

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INOVAÇÃO TECNOLÓGICA E
PROPRIEDADE INTELECTUAL

**O IMPACTO DA LEI DE PROPRIEDADE INDUSTRIAL (LEI Nº 9.279/96) NO
DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS INOVADORES PELA INDÚSTRIA
FARMACÊUTICA BRASILEIRA**

Jeanne Schifini Bagni Urbano

Belo Horizonte

2016

Jeanne Schifini Bagni Urbano

**O IMPACTO DA LEI DE PROPRIEDADE INDUSTRIAL (LEI Nº 9.279/96) NO
DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS INOVADORES PELA INDÚSTRIA
FARMACÊUTICA BRASILEIRA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Inovação Tecnológica e Propriedade Intelectual do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais para cumprimento das exigências para obtenção do título de Mestre em Inovação Tecnológica e Propriedade Intelectual.

Linha de Pesquisa: Propriedade Intelectual

Orientador: Prof. Dr. Ruben Dario Sinisterra Millán

Belo Horizonte

2016

043

Urbano, Jeanne Schifini Bagni.

O impacto da lei de propriedade industrial (lei nº 9.279/96) no desenvolvimento de medicamentos inovadores pela indústria farmacêutica brasileira [manuscrito] / Jeanne Schifini Bagni Urbano. – 2016.

77 f.: il. ; 29,5 cm.

Orientador: Ruben Dario Sinisterra Millán.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas.

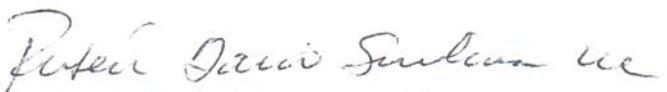
1. Propriedade industrial Brasil. 2. Marca registrada - Legislação - Brasil. 3. Medicamentos. I. Millán, Ruben Dario Sinisterra. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 347.77

“IMPACTOS DA LEI DE PROPRIEDADE INDUSTRIAL, NO 9279/96 NO DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS DE REFERÊNCIA PELA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA BRASILEIRA”.

JEANNE SCHIFINI BAGNI URBANO

Dissertação de Mestrado defendida e aprovada, no dia 09 de dezembro de 2016, pela Banca Examinadora constituída pelos seguintes membros:



PROF. DR. RUBÉN DARIO SINISTERRA MILLÁN
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA/UFMG - ORIENTADOR



PROF. DR. CARLOS EDUARDO DE MATOS JENSEN
FACULDADE DE FARMÁCIA/UFSJ



DR. JOEL JOSÉ DOS PASSOS
LABFAR, BHTEC-MG

Instituto de Ciências Biológicas - Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

Belo Horizonte, 09 de dezembro de 2016.

Dedico este trabalho ao meu filho João,
razão de todo o meu ser e toda a minha existência.

AGRADECIMENTOS

A Deus que todos os dias de minha vida me deu forças para nunca desistir.

A meus pais, Marli e Armando, meu infinito agradecimento. Sempre acreditaram em minha capacidade e me acharam a melhor de todas, mesmo não sendo. Isso só me fortaleceu e me fez tentar, não ser a melhor, mas a dar o melhor de mim. Obrigada pelo amor incondicional!

À minha amada avó Alba, que hoje já não está mais aqui para compartilhar comigo mais esta vitória, mas sei que, de onde estiver, estará sempre torcendo por mim como fez no início e no decorrer deste trabalho.

A meu esposo, Luidi, por ser tão importante na minha vida. Devido ao seu companheirismo, amizade, compreensão, apoio e amor, este trabalho pôde ser concretizado.

Aos meus irmãos por todo carinho, amor e paciência, incluindo o meu irmão de coração Silvio, em especial ao Ângelo, por toda ajuda neste momento tão importante.

Aos queridos professores Rubén Sinisterra e Maria Esperanza Cortes. Este, meu verdadeiro guia, fonte de todas as inspirações e motivo pelo qual estou hoje aqui, finalizando este trabalho. Além de um profissional incrível, possui um coração enorme e um conhecimento extraordinário. Já à professora, agradeço por todo apoio, ajuda no presente trabalho e palavras certas nas horas mais necessárias.

À Patrícia, que cuidou com todo carinho do meu pequeno enquanto eu precisava me dedicar às disciplinas do mestrado.

A todos os professores que compartilharam seus conhecimentos e aos colegas, por todas as formas de incentivo e companheirismo.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Percentual de indústrias farmacêuticas brasileiras que apresentam planta fabril por região e por estado federativo.....	39
Figura 2 - Número de indústrias farmacêuticas brasileiras que apresentam planta fabril e centros de pesquisa e desenvolvimento por unidade federativa	41
Figura 3 - Esquema representativo das fases do desenvolvimento de um novo medicamento..	44
Figura 4 - Distribuição institucional de cientistas e engenheiros ativos em P&D em diversos países e no Brasil	45
Figura 5 - Exemplo de contrato de licenciamento entre indústrias farmacêuticas para desenvolver e comercializar um mesmo fármaco.....	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Informações gerais para as patentes dos medicamentos antidiabéticos pré-selecionados conforme presença de planta fabril e centros de P&D	51
Tabela 2 - Informações gerais para as patentes dos medicamentos antineoplásicos pré-selecionados conforme presença de planta fabril e centros de P&D	57
Tabela 3 - Informações gerais para as patentes dos medicamentos antibióticos pré-selecionados conforme presença de planta fabril e centros de P&D	63
Tabela 4 - Informações gerais para as patentes dos medicamentos anti-hipertensivo pré-selecionados conforme presença de planta fabril e centros de P&D	66

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Indústrias farmacêuticas conforme seus respectivos Estados Federativos	37
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA = Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BNDS = Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social
CRI = Centro de Referência em Inovação
DCB=Denominação Comum Brasileira
DCI = Denominação Comum Internacional
GATT = Acordo Geral de Tarifas e Comércio
IBGE = Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
INPI =Instituto Nacional Da Propriedade Industrial
LPI = Lei da Propriedade Industrial
OMC =Organização Mundial do Comércio
OMS = Organização Mundial da Saúde
PROFARMA = Programa de Apoio à Cadeia Farmacêutica
P&D = Pesquisa e Desenvolvimento
RDC = Resolução da Diretoria Colegiada
SAC = Serviço de Atendimento ao Consumidor
SUS = Sistema Único de Saúde
TRIPS = Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights

RESUMO

O objetivo central do presente trabalho é avaliar o impacto da Lei de Propriedade Industrial (Lei nº 9.279/96) com relação ao desenvolvimento de medicamentos inovadores pela indústria farmacêutica brasileira. A temporalidade escolhida como recorte para a pesquisa compreendeu o espaço de 10 anos. A metodologia usada para a consecução do trabalho foi fundamentada em pesquisa bibliográfica e documental. A pesquisa documental relacionada aos medicamentos de referência, planta fabril e presença ou ausência de centros de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) das indústrias farmacêuticas, considerando os últimos dez anos após a promulgação da Lei nº 9.279/96, permitiu tecer uma análise crítica acerca das principais características do setor industrial farmacêutico brasileiro. Neste sentido, foi possível evidenciar que o maior número de indústrias farmacêuticas que apresentam planta fabril e centros de P&D - elementos primordiais para avanços na inovação de medicamentos – concentra-se na região sudeste, devido a fatores econômicos e político-institucionais: das 51 indústrias farmacêuticas com planta fabril e dos 49 centros de P&D distribuídos em 8 estados da federação, sendo que 82% destas estão concentradas na região sudeste do país. Além disso, considerando a Lista A de Medicamentos de Referência da ANVISA, a presença de planta fabril e centros de P&D e os medicamentos empregados na terapêutica de hipertensão, diabetes, infecções bacterianas, neoplasia e hiperlipidemia, a indústria farmacêutica brasileira não tem depositado pedido de patente de medicamentos inovadores para tratamento das doenças de maior incidência nos brasileiros. Entretanto, este trabalho identificou alguns focos de inovação por parte das indústrias brasileiras: as parcerias entre as indústrias farmacêuticas e as universidades podem ser uma premissa que já vem dando resultados para algumas empresas, além de propiciar maiores subsídios para que inovações que sejam desenvolvidas dentro de universidades possam efetivamente chegar ao mercado gerando um benefício para a saúde e a população brasileira. Pode-se afirmar, portanto, após a pesquisa realizada, e considerando-se as conclusões aventadas acima, que é de extrema necessidade a implementação de políticas públicas na área de inovação farmacêutica, pois esta é uma área estratégica para a soberania do país.

Palavras-chave: Indústria farmacêutica brasileira. Pesquisa e desenvolvimento. Medicamentos. Propriedade industrial.

ABSTRACT

The main objective of this study is to evaluate the impact of the Industrial Property Law (Law No. 9,279/96) with respect to the development of innovative medicines by the pharmaceutical industry. The temporality chosen as the cut out for the research included the space of 10 years. The methodology used for the achievement of the work was based on bibliographic and documental research. The documentary research related to reference medicinal products, manufacturing plant and the presence or absence of centers of research and development (R&D) of the pharmaceutical industries, whereas the last ten years after the promulgation of the Law no. 9,279/96, allowed us to make a critical analysis about the main characteristics of the industrial sector of pharmacy. In this sense, it was possible to demonstrate that the greatest number of pharmaceutical industries that have plant and centers of P&D - elements essential for advances in innovation of drugs - focuses on the southeastern region, due to economic factors and political-institutional: of the 51 pharmaceutical industries with manufacturing plant and the 49 centers of P&D distributed in 8 states in the federation, being that 82% of these are concentrated in the southeast region of the country. In addition, considering the list of drugs of reference of ANVISA, the presence of manufacturing plant and centers of P&D and the drugs used in the treatment of hypertension, diabetes, bacterial infections, neoplasms and hyperlipidemia, the Brazilian pharmaceutical industry has filed a patent application of innovative medicines for the treatment of diseases with the highest incidence in Brazil. However, this study has identified some sources of innovation by Brazilian industries: partnerships between pharmaceutical companies and universities can be a premise that is already giving results for some companies, in addition to provide higher subsidies for that innovations that are developed within universities can effectively reach the market generating a benefit for health and the Brazilian population. We can say, therefore, after research conducted, and considering the conclusions suggested above, that it is extremely important to implement public policies in the area of pharmaceutical innovation, because this is a strategic area for the sovereignty of the country.

Keywords: Brazilian pharmaceutical industry. Research and development. Medicinal products. Industrial Property.

SUMÁRIO

1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	12
1.1. Uma breve exposição: indústria farmacêutica mundial	12
1.2. Contexto histórico da indústria farmacêutica brasileira	14
1.3. Medicamentos de referência	17
1.4. Desenvolvimento de um novo medicamento	19
1.5. A importância dos centros de pesquisa e desenvolvimento	22
1.6. Aspectos gerais da Lei de Propriedade Industrial - Lei nº 9.279/96	25
1.7. Medicamentos genéricos e a Lei nº 9.787/99	28
1.8. Inovações farmacêuticas e patentes	30
2. OBJETIVOS, JUSTIFICATIVA E METODOLOGIA.....	33
2.1. Objetivos.....	33
2.2. Justificativa	33
2.3. Metodologia.....	34
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	37
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO	67
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69

Produção, Profarma - Fortalecimento de Empresas Nacionais (posteriormente denominado Profarma - Reestruturação) e Profarma - P, D&I (posteriormente denominado ProfarmaInovação).

Apesar dos investimentos, percebe-se que a indústria farmacêutica brasileira ainda apresenta um atraso tecnológico devido ao pouco investimento em pesquisa, desenvolvimento e inovação (P&D). Em um primeiro momento é importante destacar que o paradigma tecnológico histórico beneficiou um processo de industrialização mais intenso, predominantemente alinhado com a comercialização e produção, em prejuízo as atividades de P&D e desenvolvimento de farmoquímicos (YAMAGUISHI, 2014).

Veiga et al. (2012) ressaltam ainda que, ações políticas de um governo são capazes de incentivar ou inibir os investimentos em P&D. Para esses autores a intervenção governamental nas indústrias farmacêuticas deverá ser mediada entre gastos com a saúde e os objetivos políticos industriais desse setor. Contudo, os países em desenvolvimento apresentam severas dificuldades para equilibrar os gastos com a saúde e os objetivos políticos industriais do setor farmacêutico, principalmente em situações de orçamento limitado e recursos escassos (MORGAN et al., 2008).

A indústria farmacêutica desempenha papel estratégico na economia nacional, e por ser um dos setores mais globalizados, exerce forte pressão política e econômica na condução de seus próprios interesses. Entretanto, estes podem ser influenciados por normativas oficiais, que por sua vez, são capazes de alterar o padrão de consumo dos medicamentos e deste modo interferir na demanda de mercado (BERMUDEZ, 1995).

Nesse contexto, a legislação para o setor farmacêutico não deve ser simples e generalizada, ou estar fundamentada apenas na substituição de importações, é necessário construir, no país, um ambiente de inovação farmacêutica capaz de desenvolver produtos e serviços que possam competir no mercado global (ÁVILA, 2004). Conforme abordado anteriormente neste trabalho, a inovação farmacêutica abrange elevados riscos de natureza técnico científica, comercial e financeira por exigir intenso investimento de capital para o desenvolvimento de novos produtos e processos.

Em outros termos, além de empreendimento de custos elevados, a atividade de P&D no setor farmacêutico é de muitas incertezas e riscos, o que leva à adoção de um comportamento tecnológico imitativo. Ademais, algumas indústrias farmacêuticas passam a “copiar” as grandes corporações para se manterem temporariamente nos mercados domésticos, mas isso é insuficiente para se estabelecerem no mercado global (BARTLETT; GHOSHAL, 2000).

1.REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1. Uma breve exposição: indústria farmacêutica mundial

A criação da maioria das indústrias farmacêuticas mundiais ocorreu no final do século XIX e início do século XX. No entanto, as basilares descobertas datam das décadas de 20 e 30 do século XX (BRITO; PONTES, 2009).

Dailey (2016) pontua que a era moderna da indústria farmacêutica, considerando o isolamento e purificação de compostos, somado à síntese química, ocorreu no século XIX. Para esse autor, a unificação da investigação no século XX, em áreas como química e fisiologia, aumentou a compreensão dos processos básicos de descoberta e desenvolvimento de medicamentos. Porém, neste trabalho, foram destacados alguns desafios enfrentados pela indústria farmacêutica, tais como: identificação de novos alvos de medicamentos que poderiam ser um medicamento receptor, uma enzima, um processo de transporte biológico ou qualquer outro processo envolvido no metabolismo do corpo; aprovação regulatória das agências governamentais e técnicas de refino na descoberta e desenvolvimento de medicamentos. A contínua evolução e avanço da indústria farmacêutica são fundamentais no controle e eliminação de doenças no cenário mundial. Em um primeiro momento neste trabalho será traçado um panorama histórico das indústrias farmacêuticas.

A revolução química que ocorreu no final do século XIX delineou a organização da indústria farmacêutica. Achilladelis et al. (1990) estabelecem três períodos, a saber, 1820 a 1880, 1880 a 1930 e 1930 a 1960, para abordar as inovações farmacêuticas. As inovações farmacêuticas de primeira geração mostram que estas ocorreram no continente europeu, introduzidas pelo pesquisador Lavoisier e pela Escola Francesa de Química. Já as inovações de segunda geração no setor farmacêutico foram alcançadas pelos laboratórios públicos de pesquisa médica, mais especificamente indústrias alemãs, francesas e suíças, com experiência em química orgânica, produzindo soros e vacinas. Na terceira geração de inovações foram realizados o isolamento e a síntese de vitaminas, corticosteróides, hormônios sexuais e antibacterianos.

Calixto e Siqueira (2008) indicam que o marco histórico no processo de desenvolvimento da indústria farmacêutica ocorreu a partir da alteração na estrutura química da salicina, dando origem ao ácido salicílico, no ano de 1839, utilizado na terapêutica da artrite reumatóide. A partir do ácido salicílico, Felix Hoffman sintetizou a aspirina (ácido

acetil salicílico) em 1897. Surge, a partir daí, a potente indústria farmacêutica alemã, dando origem a primeira patente que se tem conhecimento na área de medicamentos no mundo.

Outros aspectos históricos relacionados à indústria farmacêutica mundial são observados após o término da Segunda Guerra Mundial, no ano de 1945. Esse período foi marcado pelo surgimento e expansão da indústria farmacêutica norte-americana, a qual herdou os legados do setor farmacêutico alemão, com foco na síntese química (ACHILLADELIS et al., 1990).

Nessa lógica, no pós-guerra, o setor farmacêutico mundial consolidou-se e deu início à produção em massa, com natural mudança da oferta e da demanda por medicamentos. Esse cenário gerou um aumento da competitividade entre as empresas através de estratégias de internacionalização de suas atividades. A partir disso, as indústrias farmacêuticas começaram a reestruturar sua estratégia, podendo esta ser dividida em quatro estágios; pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos (1º estágio), produção industrial desses insumos (2º estágio), produção de especialidades farmacêuticas (3º estágio) e marketing e comercialização (4º estágio) (QUEIROZ; GONZÁLES, 2001).

Traçando um breve histórico do dinamismo inovador das indústrias farmacêuticas mundiais, foi possível identificar que, nos anos de 1950 a 1970, houve aumento acelerado dos lucros acumulados até os anos de 1980. Contudo, não se identifica um mercado crescendo no ritmo esperado para absorver as novas capacidades produtivas na década de 1990, conforme especulado diante do advento da chamada “nova economia”.

No decorrer dos anos 1980 e 1990, ocorreram processos de aquisição e fusão de grandes laboratórios e a falência de pequenas e médias empresas, que fracassaram na tentativa de enfrentar as empresas detentoras de capital e tecnologia estabelecendo uma estratégia de competição inovadora (LIMA; CAVALCANTI, 2007).

Conforme expressam Kornis et al (2014) na década de 2000, como começaram a expirar as patentes dos medicamentos inovadores e com a consequente ampliação do setor dos medicamentos genéricos, as indústrias farmacêuticas mundiais adquiriram empresas nos mercados emergentes.

Nos anos 2000, conforme iniciado nos anos 90, o processo de reestruturação da indústria farmacêutica mundial passou a concentra-se mais em pesquisa e desenvolvimento, principalmente em medicamentos biotecnológicos. Nesse cenário, Estados Unidos, Alemanha, Suíça e Reino Unido compuseram o grupo dos principais produtores de biotecnológicos, sendo que em 2010, nos EUA, esses produtos representaram 44% das vendas totais da

indústria (KORNIS et al., 2014). Aspectos relativos às inovações em pesquisa e desenvolvimento serão problematizados no tópico quatro.

1.2. Contexto histórico da indústria farmacêutica brasileira

A criação e o desenvolvimento das primeiras indústrias farmacêuticas brasileiras datam do período de 1890 a 1950. Segundo Brito e Pontes (2009), sua criação e desenvolvimento, quando comparados as indústrias dos países europeus, que na mesma época já apresentavam avanços notáveis, são considerados tardios. O desenvolvimento da indústria farmacêutica brasileira esteve atrelado à saúde pública e às práticas sanitárias de prevenção e de combate as doenças infectocontagiosas, o que fez com que o estado brasileiro tivesse importante participação no desenvolvimento da indústria farmacêutica, especialmente no seu desenvolvimento e incentivo. A produção de medicamentos, soros e vacinas ocorreu a partir desse incentivo.

Para exemplificar, um fator que contribuiu para uma maior demanda da indústria farmacêutica nacional foi o aumento do número de imigrantes após a expansão da cultura do café no interior paulista. Neste cenário, houve acréscimo considerável no número de doenças e infecções provocadas pelas precárias condições sanitárias dos navios, portos e cortiços nos quais ficavam hospedados tais imigrantes (BRITO; PONTES, 2009).

Com o aumento do progresso, a área epidemiológica, os cientistas estudavam cada vez mais, e a descoberta de veículos e mecanismos de ação de transmissão de doenças ia se tornando cada vez mais complexa. Com a finalidade da fabricação de produtos biológicos, surgem, ao final dos anos 20, duas instituições, o Instituto Vacinogênico e o Butantan, localizadas no estado de São Paulo. O Instituto Vacinogênico focava na produção de vacinas para a varíola, enquanto o Instituto Butantan focava inicialmente na produção de vacinas contra a peste e, posteriormente, na produção de soro contra picadas de cobra, aranhas e escorpiões. O Instituto Butantan até os dias de hoje é um dos maiores produtores de vacina e por isso uma referência mundial (BRITO; PONTES, 2009).

O apogeu do crescimento da indústria farmacêutica ocorreu entre 1933 e 1945. São Paulo foi o principal centro da indústria farmacêutica moderna do país na era Vargas. Na capital Paulista cerca de 170 indústrias farmacêuticas funcionavam até 1945. As maiores empresas de especialidades farmacêuticas no município de São Paulo, em 1945, eram o Laboratório Paulista de Biologia S. A., o Instituto Medicamenta Fontoura S.A., a Laborterápica S.A. Indústria Química e Farmacêutica, o Instituto Terapêutico Reunidos

Labofarma e o Instituto Pinheiros Ltda., fundados nos anos de 1915, 1944, 1938, 1939 e 1928, respectivamente. Nesse período, poucas indústrias farmacêuticas estrangeiras fabricavam medicamentos no Brasil. O mercado era disputado entre o comércio importador, as indústrias nacionais e os representantes das grandes indústrias estrangeiras (RIBEIRO, 2006).

