

Análise dos pedidos de patentes depositados no Brasil para comprimidos de liberação modificada. Prolongamento da proteção patentária

Modified release tablets: analysis of the patent applications filed in Brazil. Evergreening of pharmaceutical patents

Viviane Mega de Andrade Zalfa^I
André Luís de Almeida dos Reis^{II}
André Luis Gemal^{III}

^I Programa de Pós Graduação em Vigilância Sanitária. Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde / FIOCRUZ e Coordenação de Propriedade Intelectual da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Rio de Janeiro, RJ 20.281-240, Brasil

^{II} Coordenação de Propriedade Intelectual da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Rio de Janeiro, RJ 20.281-240, Brasil

^{III} Departamento Química Orgânica/ Instituto de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Centro de Tecnologia. Rio de Janeiro, RJ 21949-900, Brasil

RESUMO - As patentes farmacêuticas são relevante mecanismo para estimular a inovação. Por outro lado criam monopólios, possibilitando à indústria farmacêutica estabelecer altos preços durante a vigência da patente. Ademais, retardam a introdução de versões genéricas no mercado, que facilitariam o acesso da população aos medicamentos. Além disso, as empresas farmacêuticas utilizam diversas estratégias para a extensão desta exclusividade, tais como o patenteamento de novas formas farmacêuticas, como pode ser o caso dos comprimidos de liberação modificada. Este trabalho mapeou e discutiu o perfil dos depósitos de patente no Brasil para os comprimidos de liberação modificada, utilizando a base de dados eletrônica do Escritório de Patentes Europeu e do Instituto Nacional de Propriedade Industrial no período de 01/01/95 a 31/12/07. Foi observado que a participação brasileira nos depósitos deste segmento é irrisória, contribuindo com somente 1% do total e que estas formulações têm sido desenvolvidas, sobretudo para as patologias prevalentes nos países desenvolvidos. Adicionalmente, verificou-se que, em muitas situações, este tipo de modificação incremental não apresentou contribuições reais, servindo apenas como estratégia para prolongar a exclusividade da proteção original.

Palavras-chave: Medicamentos. Patentes de medicamentos. Propriedade Intelectual de Produtos e Processos Farmacêuticos. Vigilância sanitária. Preparações de ação prolongada.

ABSTRACT - *Pharmaceutical patents are an effective way to encourage innovation. Nevertheless, they create monopolies, since they give pharmaceutical companies the power to establish high prices during the protection period. Also, they delay the introduction of generic competitors into the market, which may limit access to medicines. Secondary patents on new pharmaceutical dosage forms are one kind of market exclusivity extension; we hypothesized that patents on modified release tablets are instances of such secondary patents. This work analyzed the profile of patent applications filed in Brazil for modified release tablets through a search of the European Patent Office and INPI databases for the period from 01/01/95 to 31/12/07. It was observed that Brazilian participation in the patent applications in these databases was only 1% of the total, and that the modified release tablet patents focused on addressing prevalent pathologies in developed countries. Additionally, it was verified that, in many situations, this type of incremental modification was not a real improvement and served only as a strategy to extend the original patent protection.*

Keywords: *Drugs. Pharmaceutical Patents. Intellectual Property of Pharmaceutical Products and Process. Health Surveillance. Extended release formulations.*

INTRODUÇÃO

O sistema de patentes é um instrumento relevante para o desenvolvimento econômico e tecnológico, sobretudo no campo farmacêutico, onde o risco e o custo de um novo desenvolvimento são elevados, sendo importante, portanto estabelecer mecanismos de proteção que estimulem a inovação (QUEIROZ & GONZALEZ, 2001). Entretanto, o mecanismo de patentes por sua natureza, cria monopólios, permitindo às empresas farmacêuticas estabelecer altos preços durante o período de vigência da patente no mercado. Apesar do preço não ser o único fator a ser considerado no acesso ao medicamento, é evidente que esta é uma questão essencial (REIS & BERMUDEZ, 2004).

De acordo com Correa (2006), os países em desenvolvimento deveriam tratar com atenção suas políticas em relação a este tema, de forma a garantir que as patentes concedidas realmente representem uma contribuição ao estado da técnica, evitando a concessão de patentes triviais.

Nas últimas décadas, sofisticadas estratégias de patenteamento têm sido exploradas pela indústria farmacêutica para que a proteção do princípio ativo de um medicamento se estenda além da vigência da patente básica do composto (HUTCHINS, 2003).

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

CORREA (2000) argumenta que estes tipos de patentes muitas vezes podem ser deduzidos a partir dos ensinamentos do estado da técnica e, portanto não seriam privilegiáveis,

sendo na realidade um mecanismo artificial para extensão das patentes – o chamado *evergreening*. Diz-se que está ocorrendo o *evergreening* nos casos onde não há de fato uma inovação, sendo o novo pedido de patente apenas uma estratégia para estender por mais tempo o domínio sobre o mercado para aquela molécula inicialmente protegida.

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

Para obter uma patente é necessário, de acordo com a Lei nº. 9279/96, que a invenção satisfaça o requisito da novidade, atividade inventiva e aplicação industrial, além de estar suficientemente descrita para que um técnico no assunto reproduza o objeto. Portanto, não basta que o invento seja novo e tenha utilidade técnica industrial, o mesmo também não pode decorrer de forma óbvia do estado da técnica. Pedidos que não ofereçam um contributo mínimo à sociedade em contrapartida ao monopólio ensejado, não devem ser concedidas. Muitas vezes formulações desenvolvidas representam não mais do que uma construção, uma habilidade comum para um técnico no assunto e, portanto não dotadas de inventividade.

