

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

**THAÍS TALITA FERREIRA SOARES**

ESTRATÉGIAS PARA GERAÇÃO E ABSORÇÃO DE INOVAÇÕES FARMACÊUTICAS  
PARA O TRATAMENTO DA TUBERCULOSE NO BRASIL

RIO DE JANEIRO

2018

Thaís Talita Ferreira Soares

ESTRATÉGIAS PARA GERAÇÃO E ABSORÇÃO DE INOVAÇÕES FARMACÊUTICAS  
PARA O TRATAMENTO DA TUBERCULOSE NO BRASIL

Tese apresentada ao Programa de Doutorado em Propriedade Intelectual e Inovação, da Academia de Propriedade Intelectual, Inovação e Desenvolvimento - Coordenação de Programas de Pós-Graduação e Pesquisa, Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI, como requisito para a obtenção do título de Doutor em Propriedade Intelectual e Inovação

Orientadores: Luciene Ferreira Gaspar Amaral

Alexandre Lopes Lourenço

Rio de Janeiro

2018

Thaís Talita Ferreira Soares

ESTRATÉGIAS PARA GERAÇÃO E ABSORÇÃO DE INOVAÇÕES FARMACÊUTICAS  
PARA O TRATAMENTO DA TUBERCULOSE NO BRASIL

Tese apresentada ao Programa de Doutorado em Propriedade Intelectual e Inovação, da Academia de Propriedade Intelectual, Inovação e Desenvolvimento - Coordenação de Programas de Pós-Graduação e Pesquisa, Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI, como requisito para a obtenção do título de Doutor em Propriedade Intelectual e Inovação

Aprovada em:

\_\_\_\_\_  
Dr. Alexandre Guimarães Vasconcellos – INPI

\_\_\_\_\_  
Dr<sup>a</sup>. Ana Cláudia Dias de Oliveira – ABIFINA

\_\_\_\_\_  
Dr. Celso Luiz Salgueiro Lage – INPI

\_\_\_\_\_  
Dr. Jorge Carlos Santos da Costa – FIOCRUZ

\_\_\_\_\_  
Dr<sup>a</sup>. Luciene Ferreira Gaspar Amaral – Min.da Saúde

## DEDICATÓRIA

*À memória de meu pai,  
eternamente vivo em meu coração.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço à D'us por ter me dado forças pra chegar até aqui.

Agradeço a minha família pelo apoio.

Agradeço aos meus companheiros de caminho do Portal da Cabala por me incentivarem a não desistir, apesar de todas as dificuldades interiores e exteriores, em especial ao meu mestre Ian Mecler, Rosse Beatriz, Judith Nemirovsky, Mônica Reis e Zélia Lopes.

A todo corpo docente da Academia de Propriedade Intelectual e Inovação do INPI, em especial a minha orientadora Luciene Amaral, pela dedicação e disposição em transmitir conhecimento. Foram longos 8 anos de aprendizado e agora é hora de retribuir-lhes sendo mais uma multiplicadora deste vasto saber.

## EPÍGRAFE

*“Esse é o mais confiável critério para você saber se está percorrendo caminho certo:  
pergunte se existe alegria e leveza naquilo que está fazendo!”*

*Rav. Yacov.*

*Eu acredito que tenho uma história pra contar.  
E que esta história pode mudar o mundo.*

*Thaís Talita.*

SOARES, Thaís Talita Ferreira Soares. Estratégias para geração e absorção de inovações farmacêuticas para o tratamento da tuberculose no Brasil. Rio de Janeiro, 2018. Tese (Doutorado Profissional em Propriedade Intelectual e Inovação) - Academia de Propriedade Intelectual, Inovação e Desenvolvimento, Coordenação de Programas de Pós- Graduação e Pesquisa, Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI, Rio de Janeiro, 2018.