A criação da Universidade de São Paulo (USP), em 1934, impulsionou o desenvolvimento das indústrias farmacêuticas no estado. Foram criados os cursos de Química e Biologia e a incorporação das escolas de Farmácia e de Odontologia, fundadas em 1898, e a Faculdade de Medicina e Cirurgia de São Paulo criada em 1912, todas privadas. A indústria farmacêutica pode então apropriar-se de profissionais com capacitação científica e tecnológica, com experiência em pesquisa laboratorial em bioquímica, especialidades farmacêuticas em produtos biológicos e imunológicos (ISSE, 2011).

As indústrias farmacêuticas nacionais produziam inicialmente anilinas vegetais, óleos, ceras e medicamentos naturais, e importavam da Inglaterra produtos químicos utilizados nas lavouras como sulfato de cobre, cloreto de cálcio, ácido sulfúrico. Porém, ocorreu redução na produção dos itens citados acima após a descoberta e emprego industrial da síntese orgânica na Europa (ISSE, 2011).

Entretanto, mudanças significativas no perfil da indústria farmacêutica brasileira foram registradas a partir dos anos 50, na gestão do presidente Juscelino Kubitschek. Sua gestão política associava saúde ao desenvolvimento econômico, pois vinculava a melhoria das condições de saúde e nutricionais da população ao desenvolvimento das indústrias farmacêutica e química. Houve, então, um salto tecnológico na expansão da capacidade produtiva desse setor industrial, principalmente após medidas e planos desenvolvimentistas, que abriram as portas do setor às empresas de capital estrangeiro dotadas de maior *know-how* e recursos financeiros (RIBEIRO, 2000; HOCHMAN, 2009). Nessa década, a entrada de capital externo somada à estratégia expansionista dos grandes grupos farmacêuticos mundiais, colaborou para que muitas indústrias estrangeiras passassem a produzir no Brasil.

A indústria farmacêutica brasileira caracterizava-se, no início da década de 60, como uma “pseudo-indústria”, pois, considerando a falta de uma indústria química e farmacêutica com pessoal técnico especializado para produzir matérias-primas e atualizar cientificamente, tal indústria somente manipulava as matérias-primas que eram importadas. Tal indústria fundamentou-se na cópia, e não na inovação, dando prioridade para o desenvolvimento de competências comerciais ao invés de investir em ciência e tecnologia, ao contrário do que ocorre nas principais indústrias farmacêuticas transnacionais (URIAS, 2009). Desse modo, no

final dos anos 60, o mercado farmacêutico brasileiro era composto por filiais estrangeiras, sendo que os insumos farmacêuticos necessários para produção de medicamentos eram importados (FRANÇOSO, 2011).

Korolkovas (2009) relatou que o Brasil era o maior produtor de medicamentos dentre os países em desenvolvimento. Esse autor afirmou ainda que, durante a década de 70 do século XX, de 460 indústrias farmacêuticas no país, 385 tinham exclusivamente capital nacional e 75 eram mantidas por capital estrangeiro, apesar dos insumos farmacêuticos para produzir os medicamentos continuarem sendo importados. Ainda nos anos 70, mais especificamente em 1971, entrou em vigência a Lei nº. 5.772/71 que considerava como matéria não patenteável produtos químico-farmacêuticos e medicamentos, e seus processos de obtenção e modificação. A concessão de patentes referentes à tecnologia farmacêutica foi proibida por 25 anos com o imperativo de desenvolver e proteger a indústria nacional (JANNUZZI et al., 2008).

O incentivo à produção nacional de medicamentos só ocorreu nos anos 80, e foi marcado por desequilíbrios, causados por estagnação dos investimentos, racionalização das importações, taxas de crescimento reduzidas e aceleração inflacionária (COUTINHO et al., 2008).

Nessa década, houve a promulgação da Constituição Federal, que preconizou a saúde como direito de todos e dever do Estado, e a criação do Sistema Único de Saúde (SUS). A indústria farmacêutica brasileira ainda continuava dependente frente às indústrias farmacêuticas transnacionais, e não havia o interesse por parte dessas indústrias em investimentos em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D), mas em *marketing* apesar do contexto da época ser de acesso universal e igualitário à saúde e aos medicamentos (KORNIS, 2014).

Em 1984, os Ministérios da Saúde e da Indústria e Comércio lançaram a Portaria Interministerial nº 4, cuja estratégia política era incentivar a produção e a capacitação nacional de fármacos. Essa portaria delineou um aumento nas tarifas de importação, e estabeleceu medidas que proibiam a importação de alguns insumos, contribuindo assim para projetos de instalação de plantas fabris. No entanto, esses objetivos não foram alcançados, e no início dos anos 90 houve um aumento da liberação das importações de fármacos, levando à interrupção de vários projetos de produção desses insumos (PALMEIRA; PAN, 2003).

Outros eventos que afetaram as perspectivas da indústria farmacêutica nacional na década de 90 foram o reconhecimento de patentes e a introdução dos genéricos. A promulgação da Lei de Patentes, em 1996 e a promulgação da Lei de Genéricos, em 1999, serão abordados nos próximos tópicos.

1.3. Medicamentos de referência

Como dito anteriormente, na década de 70 foi promulgada a Lei nº 5772/71, que instituía no Brasil o Código da Propriedade Industrial, e declarava que os medicamentos eram produtos não passíveis de patenteamento. Em decorrência dessa normativa, qualquer substância ativa descoberta podia ser reproduzida por similaridade. Nesse contexto, houve a inserção dos medicamentos similares no mercado nacional (BRASIL, 1971, 1976; FERNANDES et al., 2011).

É oportuno pontuar que, hoje, segundo a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 60/2014, o medicamento similar deve conter o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresentar a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, ser é equivalente ao medicamento de referência registrado na ANVISA, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículo, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca. A diferença da definição de medicamento similar na Lei 6360/76 para a RDC nº 60/2014 é que quando foi instituído o sistema de vigilância sanitária, não era especificado em seu conceito a questão do medicamento similar ser equivalente farmacêutico ao medicamento de referência.

Por sua vez, o medicamento de referência é um medicamento inovador no mercado, cuja biodisponibilidade e parâmetros farmacocinéticos foram determinados durante o desenvolvimento do produto. Além disso, apresenta marca registrada e tem sua qualidade, eficácia terapêutica e segurança validadas por meio de estudos clínicos realizados antes da obtenção do registro para comercialização. Tais medicamentos são registrados pela ANVISA e sua patente tem duração de 20 anos. Decorrido esse prazo, os mesmos medicamentos funcionam como parâmetro para a produção e registro de outros que contenham o mesmo princípio ativo (medicamentos genéricos e similares) (ANVISA, 2012).

Conforme Storpirtis (2004), para ser incluído na Lista de Medicamentos de Referência, em um primeiro momento a indústria desenvolve a formulação e a forma farmacêutica adequadas à via de administração do medicamento e ao alvo terapêutico, determinado e autenticando os processos de fabricação, assim como, as especificações de controle e garantia de qualidade que deverão ser reproduzidas nos lotes a serem produzidos. Esses novos medicamentos deverão atender aos requisitos específicos constantes nas resoluções correspondentes e deverão e somente após isto serem incluídos na Lista de Medicamentos de Referência.

Para selecionar os medicamentos que entrarão na Lista de Medicamentos de Referência existe a Comissão de Medicamentos de Referência, grupo de trabalho criado pela ANVISA. A comissão avalia as indicações propostas pelas indústrias que têm interesse em entrar na lista, mantendo-a atualizada com dados sobre comercialização e registro. Tais avaliações são estabelecidas por meio de Resoluções da Diretoria Colegiada (RDCs). Atualmente, há duas listas de medicamentos de referência: a Lista A que contém medicamentos de referência para fármacos isolados, e a Lista B que relaciona os medicamentos de referência para as associações (ANVISA 2012).

A resolução da Diretoria Colegiada, RDC nº 35/2012, dispõe sobre os critérios de indicação, inclusão e exclusão de medicamentos na Lista de medicamentos de Referência. Conforme foi destacado, para a inclusão de um medicamento nesta lista é necessário que o mesmo seja inovador e apresente registro no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram validadas cientificamente junto à ANVISA. Por motivos de ordem comercial, a lista de medicamentos de referência pode ser alterada periodicamente pela ANVISA, desde que atenda aos critérios da RDC nº 35/2012. A segurança e eficácia de um medicamento, que conste na Lista de Medicamentos de Referência, poderá ser avaliada pela ANVISA mesmo que o medicamento tenha sido incluído após um longo período de tempo (ANVISA, 2012).

Quando identificada a interrupção da comercialização do medicamento de referência, a ANVISA, segundo os critérios definidos na RDC nº 35/2012, poderá eleger um substituto, podendo este ser um medicamento genérico ou similar, desde que ele esteja disponível no mercado, tenha sido comparado ao medicamento de referência - no caso, o inovador - e tenha os dados farmacocinéticos que mais se assemelhem aos do medicamento de referência (ANVISA, 2012).

Ademais, a RDC nº 35/2012 obriga as indústrias que produzem os medicamentos de referência usados em hospitais ou distribuídos por programas de governo a venderem exemplares desses às demais indústrias farmacêuticas interessadas em fabricar genéricos ou similares desses produtos. Esses medicamentos deverão ser disponibilizados em decorrência dos estudos de bioequivalência/biodisponibilidade, visto que o medicamento de referência é parâmetro de eficácia terapêutica, segurança e qualidade para o registro dos medicamentos genéricos e similares. Essa normativa disponibiliza que o laboratório interessado na aquisição dos medicamentos de referência deverá pagar pelas amostras. O não fornecimento do exemplar de referência deverá ser comunicado à ANVISA, que poderá, então, notificar o fabricante do medicamento original para que ele venda o produto no prazo máximo de dois

meses. A ANVISA poderá autorizar a empresa de genérico a comprar o mesmo remédio em outro país caso o medicamento de referência não esteja disponível no estoque.

Uma mudança importante, no que concerne ao medicamento de referência, foi delineada dois anos após a promulgação da RDC nº 35/2012. A ANVISA, por meio da RDC nº 58/2014, estabeleceu procedimentos para a intercambialidade de medicamentos similares com o medicamento de referência. Por essa normativa foram propostos os requisitos necessários para que o medicamento similar possa substituir o medicamento de referência. Assim sendo, os similares, cujos estudos de equivalência farmacêutica, biodisponibilidade relativa/ bioequivalência ou bioisenção tenham sido apresentados, analisados e aprovados pela ANVISA, poderão declarar na bula que são intercambiáveis ao medicamento de referência. Em outros termos, um farmacêutico, no momento da venda, poderá substituir o medicamento de referência por medicamento similar. Essa substituição somente pôde ocorrer a partir do momento da publicação da RDC nº 58/2014, pois anteriormente a esta data somente medicamentos genéricos eram considerados intercambiáveis aos medicamentos de referência segundo a RDC nº 16/2007.

1.4. Desenvolvimento de um novo medicamento

O desenvolvimento de um novo medicamento compreende várias etapas ou estágios, a saber: descoberta de um composto com atividade terapêutica, estudos pré-clínicos e estudos clínicos. No início da fase da descoberta de um composto, as pesquisas concentram-se na identificação e otimização de pequenas moléculas, prováveis novas entidades químicas com potencial de desenvolvimento clínico e a sua correlação com um alvo biológico apropriado, o que constitui o início do processo (GUIDO et al., 2010).

Os estudos pré-clínicos têm como o objetivo principal a avaliação farmacológica em sistemas *in vitro* e em animais *in vivo* com o objetivo de obter maior conhecimento possível sobre suas propriedades e seus efeitos adversos. Simultaneamente, sua farmacocinética é testada em animais. O composto ainda é submetido a testes de toxicidade de curto e longo prazo em animais, com o intuito que suas propriedades farmacológicas possam ser definidas dentro de uma relação dose-resposta. O tempo de duração está relacionado com a provável duração do uso terapêutico. Nesta etapa ainda é importante a avaliação dos efeitos do composto sobre reprodução e fertilidade, testes para mutagenicidade, teratogenicidade e carcinogenicidade. Outros testes como estabilidade do novo composto, possibilidade de

produção em larga escala e estudos de formulação também são realizados nesta fase (GRAHAME-SMITH; ARONSON, 2004).

Aproximadamente metade dos compostos testados falha durante a fase de desenvolvimento pré-clínico; para os restantes, é preparado um dossiê onde é requerida a permissão para proceder aos estudos em seres humanos. Este dossiê é então submetido à agência reguladora (*Food and Drug Administration*, nos EUA, e ANVISA, no Brasil), sendo que a mesma pode ou não autorizar ou exigir um trabalho adicional a ser feito antes da autorização (GRAHAME-SMITH; ARONSON, 2004).

Os ensaios clínicos são definidos como uma experiência destinada a testar um tratamento médico em seres humanos, ou ainda, de uma maneira mais abrangente, correspondem à pesquisa conduzida em pacientes ou em voluntários sadios geralmente destinada a avaliar um novo tratamento. Antes de serem aprovados para uso, novos medicamentos devem passar por três fases de estudo em seres humanos, sendo divididos em: ensaios clínicos de Fase I, II e III (LIMA et al., 2003; GLAXOSMITHKLINE, 2016).

O ensaio clínico de Fase I é quando ocorre a primeira administração do medicamento em poucos voluntários saudáveis (por exemplo, 20 a 80). Os voluntários são monitorados, a fim de avaliar os efeitos das primeiras doses, ou seja, estabelecer a dose segura e a posologia. A Fase I é iniciada com a administração do medicamento aos voluntários com o objetivo de estabelecer os parâmetros farmacocinéticos, de dose única e/ou múltiplos e, especialmente a biodisponibilidade absoluta da forma farmacêutica, de modo a estabelecer a dose e a posologia. Simultaneamente uma avaliação da segurança da substância é realizada (LIMA et al., 2003; BRICK et al., 2008). Estes ensaios podem ser eventualmente conduzidos em pacientes gravemente enfermos (pacientes com câncer, por exemplo) em circunstâncias nas quais a toxicidade elevada torna-se aceitável (LIMA et al., 2003);

A Fase II tem como objetivo estudar a eficiência terapêutica, o intervalo de dose, cinética e metabolismo (BRICK et al., 2008). As doses que serão definidas nos estudos de fase I serão utilizadas para orientar as justificativas dos protocolos dos estudos Fase II, onde não só segurança será estudada, mas também eficácia. Esses estudos podem envolver de 100 a 300 pacientes (ou mais), subdivididos em IIa e IIb. O estudo IIa é realizado em pacientes selecionados, com o objetivo de avaliar vários aspectos de segurança e eficácia (curva dose-resposta, tipo de paciente, frequência da dose, etc.). Já os estudos IIb avaliam a eficácia e segurança do medicamento em teste já nos pacientes portadores da doença a ser tratada, diagnosticada ou prevenida. Geralmente, demonstram eficácia sob condições experimentais

mais rígidas, envolvendo um grupo controle comparativo (LIMA et al., 2003; PIMENTEL et al., 2006).

Os estudos de Fase III, também chamados de estudos de eficácia comparativa, são aqueles onde o medicamento será administrado em uma quantidade de pacientes bem próxima daquela a que se destinará após a sua comercialização. Para isso, o número de pacientes envolvidos no estudo é bem maior e mais diversificado em relação à Fase II, sendo que a quantidade de pacientes incluída nestes estudos pode chegar, em alguns casos, a dez ou vinte mil indivíduos. Ainda com o objetivo de flexibilizar a dosagem bem como coletar dados sobre eficácia e segurança, nesta fase são incluídos tratamentos mais prolongados com o composto, por cerca de seis a doze meses (LIMA et al., 2003 e PIMENTEL et al., 2006).

Os resultados dos estudos pré-clínicos e clínicos até a Fase III após avaliação e tratamento dos dados farão parte de um dossiê que será enviado às agências reguladoras, para a solicitação de aprovação para a comercialização do medicamento (LIMA et al., 2003);

Após a comercialização, o medicamento continua a ser estudado. Essa fase é denominada Farmacovigilância, ou Fase IV, que é o estudo prolongado do medicamento em avaliação na prática médica e é de responsabilidade do órgão regulamentador com participação da indústria (PIMENTEL et al., 2006). A Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu, segundo a Norma 425 de 1966, farmacovigilância como sendo

conjunto de procedimentos de detecção, registro, e avaliação das reações adversas para determinação de sua incidência, gravidade e relação de causalidade com a forma de dosificação de um medicamento com fórmula magistral, com o objetivo último da prevenção, com base no estudo sistemático e pluridisciplinar das ações dos medicamentos. (PIMENTEL et al., 2006)

Na Fase IV, novos efeitos terapêuticos ou tóxicos podem ser descobertos, mesmo efeitos a longo prazo ou raros que não foram detectados em um pequeno grupo de indivíduos pesquisados. Esta fase é de extrema importância, pois inúmeros medicamentos foram introduzidos na terapêutica e posteriormente retirados do mercado por questões de toxicidade e segurança (vigilância pós-comercialização) (GRAHAME-SMITH; ARONSON, 2004 e SEVALHO, 2001). Somente nos Estados Unidos, entre os anos de 1999 e 2002, foram retirados 17 medicamentos, fato que aumenta ainda mais os riscos e custos para as indústrias farmacêuticas no desenvolvimento de novos medicamentos (PREZIOSI, 2004).

O desenvolvimento de um novo medicamento envolve muitos riscos e um alto custo (estimado em mais de 1 bilhão de dólares) além do longo tempo. Estes fatores vêm

contribuindo para que tais pesquisas fiquem restritas a poucos países desenvolvidos, sendo os Estados Unidos o líder absoluto com cerca de 35% das descobertas mundiais, seguido do Japão 19%, Alemanha 10%, França 9%, Reino Unido 7% e Suíça 5%. Esse cenário vem sendo alterado lentamente ao longo dos anos, mas a contribuição desses países em relação à inovação continua muito semelhante (CALIXTO; SIQUEIRA, 2008).

Apesar dos elevados custos para desenvolver um novo medicamento, a quantidade de novas entidades químicas aprovadas mundialmente vem decrescendo consideravelmente a cada ano. Isto fez com que os investimentos em pesquisa e desenvolvimento pelas grandes indústrias farmacêuticas mundiais aumentassem de cerca de 2 bilhões de dólares nos anos 80 para mais de 40 milhões de dólares nos dias atuais. Em decorrência do aumento dos gastos necessários ao desenvolvimento de medicamentos inovadores, bem como dos grandes riscos envolvidos neste processo, as grandes empresas precisam lançar no mercado, por ano, de 1 a 3 novos medicamentos, e é necessário que esses produtos atinjam vendas superiores a 1 bilhão de dólares anualmente. Esse é um fato que tem levado à fusão de grandes indústrias farmacêuticas mundiais, com o objetivo de reduzir os custos e aumentar os lucros (FRANTZ, 2006).

As razões principais pelas falhas no desenvolvimento de novos medicamentos podem ser apontadas como: (39%) baixa biodisponibilidade, (29%) ausência de eficácia, (21%) detecção efeitos tóxicos e (6%) por razões de mercado. Quanto mais avançada estiver a fase em que o projeto de pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos for descontinuado, maiores serão os impactos financeiros para a empresa. Por esta razão, muitas indústrias farmacêuticas vêm optando por concentrar seus esforços visando descobrir novos usos para os medicamentos já aprovados e/ou tentando modificar algo nos que já estão no mercado. Em razão disso, a lista de descoberta para novos usos dos medicamentos no mercado já é bem extensa e vem aumentando a cada ano (ASHBURN; THOR, 2004).

1.5. A importância dos centros de pesquisa e desenvolvimento

Conforme apresentado anteriormente, a indústria farmacêutica possui como características principais o elevado dinamismo e o alto grau de globalização, não sendo no Brasil diferente. O lançamento de novos medicamentos mais eficazes ao mesmo tempo em que amplia a competitividade entre as indústrias pode propiciar aumento da qualidade de vida para a população, sendo assim alvo de políticas públicas. Outro fator ligado a competitividade

das indústrias farmacêuticas é a inovação, utilizado como estratégia de mercado pelas mesmas (PALMEIRA et al.,2012).

Segundo Vianna (1995), cada país pode ser classificado de acordo com o seu nível de desenvolvimento na indústria de medicamentos. Os países classificados como estágio evolutivo I, são os pioneiros, nos quais existe um nível de sofisticação e complexidade da pesquisa acadêmica e do aparelho regulatório estatal. Os países de estágio evolutivo II são caracterizados por já possuírem uma indústria farmacêutica consolidada, capaz de formular e sintetizar fármacos. Apesar de ainda ser dependente da importação de matéria-prima, a importação de produtos finais é praticamente nula. Já no estágio evolutivo III, apesar de existir uma pequena indústria que produz medicamentos, os países são completamente dependentes de importações de matéria-prima para suprir suas necessidades.