A questão é complexa, uma vez que a análise da atividade inventiva costuma ser revestida de subjetividade e que pode ser mais ou menos restritiva dependendo especialmente das diretrizes internas de cada escritório de patentes e da capacidade técnica do examinador.

De acordo com JAFFE & LERNER (2004) tem havido um enfraquecimento nos padrões de exames de pedidos de patente nos Estados Unidos, o que, em conjunto com um maior volume no número de depósitos, levou a um dramático aumento no número de patentes concedidas neste país. Segundo os autores, entre 1983 e 2002 o número de patentes concedidas subiu de 62.000 para 177.000 por ano. Estes autores afirmam, entretanto, que este aumento tem sido acompanhado pela proliferação de cartas patentes de mérito duvidoso.

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

De fato, as patentes secundárias retardam a entrada dos produtos genéricos no mercado e minimizam os efeitos desta introdução. Isto ocorre porque quando o medicamento genérico entra no mercado para concorrer com o medicamento de referência cuja patente expirou, boa parte dos médicos estarão prescrevendo a nova apresentação patenteada, resultado do intensivo *marketing* que a empresa titular da patente faz junto à classe médica direcionando o consumo dos pacientes para o novo produto (HESS & LITALIEN, 2005).

Considerando que os preços dos medicamentos novos são em geral mais elevados, conclui-se que o patenteamento poderá ter reflexos importantes nas políticas de saúde. Sendo assim, apontam REIS & BERMUDEZ (2004), o efeito resultante no aumento do gasto farmacêutico enseja a avaliação da eficiência deste gasto, que pode significar um aumento de custos de difícil reversão para o sistema de saúde.

A maior preocupação com os critérios no patenteamento no setor farmacêutico é justa e necessária, uma vez que é neste setor que as características perversas do monopólio se manifestam. GONTINJO (1995) aponta que, enquanto abusos de titulares de patentes nos demais setores industriais podem trazer prejuízos de ordem econômica e financeira, os medicamentos têm impacto direto na saúde das pessoas.

OBJETIVOS E JUSTIFICATIVA

Nos últimos anos, a pesquisa e desenvolvimento sobre novas formas farmacêuticas, especialmente sobre os comprimidos orais de liberação modificada (LM) aumentaram de modo evidente (GUPTA & BANSAL, 2002).

Este aumento pode ser explicado por fatores relacionados ao mercado, pois se trata de uma modificação incremental e como tal oferece menor custo, menos riscos e menor tempo

de desenvolvimento se comparados ao desenvolvimento de uma nova molécula. Além disso, o fabricante vislumbra a possibilidade de obter uma nova patente com a formulação de LM para uma molécula já existente e na maioria das vezes patenteada (estratégia do *evergreening*). O interesse também se deve a fatores relacionados ao tratamento, uma vez que, em certos casos, através da alteração dos padrões farmacocinéticos obtêm-se reais benefícios como menores efeitos colaterais, menor toxicidade e maior comodidade posológica e, portanto, maior adesão ao tratamento.

A questão crítica é avaliar em que casos este tipo de formulação representa de fato uma inovação que vá propiciar melhorias na terapêutica e em que casos se trataria apenas de uma modificação “cosmética”, cuja finalidade principal é prolongar o domínio daquele produto no mercado através da extensão da proteção patentária.

O objetivo do presente estudo foi mapear o perfil dos pedidos de patentes para comprimidos de liberação modificada no Brasil, e verificar dentre estes indícios da prática do *evergreening*.

MATERIAL E MÉTODOS

O levantamento dos depósitos de pedidos de patentes relativos aos comprimidos de liberação modificada foi realizado através das bases de dados eletrônicas e gratuitas do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) e do Escritório de Patentes Europeu (EPO). O período de investigação escolhido começa em 1º de janeiro de 1995, mês em que passa a ser permitida, de acordo com a Lei nº. 9279/96 (LPI), a concessão de patentes para produtos e processos farmacêuticos no país. Foram levantados os pedidos de patentes depositados e publicados até 31 de dezembro de 2007. O acesso às bases de dados para realização deste levantamento ocorreu no período compreendido entre agosto de 2007 e janeiro de 2008.

A busca foi executada através da Classificação Internacional de Patentes (CIP), utilizando-se o código A61K9/22 e também as seguintes palavras-chave no título ou no resumo: liberação/ comprimidos/ oral combinadas com as palavras modificada / sustentada/ controlada/ retardada/ prolongada/ estendida (a busca também foi efetuada com os vocábulos em inglês).

A primeira etapa do trabalho compreendeu identificar, sistematizar e apresentar o perfil de distribuição dos pedidos levantados em relação aos países e empresas depositantes e por classes farmacológicas, segundo a classificação ATC (*Anatomical, Therapeutic, Chemical*) da Organização Mundial da Saúde (OMS).

A segunda etapa do trabalho consistiu em identificar indícios de *evergreening* dentre os pedidos de patentes depositados

no Brasil para comprimidos de liberação modificada. Como no Brasil não há associação entre patentes concedidas e registro de medicamentos, foi necessário investigar dentre os pedidos brasileiros quais possuíam patente correspondente americana referente a medicamento registrado nos Estados Unidos. A consulta foi realizada na versão eletrônica do *Orange Book*, disponível no sítio da agência americana reguladora de medicamentos e alimentos (FDA). Esta publicação lista as patentes relacionadas a um medicamento registrado nos EUA, conforme indicado pelo laboratório farmacêutico, sendo atualizada periodicamente. Dentre os medicamentos levantados verificaram-se aqueles que já haviam sido patenteados também sob a forma de liberação imediata e se estas patentes estavam expiradas ou próximas a expirar.

