

²⁸ <http://www.anvisa.gov.br/genericos/noticias/2002/231002.htm>

8.3-Investigação da contribuição terapêutica fornecida pelos medicamentos de liberação modificada com registro no FDA cujas patentes americanas tenham pedidos de patente correspondentes depositados no Brasil e que já haviam sido patenteados sob forma de liberação convencional.

Nos EUA, quando um fabricante solicita o registro do seu novo produto, (*new drug application*), o FDA determina se aquele produto oferece uma contribuição sobre os produtos já comercializados, no tratamento, diagnóstico ou prevenção de uma doença. Se o novo medicamento falhar em demonstrar a sua vantagem sobre os já existentes, ele será classificado como “standard review”, se ele comprovar um efeito clínico melhorado, será categorizado como “priority review” (NIHCM Foundation, 2002).

A fim de investigar se aquelas novas patentes concedidas para os medicamentos relacionados na Tabela anterior (8.2) - as quais poderão vir a ser concedidas no Brasil - oferecem algum avanço terapêutico, foi pesquisado no sítio do FDA se estes medicamentos sob a forma de liberação modificada foram classificados como P (*priority review*) ou como S (*Standard review*).

A Tabela 8.3 apresenta os resultados desta investigação.

Tabela 8.3: Classificação do FDA, quanto ao avanço terapêutico, para os medicamentos relacionados na Tabela 8.2.

MEDICAMENTO	CLASSIFICAÇÃO DO FDA
Paxil CR	<i>Standard review drug (padrão)</i>
Depakote ER	<i>Standard review drug (padrão)</i>
Lescol XL	<i>Standard review drug (padrão)</i>
Allegra D 24 hs	<i>Standard review drug (padrão)</i>
Clarinet D 12 hs	<i>Standard review drug (padrão)</i>
Clarinet D 24 hs	<i>Standard review drug (padrão)</i>
Ambien CR	<i>Standard review drug (padrão)</i>
Zyrtec D 12 hs	<i>Standard review drug (padrão)</i>
Glucophage XR	<i>Standard review drug (padrão)</i>
Rythmol SR	<i>Standard review drug (padrão)</i>
Detrol LA	<i>Standard review drug (padrão)</i>
Razadyne ER	<i>Standard review drug (padrão)</i>
Allegra D 24 hs	<i>Standard review drug (padrão)</i>

Fonte: Elaboração própria a partir de dados coletados no site do FDA, disponível em <http://www.fda.gov/cder>

Observou-se, portanto, que todos estes medicamentos, os quais tinham patentes da formulação de liberação convencional já expirada ou próxima a expirar e que agora requerem novas patentes de liberação modificada no Brasil (já tendo sido concedidas nos EUA) foram classificados como “standard review drug”, o que significa que estas novas formulações:

- Não apresentaram evidências de aumento de efetividade no diagnóstico, tratamento ou prevenção de uma doença;
 - Não eliminaram ou reduziram substancialmente uma reação medicamentosa limitante do tratamento;
 - Não documentaram um aumento da adesão dos pacientes ao tratamento;
 - Não apresentaram evidências de segurança e de efetividade para uma nova sub-população de pacientes
- (FDA *apud* NIHCM Foundation, 2002).

Diante dos resultados, reforça-se a idéia de que novas formulações de liberação modificada são estrategicamente utilizadas para a prática do *evergreening*, ou seja, para estender o monopólio do titular da patente original, pois houve vários casos de registros de fármacos sob nova apresentação de LM, sendo que nenhum deles, aparentemente, representou um real benefício terapêutico nas doenças para os quais se aplicam.

Além da classificação do FDA categorizando todos os registros acima como “não prioritários”, ou seja, classificando-os como *standard review drug*, há diversos estudos científicos publicados que corroboram esta informação.

Golden *et al* (2002) descreveram que a liberação estendida da paroxetina demonstrou estar associada a uma menor incidência de náuseas durante a primeira semana de tratamento em comparação com a forma de liberação imediata. Entretanto, a taxa de interrupção do tratamento devido às náuseas não foi significativamente diferente entre os usuários das duas formas farmacêuticas.

