

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL – INPI

RODRIGO AYRES DE OLIVEIRA

**NOVAS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS PARA O TRATAMENTO DA
ARTRITE REUMATOIDE: UMA ANÁLISE ATRAVÉS
DE DOCUMENTOS DE PATENTES**

Rio de Janeiro

2020

Rodrigo Ayres de Oliveira

Novas estratégias terapêuticas para o tratamento da artrite reumatoide: uma análise através de documentos de patentes

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Propriedade Intelectual e Inovação, do Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

Orientadora: Profa. Dra. Iolanda Margherita Fierro

Rio de Janeiro

2020

- O48 Oliveira, Rodrigo Ayres dc.
Novas estratégias terapêuticas para o tratamento da artrite reumatoide:
uma
análise através de documentos de patentes. / Rodrigo Ayres de Oliveira. --
2020.
140 f.; figs.; gráfs; quadros.
- Tese (Doutorado Profissional em Propriedade Intelectual e Inovação) -
Academia de Propriedade Intelectual Inovação e Desenvolvimento,
Divisão de
Programas de Pós-Graduação e Pesquisa, Instituto Nacional da Propriedade
Industrial – INPI, Rio de Janeiro, 2020.
- Orientadora: Profa. Dra. Iolanda Margherita Fierro.
1. Patente - Artrite reumatoide. 2. Inovação - Artrite reumatoide. 3.
Prospecção
tecnológica - Artrite reumatoide. 4. Informação tecnológica. 5. INPI - Tese

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.


Assinatura


Data

Rodrigo Ayres de Oliveira

Novas estratégias terapêuticas para o tratamento da artrite reumatoide: uma análise através de documentos de patentes

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Propriedade Intelectual e Inovação, do Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

Aprovada em 05 de junho de 2020.

Orientadora: Profa. Dra. Iolanda Margherita Fierro
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

Banca Examinadora: Prof. Dr. Celso Luiz Salgueiro Lage
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

Dr. Jean Pierre Barros Thibaut
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

Dr. Luiz Eduardo Cabral Von Dannecker
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

Dra. Sandra Aurora Chavez Perez Rodrigues
Fundação Oswaldo Cruz

A ata da defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Rio de Janeiro

2020

AGRADECIMENTOS

À minha professora e orientadora Profa. Dra. Iolanda Margherita Fierro, a quem admiro principalmente pela amizade, apoio, lições e inspiração. Deixo aqui registrado o meu mais profundo respeito e gratidão pelo voto de confiança, abrindo portas para a minha entrada no doutorado. Agradeço ainda pelo incentivo ao crescimento pessoal e à construção de uma autoconfiança científica e didática, ao transmitir seu conhecimento e experiência acadêmica. Obrigado!

Aos membros da banca examinadora, Prof. Dr. Celso Luiz Salgueiro Lage, Dr. Jean Pierre Barros Thibaut, Dr. Luiz Eduardo Cabral Von Dannecker, Dra. Sandra Aurora Chavez Perez Rodrigues, que, gentilmente, aceitaram participar e colaborar com esta tese de doutorado.

Aos professores do programa pelos ensinamentos e aos demais profissionais da academia por todo o suporte.

À minha amiga e colega de doutorado Jaqueline, obrigado pela amizade, companhia, conhecimentos compartilhados e pelos momentos de descontração que tornaram a jornada mais agradável.

Aos meus pais Claudio (*in memoriam*) e Anamaria por todo o amor, amizade, suporte, valores, educação e ensinamentos que lapidaram minha formação e que me instigam à superação de novos desafios.

À minha esposa e companheira July, por todo o amor, paciência e incentivo nos momentos difíceis.

RESUMO

OLIVEIRA, Rodrigo Ayres de. **Novas estratégias terapêuticas para o tratamento da artrite reumatoide: uma análise através de documentos de patentes**. 2020. 140 f. Tese (Doutorado em Propriedade Intelectual e Inovação) – Instituto Nacional da Propriedade Industrial, Rio de Janeiro, 2020.

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica que, se não tratada adequadamente, promove lesões que levam à incapacidade física e redução na qualidade de vida. Apesar de acometer um pequeno contingente de pessoas, a doença causa uma sobrecarga na economia dos países em desenvolvimento, pois o tratamento e as tendências de inovação atuais convergem para o uso de medicamentos de alto custo, sobretudo quando protegidos por patentes. O presente trabalho tem como objetivo identificar tendências tecnológicas no processo de pesquisa e desenvolvimento de novas terapias para o tratamento da AR, utilizando documentos de patentes como fonte de informação. Foram analisados pedidos de patente para compostos biológicos e compostos inibidores de sinalização intracelular, de 2010 em diante, utilizando a base *Thomson Reuters Integrity* e a base de patentes do Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Ao longo dos anos, houve um aumento na prevalência global da AR, o que levou ao desenvolvimento tecnológico e ao aumento no número de pedidos de patentes, indicando investimentos em inovações para o tratamento da doença. O mercado mais importante para a indústria farmacêutica é os Estados Unidos, e o principal depositante é a empresa suíça Roche. O principal assunto abordado nos pedidos de patente de compostos biológicos é referente a anticorpos e o principal alvo permanece o fator de necrose tumoral- α . Em relação aos inibidores de sinalização intracelular, o principal assunto é referente a compostos químicos que têm o fator nuclear-kB e a proteína janus quinase como principais alvos farmacológicos. A maioria dos novos compostos ainda está em fase de testes biológicos. O cenário brasileiro parece seguir essa tendência global, e as parcerias público-privadas e as parcerias para o desenvolvimento produtivo podem ser importantes ferramentas para a absorção de tecnologias e redução das lacunas tecnológicas das empresas brasileiras. Os resultados aqui descritos podem levar a implicações importantes para os agentes envolvidos na tomada de decisões estratégicas em portfólios de produtos para tratamento da AR.

Palavras-chave: Patente. Artrite. Reumatoide. Inovação. Prospecção.

ABSTRACT

OLIVEIRA, Rodrigo Ayres de. **New therapeutic strategies for the treatment of rheumatoid arthritis: an analysis using patent documents.** 2020. 140 f. Tese (Doutorado em Propriedade Intelectual e Inovação) – Instituto Nacional da Propriedade Industrial, Rio de Janeiro, 2020.

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease that, if not treated properly, promotes injuries that lead to physical disability and reduced quality of life. Despite affecting a small number of people, the disease causes a significant burden on developing countries' economies, as current treatment and innovation trends converge on the use of high-cost medicines, especially when protected by patents. The present work aims to identify technological trends in the research and development process for new therapies for RA treatment, using patent documents as a source of information. Patent applications for biological compounds and intracellular signaling inhibitors, filed from 2010, were analyzed using the *Thomson Reuters Integrity* database and Brazilian Patent and Trademark Office patent database. Over the years, there has been an increase in the global prevalence of RA, what led to technological development and an increase in the number of patent applications, indicating investments in innovations for the treatment of this disease. The most important market for pharmaceutical companies is the United States, and the main applicant is the Swiss company Roche. The main subject matter claimed in patent applications for biological compounds is related to antibodies and tumor necrosis factor- α remains the main target. Regarding intracellular signaling inhibitors, the main subject is related to chemical compounds which have the nuclear factor-kB) and the janus kinase protein as main pharmacological targets. Most of the new compounds are still undergoing biological testing. The Brazilian scenario seems to follow this global trend, and public-private partnerships and partnerships for productive development can be important tools for the incorporation of technologies and technological catching-up of Brazilian companies. The results described here may lead to important implications for the agents involved in strategic decision-making in product portfolios for RA treatment.

Keywords: Patent. Arthritis. Rheumatoid. Innovation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-	Estratégia de busca para os compostos biológicos: sessões e campos	20
Figura 2 -	Estratégia de busca para compostos biológicos: ferramenta de filtragem da base <i>Integrity</i>	20
Figura 3 -	Desenvolvimento dos produtos biológicos: “Product List”	21
Figura 4 -	Desenvolvimento dos produtos biológicos: “Development Status”	22
Figura 5 -	Seleção dos campos “Publication Date” e “Condition”	23
Figura 6 -	Resultados encontrados com a seleção dos campos “Publication Date” e “Condition”	23
Figura 7 -	Ferramenta de filtragem da base <i>Integrity</i>	24
Figura 8 -	Resultados encontrados após utilização do filtro “Compound Mechanism of Action”	24
Figura 9 -	Utilização da ferramenta de filtragem da base <i>Integrity</i> : “Product List”	25
Figura 10 -	Resultados encontrados após utilização do filtro “Product List” ...	25
Figura 11 -	Fases de desenvolvimento dos produtos: “Development Status”...	26
Figura 12 -	Exemplo de busca realizada no site do INPI	27
Figura 13 -	Gastos globais em P&D por empresas farmacêuticas (2010-2024).....	43
Figura 14 -	Figura 14 - Ranking de setores industriais por investimentos em P&D	44
Figura 15 -	Projeção de gastos em P&D farmacêutico para 2024: as 10 principais empresas	44
Figura 16 -	Novas entidades moleculares aprovadas pelo FDA	49
Figura 17 –	Produtos biológicos em testes clínicos	50
Figura 18 -	Desenvolvimento progressivo da AR	62
Figura 19 -	Algoritmos terapêuticos sugeridos para o tratamento da AR	70

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Número de pedidos de patente depositados por: A) país de prioridade; B) país de origem dos depositantes; C) principais depositantes	79
Gráfico 2 -	Doenças mais citadas nos pedidos de patente	80
Gráfico 3 -	Outros tipos de artrite citados nos pedidos de patente	80
Gráfico 4 -	A) Mecanismos de ação mais citados nos pedidos de patente; B) Anticorpos mais citados nos pedidos de patente	83
Gráfico 5 -	Status de desenvolvimento - fase de desenvolvimento alcançada – de compostos biológicos usados para tratar a AR	85
Gráfico 6 -	Principais empresas depositantes de pedidos patentes com produtos inibidores de sinalização intracelular.....	98

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Vendas mundiais de medicamentos dos 100 principais produtos	51
Quadro 2 -	Citocinas e mediadores na fisiopatologia da AR	63
Quadro 3 -	Analgésicos, glicorticoides e AINES utilizados no tratamento da AR	64
Quadro 4 -	Principais MMCDs utilizados no tratamento da AR	65
Quadro 5 -	Principais MMCDb utilizados no tratamento da AR	67
Quadro 6 -	Fármacos descritos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Artrite Reumatoide e disponibilizados pelo SUS	73
Quadro 7 -	Gastos do Ministério da Saúde com medicamentos para o tratamento da AR (2010- 2014)	74
Quadro 8 -	Compostos biológicos utilizados no tratamento da AR em desenvolvimento ativo	86
Quadro 9 -	Fase de Desenvolvimento dos compostos biológicos dos principais depositantes	96
Quadro 10 -	Documentos de patentes que citam inibidores de sinalização intracelular	98
Quadro 11 -	Principal assunto reivindicado nos documentos de patente com produtos inibidores de sinalização intracelular	100
Quadro 12 -	Fase de desenvolvimento dos produtos inibidores da JAK1	101
Quadro 13 -	Fase de desenvolvimento dos produtos inibidores da JAK3	101
Quadro 14 -	Fase de desenvolvimento dos produtos dos produtos inibidores da SyK	102
Quadro 15 -	Pedidos de patentes para tratamento da artrite reumatoide das principais instituições depositantes no Brasil	108
Quadro 16 -	Pedidos de patentes para tratamento da artrite reumatoide depositados por instituições nacionais	111
Quadro 17 -	Principal assunto reivindicado nos pedidos de patente relacionados à artrite reumatoide e depositados no Brasil	115

Quadro 18 - Anticorpos reivindicados nos pedidos de patente de relacionados à artrite reumatoide e depositados no Brasil	115
Quadro 19 - PDP para produtos - medicamentos utilizados na artrite reumatoide	122

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINES	Anti-inflamatórios não esteroidais
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AR	Artrite reumatoide
C&T	Ciência & Tecnologia
COX	Ciclooxigenase
DPI	Direitos de propriedade intelectual
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
IL	interleucina
INPI	Instituto Nacional da Propriedade Industrial
JAK	Janus quinase
MAPK	Proteína quinase ativada por mitógeno
MMCD	Medicamentos modificadores do curso da doença
MTX	Metotrexato
NEM	Novas entidades moleculares
NF-kB	Fator nuclear kappa B
NOS	Óxido nítrico sintase
P&D	Pesquisa & Desenvolvimento
PI	Propriedade intelectual
PI3K	Fosfatidil inositol 3-quinase
PLA2	Fosfolipase A2
RANKL	Ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RTX	Rituximabe
SUS	Sistema Único de Saúde
SyK	Tirosina quinase SyK
TNF	Fator de necrose tumoral
TOCI	Tocilizumabe
TRIPS	<i>Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights</i>
TyK	Tirosina quinase

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	15
OBJETIVOS	17
Geral	17
Específicos	17
JUSTIFICATIVA	18
METODOLOGIA	19
ETAPA 1	19
ETAPA 2	22
ETAPA 3	26
1 ECONOMIA DO CONHECIMENTO E CONFIGURAÇÃO DO SISTEMA DE PROPRIEDADE INTELECTUAL	28
2 PROPRIEDADE INTELECTUAL NA DINÂMICA DO PROCESSO INOVATIVO	33
3 A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA NO CENÁRIO DE INOVAÇÃO E DOS DPI	40
3.1 INOVAÇÃO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA	40
3.2 PESQUISA E DESENVOLVIMENTO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA	42
3.3 CENÁRIO INDUSTRIAL BRASILEIRO	45
3.4 INVENÇÕES FARMACÊUTICAS	47
3.4.1 Biofármacos	48
3.5 DPI NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA	51
3.5.1 Patentes	51
3.5.1.1 Patentes primárias	53
3.5.1.2 Patentes secundárias	53
3.5.2 Marcas	55
3.5.3 Desenho industrial	56
3.5.4 Outros DPI	56
3.6. ESTRATÉGIAS INOVADORAS E DE PI DAS EMPRESAS	57

4 ARTRITE REUMATOIDE	61
4.1 PREVALÊNCIA E GASTOS COM AR	71
4.2 NOVAS TERAPIAS	74
RESULTADOS E DISCUSSÃO	77
1 ETAPA 1	77
1.1 TENDÊNCIAS TECNOLÓGICAS NA P&D DE COMPOSTOS BIOLÓGICOS PARA O TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE..	77
1.1.1 Análise quantitativa dos documentos	77
1.1.2 Análise qualitativa dos documentos	79
1.1.2.1 Doenças	79
1.1.2.2 Matéria reivindicada (assunto)	80
1.1.2.3 Mecanismo de ação	81
1.1.3 Fase de desenvolvimento	84
1.2 CONCLUSÕES PARCIAIS	96
2 ETAPA 2	97
2.1 NOVOS MMCD – INIBIDORES DE SINALIZAÇÃO INTRACELULAR	97
2.1.1 Fase de desenvolvimento	103
2.2 CONCLUSÕES PARCIAIS	107
3 ETAPA 3	108
3.1 ANÁLISE DOS DEPÓSITOS NO INPI	108
3.1.1 Principais depositantes	108
3.1.2 Depositantes nacionais	111
3.1.3 Principal assunto reivindicado	114
3.1.3.1 Assunto: formulações	116
3.1.3.2 Assunto: plantas medicinais	118
3.1.3.3. Assunto: combinação de produtos	119
3.2 PARCERIAS PARA O DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE	120
3.3 CONCLUSÕES PARCIAIS	123
CONCLUSÃO	126
REFERÊNCIAS	127

APÊNDICE Artigo - New strategies for patenting biological medicines used in rheumatoid arthritis treatment - Expert Opinion on Therapeutic Patents	139
---	-----

INTRODUÇÃO

O segmento farmacêutico é um setor estratégico que contribui para o desenvolvimento econômico, inovação e planos estratégicos de ciência e tecnologia do país. No entanto, para que haja um foco no desenvolvimento de novos fármacos e formulações farmacêuticas, são necessários maiores investimentos em pesquisa e desenvolvimento, políticas públicas de inovação e ações regulatórias que incentivem tanto o desenvolvimento quanto a proteção de fármacos (AKKARI et al., 2016). O licenciamento de tecnologias requer certo nível de segurança econômica e legal e políticas sólidas de propriedade intelectual ajudam a reduzir parte desta incerteza (IFPMA, 2017).

Na maioria dos países em desenvolvimento, os sistemas de inovação são fragmentados e dependem de inovações estrangeiras. Em muitos desses países, o setor público investe modestamente em atividades científicas enquanto as empresas nacionais geram inovações incrementais derivadas de tecnologias existentes e seguem estratégias tecnológicas baseadas em fontes externas de inovação (CORREA, 2011). Para que essas indústrias cresçam, a proteção efetiva das patentes deve ser disponibilizada e a comercialização de pesquisas financiadas pelo setor público deve ser encorajada (LEHMAN, 2003).

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune crônica com prevalência mundial de 0,3% a 1%. O mercado global de medicamentos para a doença deverá chegar a cerca de US\$ 30,7 bilhões até 2025, com uma taxa de crescimento anual composta de 4,5% no período entre 2019 e 2025¹. Esta tendência está relacionada ao aumento da prevalência de artrite, à crescente aceitação de produtos biofarmacêuticos e a diretrizes regulatórias bem definidas nas economias desenvolvidas. Os medicamentos convencionais apresentam diversas restrições, especialmente no que tange aos efeitos adversos e o alto custo de tratamento, portanto, a busca por novos medicamentos mais seguros e baratos é crucial. O aumento do conhecimento sobre os mecanismos da doença e seus principais sintomas levou ao desenvolvimento de novas terapias, algumas ainda em testes iniciais, incluindo alvos já conhecidos e outros.

¹

MarketWatch, 2020. Disponível em: https://www.marketwatch.com/press-release/rheumatoid-arthritis-drugs-market-2019-expert-reviews-and-therapeutic-research-outlook-2025-2019-12-16?mod=mw_quote_news.

Neste trabalho foram avaliadas as tendências tecnológicas no desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento da artrite reumatoide, utilizando informações contidas em documentos de patentes.

No primeiro capítulo faz-se uma contextualização sobre a economia do conhecimento e a configuração do sistema de propriedade intelectual (PI). A definição do sistema de inovação e a importância da PI na dinâmica do processo inovativo são discutidas no segundo capítulo. No terceiro capítulo há um detalhamento sobre a indústria farmacêutica no cenário de inovação, os direitos de PI e estratégias de inovação e de PI utilizadas pelas empresas farmacêuticas. No quarto capítulo são descritos o processo patogênico da doença artrite reumatoide e os medicamentos atualmente utilizados em seu tratamento.

Os resultados encontrados foram divididos em três etapas. Na etapa 1 foram avaliadas as tendências no desenvolvimento de compostos biológicos. Na etapa 2 foi realizada uma avaliação de novos medicamentos inibidores de sinalização intracelular. Na etapa 3, com o intuito de avaliar o cenário no Brasil, foi feita uma análise dos depósitos no país e das parcerias para o desenvolvimento de medicamentos utilizados no tratamento da artrite reumatoide.

OBJETIVOS

Objetivo geral

Identificar tendências tecnológicas e os principais atores envolvidos no processo de P&D de novas terapias para o tratamento da artrite reumatoide, utilizando documentos de patentes como fonte de informação tecnológica.

Objetivos específicos

1. Mapear e analisar novos compostos e terapias para o tratamento da artrite reumatoide.
2. Análise qualitativa do conteúdo dos documentos de patentes:
 - ✓ Identificar os principais países depositantes;
 - ✓ Determinar os principais centros de pesquisa de referência e as principais empresas investidoras;
 - ✓ Avaliar depósitos no Brasil.

JUSTIFICATIVA

A artrite reumatoide é uma doença inflamatória crônica que, se não tratada adequadamente, promove lesões irreversíveis que levam à incapacidade física e redução na qualidade de vida. Apesar de acometer um pequeno contingente de pessoas, a doença causa uma sobrecarga na economia dos países em desenvolvimento, incluindo o Brasil, onde o Estado garante o acesso universal à saúde, pois o tratamento e as tendências inovadoras atuais convergem para o uso de medicamentos de alto custo, sobretudo quando protegidos por patentes.

As pesquisas evidenciam a importância dos Medicamentos Modificadores do Curso de Doença sintéticos ou biológicos e seu uso associado. Contudo, a terapêutica tradicional envolve muitas despesas e efeitos adversos, como infecções e reações no local da injeção. No caso de medicamentos biológicos existe um risco potencial de iniciar uma resposta imunogênica no paciente, e, em alguns casos, a formação de anticorpos antifármaco resulta na perda de resposta e diminuição da eficácia do tratamento. A dificuldade no diagnóstico precoce inicial e no controle da progressão da doença representam desafios em seu manejo. Além disso, 30-40% dos pacientes não respondem aos medicamentos biológicos e a remissão completa é alcançada em apenas 20-25% de pacientes (ZAMPELI et al., 2015). Desse modo, a demanda por novos medicamentos que superem as restrições das terapias tradicionais é urgente.

METODOLOGIA

1 ETAPA 1

Na primeira etapa foram analisados compostos biológicos, a principal categoria de medicamentos de interesse de investimentos e proteção, para o tratamento da AR.

Os pedidos de patente foram recuperados com a utilização da base *Thomson Reuters Integrity*. Essa base contempla depósitos a partir de 1988 e indexa documentos dos principais mercados mundiais na área farmacêutica, disponibilizando, na íntegra, documentos analisados por especialistas, que reescrevem os resumos, classificam e editam os dados quanto ao conteúdo reivindicado, permitindo buscar o mecanismo de ação dos fármacos, doenças incluídas no escopo de proteção, a matéria a ser protegida, além de consultar a fase de desenvolvimento na qual o medicamento se encontra.

A estratégia de busca consistiu na utilização da sessão “Patent”, sendo selecionado para análise dos documentos o campo “Publication Date”, período de 2010 a 2016 (Figura 1), considerando que a maioria desses medicamentos foi aprovada pelos órgãos regulatórios somente nos últimos anos e que sua proteção patentária irá expirar nos próximos anos; e o campo “Product”, sendo utilizadas as classificações “Biological Products”, e, em seguida “Biotechnology Medicines”.

Foram encontrados 14.415 documentos. Com a ferramenta de filtragem “Condition” foi selecionada a doença “Rheumatoid Arthritis” (Figura 2) e recuperados 523 documentos, que foram exportados para uma planilha Excel para análise quantitativa e qualitativa.

THOMSON REUTERS
IntegritySM Patents

Knowledge Areas Quick Search Home Support/Help Query Manager/Alert Center

397216 Records in Patents

Click below to display the most recent patent information for each Condition, updated each Monday

Conditions

- ▶ Cancer
- ▶ Cardiovascular Disorders
- ▶ Dermatological Disorders
- ▶ Diagnostics
- ▶ Ear Disorders
- ▶ Endocrine Disorders
- ▶ Eye Disorders
- ▶ Gastrointestinal Disorders
- ▶ Genitourinary Disorders
- ▶ Hematologic Diseases
- ▶ Immunological Disorders
- ▶ Infections
- ▶ Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders
- ▶ Neurological Disorders
- ▶ Other disorders (Systemic disorders)
- ▶ Pain
- ▶ Psychiatric Disorders
- ▶ Respiratory Disorders
- ▶ Substance abuse and dependence
- ▶ All Conditions

Advanced Search Session History Clear Form Start

Patent

Publication Date (Patent) ▶ From 20100101 to 20160930 Index AND ▶

Optional Value ▶ Index AND ▶

Optional Value ▶ Index AND ▶

Product Structure Search

Lead Compounds Under Active Development

Product Category ▶ "Biotechnology Medicines" Index AND ▶

Optional Value ▶ Index AND ▶

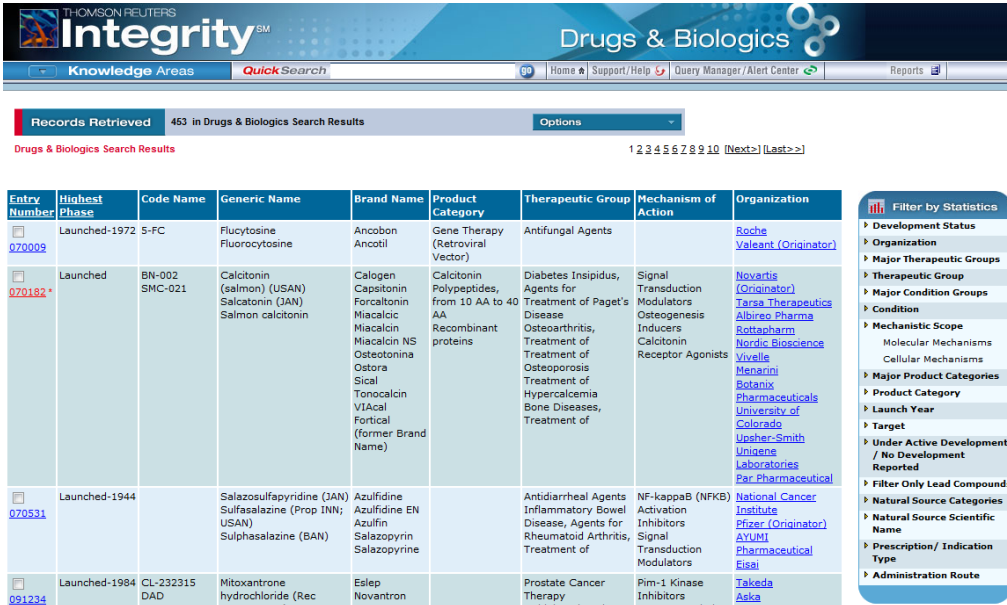
Optional Value ▶ Index AND ▶

Figura 1. Estratégia de busca para os compostos biológicos: sessões e campos.



Figura 2. Estratégia de busca para compostos biológicos: ferramenta de filtragem da base *Integrity*.

A análise do *status* de desenvolvimento dos produtos foi realizada através de ferramentas de filtragem da própria base. Após a recuperação dos 523 documentos, foi selecionado o filtro “Options”, seguido de “Product list”, sendo recuperados 429 registros de produtos (a base fornece o *status* de desenvolvimento dos produtos de acordo com a divulgação pelas respectivas empresas, ou seja, um número limitado de produtos) (Figura 3). Na sessão “Product list”, a base mostra registros de produtos biológicos em geral, não permitindo maior especificidade na busca, como, por exemplo, filtrar pelo tipo de doença. Em função desta limitação, foi utilizado o filtro “Development status” (Figura 4), que forneceu as fases de desenvolvimento nas quais estes produtos se encontram. Esses dados foram exportados para uma planilha Excel, sendo utilizadas ferramentas de filtragem de texto do próprio Excel, recuperando 195 produtos específicos para o tratamento da AR.



Entry Number	Highest Phase	Code Name	Generic Name	Brand Name	Product Category	Therapeutic Group	Mechanism of Action	Organization
070009	Launched-1972	5-FC	Flucytosine Fluorocytosine	Ancobon Ancotil	Gene Therapy (Retroviral Vector)	Antifungal Agents		Roche Valeant (Originator)
070182 *	Launched	BN-002 SMC-021	Calcitonin (salmon) (USAN) Salcatonin (JAN) Salmon calcitonin	Calogen Capsitonin Forscaltonin Miacalcin Miacalcin NS Osteotonina Ostora Sical Tonocalcin VIAcal Fortical (former Brand Name)	Calcitonin Polypeptides, from 10 AA to 40 AA Recombinant proteins	Diabetes Insipidus, Agents for Treatment of Paget's Disease Osteoarthritis, Treatment of Treatment of Osteoporosis Treatment of Hypercalcemia Bone Diseases, Treatment of	Signal Transduction Modulators Osteogenesis Inducers Calcitonin Receptor Agonists	Novartis (Originator) Targa Therapeutics Albireo Pharma Rottapharm Nordic Bioscience Vivelle Menarini Bolanix Pharmaceuticals University of Colorado Upsher-Smith Unigene Laboratories Par Pharmaceutical
070531	Launched-1944		Salazosulfapyridine (JAN) Sulfasalazine (Prop INN, USAN) Sulphasalazine (BAN)	Azulfidine Azulfidine EN Azulfin Salazopyrin Salazopyrine		Antidiarrheal Agents Inflammatory Bowel Disease, Agents for Rheumatoid Arthritis, Treatment of	NF-kappaB (NFkB) Activation Inhibitors Signal Transduction Modulators	National Cancer Institute Pfizer (Originator) AYUMI Pharmaceutical Eisai
091234	Launched-1984	CL-232315 DAD MCP-201320	Mitoxantrone hydrochloride (Rec MCP-201320)	Eelep Novantron		Prostate Cancer Therapy	Pim-1 Kinase Inhibitors	Takeda Aska

Figura 3. Desenvolvimento dos produtos biológicos: “Product List”.

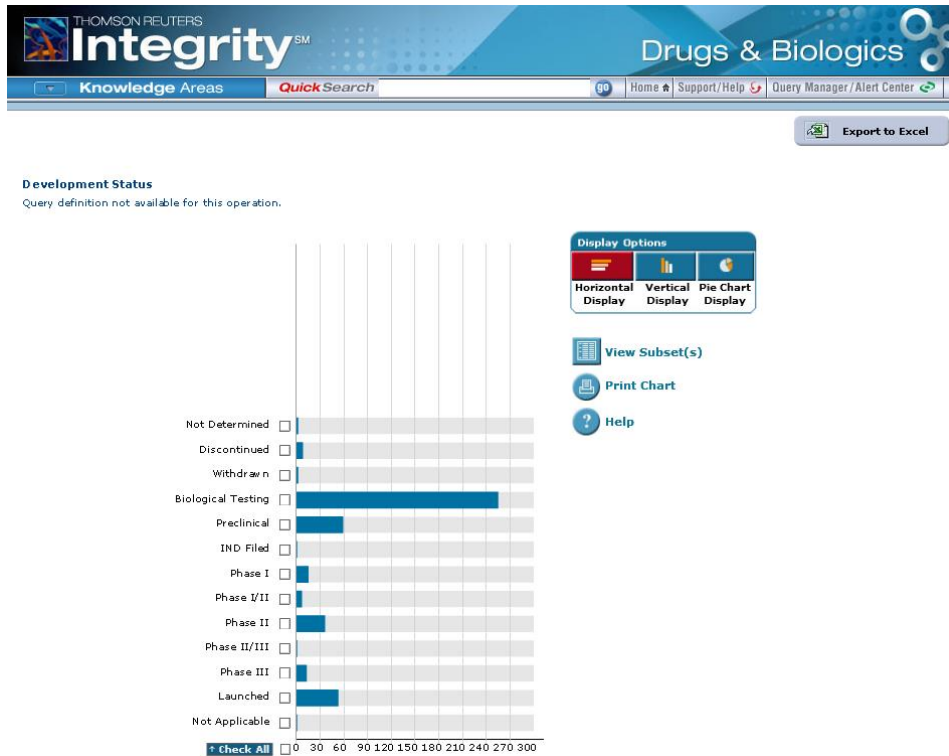


Figura 4. Desenvolvimento dos produtos biológicos: “Development Status”.

2 ETAPA 2

Nesta etapa foram analisados novos MMCD - inibidores de sinalização intracelular.

Os pedidos de patente foram recuperados com a utilização da base *Thomson Reuters Integrity*.

Foi selecionada a sessão “Patent” e os campos “Publication Date”, período de 01/01/2010 a 04/12/2018 (Figura 5) e “Condition” com “Rheumatoid Arthritis”, sendo encontrados 5.555 pedidos de patentes (Figura 6).

Em seguida foi utilizada a ferramenta de filtragem da própria base. Com o filtro “Compound Mechanism of Action” (Figura 7), foram encontrados 3.821 pedidos de patentes (Figura 8), dos quais foram selecionados os documentos com produtos cujo mecanismo de ação inclui a inibição do fator nuclear kappa-B (NF-kB), das janus quinases (JAK) 1,2,3, da tirosina quinase SyK (SyK), de tirosinas quinases (TyK), da fosfatidil inositol 3-quinase (PI3K) e da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK). Os dados foram exportados, um por vez, para uma planilha Excel para posterior análise quantitativa e qualitativa.

← → ↻ https://integrity.clarivate.com/integrity/xmlsl/pk_pat_form.xml_pat_form_pr#here

Integrity
A Cortellis solution

Patents

Knowledge Areas Quick Search Home Support/Help Query Manager/Alert Center

444005 Records in Patents

Click below to display the most recent patent information for each Condition, updated each Monday

Conditions

- ▶ AIDS
- ▶ Cancer
- ▶ Cardiovascular Disorders
- ▶ Dermatological Disorders
- ▶ Diagnostics
- ▶ Endocrine Disorders
- ▶ Eye Disorders
- ▶ Gastrointestinal Disorders
- ▶ Hematologic Diseases
- ▶ Immunological Disorders
- ▶ Infections
- ▶ Metabolic Diseases
- ▶ Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders
- ▶ Neurological Disorders
- ▶ Other disorders (Systemic disorders)
- ▶ Pain
- ▶ Psychiatric Disorders
- ▶ Renal Disorders
- ▶ Respiratory Disorders
- ▶ All Conditions

Advanced Search Session History Clear Form Start

Patent

Publication Date (Patent) ▶ From 20100101 to 20180412 Index AND ▶

Condition ▶ rheumatoid arthritis Index AND ▶

Optional Value ▶ Index AND ▶

Product Structure Search

Lead Compounds Under Active Development

Select Value ▶ Index AND ▶

Optional Value ▶ Index AND ▶

Optional Value ▶ Index AND ▶

Figura 5. Seleção dos campos “Publication Date” e “Condition”.

Patent Search Results 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 [Next>] [Last>>]

Query > Publication Date = From 20100101 to 20180412 AND Conditions = rheumatoid arthritis

Patents (Applicants)	Title	Subject Matter	Condition	Lead Compound
<input type="checkbox"/> US 2017030904 US 10234454 * (Macau University of Science and Technology (MUST))	Use of glycan as biomarkers for autoimmune diseases	Biomarkers	Rheumatoid arthritis	
<input type="checkbox"/> WO 2018065360 * (BIOLOG Life Science Institute Forschungslabor und Biochemica-Vertrieb GmbH)	Cyclic dinucleotides containing benzimidazole, method for the production of same, and use of same to activate stimulator of interferon genes (STING)-dependent signaling pathways	Drug Substances	Asthma, allergic Cancer Crohn's disease Diabetes type 1 Psoriasis Restenosis, arterial Rheumatoid arthritis Transplant rejection	1001226
<input type="checkbox"/> WO 2018066891 * KR 2018038290 (Abion Inc.)	Stabilized preparation of interferon beta variant	Dosage Forms and Compositions Therapeutic Proteins	Autoimmune disease Cancer Infection, viral Multiple sclerosis Rheumatoid arthritis	
<input type="checkbox"/> KR 2018036682 * (Inje University)	Pharmaceutical composition containing water-soluble extract from Saururus chinensis for treatment or prevention of Th-1 mediated disorders and preparation method thereof	Herbals Methods of Use Natural Products	Crohn's disease Dementia, Alzheimer's type Diabetes Hashimoto thyroiditis Pruritus Rheumatoid arthritis Systemic lupus erythematosus	

Figura 6. Resultados encontrados com a seleção dos campos “Publication Date” e “Condition”.

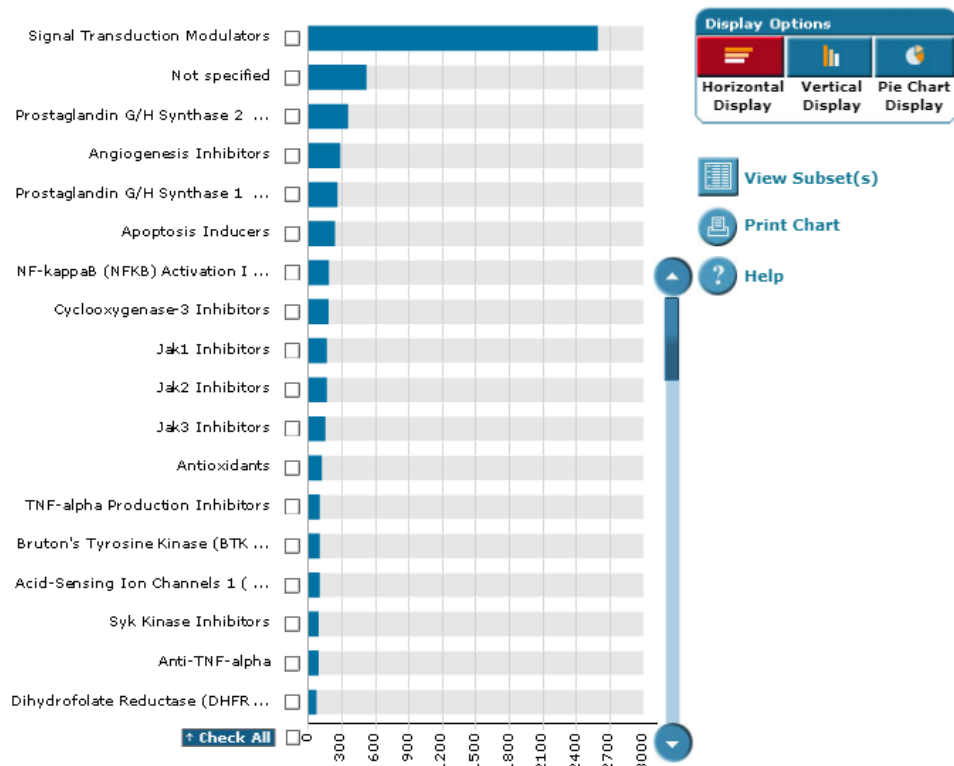


Figura 7. Ferramenta de filtragem da base *Integrity*.



Patents by Drug Mechanism of Action

Publication Date = From 20100101 to 20180412 AND Conditions = rheumatoid arthritis



Source: Integrity

Figura 8. Resultados encontrados após utilização do filtro “Compound Mechanism of Action”.

Para avaliar a fase de desenvolvimento dos produtos foi utilizada a ferramenta de filtragem com o filtro “Product List” (Figura 9), seguida do filtro “Development status” (Figura 10 e Figura 11). Os dados obtidos foram exportados para uma planilha Excel para posterior análise quantitativa e qualitativa.

Patents (Applicants)	Title	Subject Matter	Condition
US 2019119246 EP 3504192 CN 109863142 WO 2018037058 * (F. Hoffmann-La Roche AG Genentech, Inc.)	2-Asabicyclo[3.1.0]hexan-3-one derivatives and methods of use	Drug Substances	Chronic obstructive pulmonary disease Endometriosis Fibrosis Inflammatory bowel disease Lupus erythematosus Rheumatoid arthritis Rheinitis
CN 107582537 * (Jiangsu Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co., Ltd.)	A pharmaceutical composition of Ibrutinib	Dosage Forms and Compositions	Rheumatoid arthritis
KR 2018002248 * (Myongji University)	Ovalbumin nanoparticles and preparing method of the same	Dosage Forms and Compositions Nanotechnology	Atherosclerosis Dementia, Alzheimer's type Diabetes type 2 Infection, HIV Multiple sclerosis Rheumatoid arthritis
KR 2017141914 *	Composition for preventing or treating	Methods of Use	Chronic obstructive Berbamine

Figura 9. Utilização da ferramenta de filtragem da base *Integrity*: “Product List”.