A produção de um novo medicamento é um dos principais determinantes do desenvolvimento tecnológico e socioeconômico dos países, e, mesmo não havendo uma relação entre tais variáveis, Oliveira et al. (2015) destacaram que aqueles países que possuem políticas públicas voltadas para inovação tecnológica, geralmente, são nações mais ricas, possuem um parque industrial mais avançado e apresentam menor desigualdade social.

Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o mercado farmacêutico deverá vivenciar uma crescente demanda por medicamentos e serviços de saúde nos próximos anos. Isso se deve a expectativa de vida do brasileiro ter alcançado 73,2 anos em 2010. Aliado a isso, o crescimento econômico dos últimos anos gerando um processo de mobilidade social, onde 28 milhões de pessoas cruzaram a linha da pobreza entre os anos de 2003 a 2009, permite prever oportunidades concretas para atuação da indústria na área da saúde. Para isto, com o propósito de atender esta demanda crescente, será necessário investimentos por parte da indústria farmacêutica brasileira em inovação. O desafio de ampliar o acesso da população brasileira aos medicamentos e aos serviços de saúde, só parece ser possível através da disponibilização de medicamentos e tecnologias cada vez mais eficazes (PALMEIRA et al.,2012).

De acordo com Palmeira et al. (2012), o governo brasileiro inseriu em 2004 a indústria farmacêutica como atividade-chave para o desenvolvimento do país. A Indústria passou, assim, a ser alvo de políticas e ações verticais, envolvendo associações, órgãos do governo e empresas. Foi inserido a partir daí a ação do Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDS) através do Programa de Apoio à Cadeia Farmacêutica (PROFARMA). Este programa foi lançado em abril de 2004 com o objetivo de contribuir para o crescimento da indústria farmacêutica nacional. Dispunha de três subprogramas específicos: Profarma -

Apesar desses entraves, cabe refletir que a indústria farmacêutica possui muitos conhecimentos e características únicas. O desenvolvimento de novos medicamentos amplia a concorrência entre as indústrias farmacêuticas além de propiciar qualidade de vida à população. Deste modo, a partir do momento em que se investe neste setor dois objetivos caros a qualquer governo estarão sendo atendidos: o social e o econômico (PALMEIRA et al., 2012).

1.6. Aspectos gerais da Lei de Propriedade Industrial - Lei nº 9.279/96

Embora já muito discutida, a abordagem de “implementação de políticas industrial e tecnológica” (PEREIRA; KRUGLIANSKAS, 2005) é fundamental por incluir mudanças institucionais, organizacionais e tecnológicas, no processo de inovação além de ser essencial para o crescimento econômico do país. Tomemos como exemplo o que está disposto na Lei de Propriedade Industrial, Lei nº 9.279/96, mais especificamente no artigo 42 (BRASIL, 1996), que expõe que a patente confere ao seu titular o direito de impedir terceiros, sem o seu consentimento, de produzir, usar, colocar à venda, vender ou importar produtos e processos obtidos diretamente da patente, durante o seu prazo de vigência.

A este respeito, o discurso oficial como, Lei nº 9.279/96, de maio de 1996 (BRASIL, 1996), que instituiu direito e obrigações relativas à propriedade industrial, aponta entre os objetivos da patenteabilidade: novidade, atividade inventiva e aplicação industrial. Essa normativa foi adotada logo após a assinatura do acordo *Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights (TRIPs)* em 1994, ao qual aderiram todos os países-membros da então recém-criada Organização Mundial do Comércio (OMC). Nesse sentido, cabe interrogar novamente se a política que regula a propriedade industrial para uma invenção condiz com as novas realidades do sistema industrial farmacêutico.

De acordo com *A Revisão da Lei de Patentes: inovação em prol da competitividade nacional* (2013) foi relatado que aqueles que defendem a adoção de uma legislação mais rígida de patentes e de direitos correlatos argumentam que sua implementação seria uma oportunidade para o Brasil se modernizar, fortalecendo os padrões de qualidade e a capacidade competitiva da indústria local, elevando o fluxo de transferência de tecnologia por meio de um crescente número de contratos de licenciamento e estimulando o investimento direto estrangeiro, o patenteamento local e os investimentos em P&D por empresas estrangeiras.

Uma das necessidades da indústria farmacêutica é produzir e fornecer medicamentos para comercialização a nível nacional ou internacional (FREIRE; BULLADO, 2015). Ao titular da patente ou da marca é conferido o monopólio do uso de sua tecnologia ou de sua comercialização. Em uma inovação interessante, a Lei nº 9.279/96, ainda possibilita ao detentor da patente a possibilidade de o mesmo oferecer ao público a autorização para a utilização do seu invento, desde que sejam acordados o preço (pagamento de *royalties*) e as condições pré-determinadas (BARBOSA, 2010).

Tendo em vista a comercialização do produto, é necessária a autorização para a comercialização do mesmo via lei vigente. As transformações ocorridas no cenário industrial possibilitaram ao dono da marca, delimitar todas as diretrizes pertinentes ao medicamento, tais como: onde comercializar, tabela de preços ou outros. No artigo 129 da Lei da Propriedade Industrial, Lei nº 9.279/96 é indicado que:

Artigo 129 - A propriedade da marca adquire-se pelo registro validamente expedido, conforme as disposições desta Lei, sendo assegurado ao titular seu uso exclusivo em todo o território nacional, observado quanto às marcas coletivas e de certificação o disposto nos artigos 147 e 148. § 1º Toda pessoa que, de boa-fé, na data da propriedade ou depósito, usava no País, há pelos menos 6 (seis) meses, marca idêntica, semelhante ou afim, terá direito de precedência ao registro. § 2º - O direito de precedência somente poderá ser cedido juntamente com o negócio da empresa, ou parte deste, que tenha direta relação com o uso da marca, por alienação ou arrendamento. (BRASIL,1996)

O arcabouço legal do país previsto pela Lei de Propriedade Industrial, de 1996, destaca ainda concessão de registros de marcas e patentes. Os artigos 147 e 148 merecem ser destacados, por sintetizar o sistema de processamento de registros de marcas:

Artigo 147 - O pedido de registro de marca coletiva conterá regulamento de utilização, dispondo sobre condições e proibições de uso da marca. Parágrafo Único: O regulamento de utilização, quando não acompanhar o pedido, deverá ser protocolizado no prazo de 60 (sessenta) dias do depósito, sob pena de arquivamento definitivo do pedido. (BRASIL, 1996)

Artigo 148 - “O pedido de registro da marca de certificação conterá: I - as características do produto ou serviço objeto de certificação; e II - as medidas de controle que serão adotadas pelo titular.” (BRASIL, 1996) E esta propriedade define também a patente dos produtos, a patente é o direito que a indústria tem sobre a marca a qual produz, e assim faz pedido de direitos adquiridos sobre a marca, isto é legalizado e concedido pela regulamentação de comercialização de produtos farmacêuticos. (BRASIL, 1996)

Especificamente no tocante à Lei 9.279/96, tem-se que o direito à propriedade é legitimado por um conjunto de normas que detém a uma indústria farmacêutica, o privilégio

de ter todos os direitos resguardados de um produto que lhe é concedido. Deste modo o fabricante, detém todas as legalidades eminentes a este produto, o que caracteriza também a patente (FREIRE; BULLADO, 2015).

As indústrias farmacêuticas elaboram formulações para medicamentos e buscam o direito de propriedade integral sobre estes, e assim adquirirem certa legalidade em distribuir o medicamento de acordo com as demandas de comercialização (FREIRE; BULLADO, 2015). Essa concessão de direito sobre o produto, pode ser delimitado juridicamente como patente. Segundo Pimentel (2009), patente refere-se a um título de propriedade temporária dado ao inventor por força de lei maior, ou outras pessoas cujos direitos deles derivem, com a finalidade da exclusão de terceiros de ações relativas à matéria protegida, tais como fabricação, comercialização, importação, uso, etc. A utilização da expressão “propriedade temporária”, pode ser explicada no sentido que temporário não é o título de propriedade, mas o privilégio de exclusividade por parte do detentor durante o período legal de vigência desta patente. Desta forma, após o término deste período, o direito deixa de ser exclusivo porque os conhecimentos entram em domínio público, mas o titular da patente, continua a usufruir de sua invenção, porém sem o privilégio da exclusividade.

A patente, assim como o direito de propriedade, é cedida judicialmente e se mantém na legalidade, desta forma a indústria que apreende o direito sobre a marca, pratica o monopólio, estabelecida por uma ação de natureza jurídica totalmente legal (FREIRE; BULLADO, 2015).

Uma publicação relevante em relação às patentes ocorreu em 1999 através do Decreto nº 3.201, republicado em 2003 através do Decreto nº 4.830, que dispõe sobre a concessão, de ofício, de licença compulsória nos casos de emergência nacional e de interesse público de que trata o artigo 71 da Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996.

Licença compulsória é uma autorização do governo que permite a exploração de um produto ou processo patenteado por terceiros sem o consentimento do detentor da patente, conforme estabelecido pelo artigo 31 do acordo TRIPS. Uma licença compulsória somente poderá ser emitida em condições específicas, como: falta de exploração da patente, interesse público, extrema urgência ou em situações de emergência nacional, contra práticas anticompetitivas e de concorrência desleal, por ausência de produção local ainda na existência de patentes dependentes (CHAVES et al., 2007). A licença compulsória é uma importante ferramenta em políticas públicas para todos os países membros da OMC porque promove a concorrência, redução dos preços e recompensa o detentor da patente pela utilização da invenção (BERMUDEZ et al., 2004).

Outro importante mecanismo a ser mencionado é a exceção bolar, ou também conhecido como trabalho antecipado, que permite a realização de testes para fins de obtenção de registro em agências reguladoras antes da expiração da patente. A partir disso é possível lançar um medicamento genérico logo após a expiração da patente (CHAVES et al., 2007). No Brasil a exceção bolar passou a ser prevista por uma emenda à Lei de Propriedade Industrial, Lei nº 9.279, através da Lei nº 10.196/2001, que incluiu o inciso VII no artigo 43. A partir disto, duas vantagens são dispostas para o país a seguir: a agilidade com que o medicamento genérico chega ao mercado logo após o tempo de expiração da patente e o *know how* tecnológico adquirido quando do uso da informação sobre a invenção (NAVARRO et al., 2012).

1.7. Medicamentos genéricos e a Lei nº 9.787/99

Outra importante lei que direcionou a economia e as estratégias de produção das indústrias farmacêuticas brasileiras foi a Lei nº 9.787/99, que estabeleceu a política de medicamentos genéricos no Brasil com o propósito de estimular a concorrência comercial, melhorar a qualidade dos medicamentos e promover o acesso da população ao tratamento medicamentoso (ARAÚJO et al., 2010). A definição de medicamento genérico segundo essa normativa é:

Medicamento Genérico – medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela DCB ou, na sua ausência, pela DCI (...).(BRASIL, 1999)

A política de medicamentos genéricos foi vista como um recurso viável para as indústrias farmacêuticas de países em desenvolvimento, com a finalidade de diminuir a dependência externa, os preços e custos dos medicamentos (BERMUDEZ, 1994). Observa-se na política de genéricos uma forma de regulação do mercado, onde a economia pode ser realizada através de um aumento na comercialização de medicamentos genéricos, visto que estes apresentam preços significativamente mais baixos quando comparados aos medicamentos de referência (KING; KANAVOS, 2002).

Medicamentos genéricos podem ser definidos como aqueles que possuem o(s) mesmo(s) princípio(s) ativo(s) e com a mesma dosagem, possuindo a mesma forma farmacêutica sendo administrados pela mesma via, com a mesma posologia e indicação

terapêutica do medicamento de referência, podendo ser intercambiável a este se comprovada segurança e eficácia equivalentes ao medicamento de referência. Esta intercambialidade, ou seja, a substituição do medicamento de referência pelo seu genérico pode ser assegurada através da realização de testes de equivalência farmacêutica e bioequivalência (ANVISA, 2014).

Foi apresentado anteriormente que o medicamento de referência é um medicamento inovador no mercado, cuja biodisponibilidade foi determinada durante o desenvolvimento do medicamento. Além disso, apresenta marca registrada e tem sua qualidade, eficácia terapêutica e segurança validadas através de estudos clínicos, antes da obtenção do registro para comercialização (ANVISA, 2012).

Aspectos positivos relacionados à Lei 9.787/99 estão relacionados ao aumento da oferta de vagas nas indústrias farmacêuticas, em setores como controle e garantia de qualidade, assuntos regulatórios e desenvolvimento farmacotécnico. Ainda nesse sentido, observou-se que as indústrias que pretendiam registrar seus genéricos ou adequar seus similares à regulamentação vigente, contrataram monitores de bioequivalência gerando um aumento na demanda por profissionais especializados para atuar em centros de equivalência farmacêutica e bioequivalência (ARAÚJO et al., 2010).

A lei dos genéricos prevê ainda que as aquisições de medicamentos para o SUS deverão dar preferência ao medicamento genérico quando houver igualdade de preço e demais condições de aquisição. Além disso, obriga a ANVISA a editar, periodicamente, a relação dos genéricos já registrados no país. Assim, podemos atribuir o sucesso no mercado dos medicamentos genéricos ao apoio do governo através do esclarecimento da população e da sua promoção junto aos seus diversos públicos e junto às farmácias, além do seu custo ser mais baixo, levando-os à condição de sucesso no mercado. As farmácias comerciais, pressionadas pela demanda, abriram espaço para os medicamentos genéricos (ABREU, 2004).

Quental et al. (2008) resumem que a política de genéricos permitiu ganhos de aumento da oferta e redução de preços, porém ainda deve avançar no sentido de sua contribuição para a superação das duas lacunas centrais das indústrias farmacêuticas: a base empresarial local de inovação e o comprometimento com as condições de saúde básica da população brasileira. Em outras palavras, a produção de medicamentos genéricos foi e ainda é vista como uma janela de oportunidade para o crescimento da indústria farmacêutica brasileira, além de proporcionar apropriação da tecnologia, investimento e reestruturação do parque industrial.

1.8. Inovações farmacêuticas e patentes

A importância das patentes pode assumir diversos contornos. Por exemplo, o senso comum aponta as patentes como meros monopólios que limitam o crescimento e concentram a riqueza nas mãos de uns poucos, enquanto no meio científico e acadêmico, em adição a esses aspectos, há a visão de que a propriedade industrial estaria cerceando a disseminação e a divulgação do conhecimento (MACEDO; BARBOSA, 2000).

A partir do fenômeno da industrialização e da ascensão do capitalismo como modo de produção, ocorridas primeiramente no ocidente, observou-se uma ampla competição na tentativa de se estabelecer direitos de propriedade intelectual, através das patentes, que favorecesse lucratividade para as indústrias a partir da exclusividade do uso de técnicas, e na busca por melhores tecnologias (RAMOS; PALERMO, 2012).

Para melhor compreensão do tema, é importante conhecermos o significado do termo “patente”, que pode ser definida como um título de propriedade concedido pelo Estado, que garante ao seu titular exclusividade temporária para a exploração de uma determinada invenção. Em outras palavras, depois que o tempo de proteção da patente se encerra, a invenção protegida cai no domínio público e todos passam a poder explorá-la. A retórica desta concessão feita pelo Estado é que todo o conhecimento envolvido no desenvolvimento e produção da invenção deverá ser revelado para a sociedade (COSTA, 2006).

A instituição concedente do direito de patente no Brasil é conhecida como Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) trata-se do órgão brasileiro responsável pela concessão de patentes, registros de marcas, averbação de contratos de transferência de tecnologia e de franquia empresarial, e por registros de programas de computador, desenho industrial e indicações geográficas (FERREIRA et al., 2009).

Cabe destacar que, instituições nacionais e internacionais direcionadas para a proteção da propriedade intelectual, abordando temáticas relacionadas às patentes, receberam, nas duas últimas décadas, ampla atenção em discussões técnicas e políticas. Durante oito anos (1986-94) ocorreu no Uruguai a chamada Rodada Uruguai, onde durante a última rodada de negociações do Acordo Geral de Tarifas e Comércio - GATT foi aprovado o acordo constitutivo da Organização Mundial do Comércio (OMC), incluindo em suas competências um capítulo conhecido como *Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights* (TRIPS), que determinou os padrões mínimos de proteção que deveriam ser adotados pelos signatários entre os quais o Brasil faz parte (ABRANTES, 2005; PESSÔA et al., 2010).

Dois anos mais tarde, a promulgação da Lei nº. 9.279/96 (Lei da Propriedade Industrial) determinou, mais especificamente pelo artigo 2, a proteção dos direitos relativos à propriedade industrial fundamentado no interesse social e o desenvolvimento tecnológico e econômico do País, mediante: concessão de patentes de invenção e de modelo de utilidade, concessão de registro de desenho industrial, concessão de registro de marca, repressão às falsas indicações geográficas e repressão à concorrência desleal (BRASIL, 1996).

No ano de 2001 foi promulgada a Lei nº 10.196/01, que altera e acresce dispositivos à Lei de Propriedade Industrial com o objetivo de evitar a concessão indevida de patentes, reduzir a fragilidade da lei em relação a saúde pública e evitar a concessão de patentes sem as devidas justificativas técnicas e administrativas. Conforme descrito em seu artigo 229, a concessão de patentes para produtos e processos farmacêuticos passariam a depender de prévia anuência da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. A partir daí, a ANVISA então começou a analisar todos os pedidos de patentes farmacêuticas, conferindo a esta Agência uma competência legal inédita, até então de exclusividade somente do INPI (SILVA, 2008).

Ressalta-se que, no setor farmacêutico, os pedidos de patentes apresentam algumas especificidades. Jannuzzi et al. (2008) pontuaram que medicamentos geralmente encontram-se protegidos na primeira patente de invenção do fármaco, dado pela presença de uma reivindicação de composição farmacêutica que, em algumas situações, estabelece as faixas de concentração do agente ativo. Tratando-se de patentes direcionadas especificamente para medicamentos, observa-se a descrição do invento pelos ingredientes ativos e não-ativos. Porém, a patente pode se referir à composição farmacêutica, fabricação de uma determinada composição, além de estrutura molecular com atividade farmacológica.

Nesse sentido, na indústria farmacêutica, as patentes satisfazem um regime de apropriação de primordial importância, pois a reprodução e a cópia do medicamento e de sua fabricação, bem como a análise dessa reprodução e cópia, são de fácil realização ou reprodução. Nesse momento, cabe refletir que a proteção patentária do medicamento proporciona forte segurança jurídica em litígios judiciais (particularmente, ações de infração), prevenindo ou impedindo a cópia e assegurando o retorno financeiro (por exemplo, sob a forma de *royalties*). No entanto, para inovar, uma indústria farmacêutica deve possuir, dentre outras características, determinado conhecimento técnico sobre a sua atividade, para que possa executá-lo de um modo mais aprimorado do que aquilo praticado pelos seus concorrentes e existente no estado da técnica, visando o desenvolvimento e a melhoria da tecnologia e da vida humana. Este conhecimento técnico pode ser construído e delineado a

partir da informação tecnológica e pela apropriação do conhecimento científico (MOREIRA, 2010).

Com relação aos documentos de patente, dados levantados constituem um dos indicadores sobre as atividades inovadoras de países em desenvolvimento, a saber, o Brasil, fundamentado em uma base analítica setorial. Ademais, corroboram para o entendimento das relações entre as atividades inovadoras internacionais e os padrões de comércio e produção locais, conforme serão estabelecidos no presente trabalho, com base na análise documental.

2. OBJETIVOS, JUSTIFICATIVA E METODOLOGIA

2.1. Objetivos

O objetivo geral deste trabalho é avaliar os impactos da Lei nº 9.279/96 no desenvolvimento, elaboração e comercialização de novos medicamentos nos últimos dez anos, considerando especificamente indústrias farmacêuticas brasileiras.

Mais especificamente, pretendeu-se:

- a) Avaliar quantitativamente indústrias farmacêuticas que apresentam planta fabril considerando a lista A de medicamentos de referência, disponível no site da ANVISA;
- b) Avaliar a existência de planta fabril, centro de pesquisa e desenvolvimento e inovação nas indústrias farmacêuticas brasileiras;
- c) Determinar os novos medicamentos que são empregados no tratamento de doenças que correspondem às maiores causas de morte no Brasil, hipertensão, diabetes, infecções bacterianas, neoplasia e hiperlipidemia;
- d) Identificar patentes depositadas por indústrias farmacêuticas, com planta fabril e centros de pesquisa e desenvolvimento no Brasil, dos medicamentos usados na terapêutica de hipertensão, diabetes, infecções bacterianas, neoplasia e hiperlipidemia.

2.2. Justificativa

Após a implementação da Lei nº 9.279/96 e do Ato Normativo nº 127/97, os quais regulamentam a propriedade industrial no Brasil, o objetivo era que a proteção e a aplicação de normas e diretrizes de propriedade intelectual contribuíssem para a promoção da inovação tecnológica e para a transferência e difusão da tecnologia. Cabe destacar que, no Brasil durante o período de 25 anos anteriores à promulgação da Lei nº 9.279/96, era proibido patentear tecnologia farmacêutica pela Lei nº 5772/71, com o objetivo de desenvolver e proteger a indústria farmacêutica nacional.