Schwartz *et al* (2006) concluem o seu artigo afirmando que a metformina formulada sob liberação estendida se mostrou tão segura e eficaz quanto a metformina de liberação imediata.

Keam e Perry (2004), conduziram um estudo onde verificaram que a tolterodina se mostrou tão eficaz na forma de liberação modificada quanto na forma de liberação imediata, com a vantagem de que a primeira forma está associada a uma menor incidência de boca seca.

Robinson e Plosker (2006) afirmam que os efeitos adversos ocorreram em proporções similares entre a galantamina de liberação estendida e a de liberação imediata.

Ou seja, reafirma-se que em relação à melhoria da terapêutica muito pouca ou nenhuma vantagem é oferecida ao paciente. E, certamente, a barreira criada com o *marketing* destas novas formas farmacêuticas dificulta a entrada dos medicamentos genéricos, o que significaria um menor gasto dos pacientes com saúde, uma vez que custam no Brasil, em média, 40% a menos do que os medicamentos de marca, sem, entretanto perder a eficácia do tratamento.

CONCLUSÕES

CAPITULO 9 – CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

O mapeamento dos depósitos de pedidos de patentes no Brasil, relativos aos comprimidos de liberação modificada revelou que o país não tem se beneficiado do sistema de patentes neste segmento da tecnologia farmacêutica. O depósito de residentes teve mínima representatividade, contabilizando apenas 1% do total de depósitos (303) no período estudado (1995 a 2007). O país com maior número de depósitos no Brasil para esta categoria foram os EUA, abarcando a parcela significativa de 38,3%, seguidos da Índia, responsável por 9,9% destes depósitos, a qual vem despontando no setor farmacêutico e que vem investindo bastante na pesquisa e desenvolvimento de novas formas de liberação de fármacos.

As empresas com maior número de depósitos foram as corporações transnacionais, com destaque para Pfizer, Ranbaxy, AstraZeneca, Pharmacia Corporation e Novartis, que estão (com exceção da Ranbaxy) entre as 10 maiores companhias que investem em pesquisa e desenvolvimento no mundo, evidenciando que parte deste investimento é direcionado para o desenvolvimento destas modificações incrementais.

A análise temporal revelou ter havido um incremento no número de depósitos de pedidos de patentes para comprimidos de LM desde 1995 (entrada em vigor do Acordo TRIPS) até o ano 2000, quando o número de depósitos/ano estabilizou-se. A maioria destes depósitos (94,4%) ainda não foi encaminhada para análise na ANVISA, encontrando-se na fase inicial de publicação ou de entrada na fase nacional, o que evidencia o atraso no andamento do exame destes pedidos no Brasil.

Destaca-se o alto percentual de pedidos arquivados por motivos diversos (14,2%). Tais motivos retratam a desistência por parte do requerente em continuar com os gastos para manter aquele pedido de patente, provavelmente por não mais vislumbrarem um interessante retorno comercial com estas futuras patentes no mercado nacional.

Em relação aos pedidos de patente de formulações em comprimidos de LM que não estavam associados diretamente a nenhuma substância ou classe de substâncias (84), observou-se que o maior percentual dos depósitos (quase 20%) tratava de pedidos de patente com maior grau de inventividade

associando diversas tecnologias diferentes do estado da arte. As maiores participações foram de depósitos utilizando matrizes hidrofílicas (16,6%) e de pedidos de patente com a tecnologia de bomba osmótica (14,3%).

A análise dos pedidos de patente cujas formulações de liberação modificada estavam vinculadas a uma determinada substância ativa ou classe farmacológica (219) mostrou que a indústria farmacêutica tem direcionado o desenvolvimento de formulações de liberação modificada mais frequentemente para o subgrupo dos analgésicos opióides, fármacos hipoglicemiantes, fármacos para úlcera péptica e doença do refluxo gastroesofágico, agentes modificadores lipídicos, antibióticos macrolídeos, antidepressivos e antiepilépticos, sendo o tramadol, a metformina e o omeprazol os fármacos com maior procura por proteção patentária sob este tipo de formulação farmacêutica.