Para os casos enquadrados nesta situação, identificaram-se quais representaram um avanço terapêutico. Para esta avaliação, valeu-se da classificação utilizada pelo FDA, que enquadra um novo produto como “prioritário” (*priority review*) ou “padrão” (*standard review*) no momento do seu registro, o que eventualmente determina maior celeridade na análise dos mesmos. Esta informação também foi obtida no sítio do FDA. Para alçar a condição de *prioritário*, o produto deve demonstrar um incremento significativo, em relação a tratamentos alternativos, em pelo menos um dos quesitos: i) aumento de efetividade, ii) redução de reações adversas, iii) aumento da adesão ao tratamento, e iv) segurança e efetividade para uma nova sub-população de pacientes (NIHCM FOUNDATION, 2002).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

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

Dos 303 depósitos, 219 versavam sobre formulações de liberação modificada que especificavam um determinado princípio ativo ou classe farmacológica e os demais 84 pedidos versavam sobre formulações que não focavam nenhum princípio ativo ou classe farmacológica específica, ou seja, neste grupo a patente é reivindicada para a formulação *per se*.

Na figura 1 é apresentado o perfil de distribuição dos pedidos de patentes de comprimidos de liberação modificada, depositados e publicados no período de 1995 a 2007 no Brasil, por país de origem do depositante.

Observou-se uma expressiva predominância de depósitos americanos, indianos e europeus. A participação dos depósitos nacionais foi irrisória. Os EUA aparecem como principal país de origem destes pedidos, compreendendo

38,3% dos depósitos no Brasil, o que equivale a 116 depósitos nesta área.

Interessante observar a participação da Índia no setor farmacêutico, como segundo maior país depositante de pedidos de patentes de comprimidos de LM no Brasil, abarcando 9,9% do total depositado.

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

O achado corrobora os dados recentemente publicados por OLIVEIRA *et al.* (2004) que demonstram que os maiores beneficiários com a adoção das patentes na área farmacêutica não foram as empresas e instituições brasileiras e sim as companhias transnacionais. A participação tão pequena de depósitos de residentes brasileiros reflete o cenário nacional construído ao longo da história, pois o país não chegou a realizar atividades de P&D de maior densidade tecnológica no segmento farmacêutico, seja no período em que o Brasil passou a reconhecer estas patentes, seja na conjuntura dos anos 70/80, em que a legislação de propriedade industrial não estabelecia a proteção no setor farmacêutico.

GADELHA (2002) avalia a crítica situação da indústria farmacêutica no Brasil: o comprometimento da indústria com atividades de P&D continua praticamente insignificante, considerando o padrão internacional. O investimento do setor farmacêutico nestas atividades está abaixo da média, sendo apontada como causa principal a baixa interação da universidade com a empresa nacional, fragilizando o sistema de inovação em saúde.

Entretanto, destacamos que, mesmo com as dificuldades apontadas, esperava-se encontrar uma parcela um pouco maior de depósitos de residentes, pois se trata de uma análise focada na investigação de depósitos de comprimidos de liberação modificada e como tal, um segmento de menor densidade tecnológica.

Na figura 2, os 219 depósitos de pedidos de patente cuja formulação de comprimidos de liberação modificada reivindicada estava vinculada a uma determinada classe farmacológica ou princípio ativo e estão distribuídos de acordo com o nível 1 da classificação ATC.

Observa-se que a maior parte dos pedidos de patente de formulações para comprimidos de liberação modificada depositados no Brasil continham princípios ativos cuja atuação farmacológica ocorre no sistema nervoso central (SNC), num total de 73 depósitos nesta área, equivalentes a um terço dos depósitos analisados. Destes, 65,7% correspondiam a pedidos de patente para formulações de LM contendo analgésicos opióides, antidepressivos e antiepilépticos.