Entry Number	Highest Phase	Code Name	Generic Name	Brand Name	Product Category	Therapeutic Group	Mechanism of Action	Organization
070002	Launched-1955		Prednisolone	Predonine Prelone	Glucocorticoid Prodrugs Steroids	Asthma Therapy Lymphoma Therapy Immunosuppressants Inflammation, Treatment of Rheumatoid Arthritis, Treatment of Autoimmune Diseases Muscular Dystrophy, Agents for		Muro Shionogi Teva
070020	Launched-1957	NSC-26271	Cyclophosphamide	Cytoxan Endoxana Neosar Revimmune	Nitrogen Mustards	Treatment of Renal Diseases Multiple Myeloma Therapy Lymphoma Therapy Neurologic Drugs (Miscellaneous) Scleroderma, Agents for Inflammatory Bowel Disease, Agents for Endocrine Cancer Therapy Immunosuppressants Multisystem Genetic Disorders, Treatment of Disease-Modifying Anti- Rheumatic Drugs Neurologic Cancer Therapy	BCL2 Expression Inhibitors LGALS1 Expression Inhibitors Apoptosis Inducers	National Cancer Institute Sidney Kimmel Cancer Center Bristol-Myers Squibb (Originator) Baxter Oncology University of Minnesota Shionogi Accentia Johns Hopkins University Revimmune, LLC (Originator)

Figura 10. Resultados encontrados após utilização do filtro “Product List”.

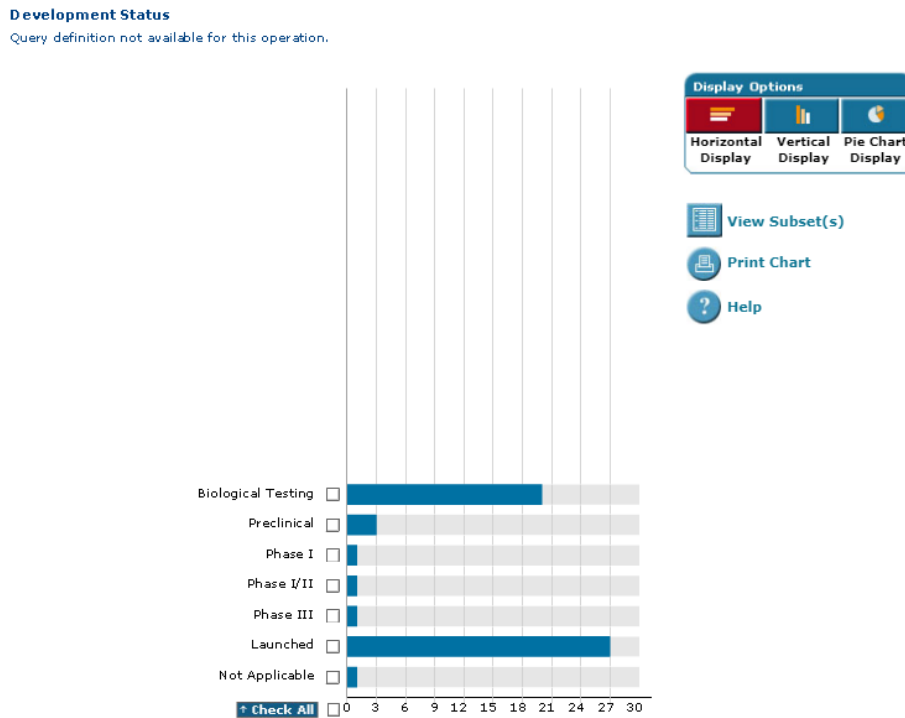


Figura 11. Fases de desenvolvimento dos produtos: “Development Status”.

3 ETAPA 3

Nesta etapa, a busca foi realizada na base do INPI, utilizando a aba “Pesquisa Avançada” (Figura 12). Foram realizadas duas buscas complementares, a primeira utilizando os campos “Data de Depósito” (22), “Título” (54) e a segunda utilizando os campos “Data de Depósito” (22) e “Resumo” (57).

A data de depósito utilizada foi o período de 01/01/2010 até 26/06/2019 e as palavras-chave utilizadas foram utilizadas “artrite” e “reumatoide”. Na primeira busca foram encontrados 33 depósitos e, removendo-se as duplicatas, foram obtidos 18 documentos. Já na segunda, foram encontrados 148 depósitos, portanto, no total foram analisados 166 documentos.





 BRASIL	Acesso à informação	Participe	Serviços	Legislação	C
Instituto Nacional da Propriedade Industrial Ministério da Economia					
Consulta à Base de Dados do INPI					
[Início Ajuda?  Login:					
» Consultar por: Base Patentes Pesquisa Básica Calendário Meus Pedidos Meus Pedidos da Semana Finalizar Sessão					
PESQUISA AVANÇADA					
<i>Forneça abaixo as chaves de pesquisa desejadas. Evite o uso de frases ou palavras genéricas.</i>					
Números					
(21) Nº do Pedido: <input type="text"/>			<input type="radio"/> Calendário de Patentes expiradas/a expirar  <input type="radio"/> Patente Concedida 		
(33)/(31) País/Nº da Prioridade: <input type="text"/>					
(86) Nº do Depósito (PCT): <input type="text"/>					
Datas					
(22) Data Depósito: <input type="text" value="01/01/2010"/>		a <input type="text" value="26/06/2019"/>			
(32) Data da Prioridade: <input type="text"/>		a <input type="text"/>			
(86) Data do Depósito (PCT): <input type="text"/>		a <input type="text"/>			
(87) Data da Publicação (PCT): <input type="text"/>		a <input type="text"/>			
+ Classificação					
- Palavra Chave					
(54) Título: <input type="text"/>					
(57) Resumo: <input type="text" value="artrite and reumatoide"/>					
+ Depositante/Titular/Inventor					

Figura 12. Exemplo de busca realizada no site do INPI.

1 ECONOMIA DO CONHECIMENTO E CONFIGURAÇÃO DO SISTEMA DE PROPRIEDADE INTELECTUAL

O conhecimento necessário para o desenvolvimento envolve a organização de empresas e da sociedade e como viver uma vida saudável e autossustentável; além disso, afeta o modelo de políticas para o crescimento econômico. A chave para um desenvolvimento bem sucedido está na combinação entre o conhecimento local e global (STIGLITZ, 1999).

A pesquisa é um dos insumos mais importantes na produção de novos conhecimentos. Aumentar o custo do conhecimento pode reduzir a pesquisa subsequente e diminuir o ritmo da inovação. Desse modo, é essencial recompensar a pesquisa e inovação das firmas, assegurando acesso generalizado ao conhecimento e proteção contra monopólios. As inovações incorporam ideias que fazem parte do conjunto comum de conhecimentos, então, questões de equidade e eficiência são importantes (STIGLITZ, 1999).

A propriedade intelectual (PI) é um dos aspectos mais importantes da globalização, especialmente quando o mundo se move em direção a uma economia baseada no conhecimento. As patentes, por exemplo, fornecem o direito de exclusão para que os inventores colham os frutos de sua atividade inventiva por um período limitado de tempo, e, em troca, estes revelam detalhes de suas invenções. Essa informação divulgada compõe uma enorme quantidade de conhecimento livremente disponível – conhecimento é um bem público (STIGLITZ, 1999; STIGLITZ, 2007). Com a privatização do conhecimento, os direitos de propriedade intelectual (DPI) podem desestimular o processo de inovação de outros agentes, então, o abuso do sistema acaba restringindo a competição e o funcionamento do mercado (CARLAW et al., 2006), por meio de condutas anticompetitivas horizontais (abusos em *pools* de patentes e licenciamentos cruzados, que incluem os cartéis) ou verticais (cláusulas restritivas no contrato e recusa ao licenciamento) (FREITAS PINTO, 2010).

O regime de PI afeta como os ganhos são compartilhados e interfere no passo do desenvolvimento em países menos desenvolvidos. Muitos países recém-industrializados (como a República da Coreia) estão diminuindo o hiato tecnológico com países desenvolvidos através da construção de forte infraestrutura de conhecimento doméstico, fortalecendo a educação em todas as esferas, sobretudo no ensino secundário e terciário, principalmente em ciência e tecnologia, que são ensinadas em padrões internacionais. Os

governos nesses países facilitaram a transferência de tecnologia (através de políticas de licenciamento), abriram as portas para o investimento direto do exterior, recrutaram mão de obra especializada, criaram empregos específicos, disseminaram o conhecimento dentro do país, e estabeleceram laboratórios capazes de participar em mercados globais para *commodities* de alta tecnologia. O movimento de ideias em um país é afetado pela efetividade de seu sistema de comunicações, e os recentes avanços das telecomunicações (internet como a principal ferramenta) diminuíram muito os custos de comunicação, permitindo o acesso de países menos desenvolvidos aos *pools* de conhecimento global (STIGLITZ, 1999).

O controle sobre o uso do direito de propriedade intelectual requer a propriedade ou a licença desse direito (ANDERSEN & KONZELMANN, 2008). A apropriação pode ser feita por ativos da propriedade industrial (patente, desenho industrial, marca), chamados de métodos formais, ou por ativos complementares (segredos industriais, complexidade no desenho do produto, tempo de liderança de mercado), chamados de métodos estratégicos. O uso destes métodos difere de acordo com o tamanho das empresas, os setores, especificidades tecnológicas e comportamento estratégico. Em geral, as patentes são mais utilizadas por grandes empresas que investem em pesquisa e desenvolvimento (P&D), e seu uso está mais associado a inovações de produto do que de processos, sendo mais importantes para empresas que exportam para países como EUA e Japão (mercados mundiais mais relevantes) (ZUCOLOTO, 2013). No entanto, em alguns setores (produtos farmacêuticos e produtos químicos) a patente se apresenta como a principal ferramenta de apropriação para garantir o retorno dos investimentos tecnológicos. Os métodos de proteção são complementares e não substitutos, podendo ser utilizados em diferentes etapas do processo inovativo. A utilização do sistema de PI envolve custos, assim, os benefícios decorrentes da exclusão dos concorrentes ou do licenciamento tecnológico devem ser fortes o suficiente para compensarem tais custos. As patentes e as marcas são complementares nos setores de ciências da vida (produtos farmacêuticos e serviços de saúde), mas substitutos em segmentos de alta tecnologia (informática, produtos eletrônicos e óticos, e equipamentos elétricos). A liderança temporal pode existir mesmo sem o uso de mecanismos formais de apropriabilidade (ZUCOLOTO, 2013).

A teoria tradicional pressupõe que o sistema de DPI pode gerar o bem-estar econômico e social de todos os integrantes, porém regimes de DPI mais robustos podem aumentar diferenças de renda e lacunas tecnológicas. Isso ocorre porque a privatização crescente e a harmonização de ativos baseados no conhecimento inerente a tais regimes

podem levar a resultados assimétricos através de países, regiões, setores e empresas, no tangente ao cumprimento dos objetivos originalmente planejados: estimular a concorrência baseada na inovação; promover a expansão de ideias baseadas no conhecimento e expressões criativas; recompensar a criatividade e inventividade por todo o sistema econômico; facilitar o desenvolvimento sustentável de empresas e indústrias. Tal teoria é falha porque é construída sob uma lógica apenas teórica e ignora também a interdependência tecnológica e criativa, interação estratégica e colaboração nos mercados competitivos de DPI (ANDERSEN & KONZELMANN, 2008).

A tecnologia abrange os meios, os métodos, o *know-how* e as atividades através das quais os atores fazem os produtos. Ela incorpora a identificação e a representação de formas específicas de conhecimento em que se baseia qualquer atividade particular, estando relacionada à resolução de problemas. A escolha das técnicas de produção deve-se principalmente aos preços relativos, tendo em vista que as informações sobre tais técnicas estariam disponíveis e decodificadas igualmente para todos os agentes. O conhecimento é tácito e incorporado em práticas organizacionais complexas, por isso, atrasos tecnológicos e lideranças dentro e entre as empresas, indústrias e países podem persistir além das fronteiras estabelecidas por mecanismos legais de apropriação, como os DPI. Assimetrias em capacidades tecnológicas entre empresas e países estão sempre presentes (CIMOLI & PRIMI, 2007).

Existe um custo de transação para implementar um sistema. O Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio (Acordo TRIPS, do inglês *Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights*) coloca os patamares mínimos para diminuir os custos de transação, sendo um acordo aplicado em resposta aos interesses de países desenvolvidos – as grandes empresas multinacionais, por exemplo, pressionaram para sua implementação, pois tinham interesse em dificultar o acesso a medicamentos genéricos – com o objetivo de impelir certa harmonização das leis de patentes, implementando as seguintes mudanças: tempo mínimo de vinte anos a contar do depósito, restrições sobre a capacidade de impedir patentes do setor industrial, tratamento igual para inventores domésticos e estrangeiros, e um conjunto de requisitos necessários nas leis de patente. A maioria dos países em desenvolvimento foi compelida a introduzir leis de patentes compatíveis com TRIPS. Países que anteriormente não ofereciam proteção patentária para produtos farmacêuticos tiveram prazo até 2005 para fazê-lo. Aos países menos desenvolvidos foi permitida a implementação do TRIPS até 2006, o que foi estendido até 2016, via Declaração de Doha. Alguns países tiraram

vantagem da flexibilidade do acordo, como a emissão de licenças compulsórias e limitação de patentes *evergreening*, tais como novos usos de compostos existentes e inovações incrementais (Índia). Estes movimentos de países em desenvolvimento têm evitado que o TRIPS seja um simples sistema de espelhamento de patentes dos EUA e Europa para o mundo, e que dificulte o acesso ao conhecimento e imponha um regime de PI desequilibrado. Os países desenvolvidos tentam, através de acordos bilaterais, fechar essas flexibilidades através do "TRIPS-plus", que inclui período de exclusividade mais longo e possibilidade de patente de segundo uso (CARLAW et al., 2006; STIGLITZ, 2007; CIMOLI et al., 2011).

A PI tornou-se um elemento central nas negociações comerciais, como parte de uma estratégia de apoio à competitividade das empresas. Os tratados bilaterais tendem a reduzir espaços de gestão da PI para os países em desenvolvimento, que não levaram adiante uma gestão estratégica da PI. As modificações de regimes de PI, nos contextos de evidentes assimetrias entre norte e sul, representam desafios para a construção de capacidades científicas, tecnológicas e produtivas, a seus custos, tempo e viabilidade, e acerca dos papéis dos instrumentos de PI nesse processo (CIMOLI & PRIMI, 2008).

No sistema produtivo envolvendo DPI, indivíduos e empresas têm o objetivo comum de trocar direitos para possuir ou controlar DPI, podendo gerar vários tipos de valor financeiro e não financeiro que influenciam a escolha de uma estrutura de administração. A criação de valor surge em várias formas de instituições de governança de DPI (estruturas de contrato nas quais o jogo é executado). Desse modo, as estruturas de governança nas quais um DPI está localizado dependem de oportunidades específicas que o DPI oferece em termos de realização de valor. A propriedade e controle dos DPI podem assumir uma variedade de formas, como: (i) *compra ou venda* do DPI; (ii) *licenciamento* do DPI para outra empresa; (iii) *licença cruzada* do ativo com outra empresa que tem a propriedade de um DPI diferente - neste caso, ambas as empresas controlam o uso do DPI da outra em troca da renúncia de taxas de licenciamento, permitindo maior acesso ao conhecimento produtivo em uma base livre de *royalties*; (iv) um número de empresas diferentes, cada uma com posse de um ou mais DPI pode optar por formar um *pool* de DPI, em que o acesso livre de *royalties* é concedido para quem contribuir com DPI desse *pool*; (v) empresas de fora do *pool* podem obter acesso aos DPI contidos em um *pool* por meio de licenciamento; (vi) empresa detentora escolhe manter o DPI, excluindo outras do acesso ao mesmo; (vii) empresas podem optar por compartilhar a propriedade e acesso ao DPI (ANDERSEN & KONZELMANN, 2008).

Em um sistema produtivo de DPI, a eficácia é determinada pela capacidade e disposição dos participantes para realizarem seu papel produtivo de forma satisfatória, e isso influencia a dinâmica do sistema, moldando os ganhos de bem-estar decorrentes de DPI, bem como os custos diretos e indiretos associados à participação no sistema. As atividades produtivas são realizadas dentro de uma estrutura social em que os indivíduos ou grupos se reúnem com o propósito de criar algo em conjunto e distribuir os valores entre eles. Nas instituições de governança, indivíduos e empresas se reúnem com o objetivo de trocar direitos para possuir, usar ou controlar DPI (ANDERSEN & KONZELMANN, 2008). Dentro dessas instituições as relações podem ser técnicas ou sociais. As relações técnicas são interligações funcionais entre os diversos agentes dentro da instituição (organizações públicas ou privadas, firmas e inventores individuais), que abrangem os elementos técnicos de relações contratuais entre o comprador e o vendedor, o licenciante e licenciado, ou os participantes de um *pool* de patentes, ou outros. As relações sociais são as associações subjetivas e pessoais entre os agentes humanos nas instituições, formando a estrutura social na qual os objetivos das instituições são desenvolvidos conjuntamente, tendo um papel fundamental na eficiência operacional e dinâmica do sistema como um todo. O valor dos DPI é criado através de uma colaboração produtiva entre as partes interessadas que buscam diferentes tipos de valor, e os resultados dos efeitos sociais e econômicos do sistema de DPI estão relacionados a um processo dinâmico caracterizado por relacionamentos interativos entre as partes interessadas. Então, o desempenho do sistema é determinado pela interação entre o desempenho do ambiente de DPI e o desempenho das instituições de governança de DPI, e seu sucesso depende da capacidade de garantir uma cooperação eficaz entre as partes interessadas, durante os processos de criação e distribuição de valor a partir dos DPI (ANDERSEN & KONZELMANN, 2008).

A combinação de políticas industriais, tecnológicas e comerciais de apoio ao setor industrial, e a abertura gradual ao comércio exterior tem gerado capacidades tecnológicas e produtivas que estão na raiz da intensificação das atividades de patenteamento. Isto segue uma lógica na qual o sistema produtivo, ao se transformar em um gerador e difusor do conhecimento, precisa das patentes para apropriar rendas derivadas do esforço inovador. Além disso, também responde a pressões recentes dos fóruns globais de comércio para a elevação e homogeneização das normas de proteção (CIMOLI & PRIMI, 2008).

De acordo com a lógica do mercado, comportamento predominante de patentes, principal uso da patente e barreiras de entrada, Cimoli e Primi (2007) apresentaram uma taxonomia dos mercados contemporâneos para o conhecimento:

- Mercados para tecnologias – estes mercados surgem porque existem empresas especializadas no fornecimento de tecnologias e empresas capazes e dispostas a usá-las para produzir e vender artefatos aos consumidores. A lógica é baseada na especificidade, assimetrias em rotinas e competências de agentes, e complementaridades entre tecnologias. As patentes são as infraestruturas institucionais básicas que garantem o funcionamento do mercado (proteger, comercializar e difundir). O valor das patentes está relacionado à tecnologia subjacente e à sua incorporação na produção. A principal função deste mercado é favorecer a difusão e a transferência da inovação através de licenciamento. Capacidades estruturais de tecnologias e de produção limitam a sua entrada.

- Mercados para ciência – a expansão do assunto da patente e da categoria de proprietários dos DPI modificou a concepção tradicional, resultando no surgimento desse mercado. A lógica é de aumento da "demanda" para ciência devido a novos paradigmas tecnológicos e mudanças em quadros regulatórios. Neste mercado, as patentes desempenham a mesma função exercida nos mercados para tecnologias, diferindo apenas nos agentes: universidades, laboratórios de P&D, *start-ups*. Recursos científicos e capacidades tecnológicas (estruturais) constituem barreiras de entrada.

- Mercados secundários para ciência e tecnologia (C&T) – o aumento da acumulação, a incerteza na natureza de mudanças tecnológicas (novos paradigmas tecnológicos) e a reformulação de sistemas de PI levaram ao surgimento deste tipo de mercado. Nesse cenário, a noção tradicional das patentes como meios para apropriação de renda derivadas de P&D desaparece, pois se convertem em ativos estratégicos, estando cada vez mais dissociadas da tecnologia subjacente e associadas ao seu potencial futuro valor (mercado “derivativo” para o conhecimento).

2 PROPRIEDADE INTELECTUAL NA DINÂMICA DO PROCESSO INOVATIVO

O sistema de inovação é uma rede de agentes e um conjunto de políticas e instituições que afetam a introdução de tecnologias novas para a economia. Ele é definido de uma forma muito ampla, incluindo políticas voltadas para a transferência de tecnologia, direitos de propriedade intelectual, importação de bens de capital e investimento estrangeiro direto (DAHLMAN & FRISCHTAK, 1993). Baseia-se em fundamentos da pesquisa básica, que ocorre dentro da academia e em laboratórios de pesquisa patrocinados pelo governo. O financiamento da pesquisa através de lucros monopolistas pode não ser a forma mais eficiente nem a mais equitativa de fazê-lo. Há uma série de tarefas que qualquer sistema de

inovação precisa realizar: seleção de projetos e pesquisadores, financiamento (a produção de conhecimento não é isenta de custos, então deve haver algum meio de financiá-lo), avaliar o risco de absorção (há uma incerteza inerente sobre a pesquisa), oferecer incentivos para indivíduos e empresas inovarem, disseminar e usar o conhecimento quando é produzido (STIGLITZ, 2007).

A inovação requer um grau de capacidades científicas, tecnológicas e de produção. No caso dos mercados de tecnologias, os países em desenvolvimento são desprovidos de tais capacidades que seriam necessárias para decodificar e usar de forma produtiva as informações de patentes, não podendo desempenhar os papéis de fornecedores ou de demandantes da tecnologia. Nos mercados de ciência, o mesmo discurso se aplica, além disso, há uma deficiência de apoio público à P&D científica, reconhecimento da profissão de pesquisadores e sua capacitação e investimento em infraestrutura de qualidade superior para as pesquisas. Considerando a dinâmica emergente dos mercados para o conhecimento e o comportamento de patenteamento especulativo, o cenário atual é favorável para os *players* líderes que valorizam a inovação como um ativo estratégico para competição futura (CIMOLI & PRIMI, 2007).

As inovações em economias em desenvolvimento consistem em produtos e processos que são novos para as empresas locais ou para o contexto econômico nacional, e os elementos de novidade estão ligados a pequenas inovações incrementais em tecnologias desenvolvidas por inovadores de outros países. Nesses países, as atividades inovadoras realizadas por empresas locais dependem de estruturas de incentivo e de mecanismos de apropriabilidade que diferem dos prevalentes em países desenvolvidos, assim como o papel das patentes quanto à divulgação e difusão da informação tecnológica também é visto sob outra perspectiva (CIMOLI et al., 2011).

A geração, aquisição e difusão de tecnologias são processos que envolvem custos significativos para as firmas. A inovação por si só não seria condição suficiente para obter os benefícios esperados, pois as firmas precisam ser capazes de se apropriarem desses benefícios, evitando que o novo produto possa ser copiado por concorrentes (ZUCOLOTO, 2013).

As assimetrias entre os países persistirão enquanto não forem adotadas políticas industriais e tecnológicas para promover mudanças nas estruturas de produção e alocação de insumos. A dinâmica da inovação e o acesso a conhecimentos codificados e não codificados dependem do posicionamento em hierarquias de redes internacionais e do estágio do processo de produção em que as empresas se encontram. Nos países

industrializados, políticas de C&T foram realizadas de forma contínua ao longo do tempo, permitindo um círculo vicioso entre especialização setorial e disponibilidades de capacidades tecnológicas, além disso, as prioridades das políticas públicas acompanharam a mudança das necessidades de estrutura de produção. Os países em desenvolvimento investem poucos recursos financeiros em P&D, sendo especializados em atividades de baixo conhecimento intensivo (principalmente recursos naturais e indústrias de mão de obra intensiva), e os esforços inovadores são basicamente de natureza adaptativa e raramente abrangem invenções e descobertas científicas (CIMOLI & PRIMI, 2007).

O regime de PI é parte do sistema de inovação da sociedade, e sua intenção é incentivar a inovação ao permitir que inovadores restrinjam o uso do conhecimento que produzem com a imposição de cobranças sobre o uso desse conhecimento, obtendo assim um retorno sobre seu investimento (STIGLITZ, 2007).

A disponibilidade de informações e preços relativos determinam as escolhas das empresas e afetam o comportamento inovador. A direção da busca inovadora e da imitação é moldada pelos seguintes fatores: (i) *capacidades tecnológicas dos agentes*, que dependem dos conhecimentos e recursos solicitados para a geração e gestão de mudanças técnicas; (ii) *capacidades de produção*, referentes ao estoque de recursos, natureza de tecnologias incorporadas em capital, habilidades trabalhistas, especificação de produtos e insumos, organização de rotinas em uso; (iii) especificidades setoriais da tecnologia em questão; (iv) trajetórias caminho-dependentes (*path dependent*) de empresas (ou países), que moldam o conhecimento coletivo compartilhado pelos agentes em cada sistema econômico, e definem os ambientes para os quais tendem a se mudar na busca pela inovação; (v) a percepção (não racional) de oportunidades inovadoras (CIMOLI & PRIMI, 2007).

As patentes são mecanismos de apropriação, cuja relevância é específica por setor e influenciada por um conjunto de características estruturais das empresas. As patentes afetam o comportamento empresarial de diversas formas, tendo em vista que podem agir como um incentivo para inovar ou para transferência de tecnologia; influenciar na percepção do que é público e o que é propriedade em determinados campos da ciência e conhecimento; moldar as trajetórias de P&D das empresas (incentivando ou não a entrada em determinados campos de pesquisa); influenciar fusões e aquisições entre as empresas; atuar como sinais de reputação entre as empresas e como instrumentos de negociação em acordos legais (CIMOLI & PRIMI, 2007).

Há uma distância entre a teoria e o funcionamento do sistema na prática. A relação entre inovação e patentes não é determinística nem linear. Existem outras formas de

apropriabilidade da renda da inovação diferentes das patentes, por exemplo: segredo industrial; vantagens temporárias decorrentes da inserção da inovação em um mercado com antecipação sobre os concorrentes; capacidades de produção complementares. A propensão ao patenteamento varia entre setores e essas assimetrias dependem das estratégias empresariais de apropriabilidade, as quais variam em função do valor atribuído à divulgação de informações aos concorrentes. A possibilidade de ser objeto de julgamento legal pode afetar as condutas inovadoras das empresas, influenciando as decisões de investimentos em P&D em determinados paradigmas tecnológicos. As capacidades tecnológicas, produtivas e legais dos agentes, a dimensão das empresas e a especialização setorial influenciam o uso das patentes (CIMOLI & PRIMI, 2008).

O sistema de patente moderno surgiu para ajudar na divulgação do conhecimento, não apenas como um incentivo à inovação. Os benefícios econômicos coletivos da divulgação recaem em três áreas distintas: produzir benefícios sociais sob a forma de redução de duplicação de investimentos em P&D; desencadear ou facilitar a atividade inventiva de seguimento, ou promover uma difusão mais ampla da tecnologia; promover a difusão do conhecimento tecnológico através de contratos de licenciamento ou outras formas de transferência de tecnologia mediada pelo mercado (CIMOLI et al., 2011).

Mudanças na economia e na organização dos negócios resultaram na necessidade de um gerenciamento integrado da PI, fenômeno recente que engloba as diversas formas de PI (propriedade industrial, direitos autorais, segredo industrial) e integra modelos de negócio e as estratégias corporativas, sendo mais do que simplesmente estabelecer um modelo de licenciamento, ou fabricar um produto que incorpora uma nova invenção. O sucesso comercial é mais provável quando a PI é gerenciada desta forma (AL-AALI & TEECE, 2013).

O regime de apropriabilidade é fundamental para moldar possíveis resultados, podendo ser um regime "fraco" (inovações são difíceis de proteger, pois podem ser facilmente copiadas e a proteção legal da PI é ineficaz) ou "forte" (inovações são fáceis de proteger, pois o conhecimento é tácito e/ou bem protegido legalmente), que difere entre países, indústrias e campos de empreendimento. O elemento de gestão estratégica mais sensível à disponibilidade de proteção da PI forte é o *design* do modelo de negócios, tendo em vista que, se a proteção da PI é fraca, o licenciamento não é viável, devendo-se considerar outros mecanismos de aquisição de valor como a propriedade dos ativos complementares; portanto, uma estratégia de PI integrada deve ser consistente através das jurisdições com respeito à política pública (AL-AALI & TEECE, 2013). Dependendo do

tipo de indústria, as patentes são consideradas mecanismos complementares para apropriação dos retornos de inovações de produtos (com exceção da indústria farmacêutica, química orgânica e plásticos), em função de outros mecanismos principais como o tempo de liderança e vantagens da curva de aprendizado, combinados com esforços complementares em *marketing*. Apesar disso, elas são consideradas uma fonte de captura de valor, pois as indústrias utilizam seus portfólios de patentes como uma fonte direta de renda. Em um contexto de “multi-invenções” oriundas de diversas empresas, os inovadores devem adotar estratégias de PI relacionadas ao modo como acessarão a tecnologia detida por outros e como gerenciarão os direitos de patentes sobre suas invenções (CIMOLI et al., 2011; AL-AALI & TEECE, 2013).

O período até o final do século XIX foi marcado pela escassez de mão de obra na agricultura e esgotamento das minas, não havia incentivos fortes o suficiente para a inovação e desenvolvimento tecnológico. Essas necessidades expandiram muito com a industrialização do século XX, e, somente após a 2ª Guerra Mundial (a dificuldade de importação de bens industriais reforça a necessidade de substituição de importações), o foco do governo em C&T se tornou explícito e centrado na construção de uma infraestrutura institucional e no desenvolvimento de recursos humanos. Este processo foi formalizado durante o período militar, particularmente após 1970, quando o desenvolvimento de C&T se tornou um objetivo político específico. Apesar do aumento na base de C&T ter ajudado a aumentar a posição de competitividade das firmas brasileiras na década de 70, seu impacto foi limitado em vista da ainda modesta importância que as firmas domésticas atribuíam ao desenvolvimento tecnológico. Incentivos financeiros têm sido o principal instrumento encorajador do desenvolvimento de capacidades tecnológicas locais no nível de empresa (DAHLMAN & FRISCHTAK, 1993). Desde 1973, a Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP) usou empréstimos subsidiados, instrumentos de compartilhamento de risco e, em menor grau, participação no capital para fomentar atividades tecnológicas de empresas nacionais. O foco foi no desenvolvimento de substitutos de importação (como em produtos químicos e farmacêuticos) e produtos que permitiriam que empresas nacionais competissem com produtores estrangeiros no mercado nacional (como em bens de capital, eletrônicos, veículos, autopartes). De 1930-1980, a PI teve um papel limitado e até 1997 o Brasil não concedia patentes na área farmacêutica e alimentar, mas isso, per se, não foi condição suficiente para limitar o desenvolvimento (DAHLMAN & FRISCHTAK, 1993).

A maior parte dos exportadores engajados em P&D combinam as fontes tradicionais brasileiras de vantagens comparativas (recursos naturais abundantes e trabalho de baixo custo) com uma medida de desenvolvimento de produto e melhoramentos de processos para permanecer competitivo no mercado internacional, sendo produtores de aço, autopartes, celulose e papel, químicos, têxteis, comida e bebidas. A maior parte da tecnologia gerada na indústria brasileira consiste de pequenas inovações e adaptações suficientes para atender um mercado doméstico relativamente protegido, porém inadequado para sustentar sua competitividade nos mercados globais. De um modo geral, as empresas brasileiras apresentaram comprometimento muito limitado com P&D e desenvolvimento tecnológico (DAHLMAN & FRISCHTAK, 1993).

A falta de competitividade brasileira nos mercados mundiais está relacionada a esforços tecnológicos limitados ou pouco comprometimento dos produtores nacionais, à baixa capacidade de absorver tecnologia, à contração na taxa de investimento, alocação ineficiente de recursos e seu uso. Esforços para aprofundar a base industrial, assim como para ajustar a economia aos choques macroeconômicos diversos foram baseados na política de restrição ou substituição de importações (1940-1990) (DAHLMAN & FRISCHTAK, 1993). Correspondentemente, a base industrial brasileira tornou-se altamente diversificada, sobrecarregando o país com um número crescente de áreas não competitivas internacionais e baixos níveis de especialização inter e intraindústria, resultando em estruturas de alto custo, e deixando o desenvolvimento tecnológico em segundo plano. O efeito geral de restrição tornou o investimento estrangeiro no Brasil, particularmente investimento de alto conteúdo tecnológico, menos atrativo do que em outras localidades (DAHLMAN & FRISCHTAK, 1993).

Os esforços de P&D recaíram sobre o setor público, que apresentou políticas governamentais desatualizadas e restritivas quanto à transferência de tecnologia, agravadas por falta de proteção adequada de PI, e que fizeram com que os fornecedores não investissem sua melhor tecnologia aqui. Além disso, houve um fraco apoio institucional para as empresas industriais, e fracas ligações entre institutos públicos de P&D e o setor produtivo. Na formação de recursos humanos – uma área na qual o papel do setor público é crítico – decisões fracas de investimento prejudicaram a criação de capacidades tecnológicas para o futuro. Então, a combinação de ensino básico de baixa qualidade, poucos programas de graduação de qualidade, um grupo relativamente pequeno de estudantes em ciência, matemática e engenharia, e subutilização das capacidades

educacionais existentes fora de instituições formais de ensino superior contribuiu para a mão de obra de P&D atrasada no Brasil (DAHLMAN & FRISCHTAK, 1993).

Os anos 80 foram considerados a década perdida do ponto de vista do desenvolvimento, tanto para o Brasil (houve uma explosão da inflação e endividamento externo) quanto para os outros países da América Latina. Nos anos 90, houve uma mudança estrutural na economia brasileira. O governo apresentou uma agenda positiva que tinha como principal objetivo derrotar o monstro da inflação e mantê-la controlada. O plano de estabilização foi baseado em medidas fiscais para controlar o déficit público por meio de uma reforma monetária, que introduziu uma moeda corrente para alinhar os preços. Em estágios subsequentes, a inflação foi controlada por uma combinação de câmbio e âncoras monetárias – uma taxa de câmbio supervalorizada e taxas de juros muito altas para atrair investidores estrangeiros. Em termos práticos, isso foi equacionado privatizando empresas estatais e criando agências reguladoras setoriais, eliminando as diferenças entre empresas locais e de propriedade estrangeira, eliminando controles de preços por parte do Estado, estabelecendo uma nova legislação de propriedade intelectual, liberalizando a legislação trabalhista e fomentando a integração regional sob o Mercosul. Algumas expectativas foram cumpridas, no entanto, alguns resultados negativos foram observados, o crescimento do PIB caiu; o desemprego aumentou; o emprego informal aumentou; restrições fiscais e de câmbio. Com exceção da inflação, os registros dos anos 90 referentes ao crescimento do país, emprego e desempenho da exportação foram ruins, evidenciando um erro de estratégia (taxas de juros muito altas e supervalorização cambial mantidas durante muito tempo) que resultou no aumento do déficit fiscal (leva ao aumento de impostos) e dependência de capital estrangeiro. De um modo geral, a década de 90 foi desestruturada em termos de empresários e políticas públicas (ERBER, 2002).

Existe uma correlação entre inovação e exportação, tendo em vista que empresas inovadoras tendem a ser mais intensivas em exportações, quando comparadas com empresas que não inovam, e que a apropriabilidade dos resultados das inovações pode aumentar a liderança de mercado e consolidar vantagens monopolistas, constituindo um diferencial de competitividade. A proteção de tecnologias no mercado interno pode fortalecer a competitividade das empresas em território nacional, melhorando a sua capacidade de entrar e competir no exterior, e se essa proteção já envolve os mercados externos – através de patentes concedidas em outros países –, a empresa pode aumentar o seu desempenho exportador. Estudos feitos para países em desenvolvimento (Brasil, Índia e China), por meio de modelos probabilísticos, indicam que o esforço para inovar, medido

por novos produtos, gastos com P&D e cooperação entre empresas, aumenta a probabilidade de exportação das empresas (ZUCOLOTO, 2013).

O desempenho exportador é uma das principais medidas para avaliar a competitividade das empresas, permitindo avaliar se os produtos nacionais têm condições de concorrer com os estrangeiros no mercado externo. O crescimento das exportações seria uma provável consequência da competitividade. Embora o Brasil seja conhecido como exportador de *commodities*, a maior parte das empresas exportadoras brasileiras também é inovadora, e empresas que exportam e inovam possuem uma mão de obra mais qualificada e com um alto potencial produtivo (ZUCOLOTO, 2013).

3 A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA NO CENÁRIO DE INOVAÇÃO E DOS DPI

3.1 INOVAÇÃO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Segundo a lógica setorial de PAVITT (1984), as empresas poderiam ser categorizadas como empresas dominadas por fornecedores, empresas produto intensivas (intensivas em escala e fornecedoras especializadas) e empresas baseadas em ciências.

A indústria farmacêutica pode ser classificada e setorizada como empresa de base científica, caracterizada pelo dinamismo, globalização e altos custos de desenvolvimento, que envolvem gastos com P&D (cujas atividades representam as principais fontes de tecnologia), fornecimento de princípios ativos, proteção às patentes, *marketing* e reputação das marcas. Apresenta um mercado oligopolizado e estruturalmente concentrado, com uma pequena quantidade de grandes empresas multinacionais e elevado número de pequenas e médias empresas. É uma indústria que possui um alto grau de inovação tecnológica e a vantagem competitiva depende do lançamento constante de novos medicamentos e da exclusividade de mercado (PAVITT, 1984; TAQUINARDI, 1993; KAMIMURA & CORNETTA, 2011).

Heringer (2009) destaca que o mercado farmacêutico é altamente competitivo e, por isso, necessita estar sempre inovando e investindo, apontando três características do progresso técnico nessa indústria: os investimentos nas atividades de P&D, com o consequente domínio tecnológico constituindo a base de sustentação de longo prazo da política de crescimento da empresa; os resultados dos esforços inovativos incorporados na etapa de obtenção de matérias-primas; o controle sobre a obtenção de matérias-primas como uma variável estratégica que confere a algumas empresas um relativo poder de

comando sobre a direção do progresso técnico em certos segmentos da indústria farmacêutica.