A irrisória procura pelo patenteamento de fármacos destinados a tuberculose e às doenças parasitárias não é surpreendente, tendo em vista que tratam-se de doenças negligenciadas, as quais por serem destinadas a populações com baixo poder de compra, são pouco rentáveis e portanto pouco atrativas à indústria farmacêutica, que acaba investindo na pesquisa e desenvolvimento de medicamentos para doenças prevalentes nos países desenvolvidos (doenças do sistema nervoso, trato alimentar e sistema cardiovascular).

Em relação à contribuição terapêutica, os diversos aspectos do desenvolvimento das formulações em comprimidos de LM foram discutidos para aqueles casos onde houve maior concentração dos depósitos.

As justificativas fornecidas pelos depositantes para desenvolverem e requisitarem patentes para suas novas formulações em comprimidos de LM foram, em sua imensa maioria, suportada em argumentações bastante genéricas. Nos relatórios descritivos o embasamento da invenção estava calcado sempre em frases como “maior comodidade na administração” ou “menores efeitos colaterais”, sem que a comprovação destes fosse concretamente demonstrada nestes pedidos.

Certamente para alguns princípios ativos/classes terapêuticas, a nova formulação da substância sob liberação modificada traz sensíveis vantagens. Isso ocorre, por exemplo, no caso dos agentes opióides, que além de apresentarem freqüentes e severos efeitos colaterais que poderão ser

minimizados quando veiculados sob a forma de liberação modificada, necessitarão de um esquema posológico com menores administrações, o que beneficiaria pacientes normalmente frágeis e acamados.

A mesma justificativa não pode ser fornecida para o desenvolvimento de LM direcionado aos antidepressivos. Os inibidores da recaptação da serotonina são substâncias com meia vida longa e por esta razão já são administrados uma vez ao dia, mesmo sob a fórmula de liberação imediata.

Em relação aos antibióticos macrolídeos, com efeitos adversos gastrintestinais importantes, é vantajoso veiculá-los em forma de LM.

No caso dos inibidores da bomba de prótons, a fórmula de liberação retardada é essencial para proteger a substância ativa do contato com ácidos que a degradariam.

Em relação aos fármacos hipoglicemiantes, como a metformina, apesar de haver um aumento na biodisponibilidade deste fármaco quando veiculado na forma modificada, não há comprovações de que o efeito terapêutico seja superior ou os efeitos adversos sejam menores em comparação com a liberação imediata.

O estudo mais aprofundado dos casos em que o pedido de patente depositado no Brasil tinha uma patente correspondente nos EUA, interligada a um medicamento registrado no FDA, evidenciou diversas situações em que a mesma substância, veiculada sob a forma de liberação imediata cuja patente estava próxima da expiração ou já expirada, reaparece atualmente com uma nova patente na forma de liberação modificada.

A investigação acerca da contribuição terapêutica ofertada nestas situações deixou claro que estes novos produtos, formulados sob liberação modificada, não apresentaram nenhum benefício clínico adicional em comparação com os produtos já existentes no mercado, caracterizando a prática do *evergreening*.

Apesar de necessitar de investigações mais profundas, o presente estudo apresentou indícios de que muitas vezes novas formulações de LM estão sendo desenvolvidas e patenteadas como a finalidade de prolongar o domínio de mercado sobre determinados fármacos. A vantagem de formular um princípio ativo na forma de comprimidos de LM varia amplamente de acordo com as características intrínsecas dos fármacos. Algumas justificativas apresentadas pelos requerentes são válidas e estão embasadas na literatura,

mas em outros casos o desenvolvimento destas novas fórmulas parece servir apenas como um instrumento de reserva de mercado, ou seja, seriam apenas “maquiagens” que possibilitam à indústria farmacêutica requerer novas patentes para estas formulações, englobando substâncias com patentes a expirar e até mesmo já em domínio público.

Considerando que as patentes farmacêuticas representam barreiras para o acesso aos medicamentos e que parte delas muitas vezes não são inovações nem tecnológicas e nem terapêuticas. Considerando, também, que, por uma série de fatores, o Brasil mostrou não estar se beneficiando com as patentes neste segmento, ressalta-se o papel fundamental da vigilância sanitária, através da análise realizada pela COOPI em cumprimento ao artigo 229-C da Lei 10196/01.