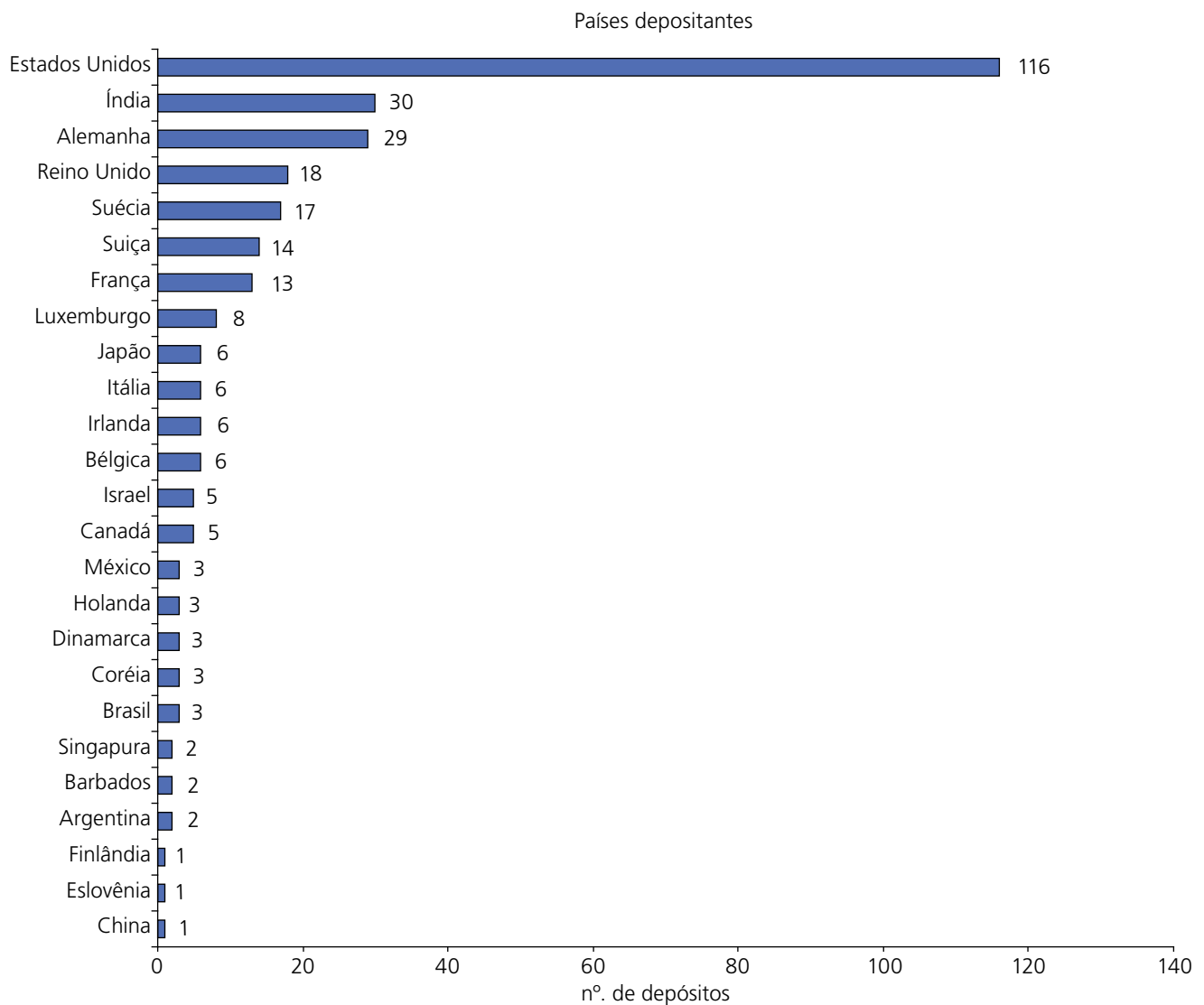


Figura 1. Distribuição dos pedidos de patente de comprimidos de liberação modificada, depositados e publicados no período de 1995 a 2007 no Brasil, por país de origem do depositante.

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

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

Com a formulação modificada, menores valores para concentração plasmática máxima (C_{max}) são atingidos, minimizando os efeitos adversos desagradáveis, tais como vômitos, náuseas, liberação de histamina e oferecendo menor risco de depressão respiratória, além de propiciar maior conforto com a não interrupção do sono nos pacientes recebendo este tipo de substância, fator relevante já que tais

agentes são geralmente administrados a pacientes recém-operados, oncológicos, traumatizados ou queimados.

Observou-se que uma significativa parcela (13,7%) dos depósitos enquadrados no sistema nervoso está associada aos fármacos antidepressivos, sobretudo aos fármacos inibidores da recaptção de serotonina. Entretanto estes inibidores possuem tempo de meia vida longo, já sendo usualmente prescritos com a posologia de dose única diária; portanto propiciar maior conveniência certamente não seria a força motriz deste desenvolvimento.

O que parece influenciar bastante a indústria farmacêutica a investir em novas formulações para os fármacos antidepressivos é o alto volume de prescrições para este tipo de substância. As prescrições para os inibidores de recaptção de serotonina mais do que triplicaram ao longo dos anos 80 (MOYNIHAM & CASSELS, 2005), gerando juntos mais