O conceito de inovação nesse tipo de indústria aplica-se a uma nova molécula ou princípio ativo, que possui eficácia comprovada para uma doença e foi colocada no mercado para consumo. A rota de síntese química de um medicamento envolve a identificação de uma nova substância ativa (*screening*) e obtenção de nova molécula derivada de análises estrutura-atividade (novo fármaco ou nova entidade química). As inovações de produto podem ser categorizadas em inovações radicais, que envolvem novas formulações (novos medicamentos) e inovações incrementais: desenvolvimento de novo princípio ativo a partir de uma estrutura química já conhecida (*me-too*); novas associações de formulações; introdução de um novo excipiente para melhorar a absorção do medicamento pelo organismo, entre outras (KAMIMURA & CORNETTA, 2011). Na indústria brasileira, a inovação é predominantemente incremental, ou seja, apresenta modificações ou adaptações em um fármaco ou processo já existente, e que não necessariamente apresentam novidades terapêuticas ou alterações profundas nos procedimentos de produção (KAMIMURA & CORNETTA, 2011). De acordo com dados divulgados pelos CGEE (2017), as empresas farmacêuticas brasileiras estão inovando com a produção de medicamentos genéricos, que representam novidades para a empresa (não para o mercado) e com a aquisição de máquinas e equipamentos, que já trazem a nova tecnologia incorporada.

Um medicamento inovador deve oferecer melhorias em relação aos tratamentos terapêuticos já existentes e uma mudança radical no que se refere aos resultados para os pacientes. Deve ser avaliado se a molécula proposta é realmente uma novidade, e, quanto à sua utilidade, deve-se considerar o balanço risco-benefício, de modo que um fármaco pode ser considerado inovador quando conferir: o benefício em uma condição em que não existe um tratamento eficaz; a melhoria no tratamento já existente; um tratamento mais seguro (menor número de reações adversas e/ou interações medicamentosas); um tratamento de menor custo (KENNEDY, 2009; AKKARI et al., 2016).

A segmentação da cadeia produtiva da indústria farmacêutica pode se dar em quatro estágios tecnológicos: I - P&D de novos fármacos (descoberta de novos farmoquímicos); II – produção de farmoquímicos; III - produção de especialidades farmacêuticas (estágio de baixa capacidade técnica, equivalente à transformação de fármacos); IV – *marketing* e comercialização. Os estágios de P&D e produção de farmoquímicos concentram-se em países desenvolvidos, enquanto os países em

desenvolvimento estão restritos à produção de especialidades farmacêuticas, *marketing* e comercialização, confirmando a situação de atraso tecnológico e relegando esses países à condição de importadores de tecnologia de ponta e de dependência de absorção de tecnologias externas (HERINGER, 2009; KAMIMURA & CORNETTA, 2011; CNQ, 2015). As grandes empresas farmacêuticas exploram todos os estágios da cadeia de valor farmacêutica, ditando a dinâmica competitiva e inovadora do setor e impondo barreiras de entrada. Países com alto desenvolvimento tecnológico, políticas de incentivo ao setor, e que ocupam posições competitivas no cenário mundial tornam-se atraentes para a instalação de grandes laboratórios farmacêuticos; conseqüentemente, suas empresas podem tornar-se inovadoras e apresentar capacidade de geração de lucro por meio da exportação (GASSMAN & VON ZEDTWITZ, 1999; RADAELLI, 2007; AKKARI et al., 2016).

3.2 PESQUISA E DESENVOLVIMENTO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

O segmento farmacêutico é um setor estratégico que contribui para o desenvolvimento econômico, avanço da inovação e planos estratégicos de C&T do país; no entanto, para que haja um foco no desenvolvimento de novos fármacos e formulações farmacêuticas, são necessários maiores investimentos em P&D, políticas públicas de inovação e ações regulatórias que incentivem tanto o desenvolvimento quanto a proteção de fármacos (AKKARI et al., 2016). A estratégia de negócios da indústria farmacêutica tem como o foco de P&D as pequenas (medicamentos sintéticos) e grandes moléculas (medicamentos biológicos) (EVENS & KAITIN, 2014).

O custo médio de desenvolvimento de um produto farmacêutico, desde a identificação de um novo princípio ativo até o lançamento do medicamento no mercado, é de cerca US\$ 1,2 bilhões (AKKARI et al., 2016). Esse custo elevado de P&D é consequência das diversas etapas de ensaios pré-clínicos em animais e testes clínicos de segurança e eficácia em voluntários humanos, que podem levar até 13 anos antes que a formulação farmacêutica final chegue ao mercado. Além disso, há uma incerteza muito grande, pois a cada 10.000 moléculas testadas nos estágios iniciais, apenas uma chega à fase de comercialização (KAITIN, 2010; BUNNAGE, 2011; AKKARI et al., 2016).

De acordo com dados divulgados pela empresa de consultoria Evaluate Pharma (EVALUATE PHARMA, 2019), estima-se que o gasto global com medicamentos ultrapasse US\$ 1,5 trilhão em 2023. Já os gastos mundiais em P&D farmacêutico devem atingir US\$ 213 bilhões em 2024 (Figura 13). Apesar de um pico inicial em 2019, a

proporção de crescimento caiu nos anos subsequentes, podendo ser uma indicação de que as empresas estão investindo para melhorar sua eficiência em P&D, ou que menos receita está sendo direcionada para o reabastecimento de produtos pipeline.

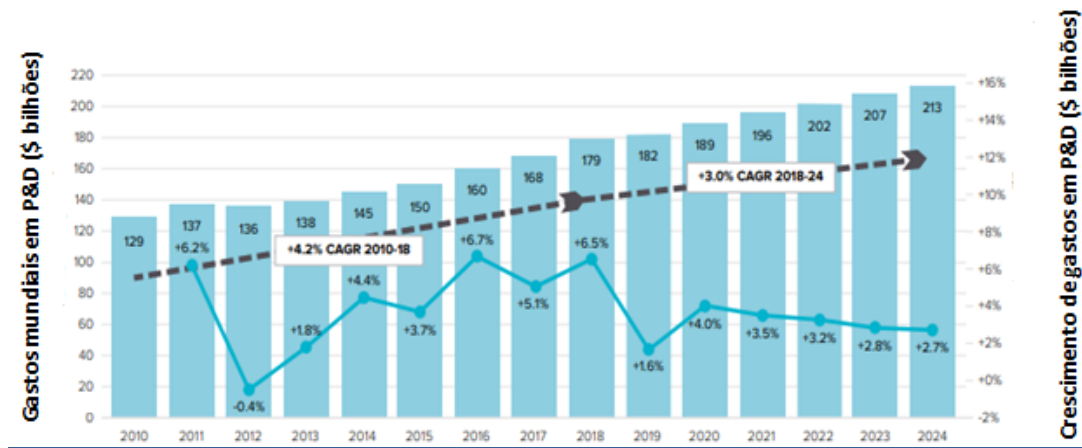


Figura 13. Gastos globais em P&D por empresas farmacêuticas (2010-2024).

Fonte: Adaptada de Evaluate Pharma (2019).

Gastos mundiais em P&D: linha tracejada. Crescimento de gastos em P&D: linha sólida azul.

Dentre os setores industriais, a indústria farmacêutica é o que tem mais consistentemente investido em P&D (Figura 14), mesmo em tempos de turbulência econômica e crise financeira. Em comparação com outras indústrias de alta tecnologia, o gasto anual em P&D da indústria farmacêutica e biotecnológica representa 15% do total de despesas (EPFIA, 2018), sendo 3,7 vezes maior do que o das indústrias aeroespacial e de defesa, 5,7 vezes maior do que o da indústria química, e 1,7 vezes maior do que o setor de software e serviços de informática. Os elevados investimentos devem-se ao risco da inovação e necessidade de novas terapias, uma vez que doenças crônicas e complexas estão se tornando mais frequentes com o envelhecimento populacional.

Projeta-se que a empresa Johnson & Johnson lidere como maior investidor em P&D farmacêutico em 2024, com um gasto de US\$ 9,9 bilhões (Figura 15).

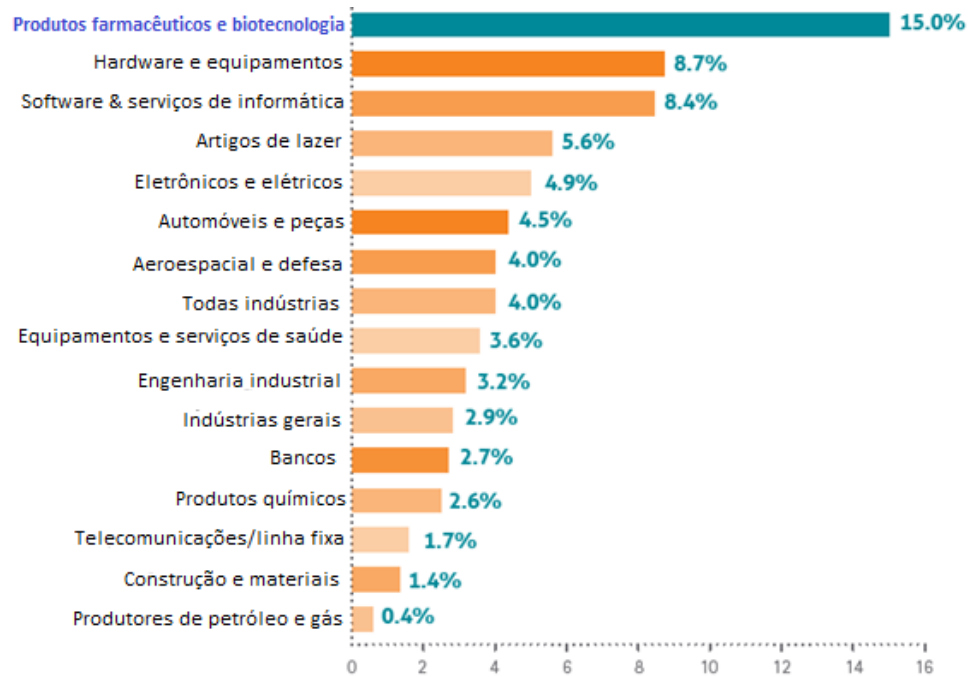


Figura 14. Ranking de setores industriais por investimentos em P&D.

Fonte: Adaptada de EPFIA (2018).

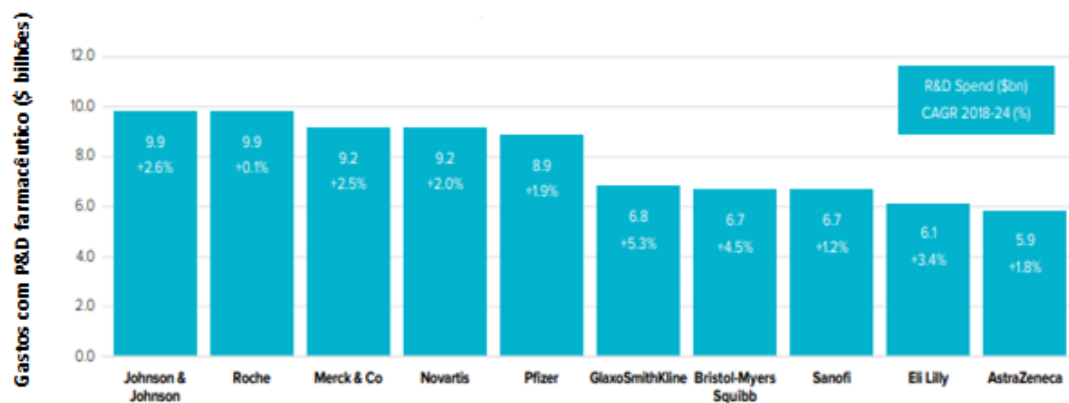


Figura 15. Projeção de gastos em P&D farmacêutico para 2024: as 10 principais empresas.

Fonte: Adaptada de Evaluate Pharma (2019).

A incorporação de produtos biológicos nos *pipelines* de P&D das empresas farmacêuticas proporciona novas plataformas tecnológicas, novos mecanismos de ação e classes terapêuticas, auxiliando na diversificação do portfólio de produtos (EVENS & KAITIN, 2014). Em 2016, os medicamentos biofarmacêuticos totalizaram US\$ 228 bilhões

em vendas globais, comprovando que esta classe representa uma parcela crescente do mercado farmacêutico global (MOORKENS et al., 2017).

Em 2012, as 21 maiores empresas farmacêuticas tinham 429 produtos biotecnológicos em desenvolvimento clínico, dos quais 58% eram anticorpos monoclonais, principal tecnologia imunobiológica (EVENS & KAITIN, 2014). Atualmente, quatro dos 10 medicamentos mais vendidos para o tratamento do câncer são anticorpos (rituximab, bevacizumab, trastuzumab, cetuximab) (SAMI & OGRIS, 2016). A proteção patentária da maior parte dos anticorpos irá expirar dentro dos próximos três a sete anos, expondo-os à concorrência com biossimilares. Com o intuito de garantir sua liderança de mercado, muitas empresas estão desenvolvendo ou já disponibilizaram no mercado os anticorpos de segunda geração (STORZ, 2011; XIA et al., 2012).

3.3 CENÁRIO INDUSTRIAL BRASILEIRO

Como um desdobramento das políticas de substituição de importações, os mercados farmacêuticos nacionais foram caracterizados por empresas locais que fazem cópias dos medicamentos das empresas de países desenvolvidos (LEHMAN, 2003). O atual estágio em que se encontra o mercado farmacêutico brasileiro deve-se a algumas características da indústria que são mantidas até os dias atuais, tais como a alta dependência de matérias primas importadas (a produção de medicamentos nacional ainda é dependente dos insumos importados, pois a indústria de química fina também não evoluiu); predominância da estratégia de concorrência pela diversificação de produtos e não por preços; setor deficitário em termos de balança comercial; alta concentração da produção por classes terapêuticas nas empresas transnacionais (MÉDICI, DE OLIVEIRA & BELTRÃO, 1992; REIS, 2012).

Países em desenvolvimento não têm um sistema de inovação estruturado e só conseguem adentrar marginalmente nas cadeias de valor globais (ARCHIBUGI & IAMMARINO, 2002). A cadeia de valor da indústria farmacêutica brasileira concentra-se principalmente nas atividades de produção de medicamentos (especialmente genéricos) e *marketing*; desse modo, torna-se evidente o baixo nível de inovação tecnológica, pois atividades mais intensivas em C&T e com maior poder de conferir um diferencial competitivo, como P&D, não foram introduzidas e assimiladas no setor produtivo brasileiro. Além da baixa capacitação tecnológica, circunstâncias político-econômicas propiciaram o atual cenário industrial brasileiro, tais como a centralização das atividades de

P&D de multinacionais em torno de suas matrizes, ausência de políticas ativas para o setor farmacêutico (somente em 2004 foi incluído como setor estratégico no Brasil), um frágil sistema de inovação (FRENKEL, 2002; PALMEIRA & CAPANEMA, 2010; AKKARI et al., 2016) e articulação entre seus agentes, bem como ausência de mecanismos de financiamento (GADELHA et al., 2003; PINTO & PEREZ, 2014).

Alguns tipos de conhecimentos não são transferidos, precisando ser desenvolvidos internamente, assim, a importação de tecnologias nem sempre é suficiente como estratégia de desenvolvimento tecnológico. As empresas nacionais brasileiras não têm capacidade de investimento em P&D e sua competitividade é limitada ao mercado interno, de modo que a produção interna de medicamentos não é suficiente para suprir a demanda nacional de medicamentos essenciais à saúde pública, descrita na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) - base para as aquisições de medicamentos pelo governo para suprir o Sistema Único de Saúde (SUS) (VIEIRA & FONSECA, 2004; PINTO & PEREZ, 2014).

Da mesma forma, a área de imunobiológicos no Brasil é marcada pelo baixo investimento em inovação, na capacitação de profissionais qualificados em nível científico, planejamento, produção e avaliação dos produtos de origem biológica. Além disso, a indústria, os fabricantes e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) ainda não possuem total esclarecimento quanto aos testes mínimos necessários para a demonstração de qualidade, segurança e eficácia, devido à diversidade de cada produto biológico (ARAÚJO, 2012). O país produz, hoje, poucos medicamentos biológicos, sendo que a maioria ainda não é produzida totalmente em território nacional, e depende da transferência de tecnologia de laboratórios privados para públicos.

As inovações na indústria biotecnológica são conduzidas por universidades e instituições públicas de pesquisa, havendo uma evidente falta de interação e participação do setor privado, sendo necessário o estabelecimento de parcerias público-privadas para acelerar o desenvolvimento (ABUDUXIKE & ALJUNID, 2012). A pesquisa, desenvolvimento e produção de imunobiológicos recebem apoio de instituições governamentais ligadas ao Ministério da Saúde, como estratégia para priorizar o acesso às vacinas e outros produtos, considerados essenciais para a população. Em 2007, 83% das vacinas necessárias foram fornecidas por produtores nacionais. O governo tem feito investimentos internos para modernizar as instalações em pesquisa, apoiar iniciativas de transferência de tecnologia, fortalecer o setor industrial brasileiro relacionado à biotecnologia e evitar a dependência externa de produtos para a saúde pública (HOMMA, 2009).

O setor de biotecnologia em saúde no Brasil tem centrado nas necessidades locais, como, por exemplo, diabetes e doença de Chagas, interesse que resultou na criação de um processo para a fabricação de insulina humana recombinante, produzido em uma colaboração entre a Universidade Federal de Minas Gerais e a biofarmacêutica Biobrás. Outras áreas promissoras nas quais o país aparenta ter capacidade são as de investigação genômica e de terapias com células tronco (ABUDUXIKE & ALJUNID, 2012). Além do mais, o país desenvolve e fabrica uma série de vacinas convencionais, exportando, inclusive, vacinas para febre amarela e meningite para mais de 60 países (HOMMA, 2009; ABUDUXIKE & ALJUNID, 2012).

No Brasil, os principais atores na área de biotecnologia em saúde humana são Bio-Manguinhos, no desenvolvimento e produção de vacinas, reagentes para diagnóstico laboratorial e biofarmacêuticos, especialmente para os programas nacionais de saúde; o Instituto Butantan, focado no desenvolvimento e produção de vacinas para o sistema público e soro-imune e a Hemobrás, uma empresa estatal que desenvolve e produz hemoderivados (HOMMA, 2009).

Outras empresas que vêm investindo na área são a brasileira EMS Sigma Pharma, que, em acordo com dois laboratórios, Biomabs e Guijian (ambos com sede em Xangai), criou uma plataforma de tecnologia para a produção do medicamento etanercept, utilizado no tratamento da artrite reumatoide; a empresa União Química anunciou planos para investir R\$ 150 milhões para estabelecer uma fábrica de produção de insulina em Brasília e a empresa Cristália iniciou a construção de uma nova unidade de biotecnologia no Rio de Janeiro para a fabricação de hormônio de crescimento humano e interferon (ABUDUXIKE & ALJUNID, 2012).

Uma empresa que tem se destacado é a FK Biotecnologia SA, que, em 1999, tornou-se a primeira empresa de biotecnologia brasileira a receber capital de risco para o desenvolvimento de suas tecnologias inovadoras. A empresa desenvolve e comercializa vacinas e kits de imunodiagnóstico para tuberculose e doença de Chagas, e estabeleceu uma parceria com a Corporação zBX (sede no Canadá) para o desenvolvimento clínico de uma vacina para o câncer da próstata.

3.4 INVENÇÕES FARMACÊUTICAS

As invenções farmacêuticas podem ser divididas quanto à sua origem em: químicas, produzidas através de síntese; biotecnológicas ou biofármacos, produzidos a

partir de células vivas (vacinas, anticorpos, proteínas terapêuticas e antibióticos); produtos de origem natural, como os fitoterápicos (obtidos de plantas medicinais) e opoterápicos (obtidos a partir de glândulas, órgãos, tecidos e secreções animais) (JANNUZZI et al., 2008).

3.4.1 Biofármacos

A biotecnologia utiliza sistemas vivos ou engenharia molecular para criar e fabricar produtos biológicos para atendimento ao paciente ou para descobrir alvos de tratamento. Segundo BOEHNKE & RADEKE (2007), os produtos biológicos são proteínas e/ou seus derivados que modulam o sistema imune, regulam a resposta inflamatória ou a defesa específica contra um tumor, incluindo proteínas recombinantes (hormônios, citocinas, fatores de crescimento, enzimas e fatores sanguíneos), anticorpos monoclonais, peptídeos (recombinantes e sintéticos), moléculas modificadas por engenharia (proteínas de fusão, fragmentos de anticorpos monoclonais e derivados, lipossomas e polímeros), terapias de células e tecidos, terapias genéticas (genes e fragmentos inibidores de RNA) e vacinas (recombinantes ou estruturadas por engenharia molecular) (COVIC & KUHLMANN, 2007; EVENS & KAITIN, 2014).

Os medicamentos biológicos ou biofármacos possuem características específicas que os diferenciam dos medicamentos sintéticos, são moléculas grandes, complexas e heterogêneas, relativamente instáveis; são produzidos por células vivas geneticamente modificadas; possuem mecanismo de ação complexo. O processo de purificação e produção de biofármacos envolve fabricação e controle de qualidade sensíveis a modificações que podem alterar a atividade biológica e o perfil de segurança do produto final. O produto purificado deve ser corretamente formulado, de modo a garantir que retenha atividade biológica até a entrega ao paciente (COVIC & KUHLMANN, 2007).

Um estudo de novos fármacos para o tratamento da inflamação generalizada e outras doenças relacionadas aprovados pelo *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos mostrou um grande número de novas entidades moleculares (NEM). Nas últimas três décadas houve um aumento do número de medicamentos biológicos aprovados (Figura 16), principalmente devido ao aumento do conhecimento sobre o sistema imunológico, à recente emergência de doenças autoimunes. Essas aprovações abrangem novos tipos de alvo que coincidem em parte com a ascensão da biotecnologia em geral e em terapias baseadas em biológicos particularmente (KINCH & MERKEL, 2015).

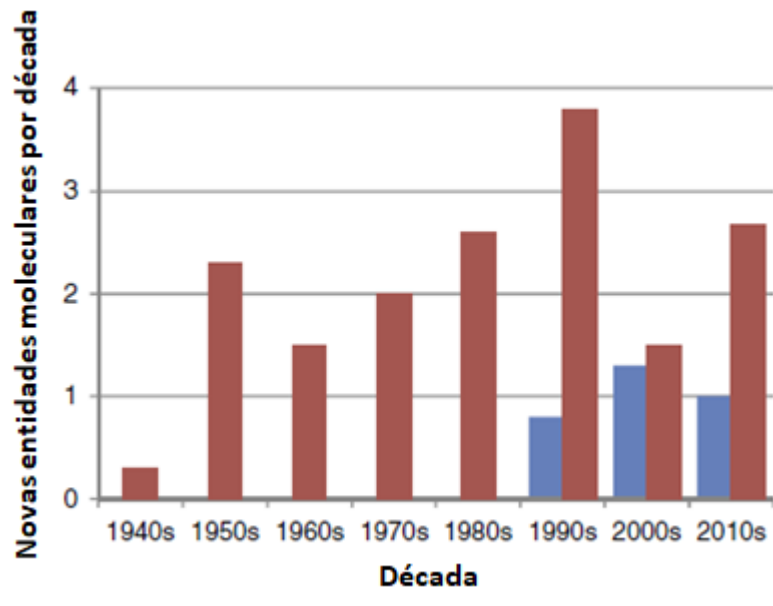


Figura 16. Novas entidades moleculares aprovadas pelo FDA.

Medicamentos biológicos (azul) em comparação com moléculas sintéticas (vermelho).

Fonte: Adaptada de Kinch & Merkel (2015).

A biotecnologia revolucionou as opções de tratamento para muitas doenças e se expandiu para quase todas as áreas médicas, em termos do número de produtos aprovados e do número de indicações, sendo o câncer a principal doença alvo, seguida por doenças infecciosas, doenças músculo-esqueléticas (reumáticas e ortopédicas), doenças hematológicas e distúrbios dermatológicos. O número de produtos biológicos em testes clínicos, e com maior chance de chegar ao mercado, vem aumentando ao longo dos anos (Figura 17) e o maior número de produtos está na classe dos anticorpos monoclonais (EVENS & KAITIN, 2014).

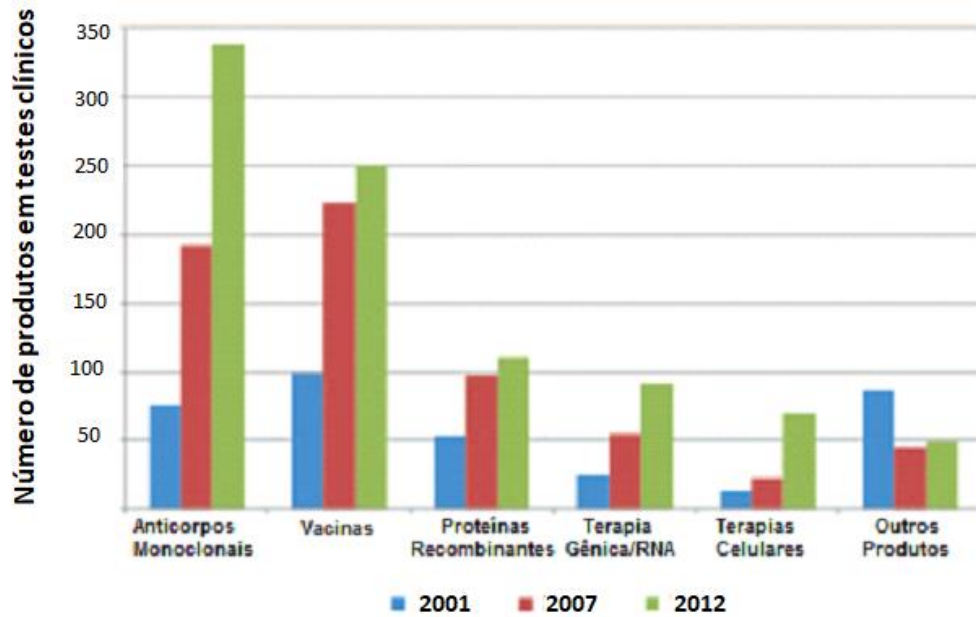


Figura 17. Produtos biológicos em testes clínicos.

Fonte: Adaptada de Evens & Kaitin (2014).

Medicamentos biossimilares são versões semelhantes e alternativas mais baratas aos biofármacos originais. Contudo, não é possível produzir cópias idênticas à proteína de origem devido à complexidade das moléculas em tamanho e estrutura, o que motiva questões sobre a segurança destes medicamentos e torna seu desenvolvimento mais complexo do que o de medicamentos genéricos (compostos sintéticos de baixo peso molecular com estruturas relativamente simples). A análise de produtos de diferentes fabricantes mostrou diferenças significativas entre os mesmos, o que ilustra as dificuldades na replicação de produtos biológicos, e pequenas diferenças no produto (incluindo formulação e embalagem) podem ter consequências graves para o paciente (COVIC & KUHLMANN, 2007).

A adoção de produtos biológicos aumenta e novos *blockbusters* continuam entrando no mercado farmacêutico. Neste cenário, a Merck & Co deverá subir para a segunda posição, depois da Roche, nas vendas em biotecnologia. Prevê-se que a participação de produtos biotecnológicos suba de 28% para 32% entre 2018 e 2024 (EVALUATE PHARMA, 2019). Por outro lado, fazendo uma projeção das vendas mundiais dos 100 principais produtos líderes no mercado até 2024, a participação de produtos biotecnológicos e convencionais deve se estabilizar em torno de uma divisão de 50/50 (Quadro 1).

Quadro 1. Vendas mundiais de medicamentos dos 100 principais produtos.

Tecnologia	Vendas mundiais (US\$ bilhões)			Percentual de vendas		
	2010	2018	2024	2010	2018	2024
Biológicos	88	162	178	34%	53%	50%
Pequenas moléculas	174	143	179	66%	47%	50%
Total	262	306	357	100%	100%	100%

Fonte: Adaptado de Evaluate Pharma (2019).

3.5 DPI NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Os DPI impactam duas áreas estreitamente ligadas, a fixação de preços e o acesso a medicamentos, em que a discussão se concentra nas relações entre os DPI (em especial os direitos de patente) e a exclusão dos concorrentes, e no efeito dos DPI sobre despesas de P&D e sua alocação entre doenças, países e organizações. Desse modo, a discussão política do impacto dos DPI gira em torno dos seguintes aspectos: do lado da oferta, incluem-se estatísticas do comércio, da produção e indicadores do ritmo da mudança tecnológica (ou seja, desenvolvimento de novos medicamentos); do lado da procura, incluem-se preços e introduções de produtos (COCKBURN, 2009).

3.5.1 Patentes

A patente é o principal ativo de PI utilizado pela indústria farmacêutica para proteger os medicamentos, evitar imitações (as cópias podem ser obtidas a um baixo custo e por engenharia reversa), podendo ser licenciada e, com isso, criar valor e constituir uma fonte de renda. Considerada um incentivo essencial para promover a inovação, especialmente o desenvolvimento de novos medicamentos (JANNUZZI et al., 2008), é importante para garantir o retorno dos investimentos e riscos das atividades de P&D, dos gastos com o registro do medicamento e entrada no mercado (PAVITT, 1984; ABRANTES, 2011; GUO et al., 2013; SANTOS, 2014). Documentos de patentes também são fontes de informação tecnológica (WYLLIE, 2005; JANNUZZI et al., 2008; GUO et

al., 2013), incluindo informações técnicas, abrangendo uma ampla variedade de tecnologias, e indicações para estratégias de desenvolvimento tecnológico. As corporações multinacionais, universidades e instituições de pesquisa usam informações de patentes em um estágio inicial de P&D, a fim de identificar alvos de investigação, para avaliar suas invenções, ou na gestão da propriedade intelectual (JANNUZZI et al., 2008; SUZUKI, 2011).

COCKBURN & LONG (2015) avaliaram a importância das patentes para investimentos em P&D e atividades inovadoras na área da saúde (incluindo dispositivos médicos, produtos farmacêuticos e biofarmacêuticos), mostrando que estes ativos são mais críticos para esse setor do que outras formas de proteção (marcas, direitos autorais, segredos comerciais, *know-how*) e ativos complementares estratégicos (tempo de liderança de mercado, de vendas e de serviços e vantagens de fabricação).

O Instituto de Propriedade Intelectual japonês realizou uma pesquisa na qual mostrou que 85% ou mais das principais empresas japonesas utilizam mapas de patente em suas divisões. Nestes mapas, na análise temporal dos documentos é feita a leitura de certo número de documentos como um grupo, na ordem em que os pedidos foram depositados, mostrando o progresso do desenvolvimento tecnológico. Na análise dos detentores de direitos e dos inventores, os documentos são classificados por empresa e aí é feita uma comparação, revelando as diferentes atividades de desenvolvimento tecnológico e estratégias das empresas (SUZUKI, 2011). A divisão de P&D utiliza um mapa de patentes para selecionar temas, escolher novas ideias, mapear o desenvolvimento da tecnologia dos concorrentes, compreender as necessidades do mercado, a fim de evitar o desperdício de investimento no desenvolvimento. A divisão de gestão da propriedade intelectual nas empresas, institutos de pesquisa e universidades utiliza mapas de patente para analisar e responder exigências de exames de institutos de patentes. A seção de licenciamento de uma empresa pode usá-los como ferramenta de avaliação de patentes relevantes e da existência de outras patentes que podem ter uma influência significativa, também para identificar uma empresa que tenha maior probabilidade de aceitar uma oferta. No setor encarregado de contramedidas, o mapa de patentes é eficaz na identificação de concorrentes e de produtos que poderiam infringir patentes da empresa. Na seção de estratégia corporativa, é importante para identificar redes globais de propriedade intelectual, o *status* dos novos operadores e as principais necessidades dos mercados locais. No departamento de recursos humanos, é útil para a formação de pessoal e avaliação do desempenho dos investigadores (SUZUKI, 2011).

Patentes podem cobrir diversos aspectos do processo de P&D de um fármaco e diferem entre si de acordo com os tipos de reivindicações no pedido (SANTOS, 2014).

3.5.1.1 Patentes primárias

A patente primária de um composto deve apresentar seu nome oficial, ou sua estrutura química, e suas aplicações gerais. As reivindicações são fórmulas “Markush” usadas para proteger o novo composto e seus derivados, e correspondem a um esqueleto molecular em que ocorre a substituição de grupamentos que compõem uma fórmula geral, possibilitando muitas alternativas de compostos em um único pedido. Na “Markush”, há o centro ativo não variável, que corresponde à parte da molécula que será avaliada quanto ao requisito de novidade (JANUZZI et al., 2008; SANTOS, 2014).

3.5.1.2 Patentes secundárias

A) Patente de seleção: um composto, ou compostos em particular, que pertence a uma fórmula “Markush” principal, não foi exemplificado ou reivindicado especificamente na primeira patente, neste caso o pedido de patente de seleção reivindica este composto (ANTUNES & MAGALHÃES, 2008; JANUZZI et al., 2008).

B) Fármacos *me-too*: também conhecidos como *follow-on drugs*, são novas versões de compostos conhecidos, que apresentam pequenas modificações na estrutura da molécula, ou seja, novos compostos-protótipos estruturalmente similares a um fármaco conhecido, que atuam pelo mesmo mecanismo farmacológico e apresentam pequenas diferenças terapêuticas (BARREIRO & FRAGA, 2005; ANTUNES & MAGALHÃES, 2008; JANUZZI et al., 2008; KAPCZYNSKI, PARK, SAMPAT, 2012).

- Polimorfos de um mesmo fármaco - diferentes formas de cristais - podem apresentar diferenças significativas de solubilidade, processabilidade e estabilidade física e química, que alterariam o comportamento da molécula em um meio biológico, modificando sua biodisponibilidade. É importante destacar que, normalmente, são reivindicados como em um novo processo de obtenção do fármaco, já que na patente original a fórmula “Markush” costuma proteger o princípio ativo como um todo (JANUZZI et al., 2008).

- Pró-fármacos são compostos inativos que, após biotransformados, tornam-se ativos. Obtidos por derivações químicas, ou modificações em princípios ativos conhecidos, para solucionar problemas técnicos, como baixa solubilidade, instabilidade química e

propriedades organolépticas inadequadas. Podem ser observados em pedidos nos quais o primeiro grupo de compostos é descrito (fórmulas “Markush”), sendo feita a inclusão de reivindicações dependentes como “composto caracterizado pela fórmula X, seus sais farmacologicamente aceitáveis, o pró-fármaco deste composto ou deste sal, ou o solvato ou hidrato deste composto, deste sal ou pró-fármaco”. Deste modo, o requerente tenta ampliar o escopo de proteção da invenção para compostos ainda não explorados (JANUZZI et al., 2008, SANTOS, 2014).

- Estereoisômeros são compostos que possuem a mesma fórmula molecular, mas diferente arranjo espacial dos átomos. Enantiômeros são estereoisômeros cujas moléculas são imagens especulares não superponíveis; desviam a luz polarizada em direções contrárias mas possuem propriedades físicas idênticas. As misturas racêmicas ou racematos ocorrem quando há a presença de dois enantiômeros, e sua separação e reivindicações contendo apenas um dos enantiômeros estão dentre as estratégias das indústrias farmacêuticas (JANUZZI et al., 2008).

C) Combinações de fármacos: caracterizadas pela presença de mais de uma substância ativa em uma mesma unidade farmacotécnica, baseiam-se, normalmente, na associação de fármacos descritos em documentos de patentes anteriores. Devem mostrar uma combinação de efeitos maior que a soma de efeitos individuais com evidência de aumento de eficácia sem aumento de toxicidade (ANTUNES & MAGALHÃES, 2008; JANUZZI et al., 2008). Combinações de dosagem fixa consistem em dois ou mais ativos, em doses únicas que beneficiam pacientes por reduzir o número de administrações diárias (SANTOS 2014).

D) Patentes de formulação: reivindicam novas composições (com novos excipientes) ou formulações farmacêuticas específicas para administrar um produto, tais como comprimidos, gel, pomada, aerossol, soluções orais e parenterais, novas formas de dosagem e de liberação do fármaco (KAPCZYNSKI, PARK, SAMPAT, 2012; SANTOS, 2014).

E) Métodos de síntese e processo: incluem novos processos de fabricação, envolvendo maior pureza, rendimento, menor custo de produção, e que possam contribuir para a economia de escala de novos compostos (ANTUNES & MAGALHÃES, 2008; KAPCZYNSKI, PARK, SAMPAT, 2012; SANTOS, 2014).

F) Patentes de uso: reivindicações envolvendo o uso de produtos para o tratamento de uma doença utilizam a chamada “fórmula suíça”, que confere proteção ao uso e não ao método terapêutico. De acordo com o inciso VIII do artigo 10 da Lei de Propriedade

Industrial brasileira, método terapêutico não é considerado invenção. Desse modo, para desvincular o uso de um método de tratamento, foi preciso relacioná-lo ao processo de fabricação, através da “fórmula suíça”: “uso de um composto de fórmula X, caracterizado por ser para preparar um medicamento para tratar a doença Y”. Atualmente, este formato foi substituído por reivindicações de composto: “composto X para uso no tratamento da doença Y” (JANUZZI et al., 2008, SANTOS, 2014).

Patentes de uso podem ser de dois tipos: primeiro uso médico, que corresponde ao novo uso, como medicamento, de um produto já conhecido com uso fora do campo médico e segundo uso médico, referente ao novo uso médico de um produto já conhecido como medicamento - um exemplo é o caso do Sildenafil (Viagra[®]), originalmente patenteado para o tratamento da hipertensão pulmonar, teve o segundo uso reivindicado em outra patente para o tratamento da disfunção erétil. Como o composto químico já faz parte do estado da técnica, as reivindicações de novo uso não podem ser direcionadas ao produto em si, pois não atenderiam ao requisito de novidade (ANTUNES & MAGALHÃES, 2008).

3.5.2 Marcas

A marca é um sinal distintivo que ajuda a criar uma identidade para o produto e que, para realizar sua função econômica, não pode ser duplicada. O valor de uma marca está relacionado à informação ou reputação que ela transmite ou incorpora, o que requer despesas com a qualidade do produto, serviço e publicidade. Criada a reputação, a empresa obterá maiores lucros em função de compras repetidas e referências repassadas, gerando maiores vendas, e também porque os consumidores estão dispostos a pagar preços mais altos por menores custos de pesquisa e maior garantia da qualidade. Então, a marca facilita uma fidelidade do consumidor, permitindo que medicamentos cujas patentes expiraram tenham uma maior rigidez de preços, pois consumidores insensíveis ao preço continuariam a comprar esses produtos apesar da disponibilidade de versões genéricas mais baratas; dessa forma, marcas são importantes para manutenção de uma fatia do mercado (LANDES & POSNER, 1987; HONG et al., 2005; COCKBURN, 2009; VIDYASAGAR, 2016). A duração de proteção inicial é de um período de 10 anos, renovável por períodos idênticos, então, a marca pode ser efetiva para que o produto permaneça no mercado por um longo período. Podem ser categorizadas em marcas nominativas (nomes de medicamentos), figurativas, mistas e tridimensionais.