Este estudo demonstra que é importante evitar a concessão de monopólios indevidos e os mecanismos de extensão artificial de patentes farmacêuticas, através da realização de análises bastante criteriosas dos pedidos de patente, desta forma zelando pela supremacia do interesse coletivo sobre o interesse privado e protegendo os interesses da saúde pública dentro dos limites legais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADIS R&D PROFILE. Metformin extended release: metformin gastric retention, metformin GR, metformin XR. **Drugs R&D**, v.6, nº 5, p. 316-319, 2005.

ANDERSON, S *et al.* **Managing Pharmaceuticals in International Health**. 1 ed. Suíça: Birkhäuser, 2004. 232 p.

ANGELL, M. **The truth about the drug companies: how they deceive us and what to do about it**. 1ed. New York: Random House, 2004. 313 p.

ANSEL, C.H. *et al.* **Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems**. 8 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. 739 p.

BARBOSA, D. B. **Uma Introdução à Propriedade Intelectual**. 2 ed. Rio de Janeiro: Lúmen Júris, 2003. 1268 p.

BASSO, M. **A ANVISA e a concessão de patentes farmacêuticas**. Paraná: Instituto de Tecnologia do Paraná, 2004.

_____. Intervention of health authorities in patent examination: The Brazilian practice of the prior consent. **Int. J. Intellectual Property Management**. v.1, nº.1/2, p.54-74, 2006.

BASTOS, V. D. Laboratórios farmacêuticos oficiais e doenças negligenciadas: perspectivas de políticas públicas. **Revista do BNDES**, v.13, nº 25, p.269-298, jun. 2006.

BERMUDEZ, J. A. Z. *et al.* **O acordo TRIPS da OMC e a proteção patentária no Brasil: mudanças recentes e implicações para a produção local e o acesso da população aos medicamentos**. Rio de Janeiro: ENSP/FIOCRUZ, 2000. 132 p.

BERMUDEZ, J. A.; OLIVEIRA M. A.; CHAVES, G. C. **Intellectual Property in the context of the WTO TRIPS Agreement: What is at Stake?** *In: Intellectual Property in the context of the WTO TRIPS Agreement: challenges for public health* (J.A .Z. Bermudez & M. A. Oliveira, orgs) Rio de Janeiro: ENSP/FIOCRUZ, 2004. 177 p.

BERNARDO, P. J. B. *Regulação Econômica do Mercado Farmacêutico*. 2003. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/monitora/regula_farmaceutico2003.pdf
Acesso em: mai.2006.

BRASIL. Lei nº. 5772/71 de 21 de dezembro de 1971. Institui o novo código de Propriedade Industrial e dá outras providências. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 31 de dezembro de 1971. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L5772.htm. Acesso: mar. de 2008

BRASIL. Lei nº. 9279/96 de 14 de maio de 1996. Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 15 de maio de 1996. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/CCIVIL/Leis/L9279.htm>. Acesso: mar. de 2008

BRASIL. Lei nº. 10196/01 de 14 de fevereiro de 2001. Altera e acresce dispositivos à Lei nº 9279/96, de 14 de maio de 1996, que regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 16 de fevereiro de 2001. Disponível em: http://www.inpi.gov.br/menuesquerdo/patente/pasta_legislacao/lei_10196_2001_html. Acesso: mar. de 2008

BRASIL. Constituição (1988). **Constituição da República Federativa do Brasil**: promulgada em 5 de outubro de 1988. Brasília, DF: Senado, 1988.

BURDEN M., SLOPER K. The art of using secondary patentes to improve protection. **Journal of Medical Marketing**, v.3 nº 3, p. 226-238, 2003.

CAETANO, M. F. **Metodologia de análise dos pedidos de patentes no setor de alimentos: o caso dos alimentos funcionais**. Rio de Janeiro: UFRJ, 2007.

238p. Tese (doutorado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Escola de Química, Rio de Janeiro.

CALIXTO, J. B. **Propriedade Intelectual e Inovação** *In*: Buscando uma política de medicamentos para o Brasil (Kalil J. Org), p. 27-29., São Paulo: FSB Comunicações, 2006.