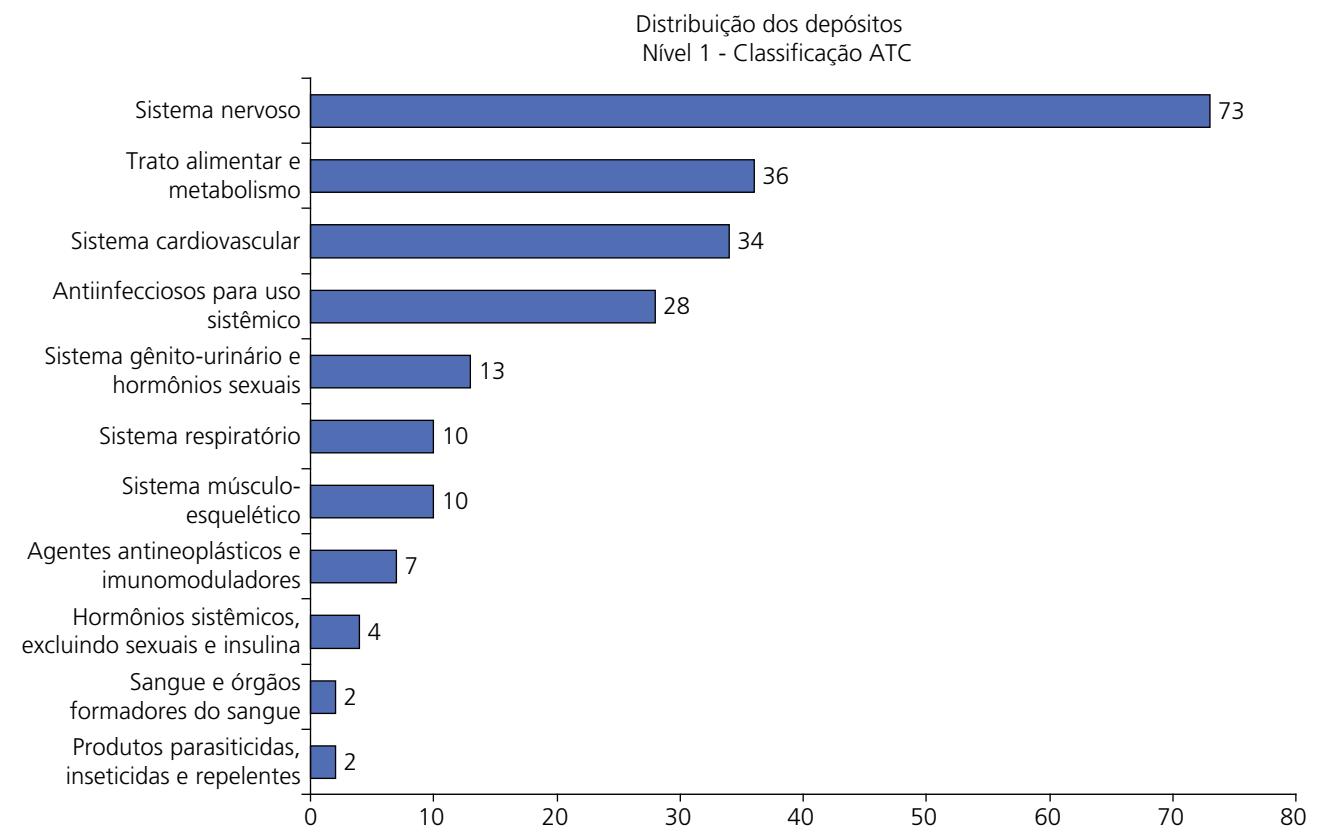


Figura 2. Distribuição dos pedidos de patentes relativos aos comprimidos de liberação modificada, depositados e publicados entre 1995 e 2007, segundo classificação ATC.

de 20 bilhões de dólares aos seus fabricantes. Atualmente são prescritos também para diversas outras patologias, como ansiedade generalizada, tensão pré-menstrual, fobia social, síndrome do pânico, transtorno obsessivo-compulsivo, estresse pós-traumático, entre outros. Portanto é razoável imaginar que o fabricante, vislumbrando a expiração da patente da substância, invista no desenvolvimento e requeira novas patentes para outras formulações contendo a mesma substância.

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

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

Como segundo maior grupo, foram identificados 36 depósitos, ou seja, 16,4% do total analisado, para pedidos de comprimidos de LM classificados no grupo dos “fármacos

com atuação no trato alimentar/metabolismo”. Dois terços destes pedidos são relativos a agentes hipoglicemiantes, utilizados no tratamento de diabetes e aos fármacos para tratar úlcera péptica e refluxo gastroesofágico.

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

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

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

A questão é que o número de casos de diabetes tipo II está

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

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

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

O terceiro grupo com maior número de depósitos para comprimidos de LM foi o grupo dos “fármacos que atuam no sistema cardiovascular”. Do total, 15,5% (34 pedidos) continham princípios ativos destinados a tratar patologias deste sistema.

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

As prescrições de medicamentos para redução de colesterol

têm aumentado expressivamente nos últimos anos. Em 2007, o Lipitor (atorvastatina da Pfizer) foi considerado o medicamento campeão de prescrições no mundo todo (IMS HEALTH, 2007). Uma das causas apontadas para este aumento é a ampliação dos critérios que definem o que seriam considerados níveis “altos” de colesterol no sangue. A redefinição destes critérios faz com que um maior número de indivíduos antes considerados saudáveis sejam englobados e considerados pacientes-alvo para o tratamento com estes medicamentos.

Segundo MOYNIHAM & CASSELS (2005), as diretrizes oficiais norte-americanas para tratamento do colesterol, emitidas pelo National Institutes of Health (NIH) e lançadas em 1990 englobavam 13 milhões de americanos dentro do universo de pacientes a serem tratados com estatinas. Em 2001, as diretrizes foram redefinidas com novos critérios, que por serem mais amplos, passaram a contemplar 36 milhões de pacientes americanos. Novamente, em 2004, os critérios foram reformulados e as novas diretrizes passaram a abarcar 40 milhões de americanos. Naturalmente, como seria de se esperar, as pesquisas para novas formulações envolvendo os lucrativos agentes modificadores lipídicos vem crescendo também.

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

O quarto grupo com maior número de depósitos de pedidos de patente para comprimidos de LM no Brasil foi o grupo dos fármacos anti-infecciosos, contabilizando 28 depósitos. Dentre o grupo dos agentes infecciosos, quase metade dos depósitos eram referentes aos antibióticos macrolídeos.