A propriedade industrial, conforme expresso na Convenção de Paris de 1883 (art. 1 § 2) é o conjunto de direitos que engloba as patentes (invenções), marcas, desenho industrial, indicação geográfica e proteção de cultivares. *A priori* a inovação é a estratégia fundamental empregada pela indústria farmacêutica para manter sua competitividade no mercado. A inovação pode ocorrer através da apropriação dos conhecimentos obtidos por meio de elevados investimentos em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D). Os custos envolvidos com essa atividade, o tempo de duração e os riscos associados são determinantes nos avanços relativos ao desenvolvimento de novos fármacos.

Diante desses fatores, as indústrias farmacêuticas são um dos principais setores de aplicação de patente como ferramenta de apropriação do conhecimento (HASENCLEVER; PARANHOS, 2008). Contudo, uma análise preliminar relativa aos pedidos de patentes farmacêuticas, no período de janeiro de 1996 e dezembro de 1998, mostrou que de 1387 citações, apenas 36 (2,6%) são provenientes de residentes no Brasil (BERMDUDEZ et al., 2000). Um levantamento recente, publicado em 2015, cerca de 92% das patentes solicitadas ao Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) são de indústrias farmacêuticas estrangeiras, sendo que apenas 8% correspondem às indústrias nacionais (NERY, 2015).

De acordo com Malerba e Orsenigo (2001), a indústria farmacêutica sempre foi afetada excessivamente por inúmeros e variáveis fatores políticos e institucionais, como por exemplo, patentes, diferentes mecanismos de regulação (controle de preços, procedimentos para gravação de produto, etc.), organização dos sistemas de pesquisas públicos dentre outros. Nesse cenário, a presente pesquisa pretende avaliar quanto à lei nº 9.279/96 impulsionou o processo de inovação de medicamentos nas indústrias farmacêuticas brasileiras.

2.3. Metodologia

A metodologia utilizada para este estudo consistiu em pesquisa bibliográfica e documental. A pesquisa bibliográfica foi feita a partir de fontes publicadas em meios escritos e eletrônicos, como livros, artigos científicos, *sites* de busca, base de dados de patentes. Por sua vez, a pesquisa documental usou fontes mais diversificadas e dispersas, sem tratamento analítico, tais como: tabelas estatísticas, relatórios, documentos oficiais, relatórios de empresas, dados postulados em sites, etc. como relatado por Fonseca (2002).

Para a escolha das indústrias farmacêuticas brasileiras, recorreu-se ao *site* da ANVISA. Consultou-se especificamente a Lista A de medicamentos de referência, disponível durante todo o mês de julho do ano de 2016 (ANVISA, 2016). Vale salientar que essa lista é

dinâmica e que após esse período podem ocorrer alterações na mesma. A escolha do medicamento de referência inicialmente foi feita por este ser um fármaco inovador, registrado na ANVISA e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram certificados e validados cientificamente, no momento do registro (ANVISA, 2012). Até o presente momento, 103 indústrias farmacêuticas, brasileiras e multinacionais, estavam listadas como detentoras dos registros dos medicamentos de referência.

Um segundo critério avaliado foi a presença de planta fabril nas indústrias farmacêuticas que produzem os medicamentos de referência. Destas, apenas 50,5% em relação ao total das indústrias disponíveis na Lista A apresentaram planta fabril. É oportuno salientar que indústrias que não apresentam planta fabril apenas distribuem e/ou embalam medicamentos produzidos em outros países, não participam da produção de novos medicamentos e da inovação no país e apropriação de tecnologia.

Para delinear a presença de planta fabril, recorreu-se aos *sites* das indústrias e ao Serviço de Atendimento ao Cliente (SAC).

Um terceiro critério avaliado foi a presença ou ausência de centros de P&D, necessários para o lançamento de novos medicamentos, uma vez que estes oferecem condições para inovação de produtos e processos fundamentados na capacitação científica e tecnológica nacional. *Sites* das indústrias e de SAC foram empregados para estimar a porcentagem de centros de P&D, e em quais unidades federativas os mesmos estão localizados.

Ademais, a pesquisa documental relacionada aos medicamentos de referência, planta fabril e presença ou ausência de centros de P&D das indústrias farmacêuticas foi realizada considerando os últimos 10 anos.

Embora a Lei nº 9.279/96 tenha sido proposta no último decênio do século XX, optou-se por concentrar esta pesquisa no período de 2006 a 2016. A justificativa para a escolha deste recorte de tempo se faz uma vez que a Lei nº 9.279/96, que regula os direitos e obrigações relativos à propriedade industrial, está completando 20 anos no ano de 2016 e isto é um marco histórico, pois anteriormente ao ano de 1996 não era possível fazer depósitos de patentes na área de fármacos no Brasil. Outro motivo que corrobora com a escolha deste período diz respeito ao levantamento realizado por Barberato (2006), cujo estudo mostrou que, entre os anos de 1984 e 2003, foram lançados 766 fármacos no mercado mundial, sendo que nenhum era de origem brasileira.

As classes terapêuticas agrupadas no período de 10 anos compreendem os antidiabéticos, antineoplásicos, antibióticos, anti-hipertensivos e antilipêmicos. Neste trabalho

foram reportadas as classes terapêuticas empregadas no tratamento das doenças que constituem o problema de maior magnitude e respondem por mais de 70% das causas de morte no Brasil, segundo os resultados da primeira edição da Pesquisa Nacional de Saúde, realizada em convênio com o Ministério da Saúde, publicado no ano de 2013. Segundo os dados levantados nessa pesquisa, no ano de 2013, 31,3 milhões de brasileiros eram hipertensos, 21,9 milhões possuíam algum tipo de infecção bacteriana, 18,4 milhões eram acometidos por hiperlipidemia, 9,1 milhões de brasileiros sofriam de diabetes e 2,7 milhões se encontravam com algum tipo de neoplasia (IBGE, 2013).

No que concerne ao lançamento de medicamentos, dentre as cinco classes terapêuticas selecionadas, destaque para dois aspectos: novos tratamentos e princípios ativos empregados na terapêutica de hipertensão, diabetes, infecções bacterianas, neoplasia e hiperlipidemia. Dentre os *sites* visitados, deve-se dar ênfase aos consensos da Sociedade Brasileira das Doenças, nos quais são publicadas diretrizes sobre determinado tipo de doença, escritas por profissionais experientes, geralmente médicos, que pesquisam as publicações dos trabalhos científicos e separam os de alto valor técnico para novos métodos de diagnósticos, novas doenças e novos tratamentos, incluindo os novos lançamentos na área de medicamentos, baseados na ética e resultados confiáveis como, por exemplo, a V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e prevenção de aterosclerose (XAVIER et al., 2013).

Ainda por orientação da ANVISA, em resposta a um questionamento realizado, a mesma informou que não existe uma lista sistematizada de todos os medicamentos registrados na agência como novos, semelhantes as listas A e B de medicamentos de referência disponibilizadas em seu *site*. Entretanto, desde 2014, a ANVISA passou a publicar em seu sítio eletrônico as bases científicas que embasam os registros de novos medicamentos e inovações (ANVISA, 2016). Foi feita, então, uma busca no Datavisa, o portal da ANVISA, com todas as indústrias farmacêuticas previamente selecionadas correlacionando-se com os medicamentos para tratar as cinco doenças descritas acima.

Para estudos destes medicamentos, foi feito ainda o levantamento quanto à exclusividade de registro junto a ANVISA. Esta informação foi correlacionada com as indústrias farmacêuticas que foram previamente selecionadas nas etapas descritas anteriormente. Finalmente, foi feita busca das patentes dos medicamentos delimitados conforme as fases propostas nesta pesquisa.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Deve-se considerar que o desenvolvimento de um novo medicamento requer competência administrativa, ensaios clínicos em larga escala, domínio de processos de registros de novos medicamentos, comercialização e distribuição, e um aparato tecnológico ampliado pela presença de planta fabril e centros de pesquisa e desenvolvimento (MALERBA; ORSENIGO, 2001). Nesse primeiro momento consideraremos os impactos da presença de plantas fabris e centros de pesquisa e desenvolvimento.

O Quadro 1 lista as indústrias farmacêuticas com sede no Brasil que apresentam planta fabril. Essas indústrias foram selecionadas previamente com base na lista A dos medicamentos de referência disponível no site da ANVISA. Observou-se que, do total de 103 indústrias farmacêuticas referenciadas pela lista A, apenas 51 apresentam planta fabril. Isto revela que embora a Lei 9.279/96 esteja em pauta desde décadas anteriores, o estabelecimento de plantas produtivas de medicamentos ainda é pouco significativo, contribuindo para o atraso tecnológico deste setor.

Quadro 1 - Indústrias farmacêuticas conforme seus respectivos Estados Federativos

Indústria	CNPJ	Estado Federativo
Abbott Laboratórios do Brasil Ltda	56.998.701/0001-16	RJ
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A	60.659.463/0029-92	SP
Actavis Farmacêutica Ltda	33.150.764/0001-12	RJ
Antibióticos do Brasil Ltda	05.439.635/0001-03	SP
Apsen Farmacêutica S/A	62.462.015/0001-29	SP
Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda	02.433.631/0001-20	ES
Astrazeneca do Brasil Ltda	60.318.797/0001-00	SP
Biolab Sanus Farmacêutica Ltda	49.475.833/0001-06	SP
Biosintética Farmacêutica Ltda	53.162.095/0001-06	SP
Blau Farmacêutica S.A.	58.430.828/0001-60	SP
Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda	60.831.658/0001-77	SP
Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A	05.161.069/0001-10	GO
Chiesi Farmacêutica Ltda	61.363.032/0001-46	SP

Cimed Indústria de Medicamentos Ltda	53.931.002/0001-60	MG
Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda	44.734.671/0001-51	SP
Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda	60.874.187/0001-84	SP
Diffucap - Chemobrás Química e Farmacêutica Ltda	42.457.796/0001-56	RJ
Eli Lilly do Brasil Ltda	43.940.618/0001-44	SP
EMS S/A	57.507.378/0003-65	SP
Eurofarma Laboratórios S.A.	61.190.096/0001-92	SP
Farmoquímica S/A	33.349.473/0001-58	RJ
Fundação Para o Remédio Popular - FURP	43.640.754/0001-19	SP
Galderma Brasil Ltda	00.317.372/0001-46	SP
Geolab Indústria Farmacêutica S/A	03.485.572/0001-04	GO
Glaxosmithkline Brasil Ltda	33.247.743/0001-10	RJ
Halex Istar Indústria Farmacêutica S/A	01.571.702/0001-98	GO
Hipolabor Farmacêutica Ltda	19.570.720/0001-10	MG
Hypofarma - Instituto de Hypodermia E Farmácia Ltda	17.174.657/0001-78	MG
Instituto Biochimico Indústria Farmacêutica Ltda	33.258.401/0001-03	RJ
Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda	51.780.468/0001-87	SP
Laboratório Teuto Brasileiro S/A	17.159.229/0001-76	GO
Laboratórios Pfizer Ltda	46.070.868/0036-99	SP
Laboratórios Servier do Brasil Ltda	42.374.207/0001-76	RJ
Laboratórios Stiefel Ltda	63.064.653/0001-54	SP
Libbs Farmacêutica Ltda	61.230.314/0001-75	SP
Medley Farmacêutica Ltda	10.588.595/0007-97	SP
Merck S/A	33.069.212/0001-84	RJ
Novafarma Indústria Farmacêutica Ltda	06.629.745/0001-09	GO
Multilab Indústria e Comércio De Produtos Farmacêuticos Ltda	92.265.552/0001-40	RS
Novartis Biociencias S.A	56.994.502/0001-30	SP
Pharlab Indústria Farmacêutica S.A.	02.501.297/0001-02	MG
Prati Donaduzzi & Cia Ltda	73.856.593/0001-66	PR

Procter & Gamble do Brasil S/A	59.476.770/0001-58	SP
Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.	33.009.945/0001-23	RJ
Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda	61.286.647/0001-16	PR
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda	02.685.377/0001-57	SP
Takeda Pharma Ltda	60.397.775/0001-74	SP
Theraskin Farmacêutica Ltda	61.517.397/0001-88	SP
UCI - Farma Indústria Farmacêutica Ltda	48.396.378/0001-82	SP
União Química Farmacêutica Nacional S/A	60.665.981/0007-03	DF e MG
Zodiac Produtos Farmacêuticos S/A	55.980.684/0001-27	SP

Os acervos documentais indicaram que está concentrada na região sudeste a maior porcentagem de indústrias farmacêuticas detentoras de planta fabril. Analisando-se a Figura 1, verifica-se que o Estado de São Paulo possui 55% dessas indústrias, seguido pelo Rio de Janeiro com 17% e Minas Gerais com 10%. De modo geral, a concentração territorial das indústrias brasileiras centra-se na região sudeste, visto que o dinamismo econômico desta região, somado à flexibilidade do capital do setor cafeeiro, contribuiram para o processo de industrialização por substituição de importação desde a década de 30, período que foram criadas as primeiras indústrias no Brasil (MATTEI; SANTOS, 2009).

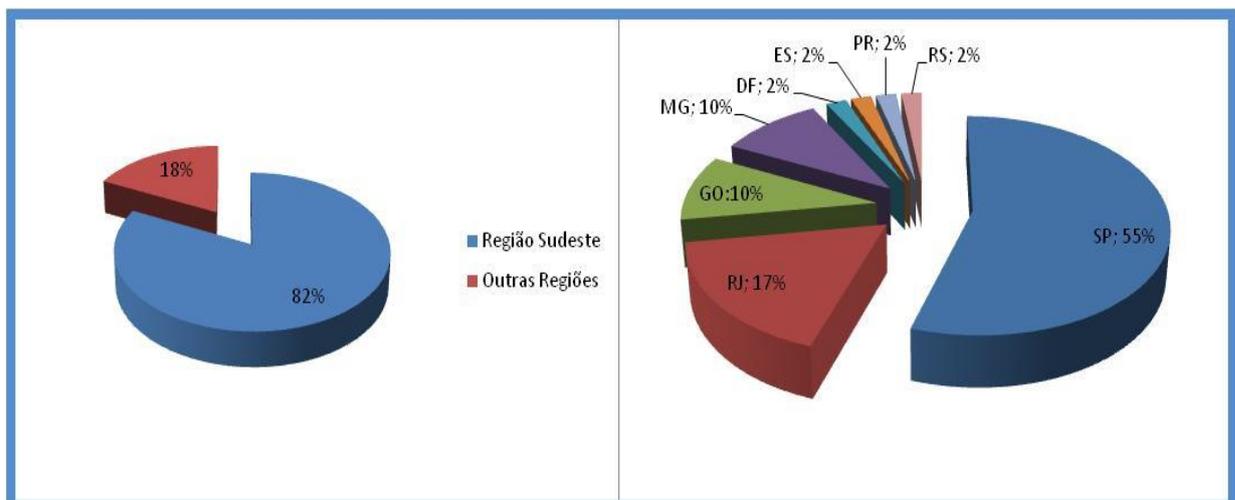


Figura 1 - Percentual de indústrias farmacêuticas brasileiras que apresentam planta fabril por região e por estado federativo

Fatores econômicos e político-institucionais delimitaram a distribuição territorial da indústria brasileira. Em detrimento dos fatores econômicos, a fim de aproveitar das

economias de aglomeração, o modelo geográfico da indústria nacional foi concêntrico e hierárquico, em que a cidade de São Paulo tornou-se o principal centro industrial (LEMOS et al., 2005). Por sua vez, os fatores político-institucionais foram o eixo norteador nessa configuração, com a participação ativa do Estado buscando integrar economicamente o território nacional, delimitando a forte tendência concentradora da industrialização brasileira (DINIZ, 2000; MARTIN; ROGERS, 1995).

Outro aspecto que contribui para a maior concentração de indústrias farmacêuticas na região sudeste, com planta fabril, diz respeito ao aumento da importância da inovação, que engloba os setores de alta tecnologia que utilizam o conhecimento como principal insumo e agregam valor gerando novos conhecimentos, como a indústria farmacêutica, a biotecnologia, que destacam o aspecto de difusão do conhecimento e centros de aprendizado das aglomerações atraindo as indústrias mais dinâmicas na atual economia da informação. A proximidade geográfica entre as indústrias pode ter um papel importante nas trocas de conhecimento e para a geração de inovações e novos medicamentos (SOBRINHO; AZZONI, 2014).

Cabe destacar que das 51 indústrias farmacêuticas listadas no Quadro 1, 58,8% são brasileiras, seguidas pelas americanas que representam 11,8%, as suíças com 7,8%, italianas, francesas e japonesas com 3,9% cada e por último as indústrias africana, inglesa, belga e alemã, que correspondem a 2,0% cada.

Quando analisado este número de indústrias farmacêuticas brasileiras frente ao parâmetro Lista A de medicamentos de referência da ANVISA, esse seria um ponto de controvérsia, pois o medicamento de referência é tido um medicamento inovador, o que poderia induzir a ideia de que o país está no caminho certo rumo à inovação. Porém, de acordo com artigo 11 da RDC nº 35/2012, na inexistência do medicamento de referência, poderá ser incluído nas listas de Medicamento de Referência medicamentos genéricos ou similares, desde que cumpram os pré - requisitos estabelecidos pela legislação.

Como exemplo de empresas que têm medicamentos genéricos na Lista A de Referência, pode-se mencionar as indústrias farmacêuticas brasileiras Hypofarma, com o medicamento cloridrato de bupivacaína genérico 5,0 mg/mL e a EMS, com o medicamento diclofenaco sódico 10 mg/g gel. Já para medicamentos similares temos as indústrias Aché com o medicamento Somalium (bromazepam) 2,5 mg/mL solução oral e Geolab, com o medicamento Dimeftal (simeticona) 125 mg comprimido mastigável.

Na Figura 2 é apresentado o gráfico com um comparativo mais detalhado entre indústrias farmacêuticas que apresentam planta fabril e centros de pesquisa e

desenvolvimento, e os estados. O Brasil apresenta 26 unidades federativas, além do Distrito Federal, e analisando o gráfico foi possível identificar que apenas sete unidades federativas, além do Distrito Federal, apresentam indústrias farmacêuticas com planta fabril, conforme observado onde estão instaladas, na Lista de Medicamentos de Referência A. Estes dados mostram ainda, que as regiões norte e nordeste apresentam maiores dificuldades quanto ao desenvolvimento de novos medicamentos, que podem ser atribuídas aos fatores mencionados anteriormente.

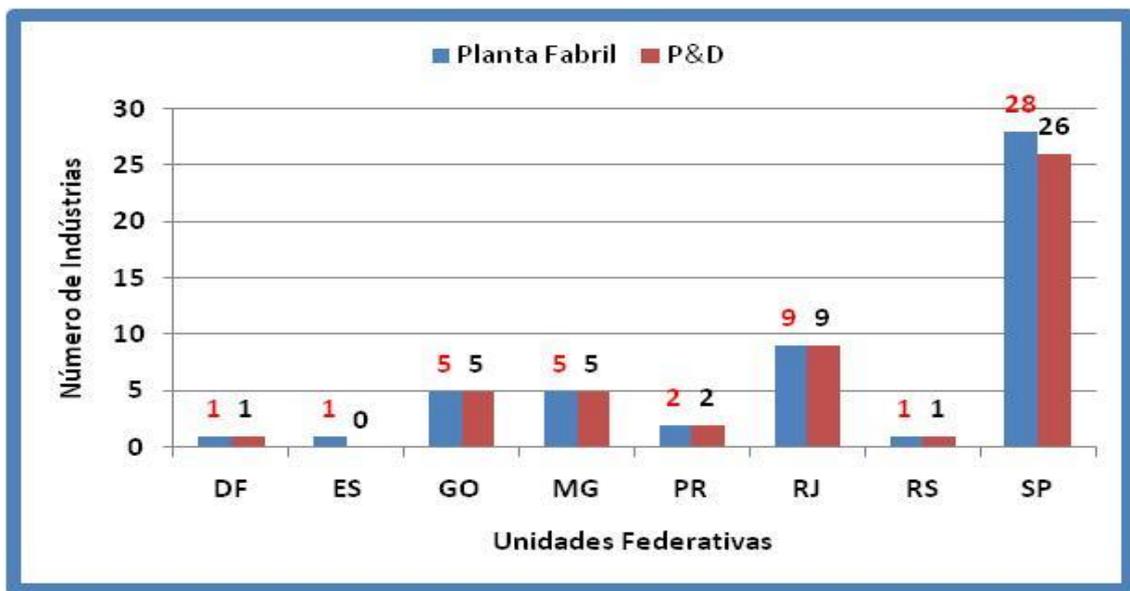


Figura 2 - Número de indústrias farmacêuticas brasileiras que apresentam planta fabril e centros de pesquisa e desenvolvimento por unidade federativa

Ainda na Figura 2, após análise do gráfico, identifica-se ainda que 51 indústrias farmacêuticas possuem planta fabril e destas, 49 possuem centros de P&D distribuídos unicamente em 8 estados da federação. Analisando o gráfico é possível observar que, principalmente nas últimas três décadas houve grande evolução no parque industrial brasileiro, fazendo com que o país atingisse a posição entre os dez mercados farmacêuticos mundiais. Contudo, a taxa de inovação farmacêutica brasileira ainda é considerada baixa quando comparada aos países desenvolvidos. Além disso, grandes multinacionais, com filiais no Brasil, realizam a maior parte dos investimentos em pesquisas em suas matrizes (HASENCLEVER et al., 2010).