CASA -The National Center on Addiction and Substance Abuse at Columbia University – **Under the Counter: The Diversion and Abuse of Controlled Prescription Drugs in the US** – New York, 2005. 226p. Disponível em: <http://www.casacolumbia.org/ViewProduct.aspx?PRODUCTID=%7B43FFD58B-16FE-4185-A828-717E67C63ADD%7D>. Acesso: jul. 2008

CFF - Conselho Federal de Farmácia. **Boletim FARMACOTERAPÊUTICA do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos – Cebrim** - Ano IX – nº 04, jul. a ago. 2004.

CHAVES, G.C. *et al.* A evolução do sistema internacional de propriedade intelectual: proteção patentária para o setor farmacêutico e acesso a medicamentos. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.23, n.2, p. 257-267 pp, fev. 2007.

CHIEN, Y. W. **Novel drug delivery systems**. Drug Pharmaceutical Sciences. New York : Marcel Dekker, 1991. 14v. 816 p.

COLLET, J. & MORETON, C. **Formas farmacêuticas perorais de liberação modificada**. *In*: Delineamento de Formas Farmacêuticas . 2º ed. (M. E. Aulton, orgs). Porto Alegre: Artmed, 2005. 677 p.

CORREA, C.M. **Integrating public health concerns into patent legislation in developing countries**. Buenos Aires: University of Buenos Aires, 2000, 33 p.

_____. **Trends in drug patenting: case studies**. Buenos Aires: Corregidor, 2001, 78 p.

_____. **Propriedad Intelectual y Salud Pública**. Buenos Aires: La Ley, 2006, 61 p.

CRAMER, M. P.; SAKS, S. R. Translating safety, efficacy and compliance into economic value for controlled release dosage forms. **PharmacoEconomics**. v.5, nº 6, p. 482-504, 1994.

DANCKWERTS, M. P. Development of a zero-order release oral compressed tablet with potential for commercial tableting production. **International Journal of Pharmaceutics**, v.112, p. 37-45, 1994.

DAS, N.G.; DAS, S.K. Controlled release of oral dosage forms. **Formulation, Fill & Finish** (Supplement to Pharmaceutical Technology),v.27, nº 6, p.10-16, jun.2003.

DEUTSCHE BANK RESEARCH. **India's Pharmaceutical industry on course for globalization**, Germany, 2008. Disponível em:
<http://www.dbresearch.com/PROD/DBRINTERNETENPROD/PROD0000000000224095.pdf>. Acesso: jun. 2008

DURÁN, N.; AZEVEDO, M M. M. Rede de Pesquisa em Nanobiotecnologia. Nanociência e Nanotecnologia. **Comciência**, São Paulo, 10 nov. 2002. Disponível em:
<http://www.comciencia.br/reportagens/nanotecnologia/nano20.htm>. Acesso: nov. 2005.

FDA - Food and Drug Administration (US). **Electronic Orange Book:Approved Drug Products withTherapeutic Equivalence Evaluations**. Rockville, 2007. Disponível em: <http://www.fda.gov/cder/ob/default.htm>. Acesso: nov. dez. de 2007 e jan. de 2008

FICCI - Federation of Indian Chambers of Commerce and Industry. FICCI Report for national manufacturing competitiveness council. **Competitiveness**

of the Indian Pharmaceutical Industry in the new product patent regime.
New Delhi, 2005.

FICKER, D. M. *et al.* Improved tolerability and efficacy in epilepsy patients with extended-release carbamazepine. **Neurology**. V.65, p.593-595, 2005.

FINK, C. **How Stronger Patent Protection in India Might Affect the Behavior or Transnational Pharmaceutical Industries.** Washington: The World Bank Working, 2000. 45 p.

FORBES, N.; WIELD, D. **From followers to leaders. Managing technology and Innovation.** London: Routledge, 2002. 232 p.

FRIJLINKN, H. W. Benefits of different drug formulation in psychopharmacology. **European Neuropsychopharmacology**, v.13, p. S77-S84, 2003.

FTC- FEDERAL TRADE COMMISSION. **Pfizer, Pharmacia Will Divest Assets to Settle FTC Charges.** FTC File No. 021 0192. Washington, April 14, 2003. Disponível: <http://www.ftc.gov/opa/2003/04/pfizer.shtm>. Acesso: jun. 2008

GADELHA, C. A. G. **Estudo de competitividade por cadeias integradas no Brasil: impactos das zonas de livre comércio,** Nota técnica final, Campinas: Unicamp, 2002, 150 p.