Os argumentos encontrados nos pedidos de patente para o desenvolvimento de formulações de LM para os macrolídeos são muito diversos. Alguns pedidos justificam o desenvolvimento da nova formulação em razão da necessidade do aumento da adesão, que é baixo devido ao gosto metálico do comprimido; outros se referem aos menores efeitos adversos gastrointestinais obtidos quando estes antibióticos estão veiculados sob a forma de liberação controlada. Certos requerentes argumentam que alguns macrolídeos, como a claritromicina, são pouco solúveis no meio aquoso e que isso compromete a taxa de dissolução, diminuindo a biodisponibilidade, e ao veicular estas substâncias em formas de LM, uma maior absorção é alcançada e, portanto, maior eficácia no tratamento. Foi identificado um pedido que, estrategicamente requer proteção para azitromicina através de especificações das concentrações plasmáticas alcançadas com a formulação em função do tempo, sem correlacionar diretamente a formulação usada para alcançar tal objetivo. Este tipo de reivindicação gera problemas, uma vez que requer proteção para um resultado sem fornecer o método

para atingir tal resultado, sendo que vários caminhos podem existir. Sendo assim, outros concorrentes não poderão competir neste mercado, ainda que com formulações diferentes, caso alcancem o mesmo perfil farmacocinético. Este caso foi apontado no estudo de ROOX *et al.* (2008) sobre a fragilidade do exame de patentes europeu e o conseqüente impacto no mercado de genéricos.

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

Notável também o baixo percentual de pedidos de patentes depositados para áreas consideradas pouco rentáveis à indústria farmacêutica. Foi localizado apenas um depósito para antibióticos destinados ao tratamento da tuberculose e dois depósitos enquadrados no grupo dos parasiticidas/repelentes e inseticidas (ivermectina e praziquantel).

De um modo geral, a baixa procura pelo patenteamento neste segmento é reflexo do pouco investimento em P&D nesta área. As populações afetadas pelas doenças negligenciadas não têm poder de compra, o que desmotiva a indústria farmacêutica a investir no desenvolvimento voltado para o tratamento destas doenças. Os medicamentos para doenças cardiovasculares e para doenças do sistema nervoso central correspondem a 50% das vendas globais da indústria (MSF/DNDi, 2001), portanto era esperado que o perfil de distribuição dos pedidos de patentes de comprimidos de LM apresentasse este direcionamento. Observa-se claramente que os esforços de P&D da indústria farmacêutica estão concentrados nestes segmentos.

A segunda etapa do trabalho buscou identificar, através do estudo de casos, indícios da estratégia de *evergreening*. Inicialmente, foram levantados os fármacos registrados sob a forma de liberação modificada no FDA e cuja patente americana possui pedido de patente correspondente no Brasil. O quadro 1 apresenta os 24 fármacos identificados.

A maioria dos medicamentos identificados no item anterior são *blockbusters*, ou seja, medicamentos que rendem bilhões de dólares nas vendas anuais da indústria farmacêutica.

A seguir foi investigado quais destes medicamentos - que têm pedido de patente para forma de LM - já eram comercializados sob a forma de liberação imediata e os prazos de vigência para as patentes existentes para esta apresentação (quadro 2).

O Quadro 2 ilustra claramente a já mencionada estratégia utilizada pelas empresas farmacêuticas para manter o

Quadro 1. Fármacos estão registrados no FDA sob a forma de liberação modificada, cuja patente encontra depósito correspondente no Brasil (2008).

cloridrato de paroxetina
divalproex de Sódio
fluvastatina
fexofenadina + pseudoefedrina
desloratadina + pseudoefedrina
desloratadina + pseudoefedrina
zolpidem
cetirizina + pseudoefedrina
metformina
dipiridamol
cloridrato de propafenona
ranolazina
ácido nicotínico
tolterodina
estrogênio + progesterona
darifenacina
galantamina
omeprazol
omeprazol
metformina
fexofenadina + pseudoefedrina

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

domínio de mercado. Os medicamentos rentáveis protegidos por patentes são “re-patenteados” sob nova forma farmacêutica para prolongar a proteção da substância e conseqüentemente a exclusividade de mercado.

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

Muito se argumenta sobre a legitimidade destas patentes, as quais muitas vezes não oferecem avanço real para a terapêutica. Em muitos casos, o benefício proporcionando é tão somente a maior comodidade posológica, fator que não justifica os altos preços resultantes para os novos produtos.

Apresentou-se assim como relevante pesquisar se aquelas novas patentes de LM concedidas para os medicamentos relacionados no Quadro 2 - as quais poderão vir a ser concedidas no Brasil - correspondem a algum avanço terapêutico. Para esta avaliação, utilizou-se a classificação efetuada

Quadro 2. Prazo de vigência para as patentes americanas listadas no *Orange Book* das formas de liberação imediata e das formas de liberação modificada, relacionados aos princípios ativos para os quais foram encontrados depósitos brasileiros correspondentes.

Princípio ativo	Primeira patente do fármaco sob forma de liberação imediata	Patente da forma de liberação modificada
cloridrato de paroxetina	Patente expirou em 2003	Patente expira em 2016
divalproex de sódio	Patente da cápsula expirou em 2008	Patente expira em 2019
fluvastatina	Patente expira em 2011	Patente expira em 2020
fexofenadina, pseudoefedrina	Patente expira em 2012	Patente expira em 2020
desloratadina, pseudoefedrina (12 hs)	Patente expirou em 2009	Patente expira em 2021
desloratadina, pseudoefedrina (24 hs)	Patente expirou em 2009	Patente expira em 2022
zolpidem	Patente expirou em 2007	Patente expira em 2019
cetirizina, pseudoefedrina	Patente expirou em 2007	Patente expira em 2019
metformina	Patente expirou em 2001	Patente expira em 2018
cloridrato de propafenona	Patente expirou em 2001	Patente expira em 2014
tolterodina	Patente expira em 2012	Patente expira em 2019
galantamina	Patente expirou em 2008	Patente expira em 2019
fexofenadina, pseudoefedrina (24 hs)	Patente expira em 2012	Patente expira em 2018

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

pelo FDA para pedidos de registro de novos medicamentos, os quais são categorizados como P (*priority review*) ou como S (*Standard review*).