Destaque para as inovações radicais das indústrias farmacêuticas brasileiras: Aché, com o desenvolvimento do Acheflan em 2004, anti-inflamatório de uso tópico à base de Cordia verbenácea; Apsen com o lançamento do Postec (hialuronidase + valerato de

betametasona), lançado em 2003 e Fitoscar (*Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville) recentemente lançado; Biolab Sanus com o Photoprot, fotoprotetor com FPS 100 desenvolvido com nanotecnologia (parceria com a UFRGS) e o Vonau Flash (cloridrato de ondansetrona); Cristália como o carbonato de lodenafila, princípio ativo do Helleva, o primeiro fármaco de origem sintética desenvolvido integralmente no Brasil, desde a concepção da molécula até os estudos clínicos; e Eurofarma, que em 2015 desenvolveu e obteve o registro do primeiro medicamento biossimilar da América Latina, o Fiprima (filgrastim), com início da comercialização em 2016.

Como mencionado anteriormente, investimentos em P&D são fatores determinantes para que indústrias farmacêuticas possam descobrir novos medicamentos. Grande complexidade pode ser observada no perfil dos centros de pesquisa e desenvolvimento das indústrias farmacêuticas brasileiras, pois as inovações tecnológicas não estão distribuídas de maneira heterogênea, concentrando-se na região sudeste. No cenário brasileiro, o predomínio de empresas multinacionais, somado à ausência de uma forte política de desenvolvimento industrial e de investimentos governamentais, torna o país dependente de importação de matéria-prima. Deste modo, a indústria brasileira não executa de forma eficiente as etapas de P&D, sendo essas atividades realizadas predominantemente pelas matrizes multinacionais (BERMUDEZ et al., 2000; FARDELONE; BRANCHI, 2006).

Os medicamentos genéricos proporcionaram uma redução dos preços do mercado e melhoria de acesso da população aos medicamentos de que necessita. Visto que os medicamentos genéricos são comercializados a preços mais reduzidos do que os medicamentos de marca, isso contribuiu para a diminuição de gastos com pesquisa e desenvolvimento (DOMINGUES, 2005). Apesar da produção de medicamentos genéricos ter sido vista como fator de estímulo para a criação de centros de pesquisa e desenvolvimento, estes centros concentraram suas atividades no desenvolvimento das apresentações dos medicamentos ao invés de investirem em pesquisa e desenvolvimento de medicamentos inovadores.

Durante o IV Encontro do Centro de Referência em Inovação (CRI) Multinacionais, foram mencionados os principais desafios identificados para a condução de seus centros de P&D no Brasil. Entre estes desafios destaque para custos e entraves burocráticos, gestão da propriedade intelectual (PI), criação de um *pipeline* de projetos de pesquisa e identificação de nichos de mercado do Brasil propícios à P&D, de modo a atrair centros de P&D para o país. Outros desafios estão relacionados às limitações relacionadas aos investimentos governamentais em inovação, dificuldades de atração de pessoas, dificuldades em conciliar

objetivos de longo e curto prazo, e baixa tolerância ao erro como aspecto cultural no Brasil (FUNDAÇÃO DOM CABRAL, 2012).

Grande parte do “maquinário” empregado para a construção de centros de P&D requer altos investimentos. Outro entrave está relacionado à importação dos equipamentos necessários para a produção de novos medicamentos, visto que em muitas vezes estes ficam retidos na alfândega por períodos indeterminados. Além disso, há uma necessidade de acompanhamento periódico destes equipamentos, o que exige profissionais especializados que dificilmente são encontrados no Brasil, elevando os custos de sua manutenção (FUNDAÇÃO DOM CABRAL, 2012).

Esta situação pode ser observada mesmo com apoio à indústria nacional, como por exemplo, ações realizadas pelo BNDS abertas a partir de 2001, com dois programas de apoio às atividades da indústria farmacêutica de medicamentos genéricos. Segundo Abreu (2004), as empresas nacionais receberam apoio à produção, registro de medicamentos e à importação de equipamentos, sendo beneficiadas pelas linhas de financiamentos do BNDS, dentre elas Medley, EMS Sigma Pharma, Eurofarma e Biosintética, que a partir disso puderam modernizar suas plantas industriais e melhorar a sua capacitação tecnológica, fazendo com que a mesmas pudessem competir com indústrias farmacêuticas multinacionais instaladas no país.

Um aspecto que merece destaque refere-se à questão da disponibilidade de mão-de-obra para P&D. Embora o número de doutores formados no Brasil seja bastante expressivo, em 2014 o Brasil formou 50,2 mil mestres e 16,7 mil doutores, é comum observar que há em nosso sistema nacional de inovação um desequilíbrio entre desenvolvimento científico e desenvolvimento tecnológico determinantes para o desenvolvimento de um medicamento (CENTRO DE GESTÃO E ESTUDOS ESTRATÉGICOS, 2016).

As etapas de P&D para o desenvolvimento de um medicamento baseiam-se, simplificadaamente, no estudo de moléculas para o tratamento de doenças. A priori é necessário descobrir um composto com atividade terapêutica. Em um segundo momento são feitos testes *in vitro* para avaliação das propriedades biológicas das moléculas obtidas, por meio de ensaios *in vivo* estudando o metabolismo e investigando a farmacocinética e farmacodinâmica nos animais, o que é definido como estudo pré-clínico. Na última etapa são realizados estudos clínicos em humanos, divididos em III fases, denominado estudo clínico (Figura 3) (LOMBARDINO; LOWE, 2004).

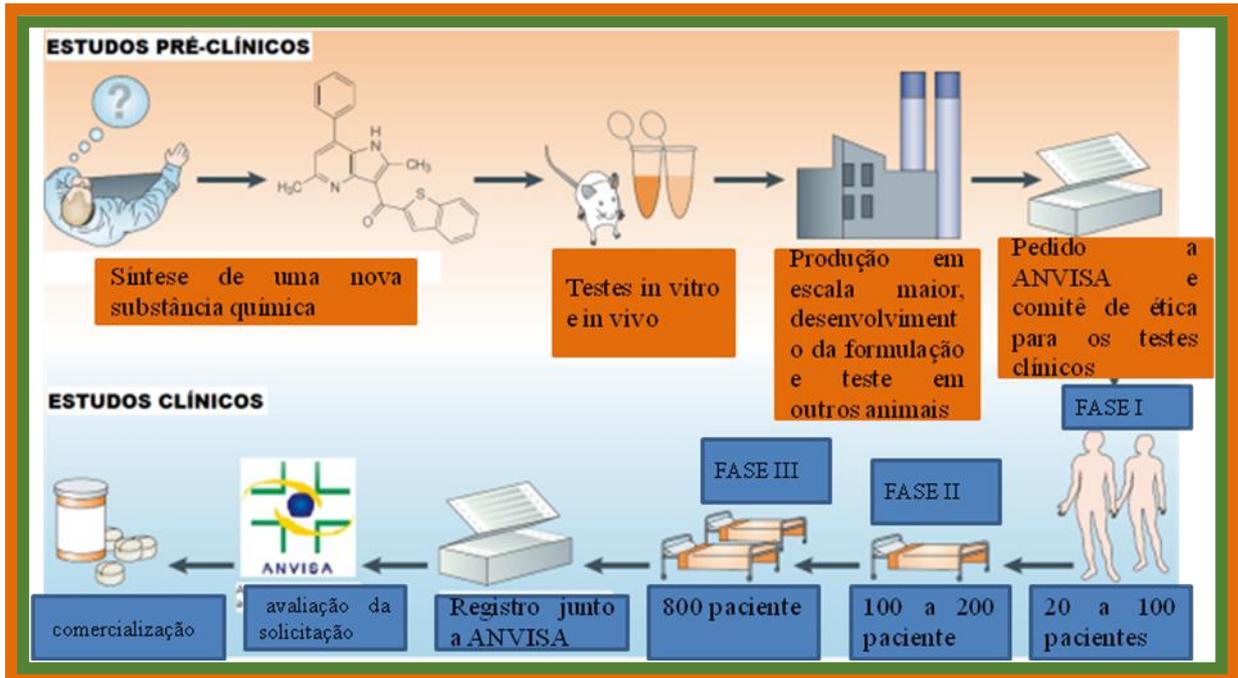


Figura 3 - Esquema representativo das fases do desenvolvimento de um novo medicamento (Fonte: adaptado de Lombardino e Lowe (2004))

No tocante às pesquisas na área farmacêutica no Brasil, os centros executores de ensaios clínicos estão limitados, principalmente, a algumas das maiores universidades federais e estaduais e em algumas instituições de pesquisa isoladas, a maioria de natureza pública, em especial na região Sudeste, seguida da região Sul. Isso pode ser justificado devido à existência de um elevado número de pesquisadores nessas regiões além da falta de centros certificados pelos órgãos reguladores nas demais regiões (FREITAS, 2011).

A universidade tem papel central e contribui para o avanço da tecnologia, uma vez que forma pessoal técnico para desenvolver dentro das indústrias, porém a mesma não desenvolve tecnologia comercial. A tecnologia desenvolvida dentro das universidades raramente chega ao mercado, esse fator pode ser compreendido se considerarmos a distribuição institucional dos cientistas e engenheiros ativos em P&D. Com base na Figura 3 foi identificado que, no Brasil, mais da metade dos cientistas e engenheiros trabalham para instituições de ensino superior, como docentes em regime de dedicação exclusiva ou tempo integral, enquanto que apenas 23% trabalham para empresas. Em outros termos, a mão de obra especializada concentra-se nos centros de ensino superior, afetando o potencial competitivo das indústrias e reduzindo a capacidade do país em transformar ciência e tecnologia em inovação (BRITO; PACHECO, 2016). As observações de Brito e Pacheco (2016) sugerem também que a falta de facilidades

para a execução de testes pré-clínicos e clínicos no País é um dos grandes entraves para o sistema nacional de inovação em fármacos.

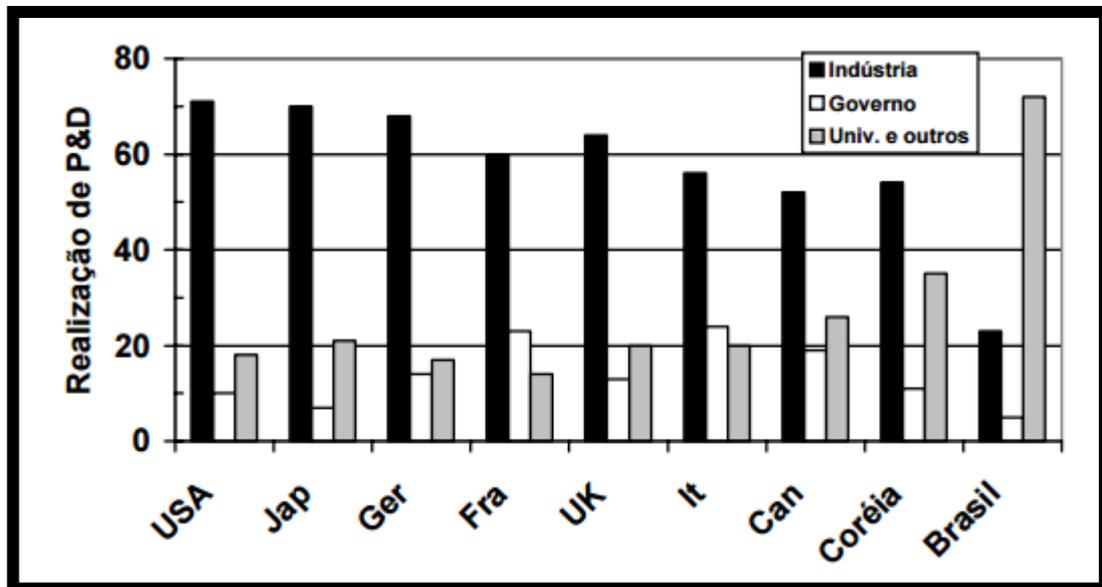


Figura 4 - Distribuição institucional de cientistas e engenheiros ativos em P&D em diversos países e no Brasil

Das indústrias farmacêuticas avaliadas no presente trabalho, a Aché, Apsen, Biolab, Blau Farmacêutica, Cristália, Glaxosmithikline e Prati Donaduzzi afirmam em seu sítio possuir parcerias com a área acadêmica e universidades na área de desenvolvimento de produtos e novos negócios. Outro aspecto importante é em relação à contratação de mestres e doutores para integrarem a equipe de pesquisa e desenvolvimento. As empresas Biolab Sanus, Blau Farmacêutica e Prati Donaduzzi possuem esta informação em seu sítio. Isso é uma boa prospectiva para o país em relação ao desenvolvimento de medicamentos inovadores.

Segundo Lima et al. (2003), todo o processo de P&D dura cerca de doze anos, com probabilidade mínima de sucesso. Estima-se que de 30.000 moléculas sintetizadas, apenas 20.000 (66,7%) passam para fase de estudos pré-clínicos. Essas porcentagens sofrem um declínio ainda mais significativo nas fases II e III, 200 (0,67%) entram na fase I dos estudos clínicos, 40 (0,13%) passam para a fase II, 12 (0,04%) entram na fase III e somente 9 (0,027%) são aprovadas pelos órgãos regulatórios, e infelizmente apenas um medicamento é aprovado (0,003%) com êxito pelo órgão sanitário competente e incluído nos protocolos terapêuticos (CALIXTO; SIQUEIRA, 2008).

Especificamente no que se refere à criação de centros de P&D e à consequente criação de um medicamento, estes geralmente estão relacionados à expectativa de geração de benefícios futuros, que, se obtidos, justificariam o seu investimento. Porém, muitas vezes os lucros esperados não correspondem às expectativas.

Para Fonseca (2001), é necessário observar a baixa participação do setor produtivo brasileiro no gasto em P&D do país. Esse autor destaca que o baixo nível de investimento em ciência, tecnologia, pesquisa e desenvolvimento por parte das indústrias brasileiras é um dos principais problemas a serem enfrentadas pelo país na aceleração e progresso tecnológico.

Nesse sentido, o principal papel do governo no que tange à inovação tecnológica, fornecer os incentivos corretos ao desenvolvimento e à difusão de ideias por parte do setor privado. Em outras palavras, promover um ambiente político, econômico e institucional que estimule as indústrias farmacêuticas brasileiras a investir em ciência, tecnologia, pesquisa e desenvolvimento para mudar a realidade que foi levantada na Figura 4, que reflete o baixo investimento em criação de centros de P&D.

Na revisão *The cost of drug development*, publicada em 2011, são apontados os fatores, apresentados anteriormente, e os custos envolvidos na produção de um novo medicamento. Tem-se que o custo médio de elaboração de novo medicamento envolve de 800 milhões a 1,2 bilhões de dólares (MORGAN et al., 2011).

Vieira e Ohayo (2006) apontam que 75% dos custos de desenvolver um novo medicamento são utilizados para cobrir os gastos com os testes realizados em moléculas potenciais que são descartadas. Apesar desses impasses é importante ressaltar que a descoberta de uma única substância ativa reflete em lucros extraordinários à indústria, superando largamente todos os investimentos realizados.

Após levantamento e análise crítica dos dados relativos aos medicamentos de referência, planta fabril e presença ou ausência de centros de P&D das indústrias farmacêuticas, a etapa seguinte desta investigação foi apresentar as patentes dos fármacos pré-selecionados, onde os resultados encontrados serão aqui dispostos pela classe dos medicamentos: antidiabéticos, antineoplásicos, antibióticos e anti-hipertensivos, conforme as Tabelas 1, 2, 3 e 4. Não foram listadas patentes para os medicamentos de antilipêmicos, visto que após diversos levantamentos, foi encontrado apenas um novo lançamento no Brasil nos últimos dez anos, o medicamento Repatha (evolocumabe), aprovado pela ANVISA.

O evolocumabe é um produto de origem biotecnológica, específica II, anticorpo monoclonal humano, utilizado para o tratamento da hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista. Diferentemente dos fármacos convencionais disponíveis este inibe a

proteína PCSK9, responsável pela redução da capacidade do fígado de remover o LDL-C, ou o colesterol “ruim”, do sangue. O colesterol alto é reconhecido como um importante fator de risco relacionado às doenças cardiovasculares, principal causa de morte no Brasil. O detentor deste registro junto a ANVISA é a indústria Amgen Biotecnologia do Brasil. Discussões relativas à patente do medicamento não serão delineadas, visto que esta indústria não faz parte daquelas anteriormente selecionadas, considerando presença de planta fabril e centros de P&D. Comparativamente, em países desenvolvidos, a saber, os Estados Unidos, foram desenvolvidos cerca de onze medicamentos antilipêmicos.

Na presente investigação, observou-se um número baixo ao lançamento de novos medicamentos no mercado brasileiro, quando considerado os fármacos antidiabéticos, antineoplásicos, antibióticos e anti-hipertensivos das indústrias com planta fabril e centros de P&D baseados na lista A. Outra importante característica no que tange à inovação de medicamentos pode ser pontuada pela origem das indústrias farmacêuticas que são apresentadas nas Tabelas 1, 2, 3 e 4, por sua vez estas apenas apresentam sede no Brasil.

Apesar dessas indústrias não serem de origem brasileira foi possível identificar como aspecto positivo o depósito de patentes no Brasil, e isso pode ser observado no tópico depósitos de patente no Brasil das Tabelas 1, 2, 3 e 4. É inegável que essas indústrias com sede no Brasil contribuem significativamente para iniciativas voltadas para projetos de desenvolvimento de novos medicamentos, além de transferir tecnologia, conhecimento técnico/industrial e produzir medicamentos que serão oferecidos pelo SUS.

Por outro lado, esse depósito de patentes no Brasil, por indústrias multinacionais também apresentam aspectos negativos. Considerando que o tempo que o INPI leva para conceder uma patente é superior a 10 anos, somado ao parágrafo único do artigo 40 da Lei de Propriedade Industrial, Lei nº 9279/96, que determina que a vigência da patente não será inferior a dez anos a partir da data de concessão, as empresas nacionais estão sendo prejudicadas (NERY, 2015).

Assim, a indústria multinacional acaba protegida por mais de 20 anos, e, deste modo, o tempo para que a patente expire e caia em domínio público acaba sendo muito longo, impossibilitando o registro de medicamento genérico elevando os gastos para SUS e para a população brasileira, além de dificultar o acesso aos medicamentos inovadores. Devido ao fato da população depender de um fornecedor exclusivo, o abastecimento pode ser comprometido, fazendo com que o paciente corra o risco de deixar de receber o tratamento adequado para a sua saúde. Isso gera um grave risco, visto que o desabastecimento repentino pode acarretar uma redução no sucesso do tratamento de pacientes, como apresentar o risco de

mutações gênicas, por exemplo, além do aumento do abandono no tratamento por parte dos pacientes (CENTRO DE ESTUDOS E DEBATES ESTRATÉGICOS, 2013).

A título de ilustração, neste trabalho identificou-se que a concessão dos pedidos das patentes BR PI9814747, BR PI0012352 e BR PI0107731 levaram, respectivamente, 12, 16 e 15 anos, conforme apresentado nas Tabelas 2 e 3. Ainda com base nas Tabelas 1, 2, 3 e 4, foi possível observar que em total de 32 pedidos de patentes apenas 3 foram concedidas, e 20 estão em análise. Os demais pedidos de patentes foram arquivados ou indeferidos sem apresentar recurso administrativo.

Vale à pena salientar a ausência de depósito de patentes por indústrias farmacêuticas brasileiras com capital nacional. Esse resultado sugere a insipiente participação dessas no processo de inovação farmacêutica nas classes terapêuticas empregadas no tratamento das doenças responsáveis pelas maiores causas de morte no Brasil. Por outro lado, países desenvolvidos, a saber, os Estados Unidos, registraram o maior número de demandas internacionais de patentes. É oportuno lembrar que os Estados Unidos são o maior mercado farmacêutico mundial chegando a 312,2 bilhões de dólares, seguido pelo Japão e Alemanha (SANTOS; FERREIRA; 2012).

O grande questionamento se refere ao motivo pelos quais esses medicamentos não são desenvolvidos por indústrias farmacêuticas brasileiras. O ineficiente número de centros de pesquisa e desenvolvimento somados ao deficiente sistema tecnológico farmacêutico brasileiro e a morosidade no tempo de concessão de um pedido de patente são fatores que contribuem para que tais medicamentos sejam delineados nas matrizes das multinacionais ou em outras filiais que apresentem suporte de conhecimento e tecnologia necessários para as inovações farmacêuticas.

Na Tabela 1 estão apresentados os dados gerais dos medicamentos usados na terapêutica de diabetes. Segundo o *World Health Organization* (2014), o diabetes *mellitus*, ou simplesmente diabetes, é uma doença crônica onde podem ser verificados níveis elevados de glicose no sangue durante um longo intervalo de tempo, pois o pâncreas não produz insulina suficiente ou o organismo não consegue utilizar adequadamente a insulina produzida.