GOLDEN, R. N. *et al.* Efficacy and tolerability of controlled-release and immediate-release paroxetine in the treatment of depression. **Journal of Clinical Psychiatry**. v. 63, nº 7, p. 577-584, 2002.

GONTINJO, C. O acordo sobre propriedade intelectual contido no GATT e suas implicações para o Brasil. **Revista de Informação Legislativa,** Senado Federal, p. 181, jan-mar 1995.

_____. **As transformações do sistema de patentes, da Convenção de Paris ao Acordo TRIPS – a posição brasileira.** Brasília: Fundação Heinrich Böll, 2005, 23 p.

GOOZNER, M. **The \$ 800 million pill: The truth behind the cost of new drugs**. California: University of California Press, 2004, 301 p.

GRUBB, P. W., **Patents for chemicals, pharmaceuticals and biotechnology**, 4 ed, New York: Oxford, 2004, 540 p.

GRUPO DE NEGOCIAÇÃO SOBRE DIREITOS DE PROPRIEDADE INTELECTUAL. **La Propiedad intelectual en el ALCA: Impacto sobre la salud en Latinoamérica**. Colombia, 2003. Disponível em:

http://www.ftaa-alca.org/spcomm/SOC/contributions/Brazil/cscv108_s.asp.

Acesso: out. 2006

GUIMARÃES, E.R.B. **Direito à saúde e propriedade intelectual de medicamentos no Brasil. A anuência prévia da Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Rio de Janeiro: UERJ, 2008. Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social, Rio de Janeiro.

GUISE, M. S., **Comércio internacional, patentes e saúde pública**, Curitiba:Juruá, 2007, 160 p.

GUPTA, P.; BANSAL, A. K., Patents opportunities in matrix based oral controlled release drug delivery systems, part I. **Pharmaceutical technology Europe**, v. 14, nº 9, p. 49-59, set. 2002.

HARVARD BUSINESS SCHOOL – **The Pharmaceutical Industry in the 1990s**. 9-796-058 – may 6, 1998

HERINGER, A. **Patentes farmacêuticas e Propriedade Industrial no Contexto Internacional**. Curitiba:Juruá, 2005.166 p.

HESS, J.; LITALIEN S. Battle for the market: branded drug companies' secret weapons generic drug makers must know. **Journal of Generic Medicines**. v.3,nº.1, p. 20-29, 2005.

HUTCHINS, M. Extending the monopoly – How “secondary patents” can be used to delay or prevent generic competition upon expiry of the basic product patent. **Journal of Generic Medicines**, v.1, p. 57-71, 2003.

IMS Health – **Oral antidiabetics: now needed more than ever**. Disponível em: http://www.imshealth.com/web/end/0,3150,64576068_63872702_83046836,00.html. Acesso: mar. 2008

IMS Health – **Retail Drug Monitor November 2007**. Disponível em: http://www.imshealth.com/ims/portal/front/indexC/0,2773,6599_83747109_0,00.html. Acesso: mar. 2008

INPI- Instituto Nacional de Propriedade Industrial (Brasil). **Consulta à base de dados**. Rio de Janeiro, 2007. Disponível em: <http://www.inpi.gov.br>. Acesso: nov. dez. 2007 e jan. de 2008

JAFFE, A. B.; LERNER J. **Innovation and its discontents – How our broken patent system is endangering innovation and progress, and what to do about it** . New Jersey: Princeton University Press, 2004. 237 p.

JAIN S.C. **Emerging economies and the transformation of International Business: Brazil, Russia, India and China**. Cheltenham: Edward Elgar Publishing, 2006. 549 p.

JANNUZZI, A.H. *et al.* Especificidades no patenteamento do setor farmacêutico: modalidades e aspectos da proteção intelectual. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 6, p. 1205-1218, 2008 .

JANNUZZI, A.H. **Proteção patentária de medicamentos no Brasil: Avaliação dos depósitos de patente de invenção sob vigência da nova Lei de Propriedade Industrial (9279/96)**. Rio de Janeiro: CEFET, 2007. Dissertação (mestrado) – Centro Federal de Educação Tecnológica Celso Suckow, Rio de Janeiro.