O *trade dress* ou conjunto-imagem é um conjunto de elementos que compõem a identidade visual ou a forma de apresentação de um produto ou serviço no mercado. O *trade dress* pode ser usado para distinguir a aparência da forma tridimensional de rótulos e embalagens de produtos farmacêuticos; distinguir aparência do produto, incluindo o conjunto formado por cor, forma e tamanho, que ajuda a identificar o fabricante e o produto (VIDYASAGAR, 2016).

3.5.3 Desenho industrial

O desenho industrial (DI) protege a forma que define um objeto e também os padrões gráficos compostos por linhas e cores que, quando aplicados a uma superfície ou a um objeto, tornam possível a sua diferenciação em relação aos similares. Assim como ocorre com as marcas, os consumidores podem tornar-se muito apegados à forma particular de um comprimido e/ou a sua cor. A proteção pode estar disponível para itens como etiquetas, embalagens, formas e cores de comprimidos e cápsulas (o desenho na superfície de um comprimido ou uma cápsula também pode formar parte de um DI). O DI pode ser aplicado, também, a equipamentos médicos em geral (monitores de glicemia, injetores, nebulizadores, inaladores de asma) (VIDYASAGAR, 2016).

3.5.4 Outros DPI

Existem outros DPI relevantes para a indústria farmacêutica (COCKBURN, 2009; STRATAGEM, 2013), como por exemplo:

i) segredo industrial (*trade secret*) é uma informação (pode ser uma fórmula, técnica, método ou plano) que a empresa deseja manter fora do conhecimento de seus concorrentes, possuindo assim vantagens comerciais, devendo ser estabelecido contrato específico para sua proteção sob a forma de informações ou dados confidenciais. Sendo assim, quem divulga, explora ou utiliza tais informações confidenciais sem autorização está cometendo crime de concorrência desleal, de acordo com o exposto no artigo 195 inciso XI da LPI (SHERWOOD, 1992; ABRANTES, 2011). Contudo, a propriedade sobre direitos industriais ou de negócios não confere ao titular os direitos de excluir terceiros, uma vez que estes poderiam utilizar de forma legítima essa tecnologia ou conhecimento através da engenharia reversa, pois não houve quebra de sigilo. (SHERWOOD, 1992; ABRANTES, 2011; DANNEMANN, SIEMSEN, BIGLER & IPANEMA MOREIRA, 2001).

ii) direitos autorais são utilizados em publicações e materiais de apoio, como *marketing* e material de treinamento. A base de dados é uma coletânea de dados acessíveis por meios eletrônicos ou outros, e sua proteção é importante pois a bioinformática vem sendo cada vez mais utilizada para analisar bases de dados genéticos, clínicos e biofísicos, que podem ser licenciados. No Brasil, a proteção de base de dados está vinculada aos direitos autorais.

iii) a exclusividade de dados regulatórios é um direito que confere propriedade sobre dados farmacológicos, clínicos e toxicológicos, necessários para cumprir os requisitos regulatórios para aprovação e comercialização e que podem ser utilizados livremente pela concorrência após sua publicação. Este tipo de proteção pode levar as empresas a realizar um novo processo de P&D ao invés de usar os dados gerados por outras.

iv) a proteção de variedades de plantas é relevante, pois muitos medicamentos podem ser obtidos / produzidos por extração direta a partir de uma planta. A proteção dessas “fábricas” pode ser importante para criar um monopólio abrangente para um produto farmacêutico.

3.6 ESTRATÉGIAS INOVADORAS E DE PI DAS EMPRESAS

Durante todo o ciclo de desenvolvimento do produto, são publicados novos artigos científicos sobre esse composto (SOUTHAN, WILLIAMS, EKINS, 2013; SANTOS, 2014) e as políticas de PI das empresas devem envolver a coordenação entre as políticas corporativas de publicação e os depósitos de patentes, evitando desnecessariamente a criação de arte prévia contra seus próprios pedidos posteriores. Ademais, a mineração de testes clínicos e o monitoramento da eficácia e toxicidade do medicamento pós-lançamento no mercado também são estratégias, pois podem ser descobertas novas propriedades da substância, sendo depositados pedidos de patente secundários para aumentar a eficácia ou reduzir os efeitos adversos, ou então referentes a um novo uso de um medicamento. A patente também pode ser utilizada por muitas empresas e instituições de pesquisa em um estágio inicial de P&D, com o objetivo de identificar alvos, avaliar as invenções, ou como instrumento defensivo, impedindo a entrada de novos concorrentes no mercado, através das práticas conhecidas como *blocking* (aquisição de novas patentes que não são utilizadas) e *fencing* (requisição de patentes para qualquer tecnologia possível que o concorrente possa utilizar). O portfólio de patentes é utilizado nas negociações de licenças com concorrentes e parceiros, e uma análise *freedom to operate* permite identificar patentes de terceiros que

representam um obstáculo para comercialização da tecnologia da empresa (patentes de bloqueio). Desse modo, as informações tecnológicas contidas nos documentos de patentes também são importantes na gestão da PI (principalmente para tomada de decisões) e definição de políticas públicas e setores estratégicos de um país, pois permitem a investigação de um cenário global ou então de um cenário específico em termos de inovação tecnológica (SALOMÃO, 2006; OCDE, 2007; STERNE et al., 2011; STERNITZKE, 2013; AKKARI et al., 2016).

No período de 2008 em diante, muitas marcas líderes em vendas perderam a proteção patentária no Brasil e no mundo (*patent cliff*), resultando na diminuição significativa da receita das empresas. Nesse panorama, Song & Han (2016) sugerem que as grandes empresas farmacêuticas podem aumentar a proteção e valor comercial de seus produtos, atrasando a entrada de concorrentes genéricos, através de estratégias que envolvem a extensão da exclusividade de mercado:

A) Patenteamento estratégico: referente ao depósito de patentes múltiplas para proteger o medicamento de marca, e estabelece a formação de uma rede em torno da patente de base, criando os chamados *patent clusters*. As patentes secundárias protegem aspectos diferentes da patente principal, blindando a patente e cobrindo diferentes aspectos do medicamento.

B) Acordo de resolução de patentes: o proprietário da marca faz um acordo com os concorrentes genéricos para que estes não entrem no mercado, em troca de um pagamento ou conveniências. Esta estratégia só é aplicável se o lucro esperado for maior que os pagamentos realizados. O período de exclusividade depende do tempo de duração do acordo.

C) Certificados de proteção complementar (CCP) ou *patent term restoration*: correspondem a um mecanismo de proteção adicional, aplicado na União Europeia, Estados Unidos e Japão, e que servem como uma extensão do direito de patente. Podem ser emitidos para compensar os esforços em P&D e o tempo perdido desde o depósito do pedido até o processo de aprovação pelo órgão regulatório. Esses certificados estendem o período de proteção por um período máximo de cinco anos após a expiração da patente.

D) Medicamento órfão: solicitar o *status* de medicamento órfão para um medicamento já autorizado pelo órgão regulatório. Na União Europeia, o medicamento órfão é concedido para o tratamento de doenças raras que afetam uma população muito pequena (não mais de cinco em 10.000 habitantes, e, por isso, essas doenças não são

contempladas pela indústria farmacêutica). A União Europeia concede 10 anos de exclusividade de mercado, enquanto os Estados Unidos concedem sete anos.

E) Extensão da linha do produto: variação de um medicamento existente, incluindo novas formulações farmacêuticas e combinações de fármacos, melhorias e modificações em relação ao antecessor. É uma estratégia que basicamente utiliza inovações incrementais a partir de patentes secundárias, para prolongar o ciclo de vida do produto e ajudar a manter o nível de preços do medicamento original, apesar da entrada dos genéricos.

F) Novo uso: um novo uso pode ser requisitado, podendo estender a indicação terapêutica de um medicamento. E assim, a empresa inovadora pode ganhar mais três anos de exclusividade de mercado.

G) O produto de acompanhamento (*follow-on-product*): referente à introdução da próxima geração de medicamentos, que permitam melhores resultados para o paciente. O objetivo é transferir a reputação da marca e a base de pacientes para o produto *follow-on*, para compensar as perdas de vendas.

H) Estratégia de inovação do modelo de negócio: altera a lógica central da empresa para criar e capturar valor, e tem como premissa a adaptação, buscando novos fluxos de receita, através de fusões e aquisições de outras empresas de outros segmentos, como empresas biotecnológicas. A *Big Pharma* pode manter a base de clientes através de uma aliança estratégica com empresas de genéricos, para introduzir genéricos de marca, e se estabelecer como um *player* no mercado de genéricos, através de duas alternativas, conceitualmente semelhantes: oferecer genéricos através da própria empresa inovadora; oferecer genéricos através de uma subsidiária integral, tendo em vista que muitas marcas estabelecidas têm sua própria subsidiária genérica (por exemplo, o Grupo Novartis tem a Sandoz) e separam divisões genéricas e de marca, para responder melhor à dinâmica do mercado. Outra opção é o lançamento de uma "segunda marca" (com introdução de versões próprias do medicamento). Aqui, a popularidade da marca e a reputação como o produtor do medicamento, podem ser transferidas para a nova marca; o proprietário da marca também pode aproveitar as vantagens da infraestrutura de fabricação já existente para lucrar com vantagens de custo.

A adoção de patentes nos países em desenvolvimento foi conduzida sob o argumento de que a proteção patentária pode fornecer os incentivos necessários para promover a inovação local. Um estudo conduzido em países em desenvolvimento - Argentina, Brasil, Colômbia, Índia e África do Sul - mostrou que isso não está ocorrendo, pois evidenciou uma proliferação de patentes farmacêuticas *evergreening*, estratégia

utilizada pelas grandes empresas farmacêuticas para tentar expandir o período de proteção patentária - através de inovações incrementais protegidas por patentes secundárias -, bloqueando a concorrência genérica e, assim, limitando o acesso a medicamentos. A aplicação de um baixo padrão inventivo não favorece a capacidade de produção e inovação local, ao passo que estimula a implantação de políticas agressivas de patenteamento por empresas estrangeiras. Sob a ótica da saúde pública de um país em desenvolvimento, um regime de patentes orientado para a inovação deve promover a concorrência entre as empresas locais (também entre empresas locais e estrangeiras), a fim de garantir a disponibilidade e a acessibilidade dos medicamentos (CORREA, 2011).

Em países farmaemergentes, Correa (2011) sugere a adoção de um sistema de PI com mais restrições, sendo feitas as seguintes recomendações:

- Devem ser aplicados critérios mais rigorosos para avaliar a novidade e a atividade inventiva dos pedidos de patentes, de modo a reduzir o escopo de patentes estratégicas, contribuindo para evitar abusos do sistema.

- Deve haver uma colaboração entre os escritórios de patentes e as autoridades sanitárias (como a Anvisa), estabelecendo diretrizes de exame, para que as patentes só sejam concedidas se forem efetuadas verdadeiras contribuições para o estado da técnica.

- Patentes secundárias devem ser permitidas em casos excepcionais, em que realmente ocorre a demonstração de propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas melhoradas.

- No caso das reivindicações "Markush" e patentes de seleção, há problemas quanto à suficiência descritiva - a invenção seja descrita de forma clara e que possa ser reproduzida -, e como existe a possibilidade de proteção para vários compostos que podem travar a inovação, as reivindicações devem ser menos amplas e devidamente suportadas por exemplos experimentais.

- As leis de patentes devem incluir mecanismos efetivos de oposição pré-concessão e pós-concessão, tais como subsídios ao exame e procedimentos de nulidade da patente.

- A denominação comum internacional de medicamentos deve ser obrigatoriamente divulgada no título e resumo dos documentos, para melhorar a transparência do sistema e evitar confusões.

- A licença compulsória é uma licença concedida independente da vontade do titular, por razões específicas, como, por exemplo, abuso de poder econômico, desuso ou exploração insuficiente, e em casos de emergência nacional ou interesse público. Ela é uma

ferramenta importante que os governos podem usar quando necessário para garantir o acesso a medicamentos; contudo, ao lançarem mão desse dispositivo, os países em desenvolvimento podem sofrer represálias em outros aspectos econômicos.

4 ARTRITE REUMATOIDE

Já foram descritos diversos tipos de artrite, com diferentes causas e métodos de tratamento, portanto, sua classificação etiológica é muitas vezes difícil e depende da história clínica e de exames físicos detalhados. A artrite reumatóide (AR) é uma doença autoimune crônica e idiopática, caracterizada por um processo inflamatório (ALMEIDA et al., 2010; LAEV & SALAKHUTDINOV, 2015) que envolve macrófagos, linfócitos B e T, condrócitos, osteoclastos e células sinoviais, tipos celulares que contribuem para o processo destrutivo das articulações (Figura 18), podendo evoluir para incapacidade, complicações sistêmicas e morte (AGARWAL, 2011; ZAMPELI et al., 2015; CALABRÒ et al., 2016; TUNDIA et al., 2016). A doença é duas a três vezes mais frequente em mulheres do que em homens e sua incidência aumenta com a idade, manifestando-se frequentemente na fase adulta, entre 20 e 40 anos (WHO, 2017).

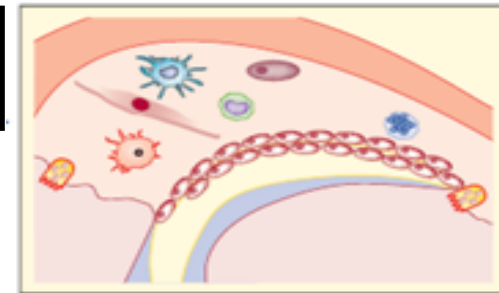
A membrana sinovial é o epicentro do processo inflamatório, onde a ativação local de células mononucleares e a formação de novos vasos sanguíneos causam sinovite. Os osteoclastos na membrana sinovial promovem destruição do osso, enquanto enzimas secretadas por células sinoviais e condrócitos degradam a cartilagem. Linfócitos B estimulam o processo patogênico através da produção de autoanticorpos citocinas. A diferenciação dos linfócitos T em T *helper* (Th17) resulta na produção de interleucina (IL)-17, uma citocina que causa sinovite. A liberação das citocinas fator de necrose tumoral (TNF)- α , IL-1 e IL-6 – possíveis alvos terapêuticos (Quadro 2) causa a inflamação sinovial. A AR é marcada pela geração de autoanticorpos, através de interações entre o sistema imune inato (células apresentadoras de antígenos) e adaptativo (linfócitos B e T).

A) Fase de indução (ativação inicial do sistema)

- susceptibilidade genética
- fatores ambientais (infecções, tabagismo, substâncias tóxicas)
- modificações epigenéticas e modificações pós-traducionais

B) Fase de inflamação

- formação de auto-anticorpos
- ativação de células T e B → produção de citocinas pró-inflamatórias
- infiltração sinovial dessas células imunes e pró-inflamatórias (sinovite)



C) Fase de destruição

- Artrite sintomática
- inchaço, rigidez, dor, lesão
- erosões ásperas na junção entre cartilagem, inserção da membrana sinovial periosteal e osso.



Figura 18. Desenvolvimento progressivo da AR.

Fonte: Adaptada de Burmester, Feist & Dormer (2013); Smolen, Aletaha & McInnes (2016).

Quadro 2. Citocinas e mediadores na fisiopatologia da AR

Mediador	Efeitos relacionados a AR
TNF- α	Produzido por monócitos/macrófagos, linfócitos, células NK, fibroblastos sinoviais e osteoblastos. Ativa leucócitos polimorfonucleares, células endoteliais, monócitos e fibroblastos sinoviais, induzindo a produção de diversos mediadores. Suprime a função regulatória de células T, diminui a proliferação de fibroblastos sinoviais e a síntese de colágeno. Ativa osteoclastos e reabsorção de cartilagem. Estimula outras citocinas como IL-6, IL-1, IL-8 e moléculas de adesão.
IL-6	Produzida por linfócitos B ativados e leucócitos. Desempenha um papel pleiotrópico, ativando células T autorreativas e osteoclastogênese. Promove a produção do fator de crescimento vascular endotelial e contribui para a formação de pannus (um tecido conjuntivo de origem inflamatória granular com vascularização).
IL-1	Produzida por monócitos/macrófagos, linfócitos B, fibroblastos sinoviais, condrócitos e células epiteliais. Ativa leucócitos, células endoteliais, fibroblastos sinoviais, osteoclastos e induz a produção de enzimas matriciais por condrócitos.
IL-17A e IL-17F	Agem de forma sinérgica com outras citocinas para melhorar ativação de fibroblastos sinoviais, condrócitos e osteoclastos. Ampliam a resposta imune por indução de produção de IL-6 e recrutamento de leucócitos, aumentando a produção de quimiocinas.
p38 MAPK (proteína quinase ativada por mitógeno)	Regula a produção de citocinas pró-inflamatórias, óxido nítrico, prostaglandinas, enzimas ciclooxigenase-2 óxido nítrico sintase induzível e metaloproteinase.
PI3K (fosfatidil inositol quinase)	Importante na regulação da proliferação e sobrevivência de vários tipos celulares, modulam propriedades invasivas de fibroblastos sinoviais.
SyK <i>(spleen-tyrosine kinase)</i>	Mediador importante da sinalização em uma variedade de células, incluindo macrófagos, neutrófilos e linfócitos B. A interrupção da sinalização SyK pode inibir TNF- α e a produção de metaloproteinases.
JAK (janus quinase)	Regula a maturação e ativação de leucócitos, produção de citocinas, como IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21.
STAT <i>(Signal Transducers and Activators of Transcription)</i>	Fosforilados pela JAK ativada, induzem a expressão de muitos genes envolvidos na resposta inflamatória e AR.
NF- κ B (fator nuclear kappa B)	Fator de transcrição, modula a expressão de uma variedade de genes na resposta inflamatória, como IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 e TNF- α .
RANKL (ligante do receptor ativador do fator nuclear κ B)	Essencial para a ativação dos osteoclastos, estimula reabsorção óssea.
Inibidores de metaloproteinases (MMP)	MMP são endopeptidases que desempenham papel fundamental na degradação fisiológica e patológica dos tecidos.

Fonte: Adaptado de Burmester, Feist & Dormer (2013); Meier (2013); Laev & Salakhutdinov (2015); Siebert et al. (2015); Zampeli et al. (2015); Calabrò et al. (2016).

Aspectos genéticos e ambientais participam e favorecem a ativação do sistema imune, podendo promover a perda da tolerância a antígenos próprios e produzir eventualmente respostas inflamatórias aberrantes (GIBOFSKY, 2014; ZAMPELI et al., 2015; LENERT & LENERT, 2017). Os fatores ambientais de risco incluem tabagismo; doença

periodontal, embora a causalidade e a natureza dessa relação permaneçam indefinidas, uma hipótese propõe o envolvimento da bactéria *Porphyromonas gingivalis*; outros agentes infecciosos, como *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli* e *Epstein-Barr*. Fatores genéticos incluem modificações epigenéticas e pós-translacionais que podem levar à perda de tolerância com sinovite assintomática subsequente, levando à AR (SMOLEN, ALETAHA, MCINNES, 2016).

A AR pode ser classificada em leve, moderada e grave, o que afeta a terapêutica empregada, e o diagnóstico está relacionado a achados laboratoriais e radiográficos, além de sintomas e sinais clínicos (OLIVEIRA, 2015).

O tratamento visa controlar a dor e a inflamação, reduzindo os danos nas articulações e a incapacidade, e, embora inclua o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e de glicocorticoides sistêmicos ou intra-articulares (Quadro 3), os medicamentos antirreumáticos modificadores do curso de doença convencionais ou sintéticos (MMCDs) (Quadro 4) e biológicos (MMCDb) (Quadro 5) constituem a terapia principal.

Quadro 3. Analgésicos, glicocorticoides e AINES utilizados no tratamento da AR

Nome genérico	Mecanismo de ação / Características
Analgésico opióide Exemplo: Tramadol	Agonista opióide fraco, usado no tratamento da dor moderada ou severa. É uma alternativa razoável para pacientes com AR que não toleram AINES.
Glicocorticóides Exemplo: Prednisona, Prednisolona	Inibição de vias de sinalização celular que regulam a produção de citocinas inflamatórias e quimiocinas, moléculas de adesão celular, COX-2, cPLA2 e iNOS. Efeitos adversos muitas vezes graves ou irreversíveis (lesão óssea, imunossupressão e propensão à infecção).
AINES não seletivos Exemplos: Ácido acetilsalicílico, Ibuprofeno, Indometacina, Naproxeno, Diclofenaco de sódio, Piroxicam	Inibem COX-1 (isoenzima ciclooxigenase 1) e COX-2 (isoenzima ciclooxigenase 2). Tratam a dor principalmente por bloquearem COX-3 no sistema nervoso central. Inibem a resposta inflamatória mas a inibição da COX-1 aumenta o risco de sangramento gastrointestinal e úlceras.
AINES COX-2 seletivos Exemplos: Rofecoxibe, Celecoxibe, Valdecoxibe	Inibidores COX-2 seletivos não possuem um efeito significativo sobre a agregação plaquetária ou tempo de sangramento, o que diminui o risco de hemorragia gastrointestinal, porém aumenta o risco de eventos trombóticos cardiovasculares.

Fonte: Adaptado de Laev & Salakhutdinov (2015).

Dentre os MMCDs, o uso dos imunossupressores é restrito a formas mais severas da AR, tendo em vista que a maioria desses fármacos apresenta toxicidade considerável, como mielossupressão grave (diminuição da produção de células sanguíneas pela medula óssea),

aumento da ocorrência de infecções, esterilidade, toxicidade vesical e aumento da ocorrência de neoplasias (MOTA et al., 2012; MEIER, 2013; LAEV & SALAKHUTDINOV, 2015; CALABRÒ et al., 2016).

Os compostos biológicos utilizados no tratamento da AR são moléculas projetadas que têm como alvo células inflamatórias específicas, interações celulares e citocinas que medeiam o dano tecidual, retardando a progressão da doença (Sharma & Pathak, 2012), sendo indicados em pacientes que apresentam atividade de doença persistente e podem oferecer uma melhor resposta clínica em comparação com os MMCDs; contudo, estão associados a custos mais elevados (custos diretos e indiretos) (CHEN et al., 2006; DOAN et al., 2006; DOS SANTOS et al., 2016; ESPOSTI et al., 2017). De um modo geral, o objetivo das novas terapias é o tratamento da doença em nível celular sem afetar a resposta imune do paciente, minimizando as chances de infecção (SHARMA & PATHAK, 2012; ZAMPELI et al., 2015; CALABRÒ et al., 2016).

Quadro 4. Principais MMCDs utilizados no tratamento da AR (continua)

Nome genérico	Mecanismo de ação
Metotrexato	Terapia de primeira linha e iniciado logo após o diagnóstico. Geralmente, é acompanhado de doses baixas de glicocorticoides. Inibe a proliferação celular de linfócitos e o NF- κ B.
Sulfassalazina	Pertence ao grupo dos salicilatos e sulfamidas, transformada por bactérias intestinais em sulfapiridina e mesalazina. O mecanismo exato ainda não está claro, é um potente inibidor da ativação de NF- κ B e induz apoptose de neutrófilos e macrófagos. Mostrou efeito imunossupressor direto na hiperatividade de linfócitos B em pacientes com AR.
Leflunomida	Pró-fármaco origina teriflunomida. Potente inibidor da ativação de NF- κ B e produção de citocinas (incluindo TNF- α). Baseado em eficácia, segurança e custo, deve ser considerada em pacientes com AR que falharam na 1ª linha de tratamento.
Antimaláricos . Difosfato de Cloroquina . Sulfato de Hidroxicloroquina	Possuem atividade antimalárica e imunossupressora, reduzindo hiperatividade de linfócios, assim como a expressão gênica de citocinas pró-inflamatórias. Demonstraram eficácia em monoterapia para AR, sobretudo na redução dos sintomas clínicos da doença, mas não suprimem o dano estrutural das articulações quando comparados com outros MMCDs.
D-Penicilamina	Mecanismo similar aos complexos de ouro. Altas taxas de retirada são comuns e devem-se a ineficácia ou efeitos adversos.
Sais de ouro	Os sais de ouro, especificamente sob as formas injetáveis (aurotioglicose e aurotiomalato), podem ser usados em monoterapia ou em combinação com outros agentes. Aurocianeto é um metabólito de todos os complexos de ouro, e inibe o <i>burst</i> oxidativo de

	neutrófilos e a proliferação de linfócitos. Assim como outros agentes imunossuppressores, suprimem a atividade de NF-kB. Em termos de eficácia, ouro injetável é comparável com outros MMCDs, mas sua toxicidade é uma grande preocupação.
Azatioprina	Imunossupressor com efeito limitado no tratamento da AR. Clivada em 6-mercaptopurina e tioimidazol. O efeito geral parece ser uma redução na síntese intracelular de purinas e uma diminuição no número de linfócitos circulantes. Pacientes também podem desenvolver anemia em decorrência da mielossupressão e maior susceptibilidade a infecções. É usada no tratamento de formas moderadas a severas da AR, refratárias a outros tratamentos ou para controle de manifestações extra-articulares graves, como a vasculite.
Ciclofosfamida	Agente alquilante com perfil de toxicidade desfavorável e limitado benefício para controle da sinovite. Utilizado somente nas formas extra-articulares graves, sobretudo na vasculite.
Ciclosporina	O mecanismo sugerido é de uma ação imunomoduladora, específica para os linfócitos T. Alternativa eficaz no controle de sinais e sintomas da AR. Pode retardar a progressão do dano articular, mesmo em pacientes com AR grave e refratária a outros tratamentos. Pode ser usada em monoterapia, mas geralmente é prescrita em associação com metotrexato.
NOVOS MMCDs	
Iguratimode	Desenvolvido no Japão e prescrito desde 2012. Exerce sua ação pela inibição das citocinas inflamatórias, e ativação do NF-kB induzida por TNF- α . Efeitos sobre o metabolismo ósseo por meio de estimulação de osteoblastos e inibição de osteoclastos. Efeito inibitório sobre a expressão de RANKL, IL-17 e MMP-3.
Tofacitinibe	Inibidor de JAK. Primeiro MMCDs sintético oral. Em 2012, foi aprovado pelo FDA, em monoterapia ou em associação com outros MMCDs, para tratamento de AR moderada a grave em pacientes com resposta inadequada ou intolerância ao metotrexato. Diminui a maturação e ativação leucocitária, a produção de citocinas.
Baricitinibe	Inibidor oral, seletivo e reversível de JAK.
Peficitinibe	Recentemente desenvolvido, inibe a atividade de enzimas JAK e TYK2.
Decernotinibe	Inibidor seletivo oral de JAK3.
Filgotinibe, Peficitinibe, Upadacitinibe	Inibidores seletivos de JAK atualmente em fase 3 de desenvolvimento clínico para o tratamento da AR.

Fonte: Adaptado de Mota et al. (2012); Meier (2013); Laev & Salakhutdinov (2015); Calabrò et al. (2016).

Quadro 5. Principais MMCDb utilizados no tratamento da AR (continua)

Nome genérico	Tipo	Alvo / Mediador inflamatório (citocinas e mediadores de sinalização)	Fase de desenvolvimento clínico reportada
Infliximabe	Anticorpo monoclonal quimérico	TNF- α	Lançado
Adalimumabe	Anticorpo monoclonal humano	TNF- α	Lançado
Etanercepte	Proteína de fusão	TNF- α	Lançado
Golimumabe	Anticorpo monoclonal humano	TNF- α	Lançado
Certolizumabe Pegol	Fragmento Fab peguilado de um anticorpo monoclonal humanizado	TNF- α	Lançado
Anankira	Antagonista de receptor de IL-1	IL-1	Lançado
Tocilizumabe	Anticorpo monoclonal recombinante humanizado	IL-6	
Olokizumabe	Anticorpo monoclonal humanizado	IL-6	Fase 2 (estudo de dose)
Clazakizumabe	Anticorpo monoclonal humano	IL-6	Fase 2
Ixequinumabe	Anticorpo monoclonal	IL-17A	Fase 2
Brodalumabe	Anticorpo monoclonal	IL-17 A	Fase 2
Secuquinumabe	Anticorpo monoclonal	IL-17A	Fase 3 em pacientes com resposta inadequada à terapia com bloqueadores TNF
NNC0109-0012	Anticorpo monoclonal humano	IL-20	Fase 2 em pacientes com resposta inadequada ao metotrexato ou agentes anti-TNF
NNC114-0005	Anticorpo monoclonal	IL-21	Fase 1 completa
Denosumabe	Anticorpo monoclonal humano	RANKL	
MOR103	Anticorpo monoclonal humano	GM-CSF	Fase 1/2 completa
Mavrilimumabe	Anticorpo humano	GM-CSF	Fase 2
Abatacept	Proteína de fusão	CD80/CD86 CD28 (expresso em linfócitos T)	
MDX-1342	Anticorpo monoclonal humano	CD19 (expresso linfócitos B)	Fase 1 em pacientes com AR
Rituximabe	Anticorpo monoclonal	CD20 (expresso em linfócitos B)	Lançado
Ocrelizumabe	Anticorpo monoclonal humanizado	CD20	Interrompido para AR
Veltuzumabe	Anticorpo monoclonal humanizado	CD20	Fase 2 completa
Ofatumumabe	Anticorpo monoclonal humano	CD20	Fase 2
MDX-1342	Anticorpo monoclonal humano	CD19	Fase 1

Alemtuzumabe	Anticorpo monoclonal humanizado	CD52 (expresso em linfócitos)	Fase1/2
Itolizumabe	Anticorpo monoclonal humanizado	CD6	Fase 2
Epratuzumabe	Anticorpo monoclonal humanizado	CD22; SyK; PLC γ 2 (linfócitos B)	Fase 2
Fostamatinibe	Inibidor enzimático	Syk	Fase 2/3
Belimumabe	Anticorpo monoclonal recombinante humano	BLyS e APRIL	Fase 2
Tabalumabe	Anticorpo monoclonal humano	Neutraliza fator ativador de linfócito B solúvel e ligado à membrana	Fase 3

Fonte: Adaptado de Mota et al. (2012); Sharma & Pathak (2012); Burmester, Feist & Dormer (2013); Meier, (2013); Siebert et al. (2015); Zampeli et al. (2015); Calabrò et al. (2016).

A estratégia atual consiste na terapia agressiva direcionada a alvos específicos, logo após confirmação do diagnóstico, e na terapia escalonada (terapia mais custo-efetiva e segura, progredindo para outra de maior custo e risco) direcionada pela atividade da doença (estágio), com o objetivo da remissão clínica (LENERT & LENERT, 2017). Os MMCDs e MMCDb podem falhar, produzir somente respostas parciais, ou efeitos adversos indesejados, conseqüentemente, novos medicamentos antirreumáticos estão sendo desenvolvidos para superar essas limitações.

A Faculdade Americana de Reumatologia desenvolveu em 2015 um novo guia de diretrizes para o tratamento da AR, recomendando o uso de biológicos no manejo clínico de populações de alto risco e a utilização de vacinas nesses pacientes; pacientes que apresentam falha terapêutica com a monoterapia com os MMCDs, e que continuam apresentando atividade moderada a alta da doença, devem ser tratados com terapia combinada (CALABRÒ et al., 2016; LENERT & LENERT, 2017).

A terapia com MMCD (Figura 19) deve ser iniciada assim que a AR for diagnosticada e o metotrexato (MTX) deve fazer parte da primeira estratégia de tratamento. Se não houver contraindicações para o MTX, ou intolerância precoce, os pacientes devem recebê-lo por tempo suficiente (pelo menos oito semanas) antes de progredir para terapias potencialmente mais intensivas. Nos casos de contraindicação, a leflunomida deve ser considerada como parte do tratamento de primeira linha. Os glucocorticóides (baixas doses) devem ser considerados como parte da estratégia inicial de tratamento, em combinação com um ou mais MMCDs. Se não houver remissão após um tempo suficiente com a monoterapia com MMCDs, a combinação de MMCDs pode ser usada. Em pacientes que respondem

insuficientemente ao MTX e/ou outras estratégias de MMCDs, com ou sem glicocorticóides, os MMCDb devem ser iniciados com o MTX. Os inibidores de TNF ou tocilizumab devem ser usados como MMCDb de primeira linha em combinação com MTX. Se um primeiro MMCDb falha, a mudança para outro MMCDb é proposta, ou outro inibidor do TNF ou rituximabe ou abatacepte. O tofacitinib pode ser considerado após o tratamento biológico ter falhado (ZAMPELI et al., 2015). Um MMCDb pode ser prescrito mais precocemente no curso do tratamento, em casos de doença com combinação de sinais de pior prognóstico (MOTA et al., 2012; COSTA et al., 2014).

A terapia moderna visa atingir novos locais-alvo que superem o problema da dor e da deficiência, e que também minimizem a ocorrência de efeitos adversos enfrentados pela abordagem terapêutica tradicional - despesas, infecções, reações no local da injeção - e no caso de medicamentos biológicos existe um risco potencial de iniciar uma resposta imunogênica no paciente (COVIC & KUHLMANN, 2007); além disso, para inibidores biológicos do TNF, a formação de anticorpos antifármaco pode resultar em perda de resposta e diminuição da eficácia (KALDEN & SCHULZE-KOOPS, 2017). A dificuldade no diagnóstico precoce inicial e no controle da progressão da AR representam desafios no manejo da doença. Além disso, 30-40% dos pacientes não respondem aos medicamentos biológicos e a remissão completa da AR é alcançada em apenas 20-25% de pacientes (ZAMPELI et al., 2015).

Diagnóstico precoce

Duração da doença < 6 meses



Contraindicação ao MTX
Intolerância precoce
dentro de 6 semanas

MONOTERAPIA

MTX
2,5mg/kg 1x por semana +
Folato

Leflunomida
20mg/dia

+/- GCs
≤ 7,5mg
Prednisona/dia
Máx 6 meses



SEM remissão + fatores prognósticos

TERAPIA COMBINADA

SEM remissão

adicionar

Ciclosporina
ouHidroxicloroquina
ou

Sulfassalazina

Inibidores TNF + MTX
TOCI

SEM remissão

Mudar para outro MMCDb, + MTX
RTX ou ABAT

SEM remissão

Tofacitinib

Figura 19. Algoritmos terapêuticos sugeridos para o tratamento da AR.

MTX: Metotrexato; RTX: Rituximabe; ABAT: Abatacepte; TOCI: Tocilizumabe.

Fonte: Adaptada de Zampeli et al. (2015).

4.1 PREVALÊNCIA E GASTOS COM AR

Pacientes com AR apresentam uma maior taxa de mortalidade do que a população em geral, pois a doença envolve complicações graves em decorrência de alterações respiratórias, cardiovasculares, gastrointestinais e doenças infecciosas. Em países industrializados a doença está associada também a elevados custos sociais, com grandes taxas de absenteísmo ao trabalho e perda de produtividade (BRENOL et al., 2007; OLIVEIRA, 2015; ESPOSTI et al., 2017).

A AR é uma doença cuja prevalência global varia entre 0,3% e 1%, sendo mais comum em mulheres e em países desenvolvidos (DOS SANTOS et al., 2016; WHO, 2017). Sua prevalência é maior no norte (1-1,5% na Holanda e 3% na Península Escandinava) do que no sul da Europa (0,5% na Espanha). Nos Estados Unidos e no Japão, a prevalência é de 1% e 2%, respectivamente (ESPOSTI et al., 2017). Na América Latina, varia de 0,4% a 1,6% (TUNDIA et al., 2016). No Brasil, um estudo multicêntrico demonstrou uma variação de 0,2% a 1% em adultos (DOS SANTOS et al., 2016).

Os custos médicos para a AR variam de país para país e incluem gastos com consultas médicas, hospitalizações, medicamentos, exames diagnósticos, exames laboratoriais e radiológicos, injeções intra-articulares, terapias alternativas, dispositivos de assistência médica e transporte, cirurgias, imagens diagnósticas, procedimentos de fisioterapia. Os custos indiretos incluem os custos de ausência no trabalho, licença por doença, aposentadoria antecipada (TUNDIA et al., 2016). A natureza crônica da doença resulta em custos diretos e indiretos relacionados à saúde, estimados em US\$ 27.000 paciente / ano nos EUA e US\$ 17.400 na Europa (SIEBERT et al., 2015). O custo total estimado mundialmente para medicamentos para tratamento da AR representou uma sobrecarga na economia dos países de US\$ 22,6 bilhões em 2018 e deverá crescer para US\$ 30,7 bilhões até 2025 (MARKET WATCH, 2020).

Um estudo observacional realizado na Itália (ESPOSTI et al., 2017) avaliou o custo médio do tratamento por paciente diagnosticado com AR, durante o primeiro ano de tratamento, e chegou ao valor de €12.388, dos quais €12.096 foram relacionados à terapêutica farmacológica e €292 para outros cuidados de saúde, incluindo hospitalizações e cuidados especializados. O custo médio por paciente estimado para os três medicamentos biológicos mais utilizados foi de €14.182 para o Adalimumabe, €12.103 para Etanercept e €11.002 para o Infliximabe.

No Brasil, o tratamento completo (fases iniciais, intermediárias e avançadas) de pacientes com AR deve ser fornecido pelo Estado, por meio do Sistema Único de Saúde (SUS), através dos Componentes Básico e Especializado da Assistência Farmacêutica (CBAF e CEAF). Atualmente, os medicamentos padronizados são AINES, glicocorticoides, imunossupressores, MMCDs e MMCDb (Quadro 6). Os MMCD biológicos representam um alto custo para o SUS e para a sociedade, e são disponibilizados através do CEAF, desde 2002, para o tratamento de diversas doenças, incluindo a AR (em 2007, foi a quarta doença de maior impacto orçamentário, consumindo 10,4% dos recursos) (COSTA et al., 2014). O acesso aos medicamentos do CEAF depende do cumprimento do disposto no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Artrite Reumatoide, publicado pela Portaria SAS/MS nº 996, de 30 de setembro de 2015. O Adalimumabe e o Etanercept são os medicamentos biológicos mais utilizados no Brasil (BUENDGENS et al, 2013; COSTA et al., 2014; DOS SANTOS et al., 2016).