Os medicamentos listados na Tabela 1, Trayenta (linagliptina), Jardiance (empagliflozina) e Eperzan (albiglutida), são empregados no tratamento da diabetes.

A linagliptina atua no tratamento do diabetes *mellitus* do tipo 2 fazendo o pâncreas produzir quantidade adequada de insulina e menor quantidade do hormônio glucagon, ajudando assim a controlar o seu nível sanguíneo de açúcar. Inibe a enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), responsável pela inativação dos hormônios incretinas, como o peptídeo

glucagon similar 1 (GLP-1). O GLP-1 é liberado pelo intestino após ingestão de alimentos e estimula a secreção de insulina pelo pâncreas. Assim, ao inibir a DPP-4, a linagliptina permite que o hormônio GLP-1 atue por mais tempo, liberando insulina conforme necessidade do organismo (ANVISA B, 2016).

A empagliflozina atua no tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2 reduzindo a reabsorção do açúcar dos rins para o sangue e, desta forma, controla os níveis de açúcar no sangue pois este é eliminado na urina. É um inibidor competidor reversível, altamente potente e seletivo do SGLT-2 (cotransportador de sódio e glicose 2) com um IC50 de 1,3 nM, que tem uma seletividade 5.000 vezes maior em relação ao SGLT1 (cotransportador de sódio e glicose 1) humano (IC50 de 6.278 nM), responsável pela absorção da glicose no intestino. Através da inibição do SGLT-2 em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e hiperglicemia, a glicose em excesso é excretada na urina (ANVISA B, 2016).

Já a albiglutida é um agonista dos receptores do GLP-1. O seu mecanismo de ação consiste em ligar-se aos receptores de uma substância chamada peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1), os quais estão presentes na superfície das células do pâncreas. A ligação da albiglutida aos receptores estimula a liberação de insulina pelas células. Quando a albiglutida é injetada, ela atinge os receptores no pâncreas e ativa-os. Isto resulta na liberação de insulina e ajuda a reduzir os níveis de glicose no sangue e a controlar a diabetes tipo 2 (EMA, 2014).

A Tabela 1 ainda apresenta as patentes depositadas referentes aos fármacos citados acima. Para a linagliptina, pode-se observar que possui quatro depósitos de patentes nos Estados Unidos, sendo as patentes US 6303661 da detentora Probiodrug e US 7407955 da detentora Boehringer Ingelheim com reivindicações de proteção à molécula, e as patentes US 8673927 e US 8883805, ambas da detentora Boehringer Ingelheim com reivindicações de proteção à formulação. As patentes US 7407955, US 8673927 e US 8883805, da detentora Boehringer Ingelheim, também possuem depósito de patente no Brasil, com os números BR PI0313648, BR PI0711308 e BR PI0517093, respectivamente, com o mesmo requerente em 18/08/2003, 03/05/2007 e 02/11/2005, também respectivamente. A detentora da patente US 6303661, Probiodrug, não realizou depósito de patente no Brasil até a data pesquisada. Todos os pedidos de patentes depositados no Brasil até o período da pesquisa ainda encontravam-se sob análise.

Não foi encontrado nenhum tipo de acordo ou contrato de licenciamento entre as empresas Boehringer Ingelheim e Probiodrug.

A empagliflozina possui as patentes US 7579449, US 7713938 e US 8673927, ambas da detentora Boehringer Ingelheim, com reivindicações de proteção à molécula, a patente US 8551957 da detentora Boehringer Ingelheim com reivindicações de proteção à formulação e a patente US 7776830 da detentora Boehringer Ingelheim com reivindicações de proteção à formulação e ao derivado. As patentes US 7579449, US 7713938, US 8551957, US 7776830 e US 8673927 da detentora Boehringer Ingelheim também possuem depósito de patente no Brasil. Os números respectivos dos depósitos de patentes são: BR PI0508830, BR PI0610994, BR PI0815331, BR PI0711121 e BR PI0711308 em 11/03/2005, 02/05/2006, 15/08/2008, 02/05/2007 e 03/05/2007 respectivamente, todos requeridas pelo detentor Boehringer Ingelheim. Todos os pedidos de patentes depositados no Brasil até o período da pesquisa ainda encontravam-se sob análise.

Já a albiglutida, apresenta as três patentes da detentora Glaxosmithkline US 8202837, US 8338369 e US 8748377 com reivindicações de proteção à formulação. Somente a patente US 8338369 possui pedido de patente no Brasil requerido pelo detentor Smithkline Beecham, patente BR PI0716765 em 12/09/2007. Este pedido de patente até o período da pesquisa ainda encontrava-se sob análise.

Tabela 1 - Informações gerais para as patentes dos medicamentos antidiabéticos pré-selecionados conforme presença de planta fabril e centros de P&D.

Princípio ativo	Nome Comercial	Data de Registro ANVISA	Detentora Registro ANVISA	Patente internacional	Detentora Patente	Família de patentes	Aplicação PCT	Depósitos de patente no Brasil	Data de depósito	Requerente no Brasil
Linagliptina	Trayenta - Tradjenta	04/07/2011	Boehringer Ingelheim	US 6303661	Probiodrug	58	WO 03015775	Não possui		
				US 7407955	Boehringer Ingelheim	82	WO 2004018468	BR PI0313648	18/08/2003	Boehringer Ingelheim
				US 8673927	Boehringer Ingelheim	59	WO 2007128761	BR PI0711308	03/05/2007	Boehringer Ingelheim
				US 8883805	Boehringer Ingelheim		WO 2006048427	BR PI0517093	02/11/2005	Boehringer Ingelheim
Empagliflozina	Jardiance	21/07/2014	Boehringer Ingelheim	US 7579449	Boehringer Ingelheim	66	WO 2005092877	BR PI0508830	11/03/2005	Boehringer Ingelheim
				US 7713938	Boehringer Ingelheim	35	WO 2006117359	BR PI0610994	02/05/2006	Boehringer Ingelheim
				US 8551957	Boehringer Ingelheim	30	WO 2009022007	BR PI0815331	15/08/2008	Boehringer Ingelheim
				US 7776830	Boehringer Ingelheim	48	WO 2007093610	BR PI0711121	02/05/2007	Boehringer Ingelheim
				US 8673927	Boehringer Ingelheim	59	WO 2007128761	BR PI0711308	03/05/2007	Boehringer Ingelheim
Albiglutida	Eperzan - Tanzeum	23/11/2015	Glaxosmithkline	US 8202837	Glaxosmithkline	10	WO 2007056681	Não possui		
				US 8338369	Glaxosmithkline	30	WO 2008033888	BR PI0716765	12/09/2007	Smithkline Beecham
				US 8748377	Glaxosmithkline	10	WO2010068735	Não possui		

Na Tabela 2 estão apresentados os dados gerais dos medicamentos usados com antitumorais. Também denominada como tumor, a palavra neoplasia vem do grego, onde neo = “novo” e plasis = crescimento, multiplicação celular”. Dependendo do seu potencial e do dano causado ao organismo do indivíduo, as neoplasias serão classificadas como benignas ou malignas. Essa classificação também deve partir de critérios morfológicos macro e microscópicos. Um tumor benigno apresenta-se geralmente bem localizado, não sendo disseminado para outros locais podendo ser removido normalmente por cirurgia. Possuem limites facilmente identificáveis. Já os tumores malignos são popularmente conhecidos como cânceres. Este tipo de lesão pode invadir e destruir células adjacentes e migrar para diversos locais do organismo (STRICKER, 2010).

Os medicamentos listados na Tabela 2, Zytiga (acetato de abiraterona), Iressa (gefitinibe), Cyramza (ramucirumabe), Arzerra (ofatumumabe), Imbruvica (ibrutinibe), Adcetris (brentuximabe vedotina), Tafinlar (mesilato de dabrafenibe), Inlyta (axitinibe), são empregados no tratamento de neoplasia de testículo, de pulmão, de estômago, leucemia, linfoma, de pele e nos rins respectivamente.

A abiraterona inibe seletivamente a enzima 17alfa-hidroxilase/C17,20-liase (CYP17). Esta enzima é expressa nos tecidos testicular, suprarrenal e do tumor prostático e é necessária para a biossíntese de 12 androgênios nestes tecidos. Ela catalisa a conversão de pregnenolona e progesterona em precursores da testosterona, DHEA e androstenediona, respectivamente, pela 17 alfa-hidroxilação e clivagem da ligação C17,20. A inibição da CYP17 também resulta em um aumento da produção de mineralocorticoides pelas suprarrenais (ANVISA B, 2016).

O gefitinibe é um inibidor seletivo da tirosina-quinase do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR = *epidermal growth factor receptor*), comumente expresso em tumores sólidos humanos de origem epitelial. A inibição da atividade tirosina-quinase do EGFR inibe o crescimento tumoral, metástase e angiogênese e aumenta a apoptose das células tumorais (ANVISA B, 2016).

Ramucirumabe é um anticorpo humano receptor-alvo que se liga especificamente ao receptor 2 do fator de crescimento endotelial (FCEV) e bloqueia a ligação do FCEV-A, FCEV-C e FCEV-D. Como resultado, ramucirumabe inibe a ativação do ligante estimulado pelo receptor 2 do FCEV e os seus componentes de sinalização em cascata, incluindo proteínas quinases de ativação mitogênica p44/p42, neutralizando a proliferação e a migração ligante-induzida das células endoteliais humanas (ANVISA B, 2016).

O ofatumumabe é um anticorpo monoclonal humano (IgG1) que se liga especificamente a um epítipo distinto, englobando as pequenas e as grandes alças

extracelulares da molécula CD20. A molécula CD20 não é eliminada da superfície celular nem internalizada após a ligação aos anticorpos. A ligação do ofatumumabe ao epítipo membrana-proximal da molécula CD20 induz o recrutamento e a ativação da via do complemento na superfície celular, levando à citotoxicidade dependente do complemento e à consequente lise das células tumorais (ANVISA B, 2016).

O ibrutinibe é uma pequena molécula potente inibidora da tirosina quinase de Bruton (BTK). O ibrutinibe forma uma ligação covalente com um resíduo de cisteína (Cys-481) no sítio ativo da BTK, levando a inibição prolongada da atividade enzimática da BTK. O papel central da BTK na sinalização pelos receptores de superfície de células B resulta na ativação de vias necessárias para circulação de células B, quimiotaxia e adesão. Estudos pré-clínicos demonstraram que ibrutinibe inibe a proliferação e a sobrevivência de células B malignas in vivo, bem como a migração celular e a adesão ao substrato in vitro (ANVISA B, 2016).

O brentuximabe vedotina é um conjugado anticorpo-droga (CAD) composto por um anticorpo monoclonal dirigido para CD30 [imunoglobulina G1 (IgG1) quimérica recombinante produzida por tecnologia de DNA recombinante em células de ovário de hamster chinês] que está ligado covalentemente ao agente antimicrotúbulo monometil auristatina E (MMAE). Libera um agente antineoplásico, seletivamente em células tumorais expressando CD30, resultando em morte celular por apoptose (ANVISA B, 2016).

O dabrafenibe é um inibidor de RAF quinase ATP -competitivo, potente e seletivo, com valores de IC_{90} de 0,65, 0,5 e 1,84 nM para as enzimas BRAF V600E, BRAF V600K e BRAF V600D, respectivamente. As mutações oncogênicas em BRAF levam a ativação constitutiva da via RAS/RAF/MEK/ERK e estimulação do crescimento e estimulação do crescimento das células tumorais. As mutações de BRAF têm sido identificadas em uma alta frequência em cânceres específicos, incluindo aproximadamente 50% dos melanomas. O dabrafenibe também inibe BRAF selvagem e enzimas CRAF com valores de IC_{50} de 3,2 e 5,0 respectivamente. O dabrafenibe inibe o crescimento celular de melanoma mutante completa na população de V600K (ANVISA B, 2016).

O axitinibe é um inibidor potente e seletivo da tirosina-quinase do receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR)-1, VEGFR-2 e VEGFR-3. Esses receptores estão implicados na angiogênese patológica, crescimento do tumor e progressão metastática do câncer. O axitinibe tem mostrado inibir potentemente a proliferação e sobrevivência das células endoteliais mediadas pelo VEGF. O axitinibe inibiu a fosforilação do VEGFR-2 na vasculatura de tumores em xenoenxerto que expressavam o alvo in vivo e produziu adiamento

do crescimento do tumor, regressão e inibição de metástases em vários modelos experimentais de câncer (ANVISA B, 2016).

A Tabela 2 ainda apresenta as patentes depositadas referentes aos fármacos citados acima. Para o acetato de abiraterona, pode-se observar que possui dois depósitos de patentes nos Estados Unidos, sendo a patente US 5604213 do detentor British Technology Group com reivindicações de proteção à molécula e a patente US 8822438 do detentor Janssen Oncology com reivindicações de proteção à formulação. As detentoras das patentes US 5604213 British Technology Group e US 8822438 Janssen Oncology não realizaram depósito de patente no Brasil até a data pesquisada.

Não foi encontrado nenhum tipo de acordo ou contrato de licenciamento entre as empresas British Technology e Janssen -Cilag.

O gefitinibe possui apenas um depósito de patente nos Estados Unidos, a patente US 5770599 do detentor Zeneca Limited, com reivindicações de proteção à molécula. Esta patente também possui depósito de patente no Brasil, número BR PI9608082 requerida pelo detentor Zeneca Limited em 23/04/1996. Esse pedido de patente até o período da pesquisa ainda encontrava-se sob análise.

O ramucirumabe também possui um depósito de patente nos Estados Unidos, a patente US 7498414 do detentor Imclone Systems, com reivindicações de proteção à molécula. A Imclone Systems não realizou nenhum depósito de patente no Brasil referente ao pedido US 7498414 até a data pesquisada.

ImClone Systems Incorporated é uma empresa biofarmacêutica centrada no desenvolvimento de medicamentos antineoplásicos. Em 2008, a empresa tornou-se subsidiária integral da Eli Lilly and Company. Em 2014 após o acordo a empresa passou a ser denominada por Eli Lilly and Company (LILLY, 2016). Isso justifica a empresa Eli Lilly and Company poder desenvolver e comercializar o antineoplásico Cyramza (ramucirumabe).

Já para o ofatumumabe pode-se observar que possui dois depósitos de patentes nos Estados Unidos, a patente US 8529902 e a patente US 7850962, ambas da detentora Genmab AS, com reivindicações de proteção à molécula. Somente a patente US 8529902 possui pedido de patente no Brasil requerido pela detentora Genmab AS, patente BR PI0315295 depositada em 17/10/2007. Esse pedido de patente até o período da pesquisa ainda encontrava-se sob análise.

Em 2014 a empresa Genmab A/S (OMX:GEN) que desenvolve medicamentos antineoplásicos anunciou um acordo com as empresas GlaxoSmithKline (GSK) e Novartis Pharma AG (Novartis) para que as mesmas pudessem desenvolver e comercializar o

antineoplásico ofatumumab. Como este acordo envolveu mais de uma empresa, Novartis, como parte de um acordo definitivo chegou a GSK, que concordou em adquirir produtos de oncologia. A transferência da colaboração só entrou em vigor após a conclusão da transação GSK/Novartis (GENMAB, 2014).

O ibrutinibe possui três depósitos de patentes nos Estados Unidos, a patente US 7514444, a patente US 8008309 e a patente US 8497277, todas da Pharmacyclics, com reivindicações de proteção à molécula. As patentes US 7514444, US 8008309 e US 8497277 da detentora Pharmacyclics também possuem depósito de patente no Brasil. Os números respectivos dos depósitos de patentes são: BR PI0622054, BR PI0622277 e BR PI0810086 depositadas em 28/12/2006, 28/12/2006 e 27/03/2008 respectivamente, todas requeridas pelo detentor Pharmacyclics. Todos os pedidos de patentes depositados no Brasil até o período da pesquisa ainda encontravam-se sob análise.

A Pharmacyclis e a Janssen possuem um acordo de colaboração em relação ao medicamento Imbruvica (ibrutinibe). Trata-se de um medicamento oncológico que foi desenvolvido em conjunto e é comercializado pelos dois laboratórios. (PHARMACYCLICS, 2014).

O brentuximabe vedotina possui três depósitos de patentes nos Estados Unidos, a patente US 7659241, US 7090843 e US 7828531 ambas da Seattle Genetics, com reivindicações de proteção à molécula. A Seattle Genetics não realizou nenhum depósito de patente no Brasil referente ao pedido US 7659241 até a data pesquisada.

Seattle Genetics e Takeda desenvolveram em conjunto o medicamento antineoplásico Adcetris (brentuximabe vedotina). Sob os termos do acordo de colaboração, a empresa Seattle Genetics tem os direitos de comercialização nos EUA e Canadá, enquanto o laboratório Takeda tem os direitos para comercializar o Adcetris nos demais países. Seattle Genetics e Takeda dividem os custos de desenvolvimento do medicamento Adcetris, em uma proporção de 50:50, exceto no Japão, onde o laboratório Takeda é o único responsável pelos custos do desenvolvimento (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY, 2016).

Para o mesilato de dabrafenibe, pode-se observar que possui dois depósitos de patentes nos Estados Unidos, a patente US 7994185 com reivindicações de proteção à molécula e a patente US 8703781 reivindicações de proteção à combinação, ambas do detentor Glaxosmithkline. Somente a patente US 8703781 possui pedido de patente no Brasil requerido pela detentora Glaxosmithkline, patente BR 112012008854 depositada em 15/10/2010. Esse pedido de patente até o período da pesquisa ainda encontrava-se sob análise.

O axitinibe possui também dois depósitos de patentes nos Estados Unidos, US 6534524 do detentor Agouron Pharmaceuticals e US 879140 do detentor Pfizer, ambas com as reivindicações de proteção à molécula. As duas patentes internacionais possuem depósito de patente no Brasil. A detentora Agouron Pharmaceuticals realizou o depósito da patente em 30/06/2000, patente BR PI0012352, que foi concedida pelo INPI em 16/08/2016. Já a detentora Pfizer realizou o depósito em 25/03/2008, patente BR PI0810086, que se encontra em análise.

Agouron Pharmaceutical é a detentora da patente e é quem desenvolveu o medicamento Inlyta (axitinibe), medicamento pertencente à classe de antineoplásicos. A Agouron é subsidiária da Pfizer, conferindo assim os direitos de comercialização à mesma (BABU, 2014).

Tabela 2 - Informações gerais para as patentes dos medicamentos antineoplásicos pré-selecionados conforme presença de planta fabril e centros de P&D.

Princípio ativo	Nome Comercial	Data de Registro ANVISA	Detentora Registro ANVISA	Patente internacional	Detentora Patente	Família de patentes	Aplicação PCT	Depósitos de patente no Brasil	Data de depósito	Requerente no Brasil
acetato de abiraterona	Zytiga	07/11/2011	Janssen-Cilag	US 5604213	British Technology Group	34	WO 9320097	Não possui		
				US 8822438	Janssen Oncology	28	WO 2008024484			
gefitinibe	Iressa	05/07/2010	Astrazeneca	US 5770599	Zeneca Limited	37	WO 9633980	BR PI9608082	23/04/1996	Zeneca Limited
ramucirumabe	Cyramza	22/02/2016	Eli Lilly	US 7498414	Imclone Systems	25	WO 03075840	Não possui		
ofatumumabe	Arzerra	16/03/2015	Glaxosmithkline	US 8529902	Genmab AS	41	WO 2004035607	BR PI0315295	17/10/2007	Genmab AS
				US 7850962	Genmab AS	5	WO 2005103081			
ibrutinibe	Imbruvica	27/07/2015	Janssen- Cilag	US 7514444	Pharmacyclics	154	WO 2008039218	BR PI0622054	28/12/2006	Pharmacyclics
				US 8008309	Pharmacyclics	154	WO 2008039218	BR PI0622277	28/12/2006	Pharmacyclics
				US 8497277	Pharmacyclics	154	WO 2008121742	BR PI0810086	27/03/2008	Pharmacyclics
brentuximabe vedotina	Adcetris	01/09/2014	Takeda Pharma	US 7659241	Seattle Genetics	47	WO 2004010957	Não possui		
				US 7090843	Seattle Genetics	47	WO 0243661			
				US 7828531	Seattle Genetics	47	WO 2005001038			

Princípio ativo	Nome Comercial	Data de Registro ANVISA	Detentora Registro ANVISA	Patente internacional	Detentora Patente	Família de patentes	Aplicação PCT	Depósitos de patente no Brasil	Data de depósito	Requerente no Brasil
mesilato de dabrafenibe	Tafinlar	14/12/2015	Glaxosmithkline	US 7994185	Glaxosmithkline	30	WO 2009137391	Não possui		
				US 8703781	Glaxosmithkline	22	WO 2011047238	BR 112012008854	15/10/2010	Glaxosmithkline
axitinibe	Inlyta	14/12/2015	Pfizer	US 6534524	Agouron Pharmaceuticals	71	WO 0102369	BR PI0012352	30/06/2000	Agouron Pharmaceuticals
				US 879140	Pfizer	19	WO 2008122858	BR PI0809471	25/03/2008	Pfizer

Na Tabela 3 estão apresentados os dados gerais dos medicamentos usados na terapêutica de infecções bacterianas. Estas são doenças que acometem o ser humano quando as bactérias em suas formas nocivas se multiplicam no interior do organismo. Normalmente, as infecções bacterianas podem ser localizadas, ou seja, limitadas a uma pequena área, ou podem até mesmo ser consideradas mais graves, como por exemplo, envolver um órgão interno por inteiro. Tem como sua principal complicação a disseminação pelo organismo, podendo comprometer vários órgãos, denominado septicemia, podendo levar a morte do paciente. As bactérias são responsáveis por uma infinidade de doenças, algumas como otite, sinusite, amigdalite, dentre diversas outras. Por isso os sintomas não podem ser generalizados, mas geralmente vem acompanhados de febre. A gravidade das infecções pode ser ainda maior se o sistema imunológico do paciente estiver fragilizado, podendo causar as chamadas infecções oportunistas (ATLAS DA SAÚDE, 2014).