KEAM, S. J.; PERRY C. M. Management of the overactive bladder: Defining the role of extended-release Tolterodine. **Disease Management & Health Outcomes**. v.12, nº 2, p. 121-142, 2004.

KUBLER, P. New drugs for old. **Australian Prescriber**, vol. 29, p. 148-149, 2006. Disponível em: <http://www.australianprescriber.com/magazine/29/6/148/9>
Acesso : jun. 2008

LOPES, C.; SOUSA, J. M. L; COSTA, P., Modified release drug delivery systems: hydrophilic polymers. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, vol 41, nº 2, p. 143-154, 2005.

MACEDO, M.F.G.; BARBOSA, A.L.F. **Patentes, Pesquisa e Desenvolvimento**: um manual de propriedade intelectual. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2000. 164 p.

MARATHE, P. H. *et al.* Effect of altered gastric emptying and gastrointestinal motility on metformin absorption. **British Pharmacological Society**. v.50, nº.4, p. 325-332, 2000.

MOYNIHAM R.;CASSELS A. **Selling Sickness: How the world's biggest pharmaceutical companies are turning us all into patients**. Austrália: Allen & Unwin, 2005. 254 p.

MSN/DNDi. **Fatal imbalance: the crisis in research and development for drugs for neglected diseases**. Access to essential medicines campaigns and the drug for neglected diseases working group. Genève, 2001. Disponível em: <http://www.accessmed-msf.org>. Acesso: jul. de 2008.

NIH – National Institutes of Health. **High Blood Cholesterol: What you need to Know**. Maryland, 2005. Disponível em: <http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/heart/chol/wyntk.htm>. Acesso: jul. 2008

NIHCM Foundation -National Institute for Health Care Management Foundation. **Changing Patterns of Pharmaceutical Innovation.** Washington, 2002. Disponível em :<http://www.nihcm.org/pharm.html>. Acesso: nov. 2005.

NÖEL, F. *et al.* Estudos de bioequivalência para formas de liberação modificada. **Infarma**, v.16, nº 7-8, p 64-66, 2004.

OLIVEIRA, M. Na contramão do desenvolvimento. **Estado de São Paulo**, São Paulo, 18 jun. 2008. Economia e negócios, Opinião. Disponível em: <http://www.estado.com.br>. Acesso em: jun. 2008

OLIVEIRA, M. A. *et al.* **Pharmaceutical Patent Protection in Brazil: who is benefiting?** *In: Intellectual Property in the Context of the WTO TRIPS Agreement: challenges for public health* (M.A. Oliveira & J. A. Z. Bermudez, orgs), pp 161-175, Rio de Janeiro: ENSP/FIOCRUZ, 2004.

Pediatras americanos recomendam estatinas para crianças a partir dos 8 anos. **O GLOBO ON LINE.** Rio de Janeiro, 8 jul. de 2008, caderno Viver Melhor. Disponível em: http://oglobo.globo.com/vivermelhor/mat/2008/07/08/pediatras_americanos_recomendam_estatinas_para_crianças_partir_dos_8_anos-547147038.asp. Acesso: jul. 2008

PERES, B. S. **Estudo e Mapeamento tecnológico do Interferon.** Rio de Janeiro: UFRJ, 2005. 134p. Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Escola de Química, Rio de Janeiro.

QUEIROZ, S.; GONZÁLES, A.J. V. **Mudanças recentes na estrutura produtiva da indústria farmacêutica.** *In: Brasil: radiografia da saúde* (Braga J.C.S. e Silva P.L.B. orgs.), p. 123-155, São Paulo: Instituto de Economia/UNICAMP, 2001.

QUENTAL, C. *et al.* O papel dos institutos públicos de pesquisa na inovação farmacêutica. **Revista de Administração Pública.** v.35, nº 5, p.135-161, 2001.

QUENTAL, C. **Pesquisa clínica para avaliação de medicamentos: capacitação nacional para apoiar o processo de inovação farmacêutica.** Campinas: Unicamp, 2006 (Relatório de pesquisa).