Se o novo produto não demonstrar a sua vantagem sobre os já existentes, será classificado como “standard review”. Caso comprove um efeito clínico melhorado, será categorizado como “priority review” (FDA, 2007). O Quadro 3 apresenta os resultados desta investigação.

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

standard review drug, o que significa que estas novas formulações: i) não apresentaram evidências de aumento de efetividade no diagnóstico, tratamento ou prevenção de uma doença; ii) não eliminaram ou reduziram substancialmente uma reação medicamentosa limitante do tratamento; iii) não documentaram um aumento da adesão dos pacientes ao tratamento; iv) não apresentaram evidências de segurança e de efetividade para uma nova sub-população de pacientes (NIHCM FOUNDATION, 2002).

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

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

Quadro 3. Classificação do FDA quanto ao avanço terapêutico para os medicamentos relacionados no quadro 2.

Fármacos sob a fórmula de liberação modificada	Classificação do FDA
cloridrato de paroxetina	<i>Standard review drug</i> (padrão)
divalproex de sódio	<i>Standard review drug</i> (padrão)
fluvastatina	<i>Standard review drug</i> (padrão)
fexofenadina, pseudoefedrina	<i>Standard review drug</i> (padrão)
desloratadina, pseudoefedrina (12 hs)	<i>Standard review drug</i> (padrão)
desloratadina, pseudoefedrina (24 hs)	<i>Standard review drug</i> (padrão)
zolpidem	<i>Standard review drug</i> (padrão)
Cetirizina, pseudoefedrina	<i>Standard review drug</i> (padrão)
metformina	<i>Standard review drug</i> (padrão)
Cloridrato de propafenona	<i>Standard review drug</i> (padrão)
tolterodina	<i>Standard review drug</i> (padrão)
galantamina	<i>Standard review drug</i> (padrão)
Fexofenadina, pseudoefedrina (24 hs)	<i>Standard review drug</i> (padrão)

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

SCHWARTZ *et al* (2006) afirmam que a metformina formulada sob liberação estendida se mostrou tão segura e eficaz quanto a metformina de liberação imediata.

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

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

Ou seja, reafirma-se que, em diversas situações, muito pouca ou nenhuma vantagem é oferecida ao paciente. E, certamente, a barreira criada com o *marketing* destas novas formas farmacêuticas dificulta a difusão dos medicamentos genéricos, o que significaria um menor gasto farmacêutico, considerando que, no Brasil, estes produtos custam em média 40% a menos do que os medicamentos de marca.

Neste contexto, uma análise dos pedidos de patentes farmacêuticas segundo uma interpretação mais criteriosa dos requisitos de patenteabilidade representa a possibilidade de não concessão de patentes triviais, ou seja, que não significam um avanço relevante no conhecimento técnico-científico que justifique o monopólio concedido.

Apesar dos pedidos de patente levantados nesta pesquisa atenderem aos requisitos da novidade e aplicação industrial, previstos no artigo 8º da Lei nº. 9279/96, uma vez que versavam sobre novas formulações de liberação modificada, é preciso refletir sobre o nível de exigência que deve ser aplicado para a verificação do requisito da atividade inventiva, em conjunto com o que é interessante para as políticas de saúde pública e industrial do país.

CONCLUSÃO

O mapeamento dos depósitos de pedidos de patentes no Brasil relativos aos comprimidos de liberação modificada revelou que o país não tem se favorecido do sistema de patentes neste segmento da tecnologia farmacêutica. O depósito de residentes teve mínima representatividade, contabilizando apenas 1% do total de depósitos (303) no período estudado, contra 38,3% dos EUA e 9,9% da Índia. Isto reflete o quanto é ainda incipiente a participação nacional e o quão dependente de tecnologias estrangeiras o país se encontra e evidencia que o país não tem se beneficiado da concessão de patentes farmacêuticas, mesmo em se tratando de um nicho de menor densidade tecnológica.

A análise dos pedidos de patente cujas formulações de liberação modificada estavam vinculadas a uma determinada

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

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

Em relação à contribuição terapêutica, as justificativas fornecidas pelos depositantes para desenvolverem e requisitarem patentes para suas novas formulações em comprimidos de LM foram, em sua imensa maioria, baseadas em argumentações bastante genéricas. Nos relatórios descritivos o embasamento da invenção estava calcado sempre em frases como “maior comodidade na administração” ou “menores efeitos colaterais”, sem que a comprovação destes fosse concretamente demonstrada. Em que pese haver vantagens destas novas formulações em alguns princípios ativos/classes terapêuticas, em diversos casos não é possível demonstrar um real avanço do ponto de vista terapêutico.

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

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

Desta forma, o presente estudo apresenta indícios do desenvolvimento e patenteamento de novas formulações como estratégia de prolongamento de domínio de mercado para determinados fármacos, sendo apenas “maquiagens” que possibilitam a indústria farmacêutica requerer novas patentes para fármacos cuja patente está por expirar ou que até mesmo já se encontra em domínio público.