Os medicamentos listados na Tabela 3, Zinforo (cefazolin fosamila), Cubicin (daptomicina), Factive (mesilato de gemifloxacino) e Altargo (retapamulina), são empregados no tratamento de infecções bacterianas de pele e pneumonia; pele e corrente sanguínea; bronquite, sinusite e pneumonia; impetigo primário e lesões traumáticas com infecções secundárias respectivamente.

A ceftazolin fosamila é uma cefalosporina com atividade contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Estudos *in vitro* demonstram que a ação bactericida da ceftazolin fosamila resulta da inibição da biosíntese da parede celular, pela ligação a proteínas essenciais de ligação à penicilina (PBPs). A ceftazolin fosamila também é ativa contra *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e *Streptococcus pneumoniae* não sensível à penicilina (PNSP), devido à sua alta afinidade para os PBPs alterados encontrados nestes organismos (ANVISA B, 2016).

O mecanismo de ação da daptomicina é distinto daqueles apresentados por outros antibacterianos. A daptomicina liga-se às membranas das bactérias e causa uma rápida despolarização do potencial de membrana. Essa perda do potencial de membrana causa inibição das sínteses de DNA, RNA e de proteína, que resulta na morte bacteriana (ANVISA B, 2016).

O mesilato de gemifloxacino age inibindo a síntese de DNA através da inibição da DNA-girase e da topoisomerase IV (TOPO IV), enzimas essenciais para o crescimento bacteriano. Os *Streptococcus pneumoniae* que apresentem mutações em ambas as enzimas descritas (duplos mutantes), serão resistentes à maioria das fluoroquinolonas. O mesilato de gemifloxacino possui a habilidade de inibir ambos os sistemas enzimáticos em nível

terapêutico relevante nos *S. pneumoniae* (direcionamento duplo), e possui valores de MIC que ainda se encontram no intervalo de suscetibilidade de alguns duplos mutantes (ANVISA B, 2016).

A retapamulina inibe, de maneira seletiva, a síntese da proteína bacteriana interagindo com a subunidade 50S do ribossomo bacteriano, de forma diferente dos sítios de ligação de outros antibióticos que interagem com o ribossomo. Os dados indicam que o sítio de ligação envolve a proteína L3 do ribossomo e está na região do sítio P do ribossomo e do centro da peptidil transferase. Em virtude da ligação a esse sítio, as pleuromutilinas inibem a transferência de peptidil, bloqueiam parcialmente as interações no sítio P, e impedem a formação normal das subunidades ativas do ribossomo 50S e, portanto, parecem inibir a síntese da proteína bacteriana por múltiplos mecanismos (ANVISA B, 2016).

A Tabela 3 ainda apresenta as patentes depositadas referentes aos fármacos citados acima. Para a cefarolina fosamila, pode-se observar que possui três depósitos de patentes nos Estados Unidos, sendo as patentes US 6417175 e US 6906055 da detentora Takeda Pharmaceuticals apresentando reivindicações de proteção à molécula e a patente US 2011071114 da detentora Astrazeneca, com reivindicações de proteção à formulação. A patente US 2011071114 da detentora Astrazeneca também possui depósito de patente no Brasil, sob o número BR 112012006250, depositada em 21/09/2010. A detentora das patentes US 6417175 e US 6906055 Takeda Pharmaceuticals não realizou depósito de patente no Brasil até a data pesquisada.

O antibiótico Zinfofo (cefarolina fosamila) foi desenvolvido inicialmente pelo laboratório Takeda, mas o laboratório Astrazeneca passou a co-desenvolver e comercializar este medicamento em todos os mercados, exceto nos EUA, Canadá e Japão, após contrato de licenciamento (Figura 5) definitivo com o laboratório Takeda (SUMITOMO DAINIPPON PHARMA, 2011).



Figura 5 - Exemplo de contrato de licenciamento entre indústrias farmacêuticas para desenvolver e comercializar um mesmo fármaco

A daptomicina possui três depósitos de patentes nos Estados Unidos, a patente US 6468967 e patente US 6794490 com reivindicações de proteção à molécula e US 8058238 com reivindicações de proteção ao método, todas do detentor Cubist Pharmaceuticals. As três patentes também possuem depósito de patente no Brasil. Os números respectivos dos depósitos de patentes são: BR PI9914051, BR PI0017028 e BR PI0107731, com datas de depósito em 24/09/1999, 15/12/2000 e 18/01/2000, todas requeridas pelo detentor Cubist Pharmaceuticals. O pedido BR PI0107731 foi concedido em 11/08/2015. Já os outros dois pedidos de patentes até o período da pesquisa ainda encontravam-se sob análise.

A Novartis fez um contrato de licenciamento com a empresa Cubist para o desenvolvimento e comercialização do antibiótico Cubicin (daptomicina) na Europa, Austrália, Nova Zelândia, Índia e alguns da América Central, América do Sul e países do Oriente Médio (U. S SECURITIES AND EXCHANGE COMMISSION, 2013).

Pode-se verificar que o mesilato de gemifloxacino também apresenta três depósitos de patentes nos Estados Unidos, a patente US 6262071 da detentora Smithkline Beecham e as patentes US 5776944 e US 6723734 da detentora LG Life Science, ambas com reivindicações de proteção à molécula. A detentora da patente US 6262071 Smithkline Beecham não realizou depósito de patente no Brasil até a data pesquisada. Já a detentora das patentes US 5776944 e US 6723734 LG Life Science, também realizou o depósito de patente no Brasil, através dos números BR PI1101096 em 14/05/1997 e BR PI9808290 em 20/03/1998 respectivamente. O pedido BR PI1101096 foi extinto e o pedido BR PI9808290 foi indeferido sem interposição de recurso administrativo.

Não foi encontrado nenhum tipo de acordo ou contrato de licenciamento entre as empresas Aché, Smithkline Beecham e LG Life Science.

A retapamulina possui dois depósitos de patentes nos Estados Unidos, a patente US 6281226 - RE 39128 da detentora SmithKline Beecham e US 7875630 da detentora Glaxo Group, ambas com reivindicações de proteção à molécula. A patente US 6281226 - RE 39128 também possui depósito de patente no Brasil. A detentora SmithKline Beecham realizou o depósito em 27/10/1998, patente BR PI9814747, que foi concedida em 14/12/2010. A detentora da patente US 7875630 Glaxo Group não realizou depósito de patente no Brasil até a data pesquisada.

Tabela 3 - Informações gerais para as patentes dos medicamentos antibióticos pré-selecionados conforme presença de planta fabril e centros de P&D.

Princípio ativo	Nome Comercial	Data de Registro ANVISA	Detentora Registro ANVISA	Patente internacional	Detentora Patente	Família de patentes	Aplicação PCT	Depósitos de patente no Brasil	Data de Depósito	Requerente no Brasil
cefalorina fosamila	Zinforo - Teflaro	20/01/2014	Astrazeneca	US 6417175	Takeda Pharmaceuticals	20	WO 9932497	Não possui		
				US 6906055	Takeda Pharmaceuticals	15	WO 0214333			
				US 2011071114	Astrazeneca	24	WO 2011035305	BR 112012006250	21/09/2010	Astrazeneca
daptomicina	Cubicin	11/08/2008	Novartis	US 6468967	Cubist Pharmaceuticals	39	WO 0018419	BR PI9914051	24/09/1999	Cubist Pharmaceuticals
				US 8058238	Cubist Pharmaceuticals	52	WO 0153330	BR PI0107731	18/01/2000	Cubist Pharmaceuticals
				US 6794490	Cubist Pharmaceuticals	12	WO 0153330	BR PI0017028	15/12/2000	Cubist Pharmaceuticals
mesilato de gemifloxacino	Factive	27/11/2006	Aché	US 6262071	Smithkline Beecham	41	WO 0100209	Não possui		
				US 5776944	LG Life Science	17	-			
				US 6723734	LG Life Science	61	WO 9842705	BR PI9808290	20/03/1998	LG Life Sciences
retapamulina	Altargo - Altabax	11/08/2008	Glaxosmithkline	US 6281226 - RE 39128	SmithKline Beecham	49	WO 9921855	BR PI9814747	27/10/1998	SmithKline Beecham
				US 7875630	Glaxo Group	11	WO2005023257	Não possui		

Na Tabela 4 estão apresentados os dados gerais dos medicamentos usados na terapêutica de hipertensão. A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma patologia crônica, muitas vezes assintomática, que afeta o equilíbrio dos sistemas vasodilatadores e vasoconstritores que regulam o tônus muscular, o que gera uma alteração no calibre dos vasos sanguíneos e conseqüentemente nos órgãos por eles irrigados. O coração, órgão responsável pela circulação, também é prejudicado, uma vez que será necessário que o mesmo exerça uma força maior para que o sangue possa circular pelos vasos. Níveis considerados normais para a pressão arterial são no máximo 90 mmHg para a diastólica e 140 mmHg para a diastólica. Fatores que aumentam o risco de desenvolver a patologia são: sedentarismo, dieta inadequada, fumo, diabetes, hiperlipidemia, obesidade e doenças cardiovasculares (WHITWORTH, 2003).

Os medicamentos listados na Tabela 4, Manivasc (dicloridrato de manidipino) e Rasilez (hemifumarato de alisquireno), são empregados no tratamento da hipertensão.

O mecanismo de ação anti-hipertensivo do dicloridrato de manidipino é principalmente atribuído a sua ação sobre os canais de cálcio voltagem-dependente da membrana da musculatura vascular, inibindo o influxo de Ca^{2+} , relaxando a musculatura vascular e, desta forma, dilatando os vasos sanguíneos. O dicloridrato de manidipino tem uma alta afinidade pelos receptores do canal de cálcio, bloqueando os mesmos. O início da inibição do influxo de cálcio é gradual e é mantida por períodos prolongados de 24 horas (ANVISA B, 2014).

Hemifumarato de alisquireno é um inibidor direto seletivo e potente, não peptídico, ativo oralmente, da renina humana. Atinge o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) no ponto de ativação por ligação à enzima renina, bloqueando a conversão de angiotensinogênio em angiotensina I e reduzindo os níveis de atividade plasmática de renina (APR), angiotensina I e angiotensina II (ANVISA B, 2014).

A Tabela 4 ainda apresenta as patentes depositadas referentes aos fármacos citados acima. Para do dicloridrato de manidipino, pode-se observar que possui dois depósitos de patentes nos Estados Unidos, sendo as patentes US 4892875 da detentora Takeda Chemical com reivindicações de proteção à molécula e US 2010022556 da detentora Chiesi Pharma SPA com reivindicações de proteção à combinação. A patente 2010022556 da detentora Chiesi Pharma SPA também realizou em 06/02/2006 depósito de patente no Brasil sob o número BR PI0607142, porém este pedido foi arquivado. A detentora da patente US 4892875 Takeda Chemical não realizou depósito de patente no Brasil até a data pesquisada.

No que concerne acordo entre empresas que desenvolvem anti-hipertensivos destaque para Chiesi Farmaceutica. O dicloridrato de manidipina é licenciado pela Takeda Chemical Industries, Ltd., e foi co-desenvolvido clinicamente por Chiesi Farmaceutica na Europa (EVALUATE, 2001).

O hemifumarato de alisquireno apresenta depósitos de patentes nos Estados Unidos, sendo a patente US 5559111 do detentor Ciba-Geigy Corp com reivindicações de proteção à molécula, a patente US 8617595 com reivindicações de proteção à formulação, e as patentes US 8168616, US 8183295, US 8618172, US 8613949 com reivindicações de proteção à combinação, ambas da detentora Novartis AG.

As patentes US 5559111, US 8617595, US 8168616, US 8183295, US 8618172 e US 8613949 também possuem depósito de patente no Brasil. Os números respectivos dos depósitos de patentes são: BR PI1100656, BR PI0508833, BR PI0115411, BR PI0310084, BR PI0713338 e BR PI0919350, depositados em 07/05/1997, 16/03/2005, 15/11/2001, 16/05/2003, 21/06/2007 e 22/09/2009, todos requeridas pelo detentor Novartis AG. O pedido de patente BR PI1100656 foi extinto e o pedido de patente BR PI0310084 foi indeferido, sem interposição de recurso administrativo. Os outros pedidos encontravam-se em análise até a data pesquisada.

A Novartis foi criada em 1996 da fusão entre a Ciba-Geigy e Sandoz, na época, considerada a maior fusão da história entre duas sociedades anônimas (NOVARTIS BIOCÊNCIAS, 2016). Portanto a comercialização do Razilez (hemifumarato de alisquireno) por parte da Novartis não infringe os direitos legais da detentora da patente US 5559111 Ciba-Geigy.

Tabela 4 - Informações gerais para as patentes dos medicamentos anti-hipertensivo pré-selecionados conforme presença de planta fabril e centros de P&D.

Princípio ativo	Nome Comercial	Data de Registro ANVISA	Detentora Registro ANVISA	Patente internacional	Detentora Patente	Família de patentes	Aplicação PCT	Depósitos de patente no Brasil	Data de Depósito	Requerente no Brasil
dicloridrato de manidipino	Manivasc-Ipten	23/11/2015	Chiesi Farmaceutica	US 4892875	Takeda Chemical	25	WO 8402702	Não possui		
				US 2010022556	Chiesi Pharma SPA	17	WO 2006087117	BR PI0607142	06/02/2006	Chiesi Farmaceutica S.P.A
hemifumarato de alisquireno	Rasilez - Terkturna	30/07/2007	Novartis	US 5559111	Ciba-Geigy Corp	59	-	BR PI1100656	07/05/1997	Novartis AG
				US 8617595	Novartis AG	34	WO 2005089729	BR PI0508833	16/03/2005	Novartis AG
				US 8168616	Novartis AG	77	WO 0240007	BR PI0115411	15/11/2001	Novartis AG
				US 8183295	Novartis AG	20	WO 03097098	BR PI0310084	16/05/2003	Novartis AG
				US 8618172	Novartis AG	25	WO 2007147596	BR PI0713338	21/06/2007	Novartis AG
				US 8613949	Novartis AG	22	WO 2010033954	BR PI0919350	22/09/2009	Novartis AG

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO

Os resultados encontrados nesta pesquisa estão em correspondência com aspectos inicialmente apontados na revisão bibliográfica empregada para tecer este trabalho. A falta de investimento na criação e modernização de centro de pesquisa e desenvolvimento em adição ao não aproveitamento do parque tecnológico das indústrias farmacêuticas brasileiras caracterizam-se como elementos que inviabilizam o desenvolvimento de medicamentos empregados na terapêutica de hipertensão, diabetes, infecções bacterianas, neoplasia e hiperlipidemia.

Apesar das expectativas de modernização do Brasil com a implementação da Lei de Propriedade Industrial, Lei nº 9279/96, através do estabelecimento de um maior número de contratos de licenciamento, do aumento do número de patentes depositadas nacionalmente e do estímulo de investimentos em P&D por parte de empresas estrangeiras; considerando a Lista A de Medicamentos de Referência da ANVISA, a presença de planta fabril e centros de P&D e os medicamentos empregados na terapêutica de hipertensão, diabetes, infecções bacterianas, neoplasia e hiperlipidemia, não foi possível verificar nenhuma indústria farmacêutica brasileira depositando pedido de patente de medicamentos inovadores para tratamento das doenças de maior incidência nos brasileiros.

Vários fatores contribuem para desacelerar o processo de inovação no país, dentre eles o desenvolvimento de medicamentos genéricos, pois este é prioridade para as indústrias em relação ao desenvolvimento de medicamentos inovadores tendo em vista que seu desenvolvimento é mais barato e compreende riscos menores frente ao desenvolvimento de um medicamento inovador. A falta de interação entre as universidades e as indústrias farmacêuticas é outro ponto, uma vez que a tecnologia desenvolvida dentro das universidades raramente chega ao mercado.

Outro aspecto a ser levantado é a respeito das indústrias farmacêuticas que possuem planta fabril da Lista A de medicamentos de referência da ANVISA. Destas, quase 60% são brasileiras, o que é um dado positivo para o país. Por mais que a presença destas indústrias na Lista A não indique necessariamente um medicamento inovador para esta indústria, conforme explicado no decorrer deste trabalho, o Brasil não fica completamente submetido a outros países para registrar ou renovar registros, pois para este procedimento é necessário adquirir os medicamentos eleitos com referência produzidos pelas indústrias multinacionais. Além disso, algumas dessas indústrias farmacêuticas brasileiras já estão desenvolvendo medicamentos com inovações radicais, como por exemplo, Biolab Sanus e Cristália. A Cristália desenvolveu

o primeiro fármaco de origem sintética integralmente no Brasil. Outro ponto importante é que várias destas indústrias já possuem mestres e doutores no seu quadro de funcionários e estão realizando parcerias com Centros de Pesquisa e Universidades para o desenvolvimento de novos medicamentos.

Uma análise crítica deste trabalho permitiu concluir que o setor de desenvolvimento da indústria farmacêutica embora arriscado seja altamente lucrativo. Em relação aos lançamentos de medicamentos vêm sofrendo um declínio com o passar dos anos.

As empresas estão mais cautelosas devido aos altos custos e riscos além de investir boa parte no desenvolvimento de genéricos. Através deste trabalho podem ser identificados alguns focos de inovação por parte das indústrias brasileiras. Acreditar que o caminho possa estar nas parcerias entre as indústrias farmacêuticas e as universidades podem ser uma premissa que já vem dando resultados para algumas empresas, além de propiciar maiores subsídios para que inovações que sejam desenvolvidas dentro de universidades possam efetivamente chegar ao mercado gerando um benefício para a saúde e a população brasileira.

O perfil do Brasil ainda continua semelhante com o passar dos anos, sendo que as indústrias farmacêuticas ainda continuam concentradas em sua maioria na região sudeste. É ainda necessário a implementação de políticas públicas na área de inovação farmacêutica, pois esta é uma área estratégica para a soberania do país.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRANTES, A. C. S. **Treinamento em Propriedade Industrial Patentes**. Dirpa/INPI 2005. 96p. Disponível em: http://lfc-ead.nutes.ufrj.br/constructore/objetos/TQF_g.pdf. Acesso em 01 de novembro de 2016.
- ABREU, J.C. **Competitividade e análise estrutural da indústria de medicamentos genéricos brasileira**. (Dissertação de Mestrado). Rio de Janeiro (RJ): Escola de Química/UFRJ, 2004.
- ACHILLADELIS, B.; ANTONAKIS, A.; CINES, M. The dynamics of technological innovation: the case of the chemical industry. **Research Policy**, n. 19, p. 1-34, 1990.
- ALLEN, J. L.V.; POPOVICH, N.G.; ANSEL, H.C. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.
- A REVISÃO da Lei de Patentes: inovação em prol da competitividade nacional. Centro de Estudos e Debates Estratégicos: Brasília, 2013.
- MESTRES e Doutores 2015 - Estudos da demografia da base técnico-científica brasileira. Centro de Gestão de Estudos Estratégicos: Brasília, 2016.
- ATLAS DA SAÚDE. **Infecções bacterianas**. Disponível em: <http://www.atlasdasaude.pt/publico/content/infecoes-bacterianas>. Acesso em 25 de novembro de 2016.
- ÁVILA, J. P. C. O desenvolvimento do setor farmacêutico: a caminho de uma estratégia centrada na inovação. **Revista Brasileira da Inovação**, Rio de Janeiro, v. 3, n.2, p. 283-307, 2004.
- ARAÚJO, L.U., et al. Medicamentos genéricos no Brasil: panorama histórico e legislação. **Rev Panam Salud Publica**. v.28, n. 6, p. 480 - 92, 2010.
- ASHBURN, T.T.; THOR, K.B. Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. **Nat Rev Drug Discov**, v. 3, p. 673- 683, 2004.
- BARBERATO, F.S. **Pesquisa e desenvolvimento de fármacos no Brasil: estratégias de fomento**. (Tese de Doutorado). Universidade Estadual de São Paulo, 2006.
- BARBOSA, D. B. **Uma introdução à propriedade intelectual**. Tratado da Propriedade Intelectual: Lumen Juris, 2010.
- BARTLETT, C.; GHOSHAL, S. **Going global: lessons from late movers**. Harvard Business Review, v. 78, n. 2, p. 132-142, mar./apr, 2000.
- BERMUDEZ, J. **Medicamentos genéricos: uma alternativa para o mercado brasileiro**. Cad Saúde Pública. v. 10, n. 3, p. 368-78, 1994.
- BERMUDEZ, J. A. Z. **Indústria farmacêutica, estado e sociedade: crítica à política de medicamentos**. São Paulo: Editora HUCITEC, 1995.