RANG, H. P.; DALE M. M., RITTER, J. M. **Farmacologia**, 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. 703 p.

REIS, A.L.A.; BERMUDEZ, J.A.Z. **Aspectos econômicos: mercado farmacêutico e preços dos medicamentos.** In: *Acesso a medicamentos Derecho fundamental papel del Estado*(M.A. Oliveira & A. Esher, orgs), pp.139-155, Rio de Janeiro: ENSP/FIOCRUZ, 2004.

ROBINSON, D. M; PLOSKER, G. L. Galantamine extended release. **CNS Drugs**. v. 20, nº 8, p 673-681, 2006.

ROBINSON, J.R.; LEE, V. H. L., Controlled drug delivery: fundamentals and applications **Drug Pharmaceutical Sciences**. 2 ed. New York: Informa Health Care. 1987. 716 p. 29 v.

RODRIGUES JUNIOR, E. B. Anuência Prévia: integração do direito à saúde aos direitos de propriedade intelectual. **Revista dos Tribunais**, São Paulo, v. 840, p. 84-106, 2005.

ROOX K. *et al.* **Patent-related barriers to market entry for generic medicines in the European Union – A review of weakness in the current European patent system and their impact on market access of generic medicines.** Bélgica: European Generic Medicines Association, 2008.

SAMPATH, P. G. **Economic Aspects of Access to Medicines after 2005: Product Patent Protection and Emerging firm strategies in the Indian Pharmaceutical Industry.** Tokyo: United Nations University-Institute for New Technologies (UNU-INTECH), 2005. Disponível em: <http://www.deolhonaspatentes.org.br>. Acesso: dez . 2007.

SANTELLA T. M.; WERTHEIMER A. I. **Pharmacoevolution: the advantages of incremental innovation**. London: International Policy Networking, 2005. 18p.

SANTOS, C.; BOUÇAS, C. Queda no registro de patentes frustra política industrial. **Valor on line**. São Paulo, 13 jun. 2008, 1º caderno. Disponível: <http://www.valoronline.com.br/valoreconomico/285/primeirocaderno/Queda+no+registro+de+patentes+frustra+politica+industrial,08136,,62,4982789.html>.

Acesso em: jun. 2008

SCHAEFER, H. G.; MICHAELIS, J. Biopharmaceutical aspects of anti-infective therapy at the extremes of age. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. v.34, suppl.A, p. 33-42, 1994.

SCHWARTZ, S. *et al.* Efficacy, tolerability and safety of a novel once-daily extended release metformin in patients with type 2 Diabetes. **Diabetes Care**. v.29, p. 759-764, 2006.

SHARGEL, L.; PONG W. S.; YU A.B.C., A. **Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics**, 4 ed, Stamford:EUA, 1999. 892 p.

SILVA, H. M. **Avaliação da análise dos pedidos de patentes farmacêuticas feitas pela Anvisa no cumprimento do mandato legal da anuência prévia**. Rio de Janeiro: ENSP, 2008. Dissertação (mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública, Fiocruz, Rio de Janeiro.

VIEIRA, F. S.; ZUCCHI, P. Diferenças de preços entre medicamentos genéricos e de referência no Brasil. **Revista de Saúde Pública**. v. 40, nº 3, p. 444-449, 2006.

VOET, M. A. **The Generic Challenge: Understanding Patents, FDA and Pharmaceutical Life-Cycle Management**. Boca Raton: BrownWalker Press, 2005. 116 p.

WARD, H. The Newer Antidepressants. **IM Internal Medicine**. v.18, nº 7, p. 65-76, 1997.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The World Medicines Situation.** Report. Geneva.2004. Disponível em: http://www.searo.who.int/LinkFiles/Reports_World_Medicines_Situation.pdf. Acesso: mar. 2008

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Public Health Innovation and Intellectual Property Rights.** Report of the commission on the intellectual property rights. Innovation and Public Health. Geneva. 2006. Disponível em: <http://www.who.int/intellectualproperty/report/en/>. Acesso em: jul. 2008.

WIPO – WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION (1999). **Classificação Internacional de Patentes.** 8º Edição. Disponível em: <http://www6.inpi.gov.br/2007-01/index.htm>