Considerando que as patentes farmacêuticas, apesar de ferramenta de incentivo à inovação, representam barreiras para o acesso aos medicamentos, considerando que muitas vezes tais patentes não representam inovações tecnológicas nem terapêuticas e considerando ainda que por uma série de

fatores o Brasil mostrou não estar se beneficiando com as patentes neste segmento, destaca-se a importância de realizar análises criteriosas dos pedidos de patente, dentro dos limites legais, evitando a concessão de monopólios indevidos e protegendo os interesses da saúde pública.

REFERÊNCIAS

ADIS INTERNATIONAL LIMITED. **Metformin extended release: metformin gastric retention, metformin GR, metformin XR.** *Drugs in R&D*, 6(5):316-19, 2005.

BRASIL. Lei nº. 9279/96 de 14 de maio de 1996. Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 15 de maio de 1996. Disponível em: <<http://www.planalto.gov.br/CCIVIL/Leis/L9279.htm>>. Acesso 28 mar. 2008.

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

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

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

FRIJLINKN, H.W. **Benefits of different drug formulation in psychopharmacology.** *Eur Neuropsychopharmacol*, 13(3):77-84, 2003.

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

GOLDEN, R.N. ; NEMEROFF, C. B.; McSORLEY, P. *et al.* **Efficacy and tolerability of controlled-release and immediate-release paroxetine in the treatment of depression.** *J Clin Psychiatry*, 63(7): 577-84, 2002.

GONTINJO, C.I.F. **O acordo sobre propriedade intelectual contido no GATT e suas implicações para o Brasil.** *Revista de Informação Legislativa*, Senado Federal, 125: 181-84, 1995.

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

GUPTA, P. & BANSAL, A.K. **Patents opportunities in matrix based oral controlled release drug delivery systems, part I.** *Pharm Tech Europe*, 14(9):49-59, 2002.

HESS, J. & LITALIEN, S. **Battle for the market: branded drug companies' secret weapons generic drug makers must know.** *J Generic Med*, 3(1):20-29, 2005.

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

IMS Health. **Retail Drug Monitor November.** 2007Disponível em: <http://www.imshealth.com/ims/portal/front/indexC/0,2773,6599_83747109_0,00.html> Acesso em 12 mar 2008.

IMS Health. **Oral antidiabetics: now needed more than ever.** 2008. Disponível em: <http://www.imshealth.com/web/end/0,3150,64576068_63872702_830468_36,00.html>. Acesso em 12 mar 2008.

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

KEAM, S.J. & PERRY C.M. **Management of the overactive bladder: Defining the role of extended-release Tolterodine.** *Disease Management & Health Outcomes*, 12(2): 121-42, 2004.

- MARATHE, P.H.; WEN, Y.; NORTON, J. *et al.* **Effect of altered gastric emptying and gastrointestinal motility on metformin absorption.** *Br J Clin Pharmacol*, 50(4):325-32, 2000.
- MOYNIHAM, R. & CASSELS, A. **Selling Sickness:** How the world's biggest pharmaceutical companies are turning us all into patients. Austrália: Allen & Unwin, 2005. 254 p.
- MSF/DNDi. **Fatal imbalance: the crisis in research and development for drugs for neglected diseases.** Access to essential medicines campaigns and the drug for neglected diseases working group. 2001. Disponível em: <<http://www.accessmed-msf.org>>. Acesso em 20 jul 2008.
- NIHCM FOUNDATION. National Institute for Health Care Management Foundation. Changing Patterns of Pharmaceutical Innovation 2002. Disponível em: <<http://www.nihcm.org/pharm.html>>. Acesso em 12 nov 2005.
- OLIVEIRA, M.A.; BERMUDEZ, J. A. Z.; EPSZTEJN, R. *et al.* Pharmaceutical Patent Protection in Brazil: who is benefiting? In: OLIVEIRA, M.A., & BERMUDEZ, J.A.Z. (org.) **Intellectual Property in the Context of the WTO TRIPS Agreement:** challenges for public health. Rio de Janeiro: ENSP/FIOCRUZ, 2004, p 161-75.
- QUEIROZ, S. & GONZALEZ, A.J.V. Mudanças recentes na estrutura produtiva da indústria farmacêutica. In: BRAGA, J.C.S., & SILVA, P.L.B. (org.). **Brasil: radiografia da saúde.** São Paulo: Instituto de Economia/UNICAMP, 2001. p. 123-155.
- REIS, A.L.A. & BERMUDEZ, J.A.Z. Aspectos econômicos: mercado farmacêutico e preços dos medicamentos. In: OLIVEIRA, M.A. & ESHER, A. (org.). **Acesso a medicamentos Derecho fundamental papel del Estado.** Rio de Janeiro: ENSP/FIOCRUZ, 2004. p.139-155.
- ROBINSON, D.M. & PLOSKER, G.L. **Galantamine extended release.** *CNS Drugs*, 20(8):673-81, 2006.
- ROOX, K.; PIKE, J.; BROWN, A. *et al.* **Patent-related barriers to market entry for generic medicines in the European Union :** A review of weakness in the current European patent system and their impact on market access of generic medicines. *J Generic Med*, 5:255-80, 2008.
- SCHWARTZ, S.; FONSECA, V.; BERNER, B. *et al.* **Efficacy, tolerability and safety of a novel once-daily extended release metformin in patients with type 2 Diabetes.** *Diabetes Care*, 29:759-64, 2006.

Recebido em 02/10/2009
Revisado em 20/10/2009 e 01/07/2010
Aceito em 27/07/2010

Correspondência:

Viviane Mega de Andrade Zalfa
viviane.zalfa@anvisa.gov.br
andre.luis@anvisa.gov.br