No âmbito do componente estratégico, o gasto com medicamentos para o tratamento das doenças sexualmente transmissíveis (DSTs)/Aids praticamente não variou (0,43%, de R\$ 912,2 milhões para R\$ 916,1 milhões em valores de 2016); houve crescimento das despesas com imunobiológicos (64,7%, passando de R\$ 1,7 bilhão para R\$ 2,8 bilhões) e com hemoderivados (151,9%, de R\$ 435,9 milhões para R\$ 1,1 bilhão), havendo decréscimo do gasto com os demais medicamentos (-9,6%, de R\$ 215,1 milhões para R\$ 194,4 milhões). Os dez produtos farmacêuticos de maior gasto do Ministério da Saúde com a compra direta consumiram R\$ 4,7 bilhões em 2016, o que corresponde a aproximadamente 30% do gasto com medicamentos (R\$ 15,5 bilhões) do ministério. Entre eles constam: um medicamento que foi adquirido devido a ações judiciais (eculizumabe – R\$ 376,6 milhões), dois produtos incorporados ao SUS recentemente (sofosbuvir – R\$ 510,5 milhões; e a vacina anti-HPV – R\$ 288,4 milhões), três medicamentos utilizados principalmente no tratamento da artrite reumatoide (adalimumabe – R\$ 621,9 milhões; etanercepte – R\$ 322 milhões; e infliximabe – R\$ 298,5 milhões) e um hemoderivado (fator VIII – R\$ 471,5 milhões). A incorporação tecnológica e as ações judiciais de medicamentos são importantes fatores para o aumento do gasto com os componentes especializado e estratégico. A participação do gasto com medicamentos no gasto com ASPS do governo federal aumentou de 11% para 16% entre 2010 e 2016. O gasto com medicamentos do Ministério da Saúde cresceu, em termos reais, 52,9% (de R\$ 10,2 bilhões para R\$ 15,5 bilhões), e seu gasto com ASPS aumentou 6,3% (de R\$ 93,3 bilhões para R\$ 99,2 bilhões) no mesmo período. Assim, o gasto com medicamentos poderá comprometer parcelas mais significativas do orçamento do Ministério da Saúde, o que

possivelmente reduzirá a disponibilidade de recursos para a oferta de outros bens e serviços de saúde à população, dada a vigência do teto de gasto no governo federal (VIEIRA, 2018).

Quadro 6. Fármacos descritos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Artrite Reumatoide e disponibilizados pelo SUS

Classe Terapêutica	Fármaco
AINES	Ibuprofeno
AINES	Naproxeno
Glicocorticoides	Acetato de metilprednisolona
Glicocorticoides	Succinato de metilprednisolona
Glicocorticoides	Prednisona
Glicocorticoides	Metilprednisolona
MMCDs	Metotrexato
MMCDs	Sulfassalazina
MMCDs	Leflunomida
MMCDs	Hidroxicloroquina
MMCDs	Cloroquina
MMCDb	Adalimumabe
MMCDb	Certolizumabe pegol
MMCDb	Etanercepte
MMCDb	Infliximabe
MMCDb	Golimumabe
MMCDb	Abatacepte
MMCDb	Rituximabe
MMCDb	Tocilizumabe
Imunossupressores	Ciclosporina
Imunossupressores	Ciclofosfamida
Imunossupressores	Azatioprina

Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/PDF/2014/marco/07/pcdt-artrite-reumatoide-2013-retificado-2014.pdf>.

Oliveira (2015) analisou os gastos do Ministério da Saúde com medicamentos para tratamento da AR no Brasil, no período de 2010 a 2014. Foram dispensadas 3,74 milhões de unidades farmacêuticas, gerando um custo de R\$ 1,03 bilhões e provocando um impacto de 5,76% (média no período) nos recursos do CEAF (Quadro 7). Entre as classes de medicamentos, os MMDC biológicos representaram um impacto de 99,14% no orçamento para tratamento da AR (% do total de gastos para tratamento AR, no referido período), demandando mais recursos do que os outros medicamentos; quanto ao número de dispensações, os MMDC sintéticos representaram 69,24%, seguido dos MMDC biológicos, com 30,27% do total de dispensações. Ainda, um estudo do tratamento da AR em um município do sul do Brasil evidenciou a diferença entre o custo médio anual com

medicamentos dos pacientes que utilizaram MMCD sintéticos (R\$ 4.424,06) e aqueles que fizeram uso de MMCD biológicos (R\$ 42.381,76) (BUENDGENS, 2013).

Quadro 7. Gastos do Ministério da Saúde com medicamentos para o tratamento da AR (2010- 2014)

	2010	2011	2012	2013	2014
Gasto Total CEAF	3.145.000.000,00	3.136.000.000,00	3.508.000.000,00	4.207.000.000,00	3.950.000.000,00
Gasto Total com AR	187.150.174,10	166.312.305,45	223.195.179,02	216.590.605,39	237.658.256,61
%	5,95%	5,30%	6,36%	5,15%	6,02%

Fonte: Oliveira (2015).

Um estudo de impacto econômico mostrou que a expansão do uso de produtos biológicos em pacientes com AR pode reduzir os seus custos ao longo do tempo, no período de 2012 a 2022, resultando em uma economia líquida de cerca de R\$ 9 bilhões no Brasil, levando-se em consideração que a sobrecarga econômica da doença está associada a custos médicos diretos e indiretos. A maior utilização de produtos biológicos aumentará os custos dos medicamentos, contudo, os benefícios do tratamento associados ao uso dos biológicos compensarão o aumento dos custos médicos e indiretos resultantes do crescimento econômico (TUNDIA et al., 2016).

4.2 NOVAS TERAPIAS

A artrite reumatoide é causada por uma interação complexa entre diversos tipos celulares, que são, portanto, importantes alvos terapêuticos. A crescente compreensão desta interação e das vias de sinalização que modulam o processo inflamatório e os principais sintomas na AR levou ao desenvolvimento de novas terapias, algumas ainda em testes iniciais (BURMESTER, FEIST, DORMER, 2013; SMOLEN, ALETAHA, MCINNES, 2016).

. Compostos biológicos

Novos compostos estão sendo continuamente desenvolvidos, incluindo alvos já conhecidos e outros novos. Nesta categoria destacam-se os inibidores de citocinas (para novos membros da família IL-1, IL-6 e seu receptor, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, IL-20, IL-21, IL-23, IL-32, IL-36, IL-37, IL-38); inibidores de interferons; inibidores de fator estimulador de colônia de granulócito-monócito e o seu receptor; proteínas de fusão; anticorpos bi-específicos; compostos que tem o RNAmi como alvo (interferem na expressão e regulação de

diversos genes); agentes que têm células como alvo (depleção de linfócitos B por terapias anti-CD20, CD19, CD52 e CD22, modificação da expressão de moléculas de adesão por linfócitos B, bloqueio co-estimulatório de linfócitos T); modulação de fibroblastos sinoviais e proteases envolvidas no processo destrutivo das articulações (BURMESTER, FEIST, DORMER, 2013; LAEV & SALAKHUTDINOV, 2015; SMOLEN, ALETAHA, MCINNES, 2016).

O progresso no conhecimento sobre o mecanismo fisiopatológico da AR permitiu o desenvolvimento de terapias biológicas que atuam em diferentes níveis. No entanto, uma quantidade significativa de pacientes não responde a pelo menos uma das terapias, gerando a necessidade e o interesse em estudar os biomarcadores envolvidos em diferentes estágios da doença, considerando que estes podem prever resultados clínicos relevantes em uma variedade de tratamentos e populações, aumentando a proporção de pacientes que atingem a remissão (BURMESTER, FEIST, DORMER, 2013; ZAMPELI et al., 2015). Gavrilă & Stoica (2016), enfatizam que os biomarcadores podem ser utilizados em quatro situações específicas: a) fornecer um diagnóstico precoce, uma vez que a identificação da AR nos estágios iniciais é essencial para evitar a destruição osteoarticular; b) ajudar a identificar pacientes com alto risco de formas agressivas de AR; c) selecionar a melhor terapia; d) monitorar a atividade da doença e a eficácia do tratamento.

. Novos MMCDs - inibidores da sinalização intracelular

As proteínas quinases são enzimas que catalisam a fosforilação de diversas proteínas fundamentais na transdução de sinais no processo inflamatório. As principais quinases envolvidas em respostas imunes na AR são as proteínas quinases ativadas por mitógeno (MAPK), janus quinases (JAK), PI3 quinase, *spleen tyrosine kinase* (SyK) (LAEV & SALAKHUTDINOV, 2015). A elucidação destes processos de sinalização levou ao desenvolvimento de inibidores específicos, pequenas moléculas administradas pela via oral, e muitos compostos estão atualmente em ensaios clínicos avançados, mostrando resultados promissores. Um estudo de fase 2 mostrou que o fostamatinibe, um inibidor de SyK, reduziu a atividade da doença em pacientes com AR, apresentando, porém, efeitos adversos como hipertensão e neutropenia (MEIER ET AL, 2013; LAEV & SALAKHUTDINOV, 2015).

O tofacitinibe, um inibidor seletivo da família das JAK (inibe JAK1, JAK2, JAK3 e, em menor grau, também TyK2), foi o primeiro inibidor de quinases aprovado para uso no tratamento da AR. Este fármaco inibe, preferencialmente, receptores associados a JAK1 e JAK3, apresentando seletividade funcional para esses receptores em relação a receptores associados a JAK2. O perfil de efeitos adversos é consistente com o mecanismo de ação, com

infecções respiratórias superiores atribuíveis à sua atividade inibidora JAK1, anemia e neutropenia ligadas à sua atividade inibidora JAK2, e níveis elevados de lipoproteínas de baixa densidade, possivelmente causados por seus efeitos em JAK1 e JAK2 (MEIER ET AL, 2013; LAEV & SALAKHUTDINOV, 2015; SIEBERT et al., 2015). No Brasil, o citrato de tofacitinibe, comercialmente conhecido como Xeljanz[®], foi aprovado pela Anvisa para uso no tratamento da AR em 2014 e incorporado pelo SUS em 2017.

Os fatores de transcrição, como NF-kB ou AP1, que interferem diretamente com a transcrição de diversos genes, são também alvos intracelulares na AR para novos MMCDs (LAEV & SALAKHUTDINOV, 2015).

. Outras abordagens

A adenosina, um nucleosídeo de purina, exerce efeitos anti-inflamatórios através da ativação de um receptor específico em células mononucleares de tecido sinovial e de sangue periférico em pacientes com AR ativa. Este receptor pode ser um alvo para inibir a evolução da doença (SHARMA & PATHAK, 2012; LAEV & SALAKHUTDINOV, 2015).

A catepsina K é uma enzima expressa por osteoclastos e fibroblastos sinoviais, contribuindo para a destruição óssea na AR, cuja expressão é aumentada pela ação de citocinas inflamatórias (IL-1 β e TNF- α) (DODDS et al., 2001; SHARMA & PATHAK, 2012).

A progranulina é um importante regulador da proliferação celular, diferenciação, desenvolvimento e degradação da cartilagem, e seus níveis são elevados em pacientes com AR em níveis onde há perda de cartilagem articular e osso (LIU, 2011; SHARMA & PATHAK, 2012).

O sucesso de compostos biológicos que inibem o TNF- α , como infliximabe e etanercept, levou a uma busca por pequenas moléculas, administradas por via oral e menos dispendiosas de produzir. Um alvo atualmente em investigação é a enzima conversora de TNF- α (TACE), uma metaloproteinase que promove a clivagem de TNF solúvel a partir de seu precursor ligado à membrana. O composto TMI-1, um inibidor dual TACE/metaloproteinase, representa uma classe única de inibidores eficaz e benéfico para tratar AR, atualmente em ensaios clínicos de fase II (LAEV & SALAKHUTDINOV, 2015).

RESULTADOS

1 ETAPA 1

1.1 TENDÊNCIAS TECNOLÓGICAS NA P&D DE COMPOSTOS BIOLÓGICOS PARA O TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE

1.1.1 Análise quantitativa dos documentos

Quando se analisa o país de prioridade (o território onde existe um interesse inicial de proteção), mais de 50% dos pedidos foram originalmente depositados nos Estados Unidos, um país que geralmente recebe pedidos de patente para quase todas as principais inovações globais (gráfico 1A). No entanto, os principais depositantes também são americanos (gráfico 1B), o que demonstra o domínio da tecnologia usada no desenvolvimento de medicamentos antirreumáticos e corrobora o fato de os EUA responderem por uma parcela substancial das inovações neste campo. As empresas biofarmacêuticas americanas são as que mais investem em inovação e, portanto, as que mais lucram com esse mercado.

Os principais depositantes detêm quase 25% dos pedidos (gráfico 1C). A empresa com o maior número de pedidos é a Roche, uma empresa suíça com foco em oncologia, imunologia, doenças infecciosas e neurociências. Mais da metade de seu *pipeline* são produtos biofarmacêuticos. A Roche Pharmaceuticals combina pesquisa de ponta da Roche, Genentech nos Estados Unidos e Chugai no Japão, com mais de 150 parceiros em escala global (ROCHE, 2018).

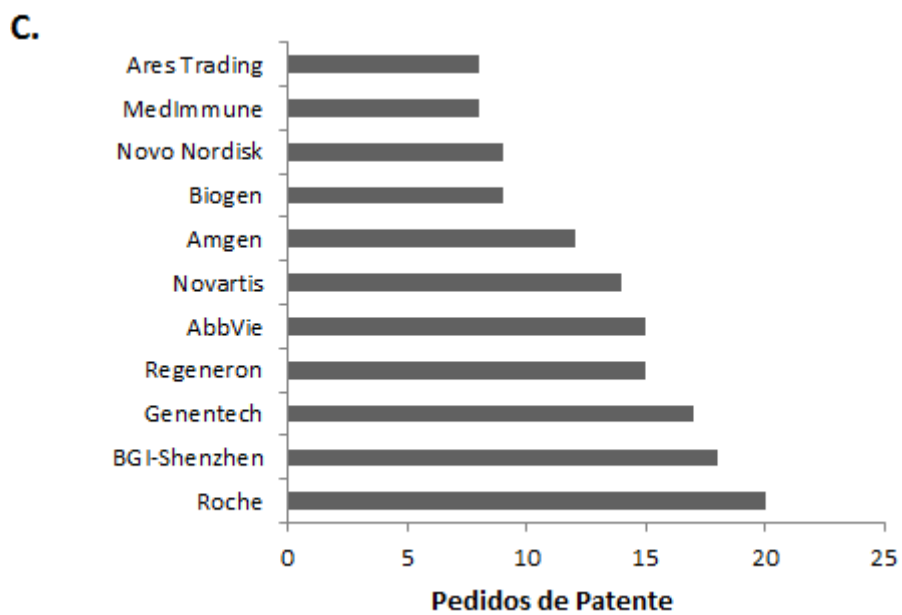
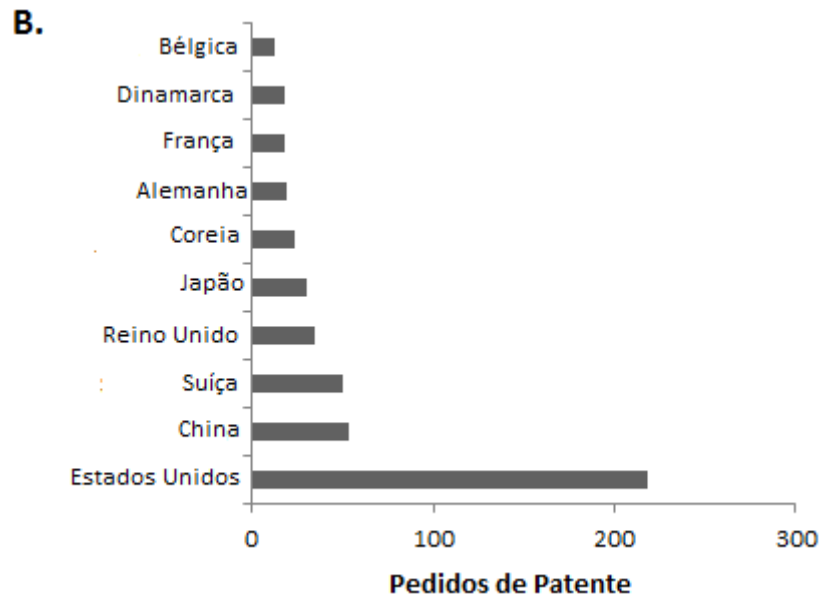
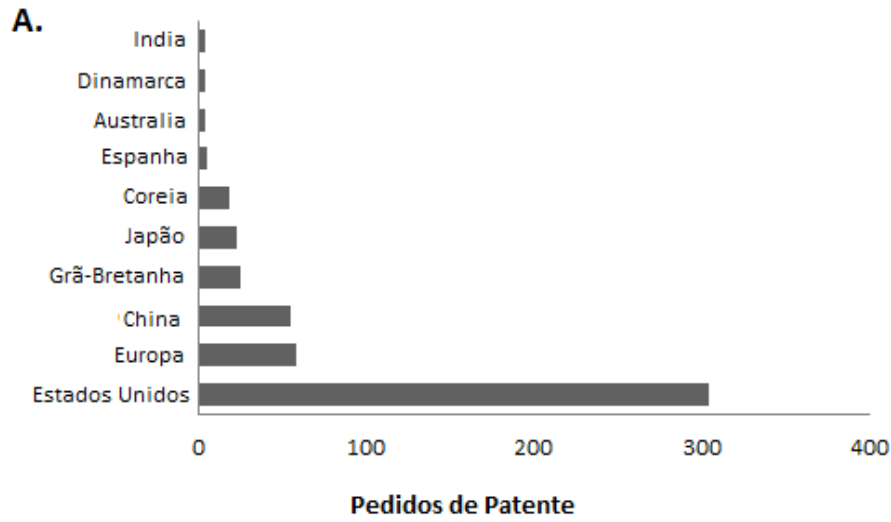


Gráfico 1. Número de pedidos de patente depositados por A) país de prioridade; B) país de origem dos depositantes; C) principais depositantes.

A análise temporal dos pedidos de patente é baseada na data de prioridade, a data do primeiro depósito, normalmente a data mais próxima do período de invenção da tecnologia. Houve um aumento significativo no número de pedidos de patente depositados desde 2010, o que pode ser devido a um aumento na prevalência geral do número de pessoas com artrite reumatoide. As diretrizes terapêuticas enfatizam a importância do tratamento precoce, o que intensifica a pressão para o fornecimento de novas tecnologias pela profissão médica, indústria, sociedade e, conseqüentemente, a demanda por esses compostos.

1.1.2 Análise qualitativa dos documentos

1.1.2.1 Doenças

O conteúdo das reivindicações descritas nos documentos foi categorizado em doenças (gráfico 2) e outros tipos de artrite (gráfico 3). Além da artrite reumatoide - reivindicada em todos os 523 documentos analisados - várias outras doenças foram também reivindicadas, incluindo câncer, psoríase e esclerose múltipla, sugerindo que os medicamentos biológicos usados no tratamento da AR também são utilizados no tratamento de outras doenças que possuem um componente inflamatório (gráfico 2).

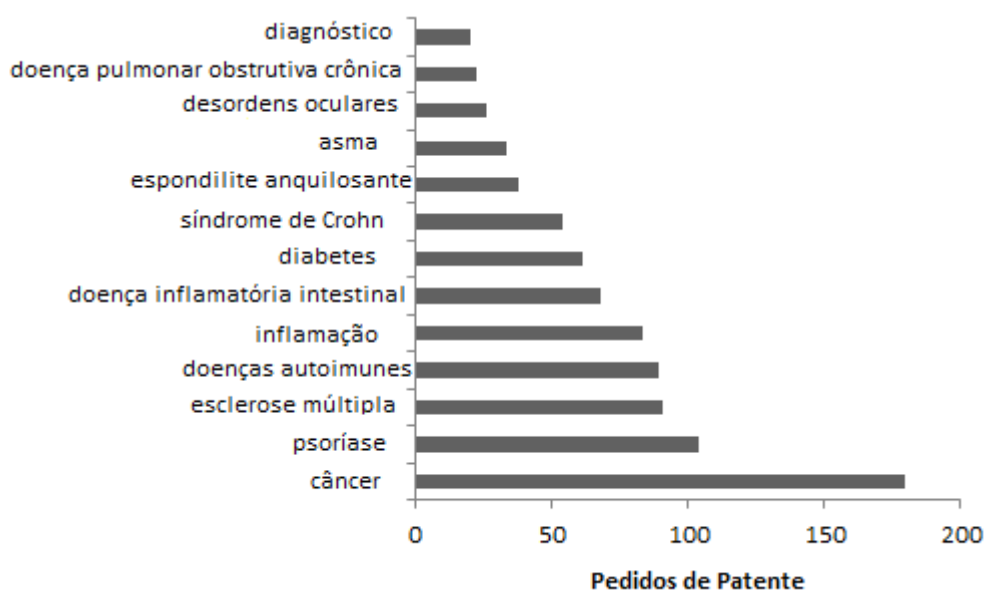


Gráfico 2. Doenças mais citadas nos pedidos de patente.

O conteúdo pode ser citado em mais de um documento.

Artrite é um termo geral para condições que afetam as articulações e os tecidos circundantes, sendo a artrite reumatoide um dos tipos mais frequentes [CALABRÒ et al, 2016]. Como mostrado no gráfico 3, há interesse na proteção de compostos biológicos para outros tipos de artrite. A artrite psoriática é uma forma de artrite que pode afetar pessoas com psoríase, quando o sistema imune agride atinge tecidos saudáveis, neste caso, as articulações e a pele. A osteoartrite é uma doença articular degenerativa associada ao envelhecimento que afeta principalmente a cartilagem articular e pode afetar as articulações que foram continuamente estressadas ao longo dos anos, incluindo joelhos, quadris e coluna vertebral inferior [WHO, 2018; ARTHRITIS FOUNDATION, 2018]. O termo artrite idiopática juvenil tem sido usado como uma nomenclatura global para toda artrite de causa desconhecida que começa antes dos 16 anos e persiste por pelo menos seis semanas [WHO, 2018; ARTHRITIS FOUNDATION, 2018]. Foram encontrados 17 documentos relacionados ao termo “artrite”, usados quando o tipo de artrite não é conhecido ou não foi especificado.

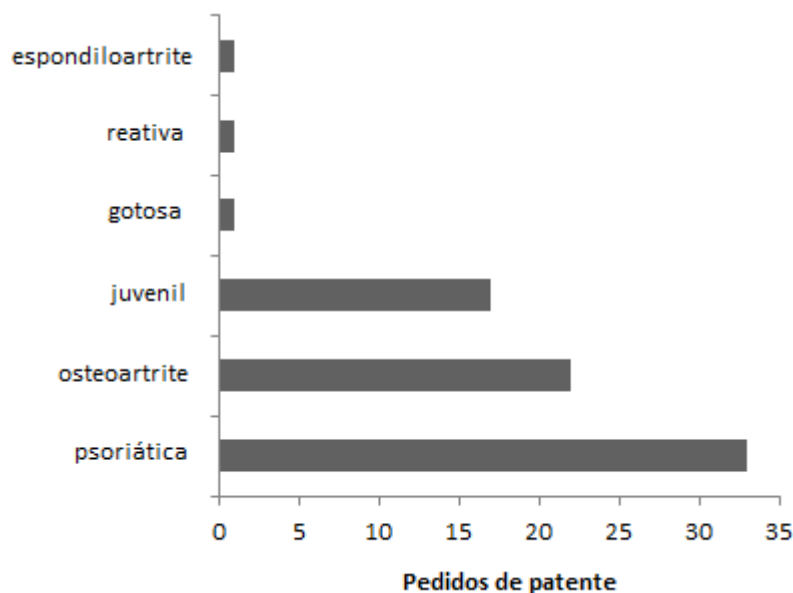


Gráfico 3. Outros tipos de artrite citados nos pedidos de patente.

1.1.2.2 Matéria reivindicada (assunto)

A matéria reivindicada nos pedidos de patente refere-se principalmente a proteínas, incluindo anticorpos, proteínas terapêuticas e proteínas de fusão, além de biomarcadores e terapias genéticas. Métodos de uso, formas de dosagem e composições, processos e combinações de produtos também foram reivindicados.

O alto custo dos medicamentos biológicos e a possibilidade de reações adversas determinaram a necessidade de identificar biomarcadores que possam distinguir pacientes que respondem ao pré-tratamento. Analisando o conteúdo dos pedidos relacionados aos biomarcadores, foram encontradas principalmente reivindicações relacionadas a biomarcadores preditivos da resposta à terapia biológica. Dois exemplos desses documentos são:

a) WO2012082573 - “Métodos preditivos e métodos de tratamento da artrite usando antagonistas da IL-17” (PAULDING et al, 2012), que reivindica “Um método para prever a probabilidade de um paciente com artrite reumatoide responder clinicamente ao tratamento com um antagonista de IL-17 (por exemplo, um anticorpo de IL-17, como o anticorpo AIN457 (também conhecido como "secukinumab"), compreendendo a análise de uma amostra biológica do paciente quanto à presença ou ausência de pelo menos um alelo no grupo alélico HLA-DRB1, em que a presença de pelo menos um alelo é indicativa de uma probabilidade aumentada de que o paciente responderá ao tratamento com o antagonista de IL-17, e a ausência de pelo menos um alelo é indicativa de uma menor probabilidade de o paciente responder ao tratamento com o antagonista de IL-17”.

b) WO2012061620 - "Métodos para tratamento, diagnóstico e monitoramento de artrite reumatoide" (GLYN et al, 2012), que reivindica "Um método para prever a resposta de um sujeito a uma terapia compreendendo um inibidor de TNF- α , o método compreendendo a medição em uma amostra biológica obtida da expressão de um ou de uma combinação de genes, ou expressão de um ou de uma combinação de proteínas codificadas pelo um ou pela combinação de genes [...], em que a expressão de um ou a combinação de genes, ou a expressão de uma ou a combinação de proteínas compreende uma assinatura gênica ou uma assinatura de proteína, respectivamente, e em que a assinatura gênica ou a assinatura de proteína, respectivamente, é preditiva da resposta do paciente à terapia que compreende o inibidor de TNF- α ".

1.1.2.3 Mecanismo de ação

Os medicamentos biológicos podem ser categorizados pela forma de atuação no organismo humano, pois inibem componentes específicos do sistema imune, os quais desempenham papéis importantes na artrite reumatoide. Os principais mecanismos de ação citados nos pedidos de patente podem ser vistos no gráfico 4A. Outros mecanismos citados incluem indutores de apoptose, ligantes CD80 e CD86 e inibidores de ativação do NF- κ B.

Anticorpos monoclonais são anticorpos específicos produzidos por células imunes clones de uma célula progenitora única, e se ligam aos alvos com alta especificidade. Portanto, podem constituir excelentes agentes terapêuticos. O desenvolvimento biotecnológico permitiu a produção de grandes quantidades de anticorpos monoclonais para uso terapêutico. Muitas citocinas têm sido implicadas na patogênese da AR, portanto são alvos específicos para anticorpos, o que constitui a principal estratégia terapêutica para o tratamento da doença (gráfico 4A).

O fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) desempenha um papel importante no desenvolvimento da AR e foi a primeira citocina-alvo no tratamento da doença. Seu papel central como mediador inflamatório na lesão das articulações foi confirmado pelo sucesso do bloqueio terapêutico dos receptores de membrana e do TNF- α solúvel em pacientes [ZAMPELI et al, 2015; SIEBERT et al, 2015]. A análise dos depósitos reivindicando anticorpos como mecanismo de ação revelou que quase 20% (69 documentos) deles eram anti-TNF- α (gráfico 4B).

Desde que o primeiro agente anti-TNF- α foi aprovado em 1998, as novidades reivindicadas nesses documentos dizem respeito a métodos de preparação e combinação de alvos, incluindo compostos que se ligam a diferentes receptores. Dois exemplos desses documentos são:

- a) WO2011103701 - "Anticorpo monoclonal anti-TNF-alfa humano completo, método de preparação e uso do mesmo" (GUO et al, 2011), que reivindica "Anticorpo monoclonal anti-TNF- α totalmente humano, que possui uma sequência de aminoácidos da região variável da cadeia pesada [...] e uma sequência de aminoácidos da região variável da cadeia leve [...]".
- b) WO2015138337 - "Composições e métodos para o tratamento de artrite reumatóide" (PADLEY & HEUSER, 2015) reivindicando "Um método para tratar artrite reumatoide, o método compreendendo a etapa de administrar uma proteína de ligação que se liga especificamente a ambos IL-17 e TNF-a".

Os anticorpos correspondem à principal categoria de medicamentos biológicos e, portanto, são passíveis de interesse de proteção e investimento. A proteção patentária da maioria dos anticorpos de primeira geração expirará nos próximos anos, expondo-os à

competição com biossimilares. Portanto, para garantir sua liderança no mercado, muitas empresas estão desenvolvendo anticorpos de segunda geração.

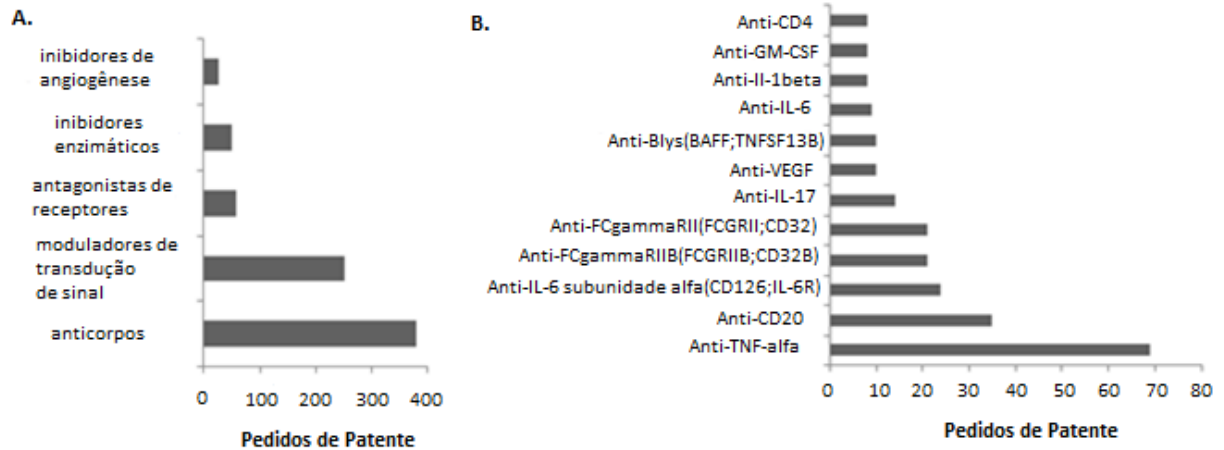


Gráfico 4. A) Mecanismos de ação mais citados nos pedidos de patente; B) Anticorpos mais citados nos pedidos de patente.

A AR é uma doença autoimune que envolve alterações nas funções dos linfócitos B, o que torna a depleção destas células uma terapia potencial. Como o antígeno CD20 é uma molécula de superfície específica para estes linfócitos, a eliminação dessas células visando como alvo o CD20 pode remover uma grande população de células fisiopatologicamente importantes (BURMESTER et al, 2013). Os documentos a seguir contêm reivindicações relacionadas ao mecanismo anti-CD20:

a) US2011081681 - "Anticorpos humanos para CD20 humano e método de uso dos mesmos" (MARTIN et al, 2011), reivindicando "Uma molécula de ácido nucleico que codifica um anticorpo humano ou fragmento de ligação a antígeno de um anticorpo que se liga especificamente ao CD20 humano [...]."

b) WO2008156713 - "Composições e métodos terapêuticos anti-CD20" (DAMLE et al, 2008), que reivindica "Uma molécula de ligação a CD20 humanizada compreendendo um domínio variável da cadeia pesada de imunoglobulina (VH) e um domínio variável da cadeia leve da imunoglobulina (VL) [...]".

Para produtos já lançados no mercado, foram observados pedidos secundários, como novas formulações, novas combinações de produtos, polimorfos e cristais, incluindo:

a) WO2011079308 - "Composições compreendendo antagonistas de TNF- α e IL-6 e métodos de uso dos mesmos" (MISHER & LOFQUIST, 2011), que reivindica "Um método para o tratamento de artrite reumatoide compreendendo a administração de uma quantidade

terapeuticamente eficaz de uma combinação de um antagonista de IL-6 e um antagonista de TNF- α ”.

b) WO2009085765 - "Cristalização de anticorpos anti-CD20" (WILKINS et al, 2009), que reivindica "Um método de purificação de um anticorpo CD20 a partir de uma mistura, compreendendo a cristalização do anticorpo CD20 e a recuperação do anticorpo CD20 a partir da referida mistura".

1.1.3 Fase de desenvolvimento

A base de dados *Integrity* fornece o status de desenvolvimento dos produtos divulgados pelas empresas. Um produto pode ser desenvolvido por diferentes organizações, para diferentes doenças e em diferentes regiões e cada um terá programas de desenvolvimento que podem estar em diferentes fases (INTEGRITY, 2017).

Foram encontrados 195 produtos utilizados para tratamento da AR (gráfico 5). A maior parte (66%) está em fase de testes biológicos, estágio em que ocorre a síntese e testes farmacológicos preliminares. Há 14 produtos (7%) em fase pré-clínica. A análise pré-clínica de um novo medicamento abrange a área de ensaios funcionais *in vitro* através de estudos isolados de células e tecidos, e uma avaliação de segurança e eficácia antes de testar o candidato a medicamento em humanos (INTEGRITY, 2017). Nas fases clínicas (I, II e III) foram encontrados 27 produtos, apenas um produto em fase pré-registro em agência regulatória, e 24 produtos já foram lançados no mercado.

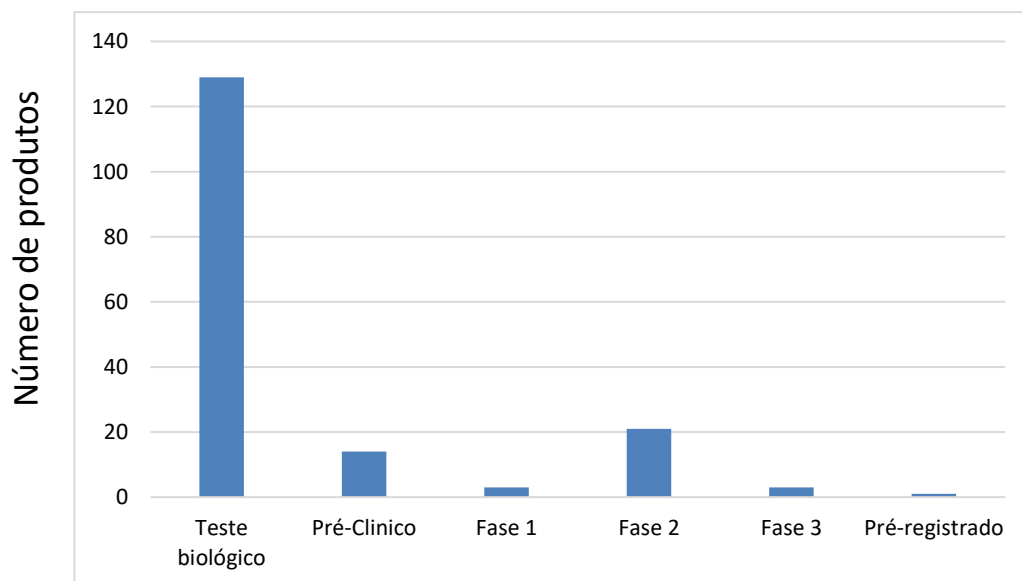


Gráfico 5. Status de desenvolvimento - fase de desenvolvimento alcançada - de compostos biológicos usados para tratar a AR.

Apenas 66 produtos estão em desenvolvimento ativo, ou seja, no *pipeline* de P&D da fase pré-clínica para o registro (ou seja, pré-clínico, fase I, fase II, fase III, pré-registro, lançados) (INTEGRITY, 2017). Alguns compostos não progrediram pois falharam em estudos clínicos (toxicologia, farmacocinética, segurança, otimização de dose) ou apresentaram efeitos adversos graves, o que representa um importante impacto financeiro para as empresas. Entre esses 66 produtos, 52 apresentaram informações detalhadas relatadas (Quadro 8).