BERMUDEZ, J. A. Z., EPSZTEJN, R., OLIVEIRA, M., HANSECLEVER, L. **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. Technical report, Fundação Oswaldo Cruz, Centro Colaborador da OPAS/OMS, Rio de Janeiro, 2000.

BERMUDEZ, A Z.; OLIVEIRA, M. A.; CHAVES, G. C. Intellectual property in the context of the WTO TRIPS agreement: what is at stake? In: BERMUDEZ, A Z.; OLIVEIRA, M. A. **Intellectual property in the context of the WTO TRIPS agreement**: challenges for public health. Rio de Janeiro: ENSP/Fiocruz, 2004.

BRASIL. **Lei nº 5772, de 21 de dezembro de 1971**. Institui o Código da Propriedade Industrial e dá outras providências. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L5772.htm. Acesso em: 09 de outubro de 2016.

BRASIL. **Lei nº 6360, de 23 de setembro de 1976**. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. Disponível em: < http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6360.htm> Acesso em: 09 de outubro de 2016.

BRASIL. **Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996**. Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9279.htm. Acesso em 15 de outubro de 2016.

BRASIL. **Lei nº 9787, de 10 de fevereiro de 1999**. Altera a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9787.htm. Acesso em 09 de outubro de 2016.

BRASIL. **Decreto Nº 4.830, de 4 de setembro de 2003**. Dá nova redação aos arts. 1º, 2º, 5º, 9º e 10 do Decreto nº 3.201, de 6 de outubro de 1999, que dispõe sobre a concessão, de ofício, de licença compulsória nos casos de emergência nacional e de interesse público de que trata o art. 71 da Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/2003/d4830.htm. Acesso em 09 de outubro de 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Parecer Público de Avaliação do Medicamento**. Disponível em: http://www.ANVISA.gov.br/datavisa/Fila_de_analise/index.asp. Acesso em 15 de julho de 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Bulário Eletrônico**. Disponível em: http://www.ANVISA.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp#. Acesso em 24 de novembro de 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Resolução - RDC Nº 35, DE 15/06/2012**. Dispõe sobre os critérios de indicação, inclusão e exclusão de medicamentos na Lista de Medicamentos de Referência. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2913669/rdc0035_15_01_2012.pdf/7995c8d7-0c68-473e-aadf-b8f054f58615. Acesso em 10 de outubro de 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Resolução - RDC Nº 58, DE 10/10/2014**. Dispõe sobre as medidas a serem adotadas junto à ANVISA pelos titulares de registro de medicamentos para a intercambialidade de medicamentos similares com o medicamento de referência. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0058_10_10_2014.pdf. Acesso em 10 de outubro de 2016.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução - RDC Nº 60, DE 10/10/2014**. Dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0060_10_10_2014.pdf. Acesso em 10 de outubro de 2016.

BRASIL. **A Revisão da Lei de Patentes**: inovação em prol da competitividade nacional. Disponível em: <http://bd.camara.gov.br/bd/handle/bdcamara/14796>. Acesso em 10 de novembro de 2016.

BRICK, V. S.; HOSSNE, W. S.; HOSSNE, R. S. Clinical research on new drugs (Phase I): profile of scientific publications: data from the pre-clinical phase and bioethical aspects. **Acta Cirúrgica Brasileira**. São Paulo, v.23, n.6, p.531-535, 2008.

BRITO, A. C. F.; PONTES, D. L. **A indústria Farmacêutica**. Indústria Química e Sociedade, aula 06, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2009.

BRITO CRUZ & C. A. PACHECO, **Conhecimento & Inovação**: desafios do Brasil no século XXI. Disponível em: www.inovacao.unicamp.br/report/intc-pacheco-brito.pdf. Acesso em 17 de outubro de 2016.

BABU, G. Fresenius Kabi withdraws petitions against Pfizer cancer patents. **Business Standard**. Disponível em http://www.business-standard.com/article/companies/fresenius-kabi-withdraws-petitions-against-pfizer-cancer-patents-114090300845_1.html. Acesso em 28 de outubro de 2016.

CALIXTO, J. B.; SIQUEIRA, J. J. M. Desenvolvimento de medicamentos no Brasil: desafios. **Gazeta Médica da Bahia. Bahia**, v.78, suplemento 1, p.98- 106, 2008.

CHAVES, G. C. **Patentes farmacêuticas: por que dificultam o acesso a medicamentos?** 1. ed. Rio de Janeiro: Associação Brasileira Interdisciplinar de Aids, 2006.

CHAVES, G. C., et al. A evolução do sistema internacional de propriedade intelectual: proteção patentária para o setor farmacêutico e acesso a medicamentos. **Cadernos de Saúde Pública**, 2007, p 257-267.

COUTINHO, L.;HIRATUKA, C.; SABBATINI, R. O investimento direto no exterior como alavanca dinamizadora da economia brasileira. In: BARROS, O.; GIAMBIAGI, F. (Org.). **Brasil globalizado**. 1 ed. São Paulo: Editora, 2008, p. 63-85.

DAILEY, J. W. Pharmaceutical Industry. **Encyclopedia Britannica**. Disponível em: <https://global.britannica.com/topic/pharmaceutical-industry>. Acesso em 28 de outubro de 2016.

DINIZ, C. C. A nova geografia econômica do Brasil: condicionantes e implicações. In: VELOSO, J. R. V. (Org.). **Brasil século XXI**. Rio de Janeiro: José Olímpio, 2000.

DOMINGUES, R. V. **Patentes farmacêuticas e acesso a medicamentos no sistema da Organização Mundial do Comércio**: a aplicação do Acordo TRIPS. São Paulo: Aduaneiras, 2005.

EVALUATE. **Manidipine (Iperten) obtains mutual recognition in Europe**. Disponível em: <http://www.evaluategroup.com/Universal/View.aspx?type=Story&id=36175>. Acesso em: 28 de outubro de 2016.

FRANÇOSO, M. S. **A Indústria Farmacêutica nos países emergentes**: um estudo comparativo sobre a trajetória de desenvolvimento do setor na Índia e no Brasil. (Monografia) Ciências Econômicas, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filhos (UNESP), Araraquara, 2011.

FARDELONE, C. L.; BRANCHI, B. A. Mudanças recentes no mercado farmacêutico. **Revista da FAE**. v. 9, n. 1, p. 139-152, 2006.

FERREIRA, A. A.; GUIMARÃES E.R.; CONTADOR, J. C. Patente como instrumento competitivo e fonte de informação tecnológica. **Gestão & Produção**, v. 16, p. 209-221, 2009.

FRANTZ, S. Pipeline problems are increasing the urge to merge. **Nature Rev Drug Disc**, v. 5, p. 977-979, 2006.

FREIRE JUNIOR, A. B.; BULLADO, M. A. F. Quebra de patentes da indústria farmacêutica. **Jus Navigandi**, v. 1, 2015.

FREITAS, L. F. **Pesquisas envolvendo medicamentos na região Sudeste, Brasil**: uma análise exploratória na base de dados do Sistema de Avaliação Ética de Pesquisas. (Dissertação de Mestrado). Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Rio de Janeiro, 2011.

FONSECA, J. J. S. **Metodologia da pesquisa científica**. Fortaleza: UEC, 2002.

FONSECA, P. Estratégias para ciência, tecnologia e inovação. Inovação tecnológica e o papel do governo. **Parcerias Estratégicas**, n. 11, 2001.

FUNDAÇÃO DOM CABRAL. **Desafios para a operação de uma unidade de P&D no Brasil**. Programa Centro de Referência em Inovação (CRI) Multinacionais, 2012. Disponível em:

<http://www.fdc.org.br/professoresepesquisa/nucleos/Documents/Desafios%20para%20a%20opera%C3%A7%C3%A3o%20de%20uma%20unidade%20de%20PeD%20no%20Brasil.pdf>. Acesso em 27 de outubro de 2016.

GRAHAME-SMITH, D.G.; ARONSON, J.K. **Tratado de farmacologia clínica e farmacoterapia**. 3.ed. Rio de Janeiro, 2004.

GRAHAME-SMITH, D.G.; ARONSON, J.K. **Tratado de farmacologia clínica e farmacoterapia**. 3.ed. Rio de Janeiro, 2004.

GENMAB. **Genmab announces conditional transfer of ofatumumab agreement**. Disponível em: <http://ir.genmab.com/releasedetail.cfm?releaseid=879718>. Acesso em 29 de outubro de 2016.

GLAXOSMITHKLINE. **Como descobrimos novos medicamentos**. Disponível em: <http://br.gsk.com/>. Acesso em 28 de outubro de 2016.

GUIDO, Rafael V. C.; ANDRICOPULO, Adriano D.; OLIVA, G. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. **Estud. av.**, v. 24, n. 70, p. 81-98, 2010.

HASENCLEVER, L.; PARANHOS, J.; PAIVA, V. P. The extension of intellectual property through secrecy of drugs registration: obstacles to the generic drug policy. **RECIIS. Electronic journal of communication information and innovation in health**, v. 2, p. 48-55, 2008.

HASENCLEVER, L., et al. Instituto de Patentes Pipeline e o acesso a medicamentos: aspectos econômicos e jurídicos deletérios à economia da saúde. **Revista de Direito Sanitário**, v. 11, p. 1-29, 2010.

HOCHMAN, G. O Brasil não é só doença: o programa de saúde pública de Juscelino Kubitschek. **Hist. Cienc. Saúde**. Manguinhos, Rio de Janeiro, v. 16, supl. 1, p. 313-331, 2009.

IBGE. **Pesquisa nacional de saúde. Percepção do estado de saúde, estilos de vida e doença crônicas. Brasil, Grandes Regiões e Unidades de Federação**. Disponível em: <ftp://ftp.ibge.gov.br/PNS/2013/pns2013.pdf>. Acesso em 16 de outubro de 2016.

ISSE, K F. **A indústria farmacêutica nacional e a importância dos medicamentos genéricos no seu desenvolvimento**. Dissertação (Mestrado em Economia). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2011.

JANNUZZI, A. H. L.; VASCONCELLOS, A.G.SOUZA, C. G. Specificities of patent protection in the pharmaceutical industry: modalities and traits of intellectual property. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, p. 1205-1218, 2008.

KING, D.R; KANAVOS, P. Encouraging the use of generic medicines: implications for transitions economies. **Croat Med J.**, v. 43, n. 4, p. 462-9, 2002.

KOROLKOVAS, A. Indústria farmacêutica no Brasil (Problemas e Soluções). **Química Nova**, out. 2009.

KORNIS, G. E. M.; BRAGA, M. H.; PAULA, P. A. B. Transformações recentes da indústria farmacêutica: um exame da experiência mundial e brasileira no século XXI. **Physis**, 2014.

LIMA, J. S.; REZA, D. L.; TEIXEIRA, S.; COSTA, C. Pesquisa clínica: fundamentos, aspectos éticos e perspectivas. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro**, v.16, n.4, p.225-233, 2003.

LIMA, J. P. R.; CAVALCANTI FILHO, P. F. Indústria farmacêutica: a evolução recente no Brasil e o caso de Pernambuco. **Revista Brasileira de Estudos Regionais e Urbanos**, v. 1, p. 156-189, 2007.

LEMOS, M. B.; MORO, S.; DOMINGUES, E. P.; RUIZ, R. M. (2005). A organização territorial da indústria no Brasil. In: DE NEGRI, J. A.; SALERMO, M. (Ed.). **Inovação, padrões tecnológicos e desempenho das firmas industriais brasileiras**. Brasília: IPEA, 2005, p. 325-363

LOMBARDINO, J. G.; LOWE, J. A. The role of the medicinal chemist in drug discovery - then and now. **Nature Reviews Drug Discovery**, v.3, n.10, p.853-862, 2004.

MACEDO, M. F. G.; BARBOSA, A. L. F. **Patentes, Pesquisa & Desenvolvimento**. 1. ed. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2000.

MALERBA, F.; ORSENIGO, L. **Innovation and market structure in the dynamics of the pharmaceutical industry and biotechnology**: towards a history friendly model. Disponível: http://www.druid.dk/uploads/tx_picturedb/ds2001-234.pdf. Acesso em 16 de outubro de 2016.

MATTEI, L.; SANTOS, J. A. Industrialização e substituição de importações no Brasil e na Argentina: uma análise histórica comparada. **Revista de Economia**, v. 35, n. 1 (ano 33), p. 93-115, jan./abril, 2009.

MARTIN, P.; ROGERS, C. A. Industrial location and public infrastructure. **Journal of International Economics**, v. 39, p. 335-351, 1995

MOREIRA, P. Patenteabilidade de inovações farmacêuticas incrementais no Brasil: aceitá-las ou proibi-las?. **Revista da ABPI**, n. 108, p. 51-59, set/out, 2010.

MORGAN, S. et al. The cost of drug development: a systematic review. **Health Policy**, v.100, p. 4-17, 2011.

MORGAN, S.; McMAHON, M.; GREYSON, D. Balancing health and industrial policy objectives in the pharmaceutical sector: lessons from Australia. **Health Policy**, v. 87, n. 2, p. 133-145, 2008.

NAVARRO, J. C. A., et al. Legislação de propriedade industrial do Brasil e México no contexto do Acordo Trips e da epidemia da Aids: um estudo comparativo. **RDisan**, v. 13, n. 2, p. 76-107, jul./out, 2012.

NERY, C. Mais de 90% dos pedidos de patente são de estrangeiras. Disponível em: <http://crfsc.gov.br/mais-de-90-dos-pedidos-de-patente-sao-de-estrangeiras/>. Acesso em 28 de outubro de 2016.

NOVARTIS BIOCÊNCIAS. **Nossa história.** Disponível em: http://www.novartis.com.br/_sobre_novartis/index.shtml. Acesso em 28 de outubro de 2016.

OLIVEIRA, M. A. C., et al. Análise Econométrica dos Dispendios Em Pesquisa & Desenvolvimento (P&D) no Brasil. **RAI: Revista de Administração e Inovação**, v. 12, p. 268-286, 2015.

PALMEIRA, F. P. L.; PAN, S. S. K. Cadeia farmacêutica no Brasil: avaliação preliminar e perspectivas. **BNDES Setorial**, v. 18, p. 3-22, 2003.

PALMEIRA, F. P. L., et al. O desafio à inovação farmacêutica no Brasil: a experiência do BNDES Profarma. **BNDES Setorial**, n. 37, p. 67-90, 2012.

PESSÔA, S. A.; CONSIDERA, C. M.; RIBEIRO, R. R. O papel do instituto da patente no desempenho da indústria farmacêutica. **Econômica**, v. 12, p. 85-124, 2010.

PEREIRA, M. J.; KRUGLIANSKAS, I. Gestão de inovação: a lei de inovação tecnológica como ferramenta de apoio às políticas industrial e tecnológica do Brasil. **RAE electron**, v. 4, n. 2, Dec. 2005.

PIMENTEL, L. O. **As funções do direito de patentes.** São Paulo: Síntese, 1999.

PIMENTEL, L.C.F., et al. O inacreditável emprego de produtos químicos perigosos no passado. **Química Nova**. v. 29, n.5, p.1138-1149, 2006.

PREZIOSI, P. Science, pharmacoeconomics and ethics in drug R&D: a sustainable future scenario? **Nature Rev Drug Disc**, v. p. 521- 526, 2004

QUEIROZ, S.; GONZÁLES, A.J.V. Mudanças recentes na estrutura produtiva da indústria farmacêutica. In: NEGRI, B.; DI GIOVANNI, G. (Orgs.). **Brasil: radiografia da saúde.** Campinas: Unicamp, 2001. p. 123-155.

QUENTAL, C., et al. Medicamentos genéricos: impacto das políticas públicas sobre a indústria nacional. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 13 sup, p. 619-628, 2008.

RAMOS, L. F. M.; PALERMO, M. P. Concessão de patentes à indústria farmacêutica: entre o direito fundamental à propriedade e sua função social. **Revista Acadêmica Direitos Fundamentais (FIEO)**, v. 06, p. 103-123, 2012.

RIBEIRO, M. A. R. Saúde Pública e as empresas químico-farmacêuticas. **História, Ciências, Saúde**, v. 7, n.3, p. 607-623, 2000.

RIBEIRO, M. A. R. Indústria farmacêutica na Era Vargas. São Paulo 1930-1945. **Cadernos de História da Ciência**, v. 2, p. 47-76, 2006.

SANTOS, E. C.; FERREIRA, M. A. A indústria farmacêutica e a introdução de medicamentos genéricos no mercado brasileiro. **Nexos Econômicos - CME-UFBA**, v. 6, n. 2, dez. 2012.

SELAN, B.; KANNEBLEY JÚNIOR., S.; PORTO, G. S. **Relatório setorial sobre inovação tecnológica na indústria farmacêutica brasileira**: uma análise a partir dos indicadores de inovação. Ribeirão Preto: FIPASE, p.9-52, 2007.

SEVALHO, G. Farmacovigilância: bases históricas, conceituais e operacionais. In: GOMES, M. J. V. M.; REIA, A. M. M. **Ciências Farmacêuticas**: Uma abordagem em farmácia hospitalar. São Paulo, 2001.

SILVA, M. S. **Avaliação da análise dos pedidos de patentes farmacêuticas feita pela ANVISA no cumprimento do mandato legal da anuência prévia**. (Dissertação de Mestrado). Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Rio de Janeiro, 2008.

SOBRINHO, E. M. G.; AZZONI, C. R. Aglomerações industriais relevantes do Brasil. **NEREUS - Núcleo de Economia Regional e Urbana da Universidade de São Paulo**. São Paulo, 2014.

STRICKER, T. P.; KUMAR, V. Neoplasia. In: KUMAR, V., et al. (Ed.) **Patologia**: bases patológicas das doenças. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

STORPIRTIS S., et al. A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. **Infarma**, v.16, nº 9-10, 2004.

SUMITOMO DAINIPPON PHARMA. **Takeda and DSP sign development, manufacturing and commercialization agreement for a Cephem Antibiotic Ceftaroline in Japan**. Disponível em: http://www.ds-pharma.com/news/2011/20110330_02.html. Acesso em 25 de outubro de 2016.

PHARMACYCLICS New IMBRUVICA® (ibrutinib) Application Accepted by European Medicines Agency for Waldenstrom's Macroglobulinemia. Disponível em: [http://www.pharmacyclics.com/docs/librariesprovider4/press-releases/2014/12-14-new-imbruvica-\(ibrutinib\)-application-accepted-by-european-medicines-agency-for-waldenstrom-39-s-macroglobulinemia.pdf?sfvrsn=4](http://www.pharmacyclics.com/docs/librariesprovider4/press-releases/2014/12-14-new-imbruvica-(ibrutinib)-application-accepted-by-european-medicines-agency-for-waldenstrom-39-s-macroglobulinemia.pdf?sfvrsn=4). Acesso em 24 de outubro de 2016.

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY. **Takeda Receives European Commission Approval of ADCETRIS (brentuximab vedotin) for consolidation treatment in post-transplant Hodgkin Lymphoma**. Disponível em: http://www.takeda.com/news/2016/20160706_7485.html. Acesso em 26 de outubro de 2016.

TORKOMIAN, A. L. V.; GARNICA, L. A.; Gestão de tecnologia em universidades: uma análise do patenteamento e dos fatores de dificuldade e de apoio à transferência de tecnologia no Estado de São Paulo. **Gestão & Produção**, v. 16, p. 1-20, 2009.

URIAS, E. M. P. **A indústria farmacêutica brasileira: um processo de co-evolução entre tecnologia, instituições e organizações industriais**. (Tese de Mestrado). Instituto de Geociências, Universidade Estadual de Campinas, Campinas. 2009.

VEIGA, C. R. P., et al. A dinâmica da inovação tecnológica: papel da demanda puxada, da tecnologia empurrada e dos incentivos governamentais na indústria farmacêutica brasileira. **Revista de Gestão**, v. 19, n. 4, p. 515-534, 2012.

VIANNA, C. M. M. **Indústria farmacêutica: uma análise da estrutura e evolução industrial**. (Monografia). Instituto de Medicina Social, Universidade Estadual do Rio de Janeiro, 1995.

VIEIRA, V.M.M; OHAYON, P. Inovação em fármacos e medicamentos: estado-da-arte no Brasil e políticas de P&D. **Revista de Economia & Gestão**, v. 6, n. 13, p. 60-82, 2006.

XAVIER, H. T., et al. Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. **Arq.Bras.Cardiol.** v.101, n. 4, 2013.

WHITWORTH, J.A. **2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension**. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14597836>. Acesso em 23 de novembro de 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Diabetes**. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>. Acesso em 23 de novembro de 2016.

YAMAGUISHI, S. H. **Gestão da inovação na indústria farmacêutica no Brasil: estudo de múltiplos casos**. (Tese de Doutorado). Instituto de Pesquisas Nucleares, Universidade de São Paulo, 2014.