Quadro 8. Compostos biológicos utilizados no tratamento da AR em desenvolvimento ativo (continua)

Nome genérico (GN) ou nome código (CD)	Organização	Fase de Desenvolvimento	Mecanismo Molecular	Mecanismo Celular	Categoria do produto	Patente básica relacionada
ABBV-257	AbbVie	Fase I	----- -----	-----	-----	WO2015191760
DM-199	DiaMedica	Fase I	Secretagogos de insulina	Moduladores de Transdução de Sinal	Proteínas recombinantes	US2016000704
Lenzilumabe	KaloBios Pharmaceuticals	Fase I	Anti-GM-CSF	Moduladores de Transdução de Sinal	Imunoterapia para câncer	WO2010093814
Atacicepte	Bristol-Myers Squibb (desenvolvedor); Merck Serono; Merck KGaA; EMD Serono	Fase II	Anti-BlyS (BAFF; TNFSF13B)	Moduladores de Transdução de Sinal	Proteínas de Fusão	WO 2009132058
AMG-714; HuMax-IL-15; MAb146B7	Genmab; Bristol-Myers Squibb; Amgen (desenvolvedor); Celimmune	Fase II	Anti-IL-15	Moduladores de Transdução de Sinal	Anticorpos Monoclonais Humanos	WO2006047340
Tadekinig alfa	Yeda (desenvolvedor); AB2 Bio; Merck Serono	Fase II	Moduladores de citocinas	Moduladores de Transdução de Sinal		WO2015032932
Otelixizumabe	BTG; Abbott; University of Oxford (desenvolvedor); Tolerx; GlaxoSmithKline; University of Cambridge (desenvolvedor)	Fase II	Anti-CD3	Moduladores de Transdução de Sinal	Anticorpos Monoclonais Humanizados	WO2014155135
SAN-300	Salix; Biogen (desenvolvedor)	Fase II	Anti-CD49a (VLA-1)	Moduladores de Transdução de Sinal	Anticorpos Monoclonais Humanizados	WO2013123114
Veltuzumabe	Immunomedics	Fase II	Anti-CD20	-----	Imunoterapia para câncer	US2016120976;
TAB-08; TGN-1412	TheraMAB	Fase II	Antígeno CD28 Glicoproteína de superfície específica de células T (receptor TP44)	-----	Imunoterapia para câncer	WO2015198147

(continua)

Tregalizumabe	Biotest AG (desenvolvedor); Boehringer Ingelheim	Fase II	Anti-CD4	-----	Anticorpos Monoclonais Humanizados	WO2010034590
TNF-alfa quinoide	Neovacs; Debiopharm (desenvolvedor)	Fase II	----- ----	-----	Vacinas não anti- infecciosas	WO2012076668
Namilumabe	Takeda; Amgen (desenvolvedor)	Fase II	Anti-GM-CSF	Moduladores de Transdução de Sinal	Anticorpos Monoclonais Humanos	WO2016079277
Mavrilimumabe	MedImmune (desenvolvedor); CSL (desenvolvedor)	Fase II	Anti-GM-CSF	Moduladores de Transdução de Sinal	Anticorpos Monoclonais Humanos	WO2015177097
3196165; GSK- 3196165; MOR- 04357; MOR-103	MorphoSys (desenvolvedor); Proteros Biostructures; University of Melbourne (desenvolvedor); GlaxoSmithKline; MorphoSys	Fase II	Anti-GM-CSF	Moduladores de Transdução de Sinal	Anticorpos Monoclonais Humanos	WO2014044768
Ozoralizumabe	Eddingpharm; Taisho; Ablynx (desenvolvedor)	Fase II	Anti-TNF-alfa	Moduladores de Transdução de Sinal	Anticorpos de domínio único	US2016263220
Arginase humana recombinante peguilada	Bio-Cancer Treatment (Originator); Hong Kong Polytechnic University	Fase II	----- ----	-----	Enzimas	WO2015165374
Clazakizumabe	Vitaeris; Alder Biopharmaceuticals (desenvolvedor);	Fase II	Anti-IL-6	Moduladores de Transdução de Sinal	Imunoterapia para câncer	US2016130340
Cx-611	TiGenix	Fase II	----- ----	-----	Transplante allogênico de células- tronco	WO2014207679
F8-IL10; PF- 06687234	Philogen (desenvolvedor); Pfizer	Fase II	----- ----	-----	Proteínas de fusão	WO2014055073
CD24Fc; CD24IgG1Fc	OncoImmune	Fase II	----- ----	-----	Proteínas de fusão Fc	WO2016179456
RG-6125; SDP- 051	Roche	Fase II	Medicamentos dirigidos a caderinas	-----	Imunoterapia para câncer	WO2012009631

(continua)

ABT-122; D2E7-GS10- B6-17	AbbVie	Fase II	Anti-IL-17	Moduladores de Transdução de Sinal	Imunoterapia para câncer	WO2016118921
CFZ-533; OM11-62MF	Novartis	Fase II	Membro 5 da Superfamília do Receptor do Fator de Necrose Antitumoral (Anti-CD40)	Moduladores de Transdução de Sinal	Anticorpos Monoclonais Humanizados	US2012121585
Gevokizumabe	Xoma (desenvolvedor); Servier	Fase III	Anti-IL-1beta	Moduladores de Transdução de Sinal	Anticorpos Monoclonais Humanizados	WO 2013096516
HD-203 (forma não inovadora do Etanercept)	Hanwha Chemical (desenvolvedor); Merck & Co. (desenvolvedor)	Fase III	Antagonistas do TNF-alfa	Moduladores de Transdução de Sinal	Produtos subsequentes	WO2013025079
PF-06410293 (forma não inovadora do Adalimumabe da Abbvie)	Pfizer	Fase III	Anti-TNF-alfa	Moduladores de Transdução de Sinal	Produtos subsequentes	WO2016103093
Ocrelizumabe	Genentech (desenvolvedor); Roche (desenvolvedor); Chugai Pharmaceutical; Biogen	Pré-Registrada	Anti-CD20	-----	Imunoterapia para câncer Anticorpos monoclonais	WO2012118750

(continua)

Ciclosporina; Ciclosporina A	Novartis (desenvolvedor); National Cancer Institute; Shire; London School Hygiene Tropical Medicine; Immune Pharmaceuticals; Sihuan Pharmaceutical; Allergan; Universitair Medisch Centrum Groningen; MC2 Biotek; Abbott; Cosmo; Nat Heart, Lung, and Blood Institute; Fudan University; Perle Bioscience; Sanofi; AbbVie; Imperial College; Advancell; Sigmoid Pharma; NeuroVive (desenvolvedor); Spherium Biomed; Maas Biolab; Recordati; Alcon; Novaliq; Genzyme; Ivax; Novartis Vaccines and Diagnostics; APT Pharmaceuticals; Hebrew University; Charite Universitaetsmedizin Berlin; Merck & Co.; Santen	Lançada-1983	Inibidores da ciclofilina D	Moduladores de Transdução de Sinal	Ciclosporinas Imunossuppressores Imunomodulator MMCDs Inibidor da calcineurina	WO 2017035656
Metotrexato	AYUMI Pharmaceutical; National Cancer Institute; Silvergate Pharmaceuticals; Medac Pharma; Nordic Group; Pfizer (desenvolvedor); National Institutes of Health; Chesapeake Therapeutics; Antares Pharma; Takeda; University of Kansas; Cumberland Pharmaceuticals	Lançada -1954	Inibidores de Diidrofolato Redutase (DHFR) (Protozoário)	-----	----- Imunossuppressores Imunomodulator Antimetabólito Antineoplásticos MMCDs	WO 2017021983
Anakinra	National Cancer Institute; University of Cambridge; Chaim Sheba Medical Center; Swedish Orphan Biovitrum; Natl Inst Arthritis Musculoskel Skin Dis; Virginia Commonwealth University; Massachusetts Eye and Ear Infirmary; Radboud Universiteit Nijmegen; Amgen (desenvolvedor); Shire; Mayo Clinic; Baylor Research	Lançada -2001	Antagonistas do receptor de IL-1	Moduladores de Transdução de Sinal	Polipeptídeos, de 41 AA	WO 2016174082

(continua)

	Institute; Steno Diabetes Center; University of Athens; Invida; Charite Universitaetsmedizin Berlin; Centre Hospitalier Universitaire Caen					
Infliximabe	National Cancer Institute; Icahn School of Medicine at Mount Sinai; Emory University; University of California, San Diego; Imperial College; National Institute Allergy Infect Dis; Essex; Janssen Biotech (desenvolvedor); University Health Network; Merck & Co.; Mitsubishi Tanabe Pharma; University of Athens	Lançada -1998	Anti-TNF-alfa	Moduladores de Transdução de Sinal	Imunoterapia para câncer Anticorpos monoclonais	WO 2016179469
Rituximabe	Genentech; National Cancer Institute; Stanford University; Roche; Haukeland University Hospital; Indiana University; Universiteit Ghent; Nat Heart, Lung, and Blood Institute; National Institutes of Health; Zenyaku Kogyo; University of Cincinnati; Natl Inst Diabetes Digest Kidney Dis; Northwestern University; National Institute of Health Sciences; Lilly; National Institute Allergy Infect Dis; Mayo Clinic; Apricus Biosciences; Centre Hospitalier Universitaire Brest; Vilnius University; Chugai Pharmaceutical; Biogen (desenvolvedor); Hopitaux de Paris	Lançada -1997	Anti-FCgammaRII (FCGR2; CD32) Anti-CD20	-----	Imunoterapia para câncer Anticorpos monoclonais	WO 2017010106
Etanercepte	National Cancer Institute; Stanford University; Brigham and Women's Hospital; Pfizer (desenvolvedor); Takeda; M.D. Anderson Cancer Center; University of Oxford; Pivot Pharmaceuticals; Pfizer; Teva; Amgen (desenvolvedor); National Institute Allergy Infect Dis; National Eye Institute; University of Michigan	Lançada -1998	Antagonistas do TNF-alfa	Moduladores de Transdução de Sinal	Proteínas de fusão Fc	WO 2016170187

(continua)

Natalizumabe	Biogen; UCB; Perrigo (desenvolvedor)	Lançada -2006	Anti-CD49d (VLA-4) Bloqueadores de integrina	Moduladores de Transdução de Sinal	Imunoterapia para câncer Anticorpos monoclonais	WO 2017015544
Abatacepte	Bristol-Myers Squibb (desenvolvedor); Emory University; Seattle Children's Hospital; Natl Inst Diabetes Digest Kidney Dis; National Institutes of Health; Orban Biotech; Simcere Pharmaceutical; Ono	Lançada -2006	Ligantes CD86 (B7-2)	-----	Proteínas de fusão Fc	WO 2016170187
Adalimumabe	Eisai; Hopitaux Universitaires de Geneve; MedImmune (desenvolvedor); AbbVie; Hopitaux de Paris	Lançada -2003	Anti-TNF-alfa	Moduladores de Transdução de Sinal	Anticorpos Monoclonais Humanos	WO 2016179469
Certolizumabe pegol	Moksha8 Pharmaceuticals; Nektar Therapeutics; National Cancer Institute; UCB (desenvolvedor); UCB Celltech (desenvolvedor); NewBridge Pharmaceuticals; Astellas Pharma; Dermira; Xoma	Lançada -2008	Anti-TNF-alfa	Moduladores de Transdução de Sinal	Proteínas de Ligação Derivadas de Anticorpos	WO 2016179469
Atlizumabe; Tocilizumabe	Osaka University; National Cancer Institute; Genentech (desenvolvedor); Hopitaux Universitaires de Strasbourg; Klinik Ludwig-Maximilians-Univ Muenchen; Brigham and Women's Hospital; Roche (desenvolvedor); Children's Hospital of Philadelphia; Medical College of Wisconsin; Cedars-Sinai Medical Center; Chugai Pharmaceutical (desenvolvedor); National Institute Allergy Infect Dis; University of Pennsylvania; National Center Neurology Psychiatry; University of Michigan;	Lançada -2005	Subunidade alfa do receptor anti-interleucina-6 (CD126; IL-6R)	Moduladores de Transdução de Sinal	Imunoterapia para câncer Anticorpos monoclonais	WO 2017025611

(continua)

Hidrossulfito de Hidroxicloroquina ; Sulfato de Hidroxicloroquina	National Cancer Institute; University of Pittsburgh; Cancer Institute of New Jersey; CHU d'Angers; Sanofi (desenvolvedor); Shin Kong Wu Ho-Su Memorial Hospital; APT Pharmaceuticals; Covis Pharma; Aradigm; Dana-Farber Cancer Institute; Medical Research Council; New York University; VG Life Sciences	Lançada -1956	Desconhecido: pode prejudicar as reações antígeno-anticorpo do complemento; inibe a locomoção de neutrófilos e quimiotaxia ou eosinófilos	Inibidores da autofagia	Antimaláricos Imunossupressores	WO 2016162886
Belatacepte	Bristol-Myers Squibb (desenvolvedor); University of California, San Francisco	Lançada-2011	Ligantes CD86 (B7-2)	-----	Proteínas de fusão Fc	US 2009068203
Belimumabe	GlaxoSmithKline (desenvolvedor); MedImmune	Lançada -2011	Anti-BlyS (BAFF; TNFSF13B)	Moduladores de Transdução de Sinal	Imunoterapia para câncer	US 2016245794
Fumarato de Dimetila	Vifor; National Cancer Institute; Forward Pharma; UCB; University of California, San Diego; Skånes Universitetssjukhus; Biogen (desenvolvedor); Almirall	Lançada -2013	Ativadores do fator nuclear 2 do fator nuclear eritróide 2 (fator 2 do NFE2; NFE2L2; NRF2)	Moduladores de Transdução de Sinal	----- imunomoduladores	WO 2017040272
Canakinumabe	Novartis (desenvolvedor); Bristol-Myers Squibb (desenvolvedor); Universitaet Zuerich	Lançada -2009	Anti-IL-1beta	Moduladores de Transdução de Sinal	Anticorpos Monoclonais Humanos	WO 2016193931
Ofatumumabe	Genmab (desenvolvedor); Medizinische Universitaet Wien; Bristol-Myers Squibb; Novartis; H. Lee Moffitt Center	Lançada -2009	Anti-CD20	-----	Imunoterapia para câncer Anticorpos monoclonais	WO 2016106381
Golimumabe	Janssen (desenvolvedor); Mitsubishi Tanabe Pharma; Merck & Co.; Janssen Biotech (desenvolvedor); Merck Sharp & Dohme	Lançada -2009	Anti-TNF-alfa	Moduladores de Transdução de Sinal	Anticorpos Monoclonais Humanos	WO 2016179469
Itolizumabe	Centro de Inmunologia Molecular (CIM) (desenvolvedor); Biocon	Lançada -2013	Anti-CD6	-----	Imunoterapia para câncer	WO 2015011658

(continua)

Apremilast	Icahn School of Medicine at Mount Sinai; Celgene (desenvolvedor); William Beaumont Hospital Res. Inst.; Shanghai Fosun Pharmaceutical	Lançada -2014	Inibidores do citocromo P450 CYP3A4 Inibidores de PDE4	Moduladores de Transdução de Sinal	MMCDs	WO 2017033206
Secuquinumabe	Novartis (desenvolvedor); Maruho	Lançada -2015	Anti-IL-17	Moduladores de Transdução de Sinal	Anticorpos Monoclonais Humanos	WO 2016103153
Interferon beta-1a	Merck Serono (desenvolvedor); Pfizer; Avadel Pharmaceuticals	Lançada -1998	Proteína antiviral, antiproliferativa e imunorreguladora; altera a resposta ao antígeno de superfície e pode melhorar as atividades das células imunes	-----	Imunoterapia para câncer Imunomoduladores	WO 2013096423
Sarilumabe	Sanofi (desenvolvedor); Regeneron (desenvolvedor)	Lançada -2017	Subunidade alfa do receptor anti-interleucina-6 (CD126; IL-6R)	Moduladores de Transdução de Sinal	Anticorpos Monoclonais Humanos	WO 2016044343
Ixekizumabe	Lilly	Lançada -2016	Receptor anti-IL-17 (IL-17R, IL-17RA)	Moduladores de Transdução de Sinal	Anticorpos Monoclonais Humanizados	WO 2017011260

A) Fase pré-clínica - Não houve registro de informações dos produtos em fase pré-clínica. As instituições geralmente não expõem o conteúdo de seu portfólio no estágio inicial de desenvolvimento (estágios de descoberta e pré-clínico).

B) Fase I - Estudos iniciais para determinar o metabolismo e ações farmacológicas de medicamentos em humanos; os efeitos colaterais associados ao aumento de doses; estudos para obter evidências preliminares de eficácia; geralmente realizado em voluntários saudáveis (INTEGRITY, 2017).

Exemplo: Composto ABBV-257 (documento básico relacionado: WO2015191760 (CUFF et al, 2015) - está em testes clínicos iniciais na AbbVie em combinação com o metotrexato (ABBVIE, 2018).

C) Fase II - Estudos clínicos controlados conduzidos para avaliar a eficácia do medicamento para uma indicação ou indicações particulares em pacientes com a doença em estudo e determinar os efeitos colaterais e riscos comuns de curto prazo (INTEGRITY, 2017).

Exemplo: Ozoralizumab (documento básico relacionado: US2016263220 (FERNANDEZ et al, 2016), um nanocorpo anti-TNF- α , está sendo desenvolvido em ensaios clínicos na Ablynx. Em 2014, a Ablynx licenciou o anticorpo para Eddingpharm na China, Hong Kong e Taiwan para desenvolvimento e comercialização de todas as indicações, incluindo AR. Em 2015, a Ablynx licenciou o produto para Taisho para o desenvolvimento e comercialização no Japão (INTEGRITY, 2018).

D) Fase III - Ensaios controlados e não controlados expandidos iniciados após evidência preliminar sugerindo que o medicamento é eficaz na doença avaliada; objetiva reunir informações adicionais para avaliar o medicamento e fornecer uma base adequada para a classificação benefício-risco (INTEGRITY, 2017).

Exemplo: HD-203 (documento básico relacionado: WO2013025079 (WON et al, 2013), uma forma não inovadora de etanercept (Enbrel[®]), um antagonista do TNF- α e em ensaios clínicos na Hanwha Chemical em combinação com metotrexato (INTEGRITY, 2018).

E) Pré-registrado - pedido para comercializar o medicamento (por exemplo, novo pedido de medicamento ou pedido de autorização para comercialização) foi protocolado na agência regulatória (INTEGRITY, 2017).

Exemplo: Ocrelizumab (documento básico relacionado: WO2012118750 (BEHRENS et al, 2012) é um anticorpo monoclonal anti-CD20 totalmente humanizado, originalmente desenvolvido na Genentech e co-desenvolvido pela Biogen. O produto aguarda o registro nos EUA e na UE para o tratamento da esclerose múltipla recidivante e da esclerose múltipla primária progressiva primária. Em março de 2010, o desenvolvimento do composto foi

suspensão pela Biogen e pela Roche para o tratamento da AR após uma avaliação dos riscos para a população específica de pacientes com AR. Em maio de 2010, as empresas interromperam o desenvolvimento para AR. A Chugai Pharmaceuticals também estava desenvolvendo o composto para o tratamento da AR, no entanto a pesquisa foi descontinuada em 2010 (INTEGRITY, 2018).

F) Lançado - O medicamento está sendo comercializado (INTEGRITY, 2017).

Exemplos:

a) Ofatumumab (documento básico relacionado: WO2016106381 (JAGLOWSKI, 2016) é um anticorpo monoclonal humano anti-CD20 lançado nos EUA pela Genmab para o tratamento da leucemia linfocítica crônica de linfócitos B em pacientes que não responderam à terapia com fludarabina e alemtuzumab ou fludarabina e são intolerantes ou ineligíveis para o alemtuzumab. O composto foi desenvolvido em estudos clínicos de fase III na GlaxoSmithKline e Genmab para o tratamento da AR ativa. No entanto, não foram relatados desenvolvimentos recentes nesta indicação (INTEGRITY, 2018).

b) Golimumab (documento básico relacionado: WO2016179469 (LI et al, 2016) é um anticorpo monoclonal humano anti-TNF- α lançado em 2009 no Canadá pela Schering-Plough (agora Merck & Co.) para reduzir os sinais e sintomas de AR moderada a severamente ativa e artrite psoriática ativa em pacientes adultos. Em ambas as doenças o uso em combinação com metotrexato, e para reduzir os sinais e sintomas em pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa, que tiveram uma resposta inadequada às terapias convencionais. O produto foi protocolado para aprovação na UE pela Centocor (agora Janssen Biotech) e Schering-Plough (agora Merck & Co.) em 2008, para o tratamento da AR em combinação com o metotrexato, para o tratamento da espondilite anquilosante e para o tratamento de artrite psoriática. Em 2009, a aprovação da UE foi recebida para as três indicações. Em 2012, o FDA o classificou como medicamento órfão para o tratamento da colite ulcerosa pediátrica e para o tratamento da sarcoidose. Em 2015, houve a designação medicamento órfão adicional nos EUA para o tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular em pacientes pediátricos (INTEGRITY, 2018).

Conforme mostrado no quadro 9, as empresas Roche, Genentech, AbbVie e Novartis, além de possuírem um grande número de produtos lançados no mercado, também possuem produtos em desenvolvimento ativo, em fase de ensaios clínicos e em pré-registro, produtos com boa chance de chegar ao mercado.

Quadro 9. Fase de desenvolvimento dos compostos biológicos dos principais depositantes

Empresa	Número de Documentos	Teste biológico	Pré-clínica	Fase I	Fase II	Fase III	Pré-registrado	Lançado
Roche	20	13	-----	1	2	-----	1	6
BGI-Shenzhen	18	18	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Genentech	17	3	-----	1	3	-----	1	8
Regeneron	15	4	-----	-----	-----	-----	1	2
AbbVie	15	2	-----	1	1	1	-----	5
Novartis	14	4	-----	1	1	-----	-----	8
Amgen	12	8	1	1	2	-----	-----	3
Biogen	9	3	1	-----	-----	-----	-----	5
Novo Nordisk	9	3	-----	-----	-----	-----	-----	-----
MedImmune	8	5	-----	-----	1	-----	-----	-----

A Genentech se tornou membro do Grupo Roche em março de 2009. Como parte de seu acordo de fusão, a Roche e a Genentech combinaram suas operações farmacêuticas nos EUA. A pesquisa e desenvolvimento inicial da Genentech opera como um centro independente dentro da Roche (GENENTECH 2018). A AbbVie é uma empresa biofarmacêutica focada em pesquisas que se tornou uma empresa separada da Abbott em 2013 e possui experiência em imunologia, oncologia e medicina geral (ABBVIE, 2018). Em 2014, o Humira[®] (Adalimumab) da AbbVie ficou em primeiro lugar entre os 10 medicamentos biotecnológicos mais vendidos. As vendas de US\$ 12,5 bilhões do Humira[®] contribuíram para 63% da receita geral da AbbVie. No entanto, os investidores se preocupam que a patente do medicamento deve expirar nos EUA e na Europa em breve. Enquanto isso, a Amgen, a Novartis e a Pfizer estão em uma corrida para desenvolver versões biossimilares do Humira[®]. Os analistas enfatizam que os biossimilares não estariam disponíveis no mercado até pelo menos 2020, devido à propriedade intelectual da AbbVie (MORAD, 2015).

1.2 CONCLUSÕES PARCIAIS

Os tratamentos atuais para a AR ainda visam principalmente o sistema imune, as várias vias de sinalização inflamatória e mediadores, incluindo citocinas, quinases, moléculas de adesão e proteases envolvidas no processo destrutivo das articulações. Outros tipos de terapias também foram desenvolvidos, como vacinas, terapias celulares e genéticas.

Entretanto, os principais alvos de investimento e de proteção continuam sendo os anticorpos anti-TNF- α e anti-CD20. A maioria ainda está em fase de testes biológicos e são necessários mais ensaios para tirar conclusões sólidas em relação à segurança e eficácia antes que estes possam ser administrados aos pacientes.

Os inibidores do TNF- α foram os primeiros da “era biológica” e os efeitos adversos mais significativos desses compostos são o aumento do risco de infecções e a indução de reações imunogênicas com a formação de anticorpos anti-fármacos. Esses anticorpos são um dos principais motivos de perda de resposta e diminuição da eficácia. Nesse caso, a formação de anticorpos pode ser reduzida com o uso combinatório desses agentes com um MMCD convencional.

O crescente conhecimento sobre os mecanismos básicos subjacentes à patogênese e progressão da AR pode beneficiar uma terapia combinada e mais eficaz de diferentes agentes direcionados a várias vias em paralelo, como inibidores de TNF- α , antagonistas de IL-1 e IL-6, depleção de células B, apesar de um risco aumentado de efeitos adversos.

Além disso, biomarcadores preditivos de resposta à terapia biológica (a fim de determinar que medicamento seria mais eficaz e seguro para um determinado indivíduo) e testes para anticorpos anti-fármacos são cruciais para indicar falhas no tratamento e monitorar alterações na dosagem, ajudando a selecionar a terapia mais apropriada para cada paciente alcançar remissão clínica.

Devido à sua estrutura complexa, o uso de medicamentos biológicos tem sido limitado. Suas características físico-químicas afetam a biodisponibilidade, e a instabilidade no trato gastrointestinal impossibilita a administração oral, restringindo o tratamento ao uso parenteral. Essas moléculas ainda representam desafios para o desenvolvimento de sistemas *drug delivery*, e uma solução seria o uso de sistemas de liberação prolongada de micro e nanopartículas (SALATA, 2004), melhorando assim a eficácia terapêutica.

2 ETAPA 2

2.1 NOVOS MMCD – INIBIDORES DE SINALIZAÇÃO INTRACELULAR

Foram encontrados 3.821 documentos envolvendo produtos com mecanismos de ação terapêutica relacionados à AR. Destes, foram selecionados os inibidores de sinalização intracelular, um total de 906 pedidos, listados no quadro 10.

Quadro 10. Documentos de patentes que citam inibidores de sinalização intracelular

Alvos terapêuticos	Número de pedidos de patentes	Produtos relacionados à AR
NF-kB	175	26
JAK 2	150	41
JAK 1	147	130
JAK 3	142	316
SyK	88	383
PI3K - delta	65	131
p38 MAPK	34	87
TyK2	30	56
MAPK	27	105
JAK não- seletivos	24	63
PI3K - gamma	24	61

O número de produtos encontrados pode ser maior do que o de pedidos, pois mais de um produto pode estar relacionado a um único pedido. Por exemplo, o pedido WO 2007084557, da empresa Vertex, está relacionado a 11 compostos [PRODUTOS].

As empresas com maior número de pedidos depositados e, portanto, os principais investidores em produtos cujo mecanismo envolve a inibição da sinalização intracelular podem ser vistas no gráfico 6.

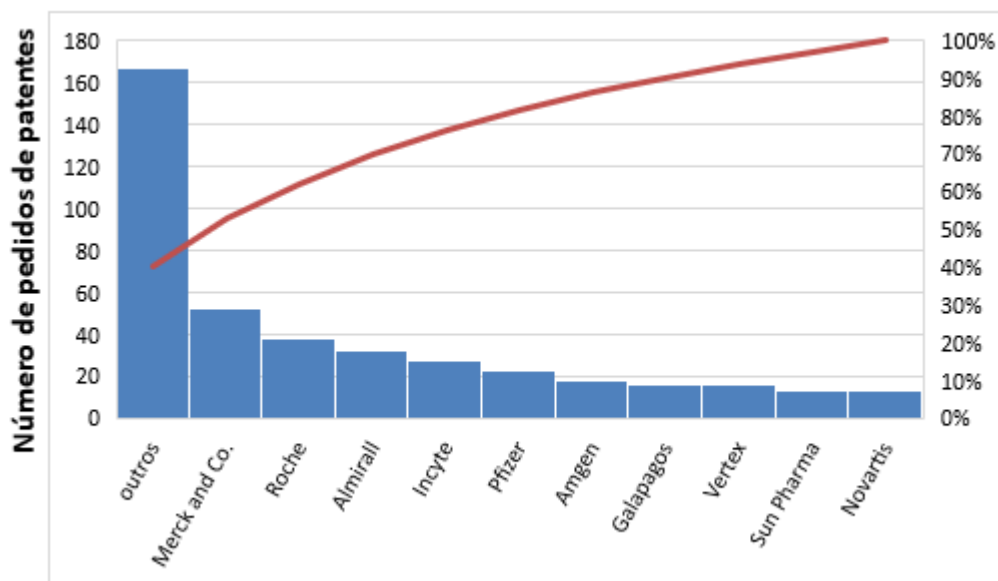


Gráfico 6. Principais empresas depositantes de pedidos patentes com produtos inibidores de sinalização intracelular.

Como pode ser visto no quadro 11, “substâncias medicamentosas” - geralmente relacionadas a um novo composto químico, protegido pela patente base ou primária - corresponde ao principal assunto nos documentos avaliados. Outros assuntos podem estar relacionados a invenções acessórias ou secundárias, que podem ser reivindicadas na mesma patente do composto químico/substância medicamentosa, ou posteriormente, de forma independente, em patentes secundárias. Estes incluem formas de dosagens e composição e distribuição do fármaco mediada por carreadores, assuntos abordados em patentes de formulação; métodos de síntese e processos; polimorfos; métodos de uso/tratamento; combinação de produtos.

Os pedidos que apresentaram maior número de produtos em desenvolvimento ativo e em fases de desenvolvimento mais avançadas, ou seja, aqueles com maior chance de entrar no mercado, foram aqueles cujo mecanismo envolvia os inibidores da JAK1 (Filgotinibe, Tartarato de Upadacitinibe, Adipato de Itacitinibe em fase III; Baricitinibe já lançado no mercado – Quadro 12); inibidores da JAK3 (R-348 e PF-06651600 em fase II; ASP-015K em fase III; Citrato de Tofacitinibe já lançado no mercado – Quadro 13) e inibidores da SyK (PRT-062070 em fase I/II; Dimesilato de Entospletinib em fase II - Quadro 14).

Quadro 12. Fase de desenvolvimento dos produtos inibidores da JAK1

Fase	Número de Produtos	Nome	Em Desenvolvimento Ativo	Organização	Patente Básica
TESTE BIOLÓGICO	105	-	NÃO	-	-
PRÉ-CLÍNICO	21	-	NÃO	-	-
FASE I	-	-	-	-	-
FASE I/II	-	-	-	-	-
FASE II	-	-	-	-	-
FASE III	3	Filgotinibe	SIM	Galapagos (desenvolvedor); GlaxoSmithKline (desenvolvedor); Gilead;	WO 2018034523
		Tartarato de Upadacitinibe	SIM	AbbVie	WO 2017066775
		INCB-039110 ; Adipato de Itacitinibe	SIM	Incyte	WO 2018029641
LANÇADOS	1	Baricitinibe (2017)	SIM	Incyte (desenvolvedor); Lilly;	WO 2018034523

Quadro 13. Fase de desenvolvimento dos produtos inibidores da JAK3 (continua)

Fase	Número de Produtos	Nome	Em Desenvolvimento Ativo	Organização	Patente Básica
TESTE BIOLÓGICO	306	-	NÃO	-	-
PRÉ-CLÍNICO	5	-	NÃO	-	-
FASE I	-	-	-	-	-
FASE II	2	R-348; R-932348	SIM	Rigel	WO 2012122452
		PF-06651600	SIM	Pfizer	WO2015083028
FASE II/III	1	VTR-831509;	NÃO	Vertex	WO 2016141203

		VX-509, Adelatinibe; Decernotini be			
FASE III	1	ASP-015K; JNJ- 54781532, Peficitinib	SIM	Maruho; Astellas Pharma (desenvolvedor)	WO 2018034523
LANÇADOS	1	CP-690550- 10; CP- 690550 (base livre), Citrato de Tasocitinibe (antigo INNM; antigo USAN); Citrato de Tofacitinibe (INNM; USAN), Jaquinus; Xeljanz®	SIM	Pfizer (desenvolvedor); Takeda; Columbia University;	WO 2018034523

Quadro 14. Fase de desenvolvimento dos produtos dos produtos inibidores da SyK

Fase	Número de Produtos	Nome	Em Desenvolvimento Ativo	Organização	Patente Básica
TESTE BIOLÓGICO	369	-	NÃO	-	-
PRÉ-CLÍNICO	11	-	NÃO	-	-
FASE I	-	-	-	-	-
FASE I/II	1	PRT-062070; PRT-2070; RVT-502, Cerdulatinibe	SIM	NicOx; Dermavant Sciences, Inc.; Portola Pharmaceuticals (desenvolvedor);	WO 2017096303
FASE II	2	MK-8457	NÃO	-	-
		GS-9973 (base livre), Dimesilato de Entospletinibe	SIM	Gilead	WO 2017144010
FASE III	-	-	-	-	-
LANÇADOS	-	-	-	-	-

A maioria dos pedidos reivindica produtos que ainda se encontram em fase de testes biológicos, como é o caso dos inibidores PI3K-delta (130), PI3K-gamma (29), inibidores de p38 MAPK (84) e de MAPK (86) e inibidores de TyK2 (55).

2.1.1 Fase de desenvolvimento

A) Fase I/II

O PRT-062070 (Quadro 14), um inibidor de Jak e Syk, da Portola Pharmaceuticals, foi desenvolvido para o tratamento de pacientes com cânceres hematológicos geneticamente definidos e pacientes nos quais a terapia não foi efetiva devido à recidiva ou câncer hematológico refratário, incluindo linfoma difuso de grandes células B, linfoma folicular e linfoma de células do manto. A empresa vinha avaliando o potencial do medicamento para o tratamento da artrite reumatoide, no entanto, nenhum relatório recente está disponível no momento. Em 2016, a Dermavant Sciences adquiriu direitos exclusivos de desenvolvimento e comercialização global como terapia tópica. A Portola detém os direitos de todas as formulações não-tópicas (INTEGRITY, 2018).

B) Fase II

O R-348 (Quadro 13) é um inibidor oral da JAK3 que estava sendo avaliado pela empresa Rigel em ensaios clínicos de fase II para o tratamento da síndrome do olho seco. No entanto, em 2014, a empresa informou que o composto não preenchia os desfechos primários ou secundários do estudo e que nenhum outro estudo seria iniciado para essa indicação. Os testes clínicos de fase I estavam em andamento como potencial tratamento para pacientes com artrite reumatoide, psoríase e outros distúrbios imunológicos, no entanto, nenhum desenvolvimento recente foi relatado. Em estudos pré-clínicos, o R-348 demonstrou ser eficaz em modelos de psoríase, bem como na redução de sintomas artríticos, destruição óssea e edema em modelos de AR (INTEGRITY, 2018).

O PF-06651600 (Quadro 13) é um inibidor oral de JAK-3 da Pfizer para tratamento de artrite reumatoide ativa, alopecia areata, colite ulcerativa e doença de Crohn (INTEGRITY, 2018).

O Dimesilato de Entospletinibe (Quadro 14), um inibidor da SyK em desenvolvimento clínico na empresa Gilead para o tratamento de neoplasias hematológicas recidivantes ou refratárias como agente único e em combinação com Idelalisib. Os primeiros ensaios clínicos também estão em andamento para o tratamento da leucemia mielóide aguda. O composto estava em fase I de ensaios clínicos na Gilead para o tratamento oral da artrite reumatoide, no

entanto, nenhum desenvolvimento recente foi relatado. Em 2014, foi designado medicamento órfão pelo FDA para o tratamento da leucemia linfocítica crônica e, em 2017, para o tratamento da leucemia mielóide aguda (LMA). Na UE, foi designado medicamento órfão para o tratamento da LMA em 2017 (INTEGRITY, 2018).

C) Fase III

O Filgotinibe (Quadro 12) é um inibidor oral de JAK1/JAK2 e TYK2, em fase III de desenvolvimento clínico pelas empresas Galápagos e Gilead para o tratamento da artrite reumatoide, doença de Crohn moderada ou grave e colite ulcerosa. Ensaios clínicos de fase II também estão em curso para o tratamento da doença de Crohn, artrite psoriática, espondilite anquilosante, síndrome de Sjögren, uveíte não infecciosa e lúpus eritematoso cutâneo. A GlaxoSmithKline vinha desenvolvendo o Filgotinibe no pré-clínico para o tratamento da artrite reumatoide de acordo com uma licença; no entanto, em 2010, o composto foi readquirido pela Galápagos. Em 2012, foi licenciado para a Abbott para desenvolvimento e marketing. Em janeiro de 2013, a Abbott desmembrou seu negócio farmacêutico baseado em pesquisa em uma empresa recém-formada, a AbbVie. O contrato de licença entre a Galápagos e a Abbott foi encerrado em setembro de 2015, e a Galápagos recuperou todos os direitos sobre o produto. No mesmo ano, Galápagos e Gilead firmaram uma parceria global e a Gilead obteve os direitos globais de desenvolvimento e comercialização para o tratamento de doenças inflamatórias. Em 2017, foi designado medicamento órfão nos EUA para o tratamento da doença de Crohn pediátrica e da colite ulcerativa pediátrica (INTEGRITY, 2018).

O Tartarato de Upadacitinibe (Quadro 12), um inibidor seletivo da JAK1, está em ensaios clínicos de fase III na AbbVie (anteriormente Abbott) para o tratamento de pacientes com artrite reumatoide moderada a grave ou artrite psoriática ativa com respostas inadequadas a medicamentos antirreumáticos DMARDs. Ensaios clínicos de fase III também estão em andamento para o tratamento da doença de Crohn moderada a severamente ativa, colite ulcerativa, dermatite atópica moderada a grave e espondilite anquilosante ativa. Em 2015, foi designado medicamento órfão para o tratamento de categorias pediátricas de artrite idiopática juvenil (AIJ), excluindo AIJ sistêmica. Em 2017, designação adicional de medicamento órfão foi atribuída nos EUA para o tratamento da AIJ sistêmica pediátrica. Em janeiro de 2018,

designação de terapia inovadora foi atribuída ao produto para o tratamento da dermatite atópica (INTEGRITY, 2018).

O Adipato de Itacitinibe (Quadro 12) é um inibidor de JAK1 em ensaios clínicos de fase III na Incyte para o tratamento de pacientes com doença do enxerto contra o hospedeiro aguda de grau IIB-IVD em combinação com corticosteróides. A empresa também está conduzindo ensaios clínicos de fase II para o tratamento de mielofibrose, câncer de pulmão de células não pequenas e linfoma de Hodgkin refratário ou recidivado; e ensaios clínicos fase I e I/II em pacientes com malignidades linfoides previamente tratadas de origem de células B e, em combinação com outros agentes terapêuticos, em pacientes com tumores sólidos avançados ou metastáticos e em pacientes com linfoma difuso de grandes células B recidivado/refratário, em combinação com o Ibrutinibe. Os ensaios clínicos estavam em andamento na empresa para o tratamento da artrite reumatoide e psoríase em placas; no entanto, relatórios de progresso recentes não estão disponíveis no momento. O composto recebeu a designação de medicamento órfão nos EUA para o tratamento do câncer de pâncreas em 2015, e para o tratamento da doença do enxerto contra o hospedeiro em 2017. O composto recebeu a designação de medicamento órfão na UE para o tratamento da doença do enxerto contra o hospedeiro em 2018 (INTEGRITY, 2018).

O ASP-015K (Quadro 13), inibidor da ativação de JAK3, é um medicamento oral atualmente em desenvolvimento clínico de fase III na Astellas Pharma para o tratamento da artrite reumatoide. Ensaios clínicos de fase II para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave também foram concluídos. Outros estudos clínicos de fase II estão em andamento na Janssen Research & Development para o tratamento de pacientes com colite ulcerativa ativa moderada a grave. Nos EUA, ensaios de fase II para avaliar o composto para a supressão da rejeição de órgãos no transplante de órgãos foram descontinuados em 2012 pela Astellas Pharma. Em 2012, o produto foi licenciado para a Janssen Biotech pela Astellas Pharma em todo o mundo, exceto no Japão para o tratamento de doenças imunológicas, no entanto, este contrato de licença foi encerrado em janeiro de 2015. Em 2016, a Astellas licenciou à Maruho os direitos mundiais para o desenvolvimento e comercialização de uma formulação tópica de Peficitinibe (INTEGRITY, 2018).

D) Lançados

O Igaratimode é um inibidor da ativação do NFκ-B lançado pela primeira vez na China, em 2012, pela empresa Sincere Pharmaceuticals para o tratamento da artrite reumatoide ativa. Um estudo clínico de fase I/II está em andamento no Hospital da Faculdade Médica de Pequim para o tratamento de pacientes adultos com síndrome de Sjögren. Estudos de fase II estão em andamento no Hospital Renji para o tratamento de pacientes com nefrite lúpica difusa ativa. Em setembro de 1998, Toyama e Eisai estabeleceram um acordo de codesenvolvimento e licença para o Igaratimod, que na época estava entrando em fase III de desenvolvimento. A Toyama concedeu uma licença do Igaratimode para a empresa Dong-A Pharmaceuticals (agora Dong-A ST) na Coreia (INTEGRITY, 2018).

O Baricitinibe (Quadro 12) é um novo inibidor de JAK1 e JAK 2 desenvolvido nas empresas Incyte e Lilly. Em 2017, o produto foi lançado no Reino Unido e aprovado no Japão para o tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave, em monoterapia ou em combinação com o metotrexato. Em 2017, o FDA indicou que seriam necessários dados clínicos adicionais para determinar as doses mais apropriadas e caracterizar a segurança de tratamento. Ensaios clínicos de fase II também estão em andamento na Incyte para o tratamento de psoríase moderada a grave, nefropatia diabética, dermatite atópica moderada a grave e lúpus eritematoso sistêmico. Em 2017, a designação de medicamento órfão foi atribuída ao Baricitinibe nos EUA para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico pediátrico (INTEGRITY, 2018).

No Brasil, o Baricitinibe está registrado, com o nome comercial Olumiant[®], pela empresa Eli Lilly do Brasil Ltda. (ANVISA, 2020). O pedido de patente (BR 112017024613-9) depositado pela empresa Eli Lilly no INPI foi arquivado, pois o exame não foi requerido dentro do prazo. A patente PI 0909040-1, de titularidade da empresa norte-americana Incyte Holdings Corporation, foi concedida para o composto Baricitinibe, composição farmacêutica compreendendo o mesmo e o seu uso na preparação de um medicamento para o tratamento de AR, e está vigente até 22/10/2029. O Baricitinibe foi desenvolvido em parceria entre a Incyte e a Eli Lilly.

O Citrato de Tofacitinibe (Quadro 13) é um inibidor da JAK3 lançado pela primeira vez nos EUA em 2012 para o tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave. Em 2013, a aprovação foi obtida no Japão e o produto foi lançado em julho de 2013. O produto está aguardando registro no Japão e na E.U para o tratamento da artrite psoriática e para o tratamento da colite ulcerativa. Em 2016, uma formulação de liberação prolongada foi

aprovada pelo FDA para o tratamento da artrite reumatoide, resultando no primeiro e único inibidor oral de JAK de tomada diária única disponível neste país para esta indicação. Em 2017, o FDA aprovou formulações de liberação regular e prolongada para o tratamento da artrite psoriática ativa. O candidato a fármaco está aguardando aprovação nos EUA para o tratamento da colite ulcerativa. Estudos clínicos foram conduzidos para o tratamento de espondilite anquilosante, doença de Crohn, asma e dermatite atópica; no entanto, a empresa decidiu não avançar com o desenvolvimento para essas indicações. Estudos de fase I/II estão em andamento para o tratamento de pacientes com esclerodermia sistêmica cutânea difusa. A Pfizer também está realizando ensaios clínicos de fase I para o tratamento de pacientes com artrite reumatoide idiopática juvenil, para o tratamento de adultos com dermatomiosite ativa, refratária ao tratamento, e para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico ou do lúpus eritematoso discóide. Em 2011, o Citrato de Tofacitinibe foi licenciado para a Takeda pela Pfizer no Japão para o tratamento da artrite reumatóide e outras possíveis indicações (INTEGRITY 2018).

No Brasil, a Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. (empresa incorporada pela Pfizer em 2009) possui o registro para o Tofacitinibe (ANVISA, 2020). A patente concedida no Brasil é de titularidade da empresa Pfizer Products Inc (PI0016263-9), com vigência até 26/07/2026.

2.2 CONCLUSÕES PARCIAIS

A grande maioria dos novos compostos inibidores da sinalização intracelular encontra-se em fase de testes biológicos, sem detalhes sobre estrutura ou descrições de resultados em ensaios clínicos.

Os principais alvos moleculares de interesse de proteção são o fator de transcrição NF- κ B e a proteína quinase JAK, que também apresentam maior número de produtos em fases mais avançadas do processo de desenvolvimento ativo. Poucos produtos, todos inibidores de JAK, encontram-se em etapa de investigação em ensaio clínico de fase III para aprovação no tratamento da artrite reumatoide (Filgotinibe, Tartarato de Upadacitinibe, Adipato de Itacitinibe, ASP-015K).

As grandes empresas farmacêuticas são as que possuem produtos em fases mais avançadas do processo de desenvolvimento e, conseqüentemente, com maior chance de chegar ao mercado.

3 ETAPA 3

3.1 ANÁLISE DOS DEPÓSITOS NO INPI

3.1.1 Principais depositantes

As empresas Hoffman-La Roche, Janssen Pharmaceutica e Merck Sharp & Dohme são as principais depositantes de pedidos de patentes para tratamento da artrite reumatoide no Brasil (Quadro 15), com 24,7% do número total de depósitos (166).

Quadro 15. Pedidos de patentes para tratamento da artrite reumatoide das principais instituições depositantes no Brasil.

Principais Depositantes	Número de Pedidos
F. Hoffmann-La Roche AG	18
Janssen Pharmaceutica NV	12
Merck Sharp & Dohme Corp.	11
Eli Lilly And Company	5
Glenmark Pharmaceuticals S.A.	5
Sanofi	5
Boehringer Ingelheim International GMBH	4
Five Prime Therapeutics, Inc.	3
Glaxosmithkline	3
Novartis AG	3
Ranbaxy Laboratories Limited	3
Takeda	3

A empresa F. Hoffmann-La Roche AG empregou seus esforços inovativos em compostos e composições cujo principal alvo molecular é a tirosina quinase de Bruton (BTK) [documentos: BR 11 2015 025250 8 (status em 06/04/2020: arquivado por falta de pagamento de anuidade), BR 11 2015 021677 3 (status em 06/04/2020: arquivado por falta de pagamento de anuidade), BR 11 2015 021719 2 (status em 06/04/2020: arquivado por falta de pagamento de anuidade), BR 11 2015 021806 7 (status em 06/04/2020: arquivado por falta de pagamento

de anuidade), BR 11 2015 013762 8 (status em 06/04/2020: arquivado por falta de pagamento de anuidade), BR 11 2015 010693 5 (status em 06/04/2020: arquivado por falta de pagamento de anuidade), BR 11 2015 007513 4 (status em 06/04/2020: arquivado por falta de pagamento de anuidade), BR 11 2015 005361 0 (status em 06/04/2020: arquivado por falta de pagamento de anuidade), BR 11 2014 013582 7 (status em 06/04/2020: arquivado por falta de pagamento de anuidade), BR 11 2014 003582 2 (status em 06/04/2020: arquivado por falta de pagamento de anuidade), BR 11 2013 003114 0 (status em 06/04/2020: arquivado por falta de pagamento de anuidade)]. A BTK é parte da via de sinalização das células B que leva à produção de anticorpos e à liberação de citocinas, além de mediar a sinalização nas células mielóides em resposta à ligação das proteínas Fc das moléculas de anticorpo. Desse modo, a BTK constitui um alvo terapêutico no tratamento de doenças autoimunes como a AR. (GEVER, 2019; HASELMAYER et al, 2019).

Esta empresa também pediu proteção para:

- a) uso do composto ácido borônico de triazol substituído e em composições farmacêuticas para inibir o alvo molecular LMP7 (polipetídeo 7 de baixa massa molecular) [documento de patente: BR 11 2015 012909 9 – (status em 06/04/2020: em exame)]. O LMP7 é uma subunidade do imunoproteossoma, que molda o repertório de peptídeos antigênicos na molécula da classe 1 do complexo principal de histocompatibilidade (MHC-I) (KIMURA et al., 2015). Em modelos experimentais de ratos com artrite reumatoide, a inibição seletiva do LMP7 reverteu os sinais da doença e resultou em reduções na infiltração celular, produção de citocinas e níveis de autoanticorpos, sugerindo o papel do LMP7 no controle das respostas imunes patogênicas (MUCHAMUET et al, 2009).
- b) uso de um anticorpo ligado à TWEAK (proteína da superfamília do ligante do TNF, também conhecido como fraco indutor de apoptose relacionado ao TNF (PARK et al., 2012) [documento de patente: BR 11 2013 007293 8 – (status em 06/04/2020: arquivado por falta de pagamento de anuidade)];
- c) uso de derivados de pirrolopirazina que inibem JAK e SYK [documento de patente: BR 11 2014 004569 0 – (status em 06/04/2020: em exame)];
- d) uso de anticorpo que se liga ao receptor de IL-6, em particular, uma dose fixa, por exemplo, do Tocilizumabe, segura e efetiva para administração por via subcutânea [documento de patente: BR 11 2013 011305 7 – (status em 06/04/2020: arquivado por falta de pagamento de anuidade)].

A empresa Janssen Pharmaceutica NV pediu proteção para compostos envolvidos na modulação da atividade do receptor órfão relacionado ao retinóide gama t (ROR γ t), membro da família de receptores nucleares especificamente expresso em células T. O ROR γ t regula a produção de IL-17 e determina a diferenciação de células TH17, que desempenham um papel crítico nas condições inflamatórias e na autoimunidade (HUANG et al., 2007). Em particular, foram encontrados os seguintes documentos: o uso de compostos de tiazóis de 6-aminopiridin-3-ila como moduladores de “rorgamat” [documento de patente: BR 11 2018 071942 0 – (status em 06/04/2020: depositado)]; tiazóis como moduladores de ROR γ t [documento de patente: BR 11 2017 008842 8 – (status em 06/04/2020: depositado)]; tiazóis substituídos com amida como moduladores do ROR γ t [documento de patente: BR 11 2017 008852 5 – (status em 06/04/2020: depositado)]; álcoois trifluormetílicos como moduladores do ROR γ t [documento de patente: BR 11 2017 008816 9 – (status em 06/04/2020: depositado)]; moduladores de quinolinila ligados à heteroarila de ROR γ t [documento de patente: BR 11 2016 008215 0 (status em 06/04/2020: arquivado, o pedido de exame não foi requerido dentro prazo), BR 11 2016 008258 3 (status em 06/04/2020: arquivado, o pedido de exame não foi requerido dentro prazo), BR 11 2016 008201 0 (status em 06/04/2020: arquivado, o pedido de exame não foi requerido dentro prazo), BR 11 2015 008515 6 (status em 06/04/2020: arquivado, o pedido de exame não foi requerido dentro prazo)]; moduladores de ror-gama-t de quinolinila ligados a metileno [documento de patente: BR 11 2016 008158 7 (status em 06/04/2020: em exame), BR 11 2015 008308 0 (status em 06/04/2020: em exame)]; moduladores de ROR γ t de álcool quinolínico secundário [documento de patente: BR 11 2016 008257 5 – (status em 06/04/2020: arquivado, o pedido de exame não foi requerido dentro prazo)].

A empresa Merck Sharp & Dohme reivindicou proteção para compostos e composições envolvidos na modulação de alvos moleculares como JAK, SYK, BTK, IL-17, ROR γ t, FAAH:

a) compostos inibidores de JAK e composições contendo esses compostos [documento de patente: BR 11 2017 008103 2 (status em 06/04/2020: arquivado, o pedido de exame não foi requerido dentro prazo), BR 11 2015 023858 0 (status em 06/04/2020: arquivado, não cumpriu exigência 6.21), BR 11 2015 023891 2 (status em 06/04/2020: arquivado, não cumpriu exigência 6.21)];

- b) uso de compostos sulfona bicíclicos e composições contendo os mesmos para inibir a atividade de RORy e reduzir a quantidade de IL-17 [documento de patente: BR 11 2014 028023 1 (status em 06/04/2020: arquivado por falta de pagamento de anuidade)];
- c) produção de compostos de pirimidina e piridina e de composições contendo os mesmos e seu com atividade inibidora de BTK [documento de patente: BR 11 2013 030442 1 (status em 06/04/2020: em exame)];
- d) uso de derivados de furopiridina, derivados de triazolopirazina, amins pirimidinas como inibidores de SyK [respectivamente, documentos de patente: BR 11 2013 004624 4 (status em 06/04/2020: arquivado por falta de pagamento de anuidade), BR 11 2013 004517 5 (status em 06/04/2020: arquivado, o pedido de exame não foi requerido dentro prazo), BR 11 2012 014703 0 (status em 06/04/2020: em exame)];
- e) derivados de oxazol, e composições que são úteis como moduladores/inibidores da amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH) [respectivamente, documentos de patente: BR 11 2012 023971 6 (status em 06/04/2020: arquivado por falta de pagamento de anuidade), BR 11 2012 023974 0 (status em 06/04/2020: arquivado por falta de pagamento de anuidade), BR 11 2012 018913 1 (status em 06/04/2020: arquivado por falta de pagamento de anuidade)]. Estudos sugerem que o bloqueio da FAAH pode ser útil no tratamento da dor e edema em distúrbios inflamatórios (SCHLOSBERG et al., 2009).

3.1.2 Depositantes nacionais

Os pedidos feitos por depositantes nacionais correspondem a 8,4% do total de depósitos no Brasil, e as universidades detêm 14 pedidos (Quadro 16).

Quadro 16. Pedidos de patentes para tratamento da artrite reumatoide depositados por instituições nacionais. (continua)

Instituições Nacionais	Número de Pedidos
Universidade Federal de Minas Gerais	2
Universidade Federal de Uberlândia / Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Minas Gerais	2
Universidade Federal do Rio Grande do Sul / Hospital de Clínicas de Porto Alegre	2
Universidade de São Paulo / Universidade Estadual do Rio Grande do Sul /	1

Fundação Universidade de Brasília	
União Brasileira de Educação e Assistência	1
Universidade Federal de Itajubá	1
Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho / Valorisation Recherche Hscm	1
Universidade Federal de Alagoas	1
Universidade Federal de Goiás	1
Universidade Federal de São João Del Rei / Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Minas Gerais	1
Universidade Federal de Sergipe	1

A Universidade Federal de Minas Gerais possui dois pedidos de patentes. O pedido BR 13 2014 008544 0, depositado em 09/04/2014 [status em 06/04/2020: em exame], reivindica uma composição de angiotensina (1-7) em ciclodextrina e um veículo farmacologicamente aceitável por via oral para prevenção e tratamento de doenças inflamatórias, preferencialmente a artrite reumatoide. O pedido BR 10 2012 027556 2, depositado em 26/10/2012 [status em 06/04/2020: em exame], descreve uma composição farmacêutica contendo uma fração padronizada rica em flavonóides, obtida a partir de folhas de *Echinodorus grandiflorus*, e excipientes farmacologicamente aceitáveis para o tratamento de artrite reumatoide e osteoartrite.

O pedido BR 10 2017 007355 6 da Universidade Federal de Uberlândia, depositado em 10/04/2017 [status em 06/04/2020: aguardando exame], descreve um método de construção de um dispositivo biomimético para o diagnóstico de artrite reumatoide, utilizando um eletrodo de grafite modificado, específico para artrite reumatoide.

A Universidade Federal de Uberlândia, em associação com a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais, depositou o pedido BR 10 2013 017639 7 em 10/07/2013 [status em 06/04/2020: aguardando exame], referente a um método de diagnóstico baseado no uso de peptídeos miméticos a autoantígenos em imunodiagnóstico da artrite idiopática juvenil. Devido à necessidade de novos métodos de diagnóstico, a invenção desenvolveu peptídeos que imitam autoantígenos presentes em pacientes com a doença.

A Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em associação com o Hospital de Clínicas de Porto Alegre, depositou dois pedidos de patente [BR 10 2014 003734 9 em 18/02/2014 [status em 06/04/2020: em exame]; BR 10 2013 003718 4 em 18/02/2013 [status

em 06/04/2020: arquivado, perda de prazo]] que descrevem um processo para a extração mais rápida da fração alcaloídica de *Rhodophiala bifida*. A invenção descrita nos documentos ainda compreende composições farmacêuticas contendo fração alcaloídica de *Rhodophiala bifida* como ingrediente ativo, para uso como anti-inflamatório para o tratamento e prevenção de doenças que apresentam inflamação e/ou o aumento do número de fibroblastos de forma localizada, como etiopatogenia, como a artrite reumatoide.

A Universidade de São Paulo, em associação com a Universidade Estadual do Rio Grande do Sul e a Fundação Universidade de Brasília, depositou o pedido BR 10 2012 025132 9 em 02/10/2012 [status em 06/04/2020: aguardando exame], referente a uma composição farmacêutica contendo um nanofármaco capaz de reconhecer uma fração do LDL, excipientes e, opcionalmente, uma segunda molécula ativa, útil na prevenção e no diagnóstico de doenças cuja fisiopatologia envolva a resposta imuno-inflamatória como, por exemplo, aterosclerose, câncer, diabetes, artrite reumatoide.

A União Brasileira de Educação e Assistência depositou o pedido PI 1100248-4 em 21/02/2011 [status em 06/04/2020: em exame], que descreve derivados de 9-deazapurina e composições farmacêuticas compreendendo os mesmos, úteis no tratamento da osteoporose e/ou perda óssea, artrite, e/ou doenças crônicas renais. Descreve ainda processo para produção de medicamentos compreendendo tais derivados.

A Universidade Federal de Itajubá depositou o pedido BR 10 2017 013698 1 em 23/06/2017 [status em 06/04/2020: aguardando exame], que demonstra a obtenção de poliglicerol dendrítico derivado do glicerol imobilizado com fármaco prescrito para o tratamento da artrite reumatoide. Conforme descrito no documento, o produto pode representar a oportunidade para a obtenção de nanofármacos biocompatíveis destinados à terapêutica da artrite reumatoide. Os nanofármacos desenvolvidos apresentam vantagens, pois agregam a atividade anti-inflamatória *per se* dos dendrímeros à ação dos fármacos além da estrutura em escala nanométrica ser mais compatível.

A Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho em parceria com a empresa Valorisation Recherche HSCM depositou o pedido BR 10 2016 030231 5 em 22/12/2016 [status em 06/04/2020: aguardando exame], que faz referência a um processo de obtenção de derivados de dietil(amino)etil quitosana ligados a um ligante via cadeias de poli(etileno-glicol), assim como aos seus usos. Além disso, a presente invenção refere-se a um processo de

obtenção de nanopartículas multifuncionais à base desses derivados, para o tratamento de artrite reumatoide, psoríase e outras doenças inflamatórias.

A Universidade Federal de Alagoas depositou o pedido PI 1009162-9 em 25/11/2010 [status em 06/04/2020: em exame], relacionado a uma composição farmacêutica contendo a caulerpina, para tratamento de doenças de origem inflamatória, a exemplo das diferentes formas de artrite, preferencialmente a artrite reumatoide, osteoartrite, lúpus, psoríase.

A Universidade Federal de Goiás depositou o pedido BR 10 2014 029004 4 A2 em 21/11/2014 [status em 06/04/2020: aguardando exame], relacionado a uma composição farmacêutica contendo “ derivados do núcleo 5-(1-W-fenil-1 H-irazol-4-il)-2H- dos derivados 5-(1-W-FENIL-1H-PIRAZOL-4-IL)-2-TETRAZOLA”, que atuam como compostos analgésicos e antiinflamatórios, com ação em modelos de nocicepção e de inflamação crônica, úteis no tratamento de dores agudas e de doenças inflamatórias, tais como artrite reumatoide.

A Universidade Federal de São João Del Rei, em associação com a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais, depositou o pedido BR 10 2017 019144 3 em 06/09/2017 [status em 06/04/2020: aguardando exame], que diz respeito a um implante intra-articular composto por poli(ϵ -caprolactona), um polímero biodegradável, e a leflunomida, um fármaco anti-inflamatório e imunossupressor, para o tratamento do processo inflamatório instalado na articulação comprometida em decorrência da artrite reumatoide. O implante promove a liberação controlada da leflunomida, permitindo a modulação do processo inflamatório diretamente na articulação.

A Universidade Federal de Sergipe depositou o pedido BR 10 2015 017642 2 em 23/07/2015 [status em 06/04/2020: aguardando exame], que trata de uma formulação tópica contendo extrato metanólico do caule de *Kielmeyera rugosa* para tratamento de inflamação e artrite reumatoide.

3.1.3 Principal assunto reivindicado

O principal assunto ou matéria reivindicada nos documentos (Quadro 17) é referente a compostos, composições farmacêuticas e anticorpos (Quadro 18) cujos principais alvos terapêuticos citados são as interleucinas e o TNF. A avaliação do principal assunto citado foi baseada no resumo e reivindicações dos documentos.

Quadro 17. Principal assunto reivindicado nos pedidos de patente relacionados à artrite reumatoide e depositados no Brasil.

Assunto	Número de Pedidos
Compostos	102
Composições	69
Anticorpos	28
Processos	24
Peptídeos	15
Métodos de diagnóstico	14
Formulações	9
Plantas medicinais	7
Combinação de produtos	5
Pró-fármacos	5
Dispositivos médicos	3
Polímero	1
Polimorfo	1

Quadro 18. Anticorpos reivindicados nos pedidos de patente de relacionados à artrite reumatoide e depositados no Brasil. (continua)

Mecanismo de Ação	Categoria	Depositante	Numeração	Data de Depósito
Anticorpos anti-CD38	Anticorpos	Takeda Pharmaceutical Company Limited	BR 11 2019 000544 7	14/07/2017
Anticorpo para o receptor de IL6	Anticorpos	Sanofi Biotechnology / Regeneron Pharmaceuticals, Inc.	BR 11 2018 067851 1	07/03/2017
Anticorpos para IL-17	Anticorpos	Novartis AG	BR 11 2017 013240 0	21/12/2015
Anticorpos capazes de se ligar de maneira específica e prevenir a ativação de TREM-1	Anticorpos	Novo Nordisk A/S	BR 11 2016 030947 2	17/07/2015
Anticorpos que se ligam ao receptor do fator estimulador de colônias 1	Anticorpos	Five Prime Therapeutics, Inc.	BR 11 2016 029460 2	18/06/2015
Anticorpos neutralizantes de GM-CSF	Anticorpos	Takeda gmbh	BR 11 2016 003293 4	01/09/2014
Anticorpos biespecíficos que se ligam especificamente a ambos TNF e IL-17	Anticorpos	Eli Lilly and Company	BR 11 2015 018203 8	04/03/2014
Anticorpo que se liga à subunidade p19 da IL-23 humana	Anticorpos	Eli Lilly and Company	BR 11 2015 019611 0	04/03/2014
Anticorpos e proteínas específicos antagonistas de IL-17	Anticorpos/Peptídeos	Novartis AG	BR 11 2015 017338 1	07/02/2014
Anticorpos anti-TNF	Anticorpos	Abbvie Biotherapeutics	BR 11 2015 005857 4	18/09/2013

		Inc.		
Anticorpos biespecíficos que se ligam especificamente ao fator ativador de célula B da família TNF (BAFF) e a IL-17	Anticorpos	Eli Lilly and Company	BR 11 2014 025649 7	16/04/2013
Agentes de ligação a IgG4	Anticorpos	Sanofi	BR 11 2014 023952 5	26/03/2013
Anticorpos anti-IL-17	Anticorpos	Eli Lilly and Company	BR 11 2014 021308 9	01/03/2013
Anticorpo que se liga especificamente ao receptor de IL-6 humana	Anticorpos	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. / Sanofi Biotechnology	BR 11 2014 008764 4	10/10/2012
Agentes anti-TNF	Anticorpos	Technophage, Investigação e Desenvolvimento em Biotecnologia, S/A	BR 11 2014 006929 8	19/09/2012
Anticorpos que se ligam ao ADP-ribosil ciclase 2	Anticorpos	Oxford Biotherapeutics Ltd	BR 11 2013 032621 2	28/06/2012
Anticorpos monoclonais anti-IL-6R	Anticorpos	Apexigen, Inc.	BR 11 2013 021863 0	28/02/2012
Anticorpo ligado a TWEAK	Anticorpos	F. Hoffmann-la Roche AG	BR 11 2013 007293 8	30/09/2011
Anticorpos humanizados que especificamente se ligam a um domínio EC1 da proteína Caderina-11	Anticorpos/Peptídeos	Adheron Therapeutics, Inc.	BR 11 2013 001062 2	15/07/2011
Anticorpos antagonísticos que se ligam ao receptor de IL-17	Anticorpos	Rinat Neuroscience Corporation	BR 11 2012 021433 0	24/02/2011
Anticorpos que se ligam à IL-6	Anticorpos/Peptídeos	Genentech Inc / Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha / F. Hoffmann-la Roche AG	BR 11 2013 011305 7	07/11/2011
Antagonistas de IL-17	Anticorpos	Novartis AG	BR 11 2013 011176 3	04/11/2011
Anticorpos e proteínas que especificamente ligam-se à IL-17	Anticorpos/Peptídeos	Novartis AG	BR 11 2015 017338 1	07/02/2014
Inibidores de gelatinase	Peptídeos	Iproteos S.L	BR 11 2018 009641 5	15/11/2016
Molécula de CTLA4	Peptídeos	Bristol-Myers Squibb Company	BR 11 2016 023450 2	23/04/2015
Peptídeos miméticos de calcitonina	Peptídeos	Keybioscience AG	BR 11 2016 010643 1	10/11/2014
Formulações de variantes do antígeno 4 do linfócito T citotóxico (CTLA-4).	Peptídeos	Medimmune Limited.	BR 11 2014 026718 9	11/03/2013

3.1.3.1 Assunto: formulações

A Universidade de São Paulo junto com a Universidade Estadual do Rio Grande do Sul e a Fundação Universidade de Brasília e a Universidade Estadual Paulista Julio de

Mesquita Filho junto com a Valorisation Recherche HSCM depositaram, respectivamente, pedidos relacionados ao uso de uma composição contendo nanofármaco em um método diagnóstico de artrite, e processo de obtenção de nanopartículas para tratamento de artrite reumatoide.

A empresa americana L.E.A.F. Holdings Group LLC depositou em 12/08/2017 os pedidos BR 11 2019 002497 2 [status em 06/04/2020: depositado] e BR 11 2019 002495 6 [status em 06/04/2020: depositado], que referem genericamente a antifolatos poliglutamados, formulações contendo lipossomas preenchidos com antifolatos poliglutamados, modos de preparação de formulações contendo antifolatos poliglutamados e lipossomas e modos de utilização de formulações contendo antifolatos poliglutamados e lipossomas para tratar distúrbios hiperproliferativos (por exemplo, câncer) e distúrbios do sistema imunológico (por exemplo, uma doença autoimune como a artrite reumatoide).

As empresas americanas Mitochon Pharmaceuticals e Bioventures depositaram o pedido BR 11 2018 067966 6 em 07/03/2017 [status em 06/04/2020: aguardando exame], que descreve uma composição e método de tratamento de doenças neuromusculares, autoimunes, incluindo artrite reumatoide. A composição é selecionada do grupo que consiste em pró-fármacos, bioprecursores - ou moléculas, e combinações destes.

A empresa indiana Cadila Healthcare Limited depositou o pedido BR 11 2014 026453 8 em 23/04/2013 [status em 06/04/2020: arquivamento por falta de pagamento de anuidade], que refere-se a composições farmacêuticas de liberação retardada compreendendo salsalato e a processos para a preparação das referidas composições, para tratar sinais e sintomas da artrite reumatoide.

A empresa americana Flexion Therapeutics depositou o pedido BR 11 2013 002601 4 em 04/08/2011 [status em 06/04/2020: em exame], que descreve formulações de micropartículas de corticosteróide para uso no tratamento da dor, incluindo dor causada por doenças inflamatórias tal como osteoartrite ou artrite reumatoide.

A empresa Plexxikon depositou o pedido BR 11 2012 026927 5 em 20/04/2011 [status em 06/04/2020: em exame], que descreve compostos e sais, formulações, conjugados, derivados, formas e usos dos mesmos ativos em uma ou mais proteínas quinase. Também são descritos métodos de uso dos mesmos para tratar doenças e condições, incluindo artrite reumatoide, osteoartrite, osteoporose, entre outras.

A empresa francesa Sanofi depositou o pedido BR 11 2012 006184 4 em 14/09/2010 [status em 06/04/2020: aguardando exame], que descreve composições farmacêuticas sólidas que compreendem amida, bem como um processo para a preparação das mesmas, aos métodos de utilizar tais composições para tratar pacientes que sofrem de doenças autoimunes, em particular o lúpus eritematoso sistêmico, a esclerose múltipla ou a artrite reumatoide.

3.1.3.2 Assunto: plantas medicinais

A Universidade Federal de Sergipe depositou um pedido relacionado a uma formulação contendo extrato da planta *Kielmeyera rugosa*. A Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em associação com o Hospital de Clínicas de Porto Alegre, depositou pedidos relacionados a processos de extração da fração alcaloídica de *Rhodophiala bifida* e seus usos. A Universidade Federal de Minas Gerais depositou um pedido relacionado a uma composição farmacêutica contendo uma fração padronizada rica em flavonóides, obtida a partir de folhas *Echinodorus grandiflorus*, e excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

A empresa italiana Indena S.P.A depositou o pedido BR 11 2016 018973 6 em 18/02/2015 [status em 06/04/2020: aguardando exame], que descreve composições contendo, como seus únicos ingredientes ativos, um extrato de *Curcuma spp*, opcionalmente como curcumina na forma de um complexo com fosfolipídios, e um extrato selecionado a partir do extrato de *Echinacea spp* ou extrato lipofílico de *Zanthoxylum spp*, as quais são úteis no tratamento tópico e sistêmico de dor periférica e de condições inflamatórias dolorosas. As composições são especialmente eficazes no tratamento de osteoartrite e artrite reumatoide em pacientes incapazes de tolerar o tratamento prolongado com AINES ou esteroides.

A empresa mexicana Héctor De Jesús Vélez-Rivera depositou o pedido BR 11 2014 017544 6 em 16/01/2012 [status em 06/04/2020: em exame], que descreve uma fitocomposição com *Arnica montana*, *Rosmarinus officinalis*, *Zingiber officinale* e *Boswellia serrata*, que pode ser utilizada em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável para obter uma composição farmacêutica útil no tratamento de doenças das articulações, particularmente artrite reumatoide, osteoartrite, fibromialgia, artrite gotosa, artrite psoriática, lúpus e artrite juvenil.

A empresa indiana Indus Biotech Private Limited depositou o pedido BR 11 2013 028221 5 em 15/06/2011 [status em 06/04/2020: em exame], que descreve uma composição

compreendendo Trigoneosídeo Ib e Vicenina-1 para tratamento de glomerulonefrite, artrite reumatoide, lupus sistêmico eritematoso e trombocitopenia idiopática. A presente invenção também refere-se a um método para obtenção da dita composição a partir de *Trigonella foenum-graecum*.

3.1.3.3. Assunto: combinação de produtos

A empresa chinesa Rhizen Pharmaceuticals SA depositou o pedido BR 11 2017 004163 4 em 03/09/2015 [status em 06/04/2020: aguardando exame], que descreve um método de tratamento de doenças ou condições autoimunes, respiratórias e/ou inflamatórias, por exemplo, asma, DPOC, artrite reumatoide e fibrose pulmonar idiopática. A presente invenção refere-se também a composições farmacêuticas contendo um inibidor de PI3K delta e gama duplo e um corticosteroide.

A empresa espanhola Dalana3, S.L. depositou o pedido BR 11 2016 002194 0 em 01/08/2014 [status em 06/04/2020: arquivamento por falta de pagamento de anuidade], que descreve utilização de um inibidor da enzima diidrofolato redutase e um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, para a preparação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de câncer, psoríase, artrite psoriática, artrite poliarticular juvenil, artrite reumatoide, entre outras. A invenção também se refere a uma composição farmacêutica com o inibidor e estatina lipofílica em conjunto com excipientes e/ou veículos farmacêuticamente aceitáveis.

A empresa americana Abbott depositou o pedido BR 11 2015 003399 7 em 14/08/2013 [status em 06/04/2020: arquivado por falta de pagamento de anuidade], que descreve composições para melhorar a saúde óssea, a saúde articular, ou ambas, com uma combinação de Curcumina e Vitamina K2. As composições podem também incluir uma proteína, um carboidrato e uma gordura e podem ser particularmente úteis no tratamento ou na prevenção da osteoartrite, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, osteopenia e osteoporose.

A empresa japonesa Toyama Chemical Co., LTD. depositou o pedido BR 11 2014 002407 3 em 29/08/2012 [status em 06/04/2020: em exame], que descreve o uso de uma combinação de iguratimode ou um sal deste e um ou mais imunossuppressores como um método para o tratamento de doenças autoimunes.

A empresa israelense Teva Pharmaceutical Industries Ltd. depositou o pedido BR 11 2012 022187 6 em 02/03/2011 [status em 06/04/2020: arquivamento por falta de pagamento de anuidade], que descreve uso de Laquinimod ou o seu sal farmacologicamente aceitável, em combinação com o Metotrexato no tratamento de artrite reumatoide.

Conforme descrito por Lenert & Lenert (2017), os MMCDs e MMCDb podem falhar, produzir somente respostas parciais, ou efeitos adversos indesejados, e os pacientes que não respondem à monoterapia devem ser tratados com terapia combinada. Portanto, era de se esperar um número mais significativo de pedidos de patentes para combinações de fármacos, embora somente cinco tenham sido encontradas: uso simultâneo de inibidor da enzima diidrofolato redutase e estatina lipofílica; combinação de PI3K com corticoesteroide; combinação de curcumina com vitamina K2; combinação de iguaratimode com imunossupressor; combinação de laquinimod com metotrexato.

3.2 PARCERIAS PARA O DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE

Conforme definido na Portaria GM/MS nº 5, de 28 de setembro de 2017 do Ministério da Saúde (capítulo 1, artigo 2º), Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) são parcerias que envolvem a cooperação mediante acordo entre instituições públicas e entre instituições públicas e entidades privadas para desenvolvimento, transferência e absorção de tecnologia, produção, capacitação produtiva e tecnológica do país em produtos estratégicos para atendimento às demandas do SUS, e que têm como objetivo (artigo 3º):

- I - ampliar o acesso da população a produtos estratégicos e diminuir a vulnerabilidade do SUS;
- II - reduzir as dependências produtiva e tecnológica;
- III - racionalizar o poder de compra do Estado, mediante a centralização seletiva dos gastos na área da saúde;
- IV - proteger os interesses da Administração Pública e da sociedade ao buscar a economicidade;
- V - fomentar o desenvolvimento tecnológico e o intercâmbio de conhecimentos;
- VI - promover o desenvolvimento e a fabricação em território nacional de produtos estratégicos para o SUS;

VII - buscar a sustentabilidade tecnológica e econômica do SUS a curto, médio e longo prazos, com promoção de condições estruturais para aumentar a capacidade produtiva e de inovação do País, contribuir para redução do déficit comercial do CIS e garantir o acesso à saúde; e

VIII - estimular o desenvolvimento da rede de produção pública no país e do seu papel estratégico para o SUS.

De acordo com a referida portaria (capítulo IV “DO PROCESSO”, artigo 10), o processo para o estabelecimento de uma PDP possui as seguintes fases:

I - proposta de projeto de PDP: fase de submissão e análise da viabilidade da proposta e, em caso de aprovação, celebração do termo de compromisso entre o Ministério da Saúde e a instituição pública;

II - projeto de PDP: início da fase de implementação da proposta de projeto de PDP aprovada e do termo de compromisso;

III - PDP: início da fase de execução do desenvolvimento do produto, transferência e absorção de tecnologia de forma efetiva e celebração do contrato de aquisição do produto estratégico entre o Ministério da Saúde e a instituição pública;

IV - internalização de tecnologia: fase de conclusão do desenvolvimento, transferência e absorção da tecnologia objeto da PDP em condições de produção do produto objeto de PDP no País e portabilidade tecnológica por parte da instituição pública.

De um modo geral, as PDP estabelecidas (Quadro 19) estão voltadas para produtos de origem biotecnológica e ainda encontram-se em fases iniciais de implementação de proposta (fase II). Estas PDP foram firmadas entre instituições públicas (Bio-Manguinhos, Butantan, TECPAR) e empresas parceiras privadas nacionais (Bionovis S.A, Libbs Farmacêutica Ltda, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda, Orygen Biotecnologia S/A) e internacionais (Pfizer Incorporated, Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda, Alteogen S.A.).

Quadro 19. PDP para produtos - medicamentos utilizados na artrite reumatoide
(continua)

Produto	Apresentação	Instituição pública	Parceiro privado (nacional)	Parceiro privado (internacional)	Fase	Plataforma
Adalimumabe	Solução Injetável (40mg/0,8 mL)	Bio-Manguinhos	Bionovis S.A - Companhia Brasileira de Biotecnologia Farmacêutica	-	II	biotecnológico
	Solução Injetável (40mg/0,8mL)	Butantan	Libbs Farmacêutica Ltda	-	II (Suspensa)	biotecnológico
	Solução Injetável (40mg/0,8mL)	Butantan	Libbs Farmacêutica Ltda	-	II	biotecnológico
	Solução Injetável (40mg/0,8mL)	TECPAR	Orygen Biotecnologia S/A	Pfizer Incorporated	II (Suspensa)	biotecnológico
Certolizumabe	Seringa preenchida (200mg/mL)	Bio-Manguinhos	Bionovis S.A. - Companhia Brasileira de Biotecnologia Farmacêutica	-	II	biotecnológico
Etanercepte	Solução injetável (50mg/ml) Pó liofilizado 25mg	Butantan	Libbs Farmacêutica Ltda.	-	II	biotecnológico
	Solução injetável (25mg; 50mg)	TECPAR	Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.	Alteogen S.A.	II (Suspensa)	biotecnológico
	Solução injetável (25mg/0,5ml; 50mg/mL)	Bio-Manguinhos	Bionovis S.A. - Companhia Brasileira de Biotecnologia Farmacêutica	-	II	biotecnológico
Golimumabe	Solução injetável (50mg)	Bio-Manguinhos	Bionovis S.A. - Companhia Brasileira de Biotecnologia Farmacêutica	Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.	II	biotecnológico
Infliximabe	Pó para solução injetável frasco com 10mL (100mg)	TECPAR	Orygen Biotecnologia S/A	Pfizer Incorporated	II (Suspensa)	biotecnológico
	Pó para solução injetável frasco com 10mL	Bio-Manguinhos	Bionovis S.A. - Companhia Brasileira de	Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.	III	biotecnológico

	(100mg)		Biotecnologia Farmacêutica			
Leflunomida	Comprimido (20mg)	LFM	Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.	-	IV	sintético
Rituximabe	Solução injetável frasco com 50mL (10mg/mL)	Bio-Manguinhos	Bionovis S.A. - Companhia Brasileira de Biotecnologia Farmacêutica	-	II	biotecnológico
	Solução injetável frasco com 50mL (10mg/mL)	Butantan	Libbs Farmacêutica Ltda.	-	II	biotecnológico
	Solução injetável frasco com 50mL (10mg/mL)	TECPAR	Orygen Biotecnologia S/A	Pfizer Incorporated	II (suspensa)	biotecnológico
Tocilizumabe	Solução Injetável frasco com 4mL (20mg/mL)	Bio-Manguinhos	Bionovis S.A - Companhia Brasileira de Biotecnologia Farmacêutica	-	I	biotecnológico

Fonte: SCTIE/MS. Atualizado em 24/01/2020.

3.3 CONCLUSÕES PARCIAIS

Os principais depositantes no Brasil são empresas estrangeiras que investiram em P&D de pequenas moléculas inibidoras de sinalização intracelular que têm como alvos as proteínas quinases BTK, JAK e SyK, e de compostos biológicos que têm como alvo citocinas inflamatórias como IL-6, IL-17 e TNF.

Muitos pedidos de depositantes estrangeiros foram arquivados por falta de pagamento. É comum que, após resultados de ensaios de farmacocinética/farmacodinâmica mostrando que o candidato a fármaco não apresenta a eficácia esperada, as empresas decidam não investir em tais compostos. Neste caso, podem optar por não pagar as anuidades de patente, ou de pedidos de patente, e os processos são arquivados. O pedido norte americano que correspondente ao pedido BR 11 2015 025250 8, por exemplo, teve o privilégio de patente reconhecido no USPTO sob o número US 9,617,260 B2, enquanto o pedido brasileiro foi arquivado por falta de pagamento, o que sugere um abandono proposital e ilustra essa situação.

Os depositantes nacionais são predominantemente universidades, com poucas parcerias firmadas com instituições privadas ou agências de fomento. Como as universidades brasileiras não dispõem de grandes recursos financeiros, estas parcerias, como já fazem a Universidade Federal do Rio de Janeiro e a Universidade de São Paulo, são valiosas e devem ser estimuladas.

Os depósitos nacionais estão em sua maioria voltados para métodos de diagnóstico da AR, e envolvem peptídeos miméticos, composições que contêm frações de substâncias extraídas de plantas medicinais e seu uso, formulações contendo nanofármacos, nanopartículas para uso em terapia gênica e implante com polímero biodegradável.

A propriedade intelectual ainda é um tema desconhecido pela sociedade brasileira de um modo geral, e muitos pedidos de patentes de depositantes nacionais são indeferidos apenas por estarem mal redigidos, não apresentando, por exemplo:

- o requisito de suficiência descritiva, em que o pedido deve descrever clara e suficientemente o objeto da invenção, de modo a possibilitar sua realização por um especialista no assunto e indicar, quando for o caso, a melhor forma de execução (artigo 24 da Lei 9.279/1996);
- fundamentação das reivindicações no relatório descritivo, caracterizando as particularidades do pedido (artigo 25 da Lei 9.279/1996);
- clareza nas reivindicações, que precisam definir a matéria objeto da proteção de forma clara e precisa (artigo 25 da Lei 9.279/1996).

Apesar das PDP para medicamentos usados na artrite reumatoide ainda estarem em fase de implementação de propostas, há um movimento no sentido de estabelecer parcerias com o objetivo de absorção, transferência e internalização de tecnologias, o que é de extrema importância para aumentar a competitividade de empresas nacionais, ampliar o acesso da população a medicamentos de alto custo e diminuir o impacto financeiro para o SUS. No entanto, poucas instituições públicas brasileiras participam destas PDP, e acabam ficando sobrecarregadas com a produção das tecnologias. Um maior empenho governamental fomentaria as PDP e estimularia outras instituições públicas a participarem.

No Brasil, assim como em outros países em desenvolvimento, a proteção patentária tem contribuído muito pouco para promoção da inovação local para produtos farmacêuticos. No cenário brasileiro há uma concentração esmagadora de patentes nas mãos de empresas estrangeiras, com muitas patentes “evergreening” (manobra estratégica para prolongar intencionalmente o monopólio de mercado, através de inovações incrementais, protegidas por

patentes secundárias) que podem bloquear a concorrência dos medicamentos genéricos. A cadeia de valor da indústria farmacêutica nacional se concentra principalmente nas atividades de marketing e de produção de medicamentos genéricos, e atividades com maior potencial para conferir um diferencial competitivo, como P&D, não foram ainda assimiladas no setor produtivo brasileiro.

Muito se discute sobre a importância da adoção de DPI “fortes”, com mais restrições. De um modo geral, o sistema de propriedade industrial brasileiro pode ser considerado forte e enquadra-se nessa descrição. Contudo, os DPI não são suficientes para estimular o desenvolvimento da indústria farmacêutica nacional, pois há outras variáveis que influenciam os investimentos. A inovação é uma atividade de risco, e no atual momento de juros altos no país e de baixo grau de confiança no governo, muitos empresários preferem não investir.

CONCLUSÃO

A AR é uma doença inflamatória que prejudica a qualidade de vida, permanecendo um desafio e um campo de teste para novas estratégias terapêuticas. Infelizmente, até o momento, não há agente farmacológico para alcançar remissão completa da doença, que é o objetivo final e o maior desafio. Portanto, a terapia moderna deve visar novos alvos e mecanismos que podem não apenas superar o problema da dor e perda de função, mas também reduzir os efeitos adversos típicos da abordagem terapêutica tradicional.

Anticorpos foi o principal objeto nos pedidos de patente de compostos biológicos e o principal alvo permanece o TNF- α . Já nos pedidos de inibidores de sinalização intracelular, o NF-kB e a JAK foram os principais alvos farmacológicos.

O cenário brasileiro parece seguir essa tendência global, com os principais alvos terapêuticos de interesse sendo o TNF, citocinas inflamatórias e inibidores de sinalização intracelular, contudo apenas invenções incrementais.

As PDP são importantes ferramentas para absorção de tecnologias e *catching-up* tecnológico das empresas brasileiras.

Como os documentos de patentes são uma fonte valiosa de informações para promover o maior entendimento e desenvolvimento de um determinado campo tecnológico, os dados neles contidos e aqui descritos podem levar a implicações importantes para os agentes envolvidos na tomada de decisões estratégicas em portfólios de produtos para tratamento da AR.

REFERÊNCIAS

- About Abbvie. North Chicago, Illinois, U.S.A: Abbvie, Inc. 2018. Disponível em: <https://www.abbvie.com/our-company/about-abbvie.html>. Acesso em dez. 2018.
- ABRANTES, A. C. S. **Introdução ao sistema de patentes**. Aspectos técnicos, institucionais e econômicos. Lumen Juris Editora, 2011. P. 343-405.
- ABUDUXIKE, G.; ALJUNID, S.M. Development of health biotechnology in developing countries: Can private-sector players be the prime movers? **Biotechnology Advances**, v.30, p.1589–1601, 2012.
- AGARWAL, S. K. Biologic Agents in Rheumatoid Arthritis: An Update for Managed Care Professionals. **J Manag Care Pharm.**, v. 17, n. 9-b, p.S14-S18, 2011.
- AKKARI, A. C. S. et al. Inovação tecnológica na indústria farmacêutica: diferenças entre a Europa, os EUA e os países farmaemergentes. **Gest. Prod.**, São Carlos, v. 23, n. 2, p. 365-380, 2016.
- AL-AALI, A. Y.; TEECE, D. J. Towards the (Strategic) Management of Intellectual Property: Retrospective and Prospective. **California Management Review**, v.55, n.4, p. 15-30, 2013.
- ALMEIDA, S.C.L. et al. Assessment of patients with arthritis. Simpósio:Condutas em enfermagem de clínica médica de hospital de média complexidade - Parte 2 Capítulo VII. **Medicina (Ribeirão Preto)**, volume 43, n. 3, p. 283-91, 2010.
- ANDERSEN, B; KONZELMANN, S. **In Search of a Useful Theory of The Productive Potential of Intellectual Property Rights**. Research Policy, v. 37, p. 12-28, 2008.
- ANTUNES, A.M.S.; MAGALHÃES, J.L. **Patenteamento & Prospecção Tecnológica no Setor Farmacêutico**. Editora Interciência Ltda, 2008. p. 181-198.
- ANVISA. Consulta a Medicamentos e Hemoderivados. Medicamentos registrados. 2020. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos/consultas>. Acesso em abr. 2020.
- ARAÚJO, R. Medicamentos biológicos, no Brasil: desafios e perspectivas. **Pharmacia Brasileira**, v. 84, p. 69 -70, 2012.
- ARCHIBUGI, D; IAMMARINO, S. The globalization of technological innovation: definition and evidence. **Review of International Political Economy**, v.9, n.1, p. 98–122, 2002.
- ARTHRITIS FOUNDATION. **Types of Arthritis**. Disponível em: <http://www.arthritis.org/about-arthritis/types/>. Acesso em mai. 2017.
- BARREIRO, J.E.; FRAGA, C.A.M. A Questão da Inovação em Fármacos no Brasil: Proposta de Criação do Programa Nacional de Fármacos (Pronfar). **Quim. Nova**, v. 28, p. S56-S63, 2005.

BEHRENS, T.W.; OWCZARCZYK, K.; TOWNSEND, M.J.; inventores. Genentech Inc, Hoffmann La Roche, depositantes. Biological Markers And Methods For Predicting Response To B-cell Antagonists. WO2012118750. set. 2012.

BOEHNCKE, W. H.; RADEKE, H. H. Introduction: definition and classification of biologics. **Biologics in General Medicine**, Berlin: Spriger, p. 189, 2007.

BOYNES-SHUCK, A. Rheumatoid Arthritis Comes with a Heavy Cost to Patients, Economy. **Healthline News**, 8 abr. 2016.. Disponível em: <http://www.healthline.com/health-news/rheumatoid-arthritis-heavy-cost-to-patients-economy#1>. Acesso em nov. 2017.

BRASIL. Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996. Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília, DF, 14 mai. 1996. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9279.htm. Acesso em ago. 2016.

BRENOL, C. V. et al. Artrite reumatoide e aterosclerose. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [S.l.], v. 53, n. 5, p. 465-470, 2007.

BRODNIOWICZ, T.; GRYNKIEWICZ, G. Preclinical Drug Development. **Acta Poloniae Pharmaceutica ñ Drug Research**, v. 67, n. 6, p. 579-586, 2010.

BUENDGENS, F.B. et al. Estudo de custo-análise do tratamento da artrite reumatoide grave em um município do Sul do Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.29, supl. 1, p. s81-s91, 2013.

BUNNAGE, M. E. Getting pharmaceutical R&D back on target. **Nature Chemical Biology**, v.7, p. 335–339, 2011.

BURMESTER, G.R.; FEIST, E.; DÖRNER, T. Emerging cell and cytokine targets in rheumatoid arthritis. **Nature Reviews, Rheumatology**, v.10, n.2, p.77-88, 2013.

CALABRÒ, A. et al. One year in review 2016: novelties in the treatment of rheumatoid arthritis. **Clin Exp Rheumatol**, v.34, p. 357-372, 2016.

CANONGIA, C. et al. Mapeamento de inteligência competitiva (ic) e de gestão do conhecimento (gc) no setor saúde. **Encontros Bibli: Revista Eletrônica de Biblioteconomia e Ciência da Informação**, p. 78-95, 2004. Disponível em: <http://www.brapci.inf.br/v/a/1341>. Acesso em Abr. 2018.

CARLAW, K. et al. Beyond the hype: intellectual property and the knowledge society/knowledge economy. **Journal of Economic Surveys**, v. 20, n.4, p. 633–690, 2006.

CHASTEK, B. et al. Outcomes of tumor necrosis factor inhibitor cycling versus switching to a disease-modifying anti-rheumatic drug with a new mechanism of action among patients with rheumatoid arthritis. **Journal of Medical Economics**, v. 20, n. 5, p.464-473, 2017.

CHEN, Y-F. et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. **Health Technology Assessment**, v. 10, n. 42, 2006.

CIMOLI, M. et al. Innovation, technical change and patents in the development process: A long term view. **LEM Working Paper Series**, No. 2011/06, 2011.

CIMOLI, M., & PRIMI, A. Propiedad intelectual y desarrollo: una interpretación de los (nuevos) mercados del conocimiento. In: PIVA, J. M. M. (2008). **Generación y protección del conocimiento: propiedad intelectual, innovación y desarrollo económico**. Mexico: Cepal, Mundi-Prensa, 2008. p. 29-58.

CIMOLI, M.; PRIMI, A. Technology and intellectual property: a taxonomy of contemporary markets for knowledge and their implications for development. **División de Desarrollo Productivo y Empresarial, CEPAL, Naciones Unidas**, 2007.

COCKBURN, I.; LONG, G. The importance of patents to innovation: updated cross-industry comparisons with biopharmaceuticals. **Expert Opin. Ther. Patents**, v. 25, n.7, p. 739-742, 2015.

COCKBURN, I.M. Intellectual property rights and pharmaceuticals: challenges and opportunities for economic research. In: WIPO PUBLICATION 1012. **The economics of intellectual property**. 2009. capítulo 5, p.150-179. Disponível em: www.wipo.int/edocs/pubdocs/en/wipo_pub_1012-chapter5.pdf. Acesso em ago. 2017.

CONSELHO NACIONAL DO RAMO QUÍMICO – CNQ. **Panorama Indústria Farmacêutica 2015**. Disponível em: <http://cnq.org.br/system/uploads/publication/9aee2f902857d5d6467b924555af8983/file/panorama-industria-farmacutica-b.pdf>. Acesso em mar. 2018.

CORREA, C. M. Pharmaceutical Innovation, Incremental Patenting and Compulsory Licensing. **South Centre, Research Papers**, v.41, 2011.

COSTA, J.O. et al. Tratamento da artrite reumatoide no Sistema Único de Saúde, Brasil: gastos com infliximabe em comparação com medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos, 2003 a 2006. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.30, n.2, p.283-295, 2014.

COVIC, A.; KUHLMANN, M.K. Biosimilars: recent developments. **Int Urol Nephrol**, v.39, p. 261–266, 2007.

CUFF, C.; CALDWELL, R.; HEUSER, R.; MANSIKKA, H.; PADLEY, R.; inventores. Abbvie Inc, depositante. Compositions And Methods For Treating Rheumatoid Arthritis. WO2015191760. 17 Dez. 2015.

DAHLMAN, C.J; FRISCHTAK, C.R. National Systems Supporting Technical Advance in Industry: The Brazilian Experience. In: NELSON, R. (1993) **National Innovation Systems - A comparative analysis**. New York: Oxford University Press, 1993. p. 414-450.

DAMLE, N.K.; TCHISTIAKOVA, L.; DANUSSI-JOANNOPOULOS, K.; SIMON, S.A.; BRADY, W.; GROSMARE, L.S.; LEDBETTER, J.A.; inventores. Wyeth LLC + Emergent BioSolutions Inc, depositantes. Anti-CD20 therapeutic compositions and methods. WO2008156713. 24 dez. 2008.

DANNEMANN, SIEMSEN, BIGLER & IPANEMA MOREIRA. **Comentários à Lei da Propriedade Industrial e correlatos**. Rio de Janeiro: Renovar, 2001. p. 101.

DOAN, Q.V.; CHIOU, C.F.; DUBOIS, R.W. Review of Eight Pharmacoeconomic Studies of the Value of Biologic DMARDs (Adalimumab, Etanercept, and Infliximab) in the Management of Rheumatoid Arthritis. **J Manag Care Pharm.**, v.12, n.7, p.555-69, 2006.

DODDS, R.A. et al. Human osteoclasts cathepsin K is processed intracellularly prior to attachment and bone resorption. **J Bone Miner.**, v.16, p.478-86, 2001.

DOS SANTOS, J.B.R. et al. Comparative effectiveness of adalimumab and etanercept for rheumatoid arthritis in the Brazilian Public Health System. **J. Comp. Eff. Res.**, v.5, n.6, p.539-549, 2016.

ERBER, F. S. Brazilian development in the nineties – myths, circles and structures. **Nova Economia**, p.11-37, 2002.

ESPOSTI, L.D. et al. Persistence, switch rates, drug consumption and costs of biological treatment of rheumatoid arthritis: an observational study in Italy. **ClinicoEconomics and Outcomes Research**, v.9, p. 9–17, 2017.

EUROPEAN FEDERATION OF PHARMACEUTICAL INDUSTRIES AND ASSOCIATIONS - EPFIA. **The Pharmaceutical Industry in Figures 2018**. Disponível em: https://www.efpia.eu/media/361960/efpia-pharmafigures2018_v07-hq.pdf. Acesso em mar. 2018.

EVALUATEPHARMA. EvaluatePharma[®] World Preview 2016, Outlook to 2022. 9th Edition – September 2016. Disponível em: <https://info.evaluategroup.com/rs/607-YGS-364/images/wp16.pdf>. Acesso em mar.2020.

EVALUATEPHARMA. EvaluatePharma[®] World Preview 2019. Disponível em: https://info.evaluate.com/rs/607-YGS-364/images/EvaluatePharma_World_Preview_2019.pdf. Acesso em mar. 2020.

EVENS, R.P.; KAITIN, K. I. The Biotechnology Innovation Machine: A Source of Intelligent Biopharmaceuticals for the Pharma Industry—Mapping Biotechnology’s Success. **Clinical pharmacology & Therapeutics**, v.95, n.5, p.528-532, 2014.

FERNANDEZ, J.E.; DIXON, D.A.; PAULSON, A.; inventors. Ablynx N.v, Wyeth Llc, assignees. Formulations Of Single Domain Antigen Binding Molecules. US2016263220. 15 set. 2016.

FREITAS PINTO, K. R. V. **Integração entre propriedade intelectual e defesa da concorrência: o licenciamento de patentes no brasil**. Rio de Janeiro, 2009. 206 f. Tese (Doutorado) - Curso de Instituto de Economia, UFRJ, Rio de Janeiro, 2010.

FRENKEL, J. Cadeias em que predomina o comércio intrafirma: farmacêutica. In: Brasil. Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior. **Estudo da competitividade das cadeias integradas no Brasil: impactos da zonal de livre comércio**. Brasília: Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior, 2002. p. 148-155.

GADELHA, C. A. G.; QUENTAL, C.; FIALHO, B. C. Saúde e inovação: uma abordagem sistêmica das indústrias da saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 19, n.1, p. 47-59, 2003.

GASSMAN, O.; VON ZEDTWITZ, M. New concepts and trends in international R&D organizations. **Research Policy**, v.28, n.2-3, p. 231-250, 1999.

GAVRILĂ, B.I.; CIOFU, C.; STOICA, V. Biomarkers in Rheumatoid Arthritis, what is new? **Journal of Medicine and Life**, v. 9, n. 2, p.144-148, 2016.

GENENTECH. **About us**. Disponível em: < <https://www.gene.com/about-us>>. Acesso em: 28 dez. 2017.

GEVER, J. BTK Inhibitor Passes Phase II Test in RA. MedPage Today, November 11, 2019. Disponível em <https://www.medpagetoday.com/meetingcoverage/acr/83267>. Acesso em 05 Abr. 2020.

GIBOFSKY, A. Epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis: a synopsis. **Am. J. Manag. Care.**, v. 20, n.7, p.S128–S135, 2014.

GLYN JR, D.; MARTIN, F.; TOWNSEND, M.J.; inventores. F. Hoffmann-La Roche AG + Genentech Inc, depositantes. Methods for treating, diagnosing, and monitoring rheumatoid arthritis. WO2012061620. 10 mai. 2012.

Global Rheumatoid Arthritis Drugs Market. iHealthcareAnalyst [internet]. 2016 April 8. Disponível em: <https://www.ihealthcareanalyst.com/global-rheumatoid-arthritis-drugs-market/>. Acesso em fev. 2020

GUO, H.; LI, C.; TONG, X.; inventores. Biomab Pharmaceuticals Ltd, depositante. Full human anti-TNF-alpha monoclonal antibody, preparation method and use thereof. WO2011103701. 11 set. 2011.

GUO, Y. et al. Patent indicators: a window to pharmaceutical market success. **Expert Opin. Ther. Patents**, v. 23, n.7, p.765-71, 2013.

HASELMAYER, P.; et al. Efficacy and Pharmacodynamic Modeling of the BTK Inhibitor Evobrutinib in Autoimmune Disease Models. **J Immunol.**, 2019.

HOMMA, A. The Brazilian vaccine manufacturers' perspective and its current status. **Elsevier. Biologicals**, v.37, n.3, p.173–176, 2009.

HONG, S.H. et al. Product-Line Extensions and Pricing Strategies of Brand-Name Drugs Facing Patent Expiration. **Journal of Managed Care Pharmacy**, v.11, n.9, p.746-754, 2005.

HUANG, Z. et al. Retinoid-related orphan receptor γ t is a potential therapeutic target for controlling inflammatory autoimmunity. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, v.11, n.6, p.737-743, 2007

IFPMA. **Pharmaceutical Innovation and Public Health**. In: **THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY AND GLOBAL HEALTH, FACTS AND FIGURES**, chapter 1, 2017. p. 7-21. Disponível em: <https://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2017/02/IFPMA-Facts-And-Figures-2017.pdf>. Acesso em 28 mar. 2018.

INTEGRITY THOMSON REUTERS. Products list – Integrity Thomson Reuters. Disponível em: <https://integrity.thomson-pharma.com/integrity/xmlxsl/>. Acesso em: 25 dez. 2018.

GUIA INTERFARMA 2019. Disponível em: <https://www.interfarma.org.br/public/files/biblioteca/guia-interfarma-2019-interfarma2.pdf>. Acesso em fev. 2020.

JAGLOWSKI, S.M.; inventor. Pharmacyclics Llc, depositante. Btk Inhibitor Combinations And Dosing Regimen. WO2016106381. 30 jun. 2016.

JANNUZZI, A. H. L.; VASCONCELLOS, A. G.; SOUZA, C. G. Especificidades do patenteamento no setor farmacêutico: modalidades e aspectos da proteção intelectual. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.24, n.6, p.1205-1218, 2008.

KAITIN, 2010; Deconstructing the Drug Development Process: The New Face of Innovation. **Clin Pharmacol Ther.**, v.87, n.3, p. 356–361, 2010.

KALDEN, J.R; SCHULZE-KOOPS, H. Immunogenicity and loss of response to TNF inhibitors: implications for rheumatoid arthritis treatment **Nat Rev Rheumatol.**, v.13, n.12, p.707-718, 2017.

KAMIMURA, Q. P.; CORNETTA, V. K. Inovação e propriedade intelectual no setor farmacêutico: desafios governamentais e efeitos na saúde pública. In: **XXXI Encontro Nacional de Engenharia de Produção**. Belo Horizonte, p. 1-9, 2011.

KAPCZYNSKI, A.; PARK, C; SAMPAT, B. Polymorphs and Prodrugs and Salts (Oh My!): An Empirical Analysis of “Secondary” Pharmaceutical Patents. **Plos ONE**, v.7, n.12, 2012.

KENNEDY, I. **Appraising the value of innovation and other benefits: a short study for NICE**. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2009. p. 32. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/Research-and-development/Kennedy-study-final-report.pdf>. Acesso em 20 jun. 2017.

KIMURA, H., USUI, F., KARASAWA, T. *et al.* Immunoproteasome subunit LMP7 Deficiency Improves Obesity and Metabolic Disorders. *Sci Rep.*, v.5, n.15883, 2015.

KINCH, M.S; MERKEL, J. An analysis of FDA-approved drugs for inflammation and autoimmune diseases. *Drug Discov Today*, v.20, n.8, 2015.

LAEV, S.S.; SALAKHUTDINOV, N.F. Anti-arthritis agents: Progress and potential. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v.23, p.3059–3080, 2015.

LANDES, W. M.; POSNER, R. A. Trademark law: an economic perspective. *Journal of Law & Economics*, v. XXX, p. 265-311, 1987.

LEHMAN, B. The Pharmaceutical Industry and the Patent System. *Intellectual Property Institute*, 2003. Disponível em: https://users.wfu.edu/mcfallta/DIR0/pharma_patents.pdf . Acesso em 03 jul. 2017.

LENERT, A.; LENERT, P. Tapering biologics in rheumatoid arthritis: a pragmatic approach for clinical practice. *Clin Rheumatol*, v.36, n.1, p.1-8, 2017.

LI, L.; WANG, L.; MCRAE, B.L.; DEVANARAYAN, V.; inventores. Abbvie Inc, depositante. Methods And Compositions For Diagnosing And Treating Inflammatory Bowel Disease. WO2016179469. 10 nov. 2016.

LIU C. Progranulin: A promising therapeutic target for rheumatoid arthritis. *FEBS Lett*, v. 585, n.23, p.3675-80, 2011.

MACHADO, M. A. A. et al. Judicialização do acesso a medicamentos no Estado de Minas Gerais, Brasil. *Rev Saúde Pública*, v.45, n.3, p.590-8, 2011.

MALERBA, F. Sectoral systems of innovation and production. *Research Policy*, v.31, p.247-264, 2002.

MARTIN, J.H.; WANG L-H.; STEVENS, S.; ALLISON, E.M.; inventores. Regeneron Pharmaceuticals Inc, depositante. Human antibodies to human CD20 and method of using thereof. US2011081681. 07 abril 2011.

MarketWatch, 2020. Disponível em: https://www.marketwatch.com/press-release/rheumatoid-arthritis-drugs-market-2019-expert-reviews-and-therapeutic-research-outlook-2025-2019-12-16?mod=mw_quote_news. Acesso em fev. 2020.

MÉDICI, A.C.; DE OLIVEIRA, F.; BELTRÃO, K.I. A política de medicamentos no Brasil. 1-91. *Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, Escola Nacional de Ciências Estatísticas*, 1-91, 1992.

MEIER, F.M.P. et al. Current immunotherapy in rheumatoid arthritis. *Immunotherapy*, v.5, n.9, p. 955–974, 2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 710, de 27 de junho de 2013. Ministério da Saúde. Aprova o **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide**. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/PDF/2014/marco/07/pcdt-artrite-reumatoide-2013-retificado-2014.pdf>. Acesso em 13 nov. 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria SAS/MS nº 996, de 30 de setembro de 2015. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatóide**. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2015/prt0996_30_09_2015.html. Acesso em 13 nov. 2018.

MISHER, L.E.; LOFQUIST, A.K.; inventors. Emergent Product Development Seattle LLC, assignee. Compositions comprising TNF-alpha and IL-6 antagonists and methods of use thereof. WO2011079308. 30 jun. 2011.

MOORKENS, E. et al. The Market of Biopharmaceutical Medicines: A Snapshot of a Diverse Industrial Landscape. **Front Pharmacol.**, v.8, n. 314, 2017.

MORAD, R. Top 10 Best-Selling Biotech Drugs 2014. **BIOSPACE**, 2015. Disponível em: <http://www.biospace.com/News/top-10-best-selling-biotech-drugs/393360>. Acesso em 10 out. 2017.

MOTA, L.M.H. et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. **Rev Bras Reumatol**, v.52, p.152-74, 2012.

MUCHAMUET, T, et al. A selective inhibitor of the immunoproteasome subunit LMP7 blocks cytokine production and attenuates progression of experimental arthritis. **Nat Med.**, v.15, n.7, p.781-7, 2009.

OLIVEIRA, A. V. **Análise dos gastos do Ministério da Saúde com medicamentos para tratamento da artrite reumatoide no Brasil no período 2010 a 2014**. Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação em Saúde Coletiva (Monografia) - Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília, 2015.

ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT. **Manual de Frascati: metodologia proposta para definição da pesquisa e desenvolvimento experimental**. F-INICIATIVAS® Assessoria em P&D, 2013. Disponível em: http://www.ipdeletron.org.br/wwwroot/pdf-publicacoes/14/Manual_de_Frascati.pdf. Acesso em 25 ago. 2016

ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT. **OCDE ANNUAL REPORT** - OECD 2007. Disponível em: <https://www.oecd.org/newsroom/38528123.pdf>. Acesso em 20 jun. 2017.

ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT. **OECD Patent Statistics Manual – ISBN 978-92-64-05412-7 – © OECD, 2009**. Disponível em: <http://www.oecd.org/sti/inno/oecdpatentstatisticsmanual.htm>. Acesso em 20 jun. 2017.

PADLEY, R.J.; HEUSER, R.; inventores. AbbVie Inc, depositante. Compositions and methods for treating rheumatoid arthritis. WO2015138337. 15 set. 2015.

PALMEIRA, P. L. FO.; CAPANEMA, L. X. L. A indústria farmacêutica nacional: desafios rumo à inserção global. In: Além, A. C.; Giambiagi, F. **O BNDES em um Brasil em transição**. Rio de Janeiro, 2010: BNDES. p. 460.

PARK, J.S. et al. TWEAK promotes the production of Interleukin-17 in rheumatoid arthritis., v.60, n.1, p.143-9, 2012.

PAULDING, C.; WANG, Y.; WRIGHT, T.; inventores. Novartis AG, depositante. Predictive methods and methods of treating arthritis using IL-17 antagonists. WO2012082573. 21 jun. 2012.

PAVITT, K. Sectoral patterns of technical change: Towards a taxonomy and a theory. **Research Policy**, v. 13, p. 343-373, 1984.

PINTO, M.; PEREZ, V. Política de inovação no cenário mundial, e uma revisão dos conceitos de gestão de inovação nas indústrias farmacêuticas. **Revista Acadêmica Oswaldo Cruz**, ano 1, n. 2, abril-junho 2014. Disponível em: <http://revista.oswaldocruz.br/Content/pdf/Mariana%20Pinto.pdf>. Acesso em 20 set. 2017.

PROVIN, M. P. et al. Atenção Farmacêutica em Goiânia: inserção do farmacêutico na Estratégia Saúde da Família. **Saude soc**, São Paulo, v.19, n.3, p. 717-724, 2010.

PUCHNER, R. et al. Improving patient flow of people with rheumatoid arthritis has the potential to simultaneously improve health outcomes and reduce direct costs. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v.18, n.7, 2017.

RADAELLI, V.A. Etapas evolutivas da indústria farmacêutica: da formação à consolidação, expansão e hegemonia das grandes empresas. **Revista Pensamento e Realidade**, n.20, p. 59-77, 2007.

REIS, R. S. **Panorama Patentário dos Medicamentos Antirretrovirais no Brasil**. Rio de Janeiro, 2012. 199 f. Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento, Área de Concentração de Inovação, Propriedade Intelectual e Desenvolvimento, do Instituto de Economia, UFRJ, Rio de Janeiro, 2012.

ROCHE. **Roche Pharmaceutical Business Overview**. Disponível em: http://www.roche.com/about/business/pharmaceuticals/roche_pharmaceuticals_business_overview.htm. Acesso em 20 nov. 2018.

SALATA, O.V. Applications of nanoparticles in biology and medicine. **J Nanobiotechnology**, v.2, n.3, 2004.

SALOMÃO, C. Direito industrial, direito concorrencial e interesse público. **Revista CEJ**, v.35, p. 12-19, 2006.

SAMI, H.; OGRIS, M. Biopharmaceuticals and gene vectors opening new avenues in cancer immune therapy. **Ther. Deliv.** v.7, n.7, p. 419–422, 2016.

SANTOS, C. D. S. M. **Visão de futuro para produção de antibióticos: tendências de pesquisa, desenvolvimento e inovação.** Rio de Janeiro, 2014. 216 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Programa de Pós-Graduação em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos, Escola de Química, UFRJ, Rio de Janeiro, 2014.

SCHLOSBERG, J.E.; KINSEY, S.G.; LICHTMAN, A.H. Targeting fatty acid amide hydrolase (FAAH) to treat pain and inflammation. **The AAPS Journal**, v.11, n.1. p. 39-44, 2009.

SHARMA, P.; PATHAK, K. Are biological targets the final goal for rheumatoid arthritis therapy? **Expert Opin. Biol. Ther.**, v.12, n.12, p. 1611-1622, 2012.

SHERWOOD, R. **Propriedade Intelectual e Desenvolvimento Econômico.** São Paulo: Ed. Edusp, 1992.p.118.

SIEBERT, S. et al. Cytokines as Therapeutic Targets in Rheumatoid Arthritis and Other Inflammatory Diseases. **Pharmacol Rev**, v.67, p.280–309, 2015.

SMOLEN, J.S.; ALETAHA, D.; MCINNES, I. B. Rheumatoid arthritis. **Lancet**, v.388, p. 2023–38, 2016.

SONG, C. H.; HAN, J. W. Patent cliff and strategic switch: exploring strategic design possibilities in the pharmaceutical industry. **SpringerPlus**, v.5, p.692, 2016.

SOUTHAN, C.; WILLIAMS, A.J.; EKINS, S. Challenges and recommendations for obtaining chemical structures of industry-provided repurposing candidates. **Drug Discov Today**, v.18, n.1-2, p.58-70, 2013.

STERNE, KESSLER, GOLDSTEIN & FOX. **IP Issues Associated with Drug Development.** 2011. Disponível em:<http://www.skgf.com/uploads/17/doc/media.1387.pdf>. Acesso em 20 jun. 2017.

STERNITZKE, C. An exploratory analysis of patent fencing in pharmaceuticals: the case of PDE5 inhibitors. **Research Policy**, v.42, n.2, p.542-551, 2013.

STIGLITZ, J. E. Economic Foundations of Intellectual Property Rights. **DUKE LAW JOURNAL**, v. 57, n. 1693, 2007.

STIGLITZ, J. E. Knowledge as a Global Public Good. In: I. Kaul, I. Grunberg and M. Stern (eds.). **Global Public Goods: International Cooperation in the 21st Century.** New York: Oxford University Press, 1999. p. 308-325.

STORZ, U. Intellectual property protection: Strategies for future antibody inventions. **mAbs** v.3, n.3, p. 310-317; 2011.

STRATAGEM INTELLECTUAL PROPERTY MANAGEMENT. **Introduction to Intellectual Property Rights and their Relevance to the Pharmaceutical Industry**. 2013. Disponível em: https://www.stratagemipm.co.uk/media/1056/introduction_to_intellectual_property_rights-revised_oct_12.pdf. Acesso em 02 jun. 2017.

SUZUKI, S.I. Introduction to Patent Map Analysis. **Japan Patent Office Asia-Pacific Industrial Property Center**, JIII, p. 1-48, 2011.

TECHNAVIO, 2018. **Global Rheumatoid Arthritis Drugs Market 2018-2022**. Buplicando em Nov, 2018. Disponível em: <https://www.businesswire.com/news/home/20181203005377/en/>). Acesso em fev. 2020.

THOMSON REUTERS INTEGRITY. Thomson Reuters Integrity FAQs [internet]. Clarivate Analytics. Brazil. 2017. Disponível em: <https://integrity.thomson-pharma.com/igrcontent/pdf/faqs.pdf>. Acesso em ago 2018.

THOMSON REUTERS INTEGRITY. **Thomson Reuters Integrity FAQs**. Disponível em: <https://integrity.thomson-pharma.com/igrcontent/pdf/faqs.pdf>. Acesso em 23 nov. 2018.

TUNDIA, N. et al. Economic impact of expanded use of biologic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis and Crohn's disease in Argentina, Brazil, Colombia and Mexico. **Journal of Medical Economics**, v.19, n.12, p.1187-1199, 2016.

VIEIRA, F.S. **Evolução do gasto com medicamentos do sistema único de saúde no período de 2010 a 2016**. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada – IPEA 2018. Texto para discussão / Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. - Brasília: Rio de Janeiro: Ipea , 1990.

VIDYASAGAR, N. Trade Dress and Industrial Designs Protection for Pharmaceuticals: A Way To Maintain Market Share Beyond Patent Protection. **Blog Intellectual Property and Knowledge Management**. 2016. Disponível em: <https://law.maastrichtuniversity.nl/ipkm/trade-dress-and-industrial-designs-protection-for-pharmaceuticals-a-way-to-maintain-market-share-beyond-patent-protection/>. Acesso em 02 jun. 2017.

VIEIRA, V. M. M.; Fonseca, M. G. D. Patentes e poder de mercado na indústria farmacêutica. Implicações sobre a saúde pública dos países em desenvolvimento. **Anais XXIII SIMPÓSIO DE GESTÃO DA INOVAÇÃO TECNOLÓGICA**. Curitiba: 19-22 outubro de 2004.

WHO: Chronic rheumatic conditions. Disponível em: www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/. Acesso em 20 out. 2017.

WILKINS, J.A.; OSHODI, S.A.; LOBO, B.; BREECE, T.N.; inventores. Genentech Inc, depositante. Crystallization of anti-CD20 antibodies. WO2009085765. 2009 Jul 09.

WON, H.S.; SUNG, B.J.; AHN, Y.H.; PARK, S.K.; inventores. Hanwha Chemical Corp, depositante. Method For Preparing Active Form Of Tnfr-fc Fusion Protein. WO2013025079. 21 fev. 2013.

WYLLIE, M. G. Evergreening: there's life in the old drug yet. **BJU INTERNATIONAL**, v.95, p. 1359 – 1360, 2005.

XAVIER, C.N. Palestra: **Judicialização da saúde no Brasil: Principais projetos desenvolvidos pela corredação de assuntos judiciais**. Brasília, 2017. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/maio/17/JUDICIALIZACAO%20DA%20SAUDE%20NO%20BRASIL%20Principais%20Projetos%20Desenvolvidos%20pela%20Coordenacao%20de%20Assuntos%20Judiciais.pdf>. Acesso em 24/01/2018.

XIA, Z. N.; CAI, X.T.; CAO, P. Monoclonal antibody: the corner stone of modern biotherapeutics. **Acta Pharmaceutica Sinica**, v.47, n.10, p.1275-80, 2012.

ZAMPELI, E.; VLACHOYIANNOPOULOS, P.G.; TZIOUFAS, A.G. Treatment of rheumatoid arthritis: Unraveling the conundrum. **Journal of Autoimmunity**, v. 65, p.1-18, 2015.

ZUCOLOTO, G. F. Apropriabilidade tecnológica e desempenho exportador das firmas brasileiras. In: **41º Encontro Nacional de Economia (ANPEC)**. Foz do Iguaçu, 2013.

APÊNDICE - Artigo

EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS 2018, VOL. 28, NO. 8, 635–646
<https://doi.org/10.1080/13543776.2018.1502748>

REVIEW

New strategies for patenting biological medicines used in rheumatoid arthritis treatment
Rodrigo Ayres de Oliveira^a and Iolanda M. Fierro^a

^aAcademy of Intellectual Property and Innovation, National Institute of Industrial Property (INPI-Brazil), Rio de Janeiro, Brazil

ABSTRACT

Introduction: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease characterized by an inflammatory process, with a global prevalence ranging from 0.3% to 1%. The overall cost of RA drugs is estimated in \$20 billion worldwide and projected to grow to \$36 billion by 2021. The current RA treatment strategy consists of the aggressive therapy directed to specific targets, after diagnostic confirmation and the stepped therapy directed by the stage of the disease, aiming at the clinical remission. Conventional (methotrexate, sulfasalazine, leflunomide) and biological (infliximab, adalimumab, tocilizumab) disease-modifying antirheumatic drugs may fail, produce only partial responses, or unwanted side effects, and consequently new antirheumatic drugs are being developed to overcome these limitations.

Areas covered: In this review, the authors described the technological trends and the main players involved in the R&D process related to biological compounds employed in the treatment of RA, using patent documents as a source of technological information.

Expert opinion: Current treatments for RA still mainly target the immune system, different inflammatory targets, and mediators. Other types of therapies have also been developed, such as vaccines and gene therapies. Despite these new techniques, the main compounds of interest remain the antibodies anti-TNF- α and anti-CD20, with novelties regarding preparation methods and combination targets.

ARTICLE HISTORY

Received 19 April 2018

Accepted 17 July 2018

KEYWORDS

Antibodies; arthritis; biological; medicines; patents; rheumatoid; treatment