## RESUMO

O combate à tuberculose (TB) ainda é um desafio para o Brasil e diversos países em desenvolvimento. Esta temática torna-se cada dia mais complexa devido esta doença elevar significativamente as taxas de mortalidade em populações de pacientes HIV positivos. A administração de medicamentos tuberculostáticos a pacientes infectados pelo vírus da AIDS requer a interrupção dos medicamentos antirretrovirais, uma vez que aqueles primeiros fármacos competem pelas mesmas vias de metabolização daqueles últimos, e, portanto, reduzindo drasticamente suas concentrações séricas. Não obstante, o surgimento de cepas multidroga resistentes tem requerido esforços no sentido de pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos para o controle e tratamento eficaz da tuberculose. Este trabalho objetivou levantar as novas tecnologias por meio do monitoramento tecnológico para o tratamento de tuberculose voltadas precipuamente para coadministração com antirretrovirais e para o manejo das cepas multidroga resistentes, com fins de aventar projetos de desenvolvimento tecnológico para internalização destas tecnologias para abastecimento do Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Por meio da metodologia aplicada, identificou-se que as melhores tecnologias para o tratamento da TB e passíveis de internalização da produção são: 1) fluoroquinolonas, para investimentos iniciais, uma vez que o uso dos compostos desta classe química já está amplamente disseminado como segundo uso em TB; 2) bedaquilina, a tecnologia mais recente a entrar no mercado; e 3) compostos nitroimidazólicos delamanid e pretomanid, com o engajamento do PNCT em estudos clínicos. Esta pesquisa também aconselha o monitoramento tecnológico e clínico da classe química oxazolidinonas, de modo a posicionar as indústrias farmacêutica e farmoquímica brasileira na fronteira tecnológica de novos agentes antibacterianos.

Palavras – chave: tuberculose; novas tecnologias; HIV/AIDS; multidroga resistente; desenvolvimento tecnológico

SOARES, Thaís Talita Ferreira Soares. Estratégias para geração e absorção de inovações farmacêuticas para o tratamento da tuberculose no Brasil. Rio de Janeiro, 2018. Tese (Doutorado Profissional em Propriedade Intelectual e Inovação) - Academia de Propriedade Intelectual, Inovação e Desenvolvimento, Coordenação de Programas de Pós- Graduação e Pesquisa, Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI, Rio de Janeiro, 2018.

## ABSTRACT

The fight against tuberculosis (TB) remains a challenge to Brazil and several developing countries. This issue becomes increasingly complex because of this disease raises significantly mortality rates in populations of HIV-positive patients. Administering tuberculostatic drugs to infected patients with AIDS requires a discontinuation of antiretroviral medicines, since those first drugs compete for the same metabolic pathways as those the latter, and thus drastically reduce their serum concentrations in the blood. However, the emergence of multidrug-resistant tuberculosis strains has required efforts to research and develop new drugs for the effective control and treatment of tuberculosis. This work aims to raise the new technologies by means of technological monitoring for the treatment of tuberculosis focused on co-administration with antiretrovirals and for the management of resistant multi-drug strains, in order to promote technological development projects to internalize these technologies for supply of the National Tuberculosis Control Program. Through the applied methodology, it was identified that the best technologies for treatment of TB and those can be internalized are: 1) fluoroquinolones, for initial investments, since the use of these compounds are already widely disseminated as a second-line in TB; 2) bedaquiline, the latest technology to enter the market; and 3) nitroimidazoles delamanid and pretomanid, with PNCT engagement in clinical trials. This research also advises the technological and clinical monitoring of oxazolidinones, in order to position the Brazilian pharmaceutical and chemical industries on the technology frontier.

Key - words: tuberculosis; new technologies; HIV/AIDS; multidrug-resistant; technological development



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Busca base <i>Thomson Reuters Integrity</i> .....	27
Figura 2: Busca base <i>Thomson Reuters Integrity</i> – TUBERCULOSIS.....	28
Figura 3: Busca base <i>Thomson Reuters Integrity</i> – TUBERCULOSIS ( <i>subject matter: Drugs substance</i> ) .....	28
Figura 4: Busca simples <i>Clinical Trials</i> .....	29
Figura 5: Busca avançada <i>Clinical Trials</i> .....	29
Figura 6: Estratégias das firmas.....	41
Figura 7: Compostos antituberculose em desenvolvimento e seus alvos. ....	47
Figura 8: Moléculas em desenvolvimento clínico para o tratamento da TB .....	48
Figura 9: Qualificação das patentes "BR" identificadas.....	73
Figura 10: Qualificação dos pedidos de patente "BR" .....	74
Figura 11: Estudos clínicos em tuberculose.....	77
Figura 12: Quantificação (em sentido horário) dos estudos clínicos das novas tecnologias aplicáveis à TB, TB-MDR, TB-XDR e/ou TB-HIV/AIDS.....	77
Figura 13: Estrutura dos dossiês para propostas de internalização de novas tecnologias para o tratamento da TB .....	94
Figura 14: Modelo de quadrantes da pesquisa científica (adaptado). In: Stokes, 2005. ....	139
Figura 15: Cenários para aplicação das estratégias para geração de inovações farmacêuticas em TB .....	142

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Quimioterapia recomendada ao tratamento de tuberculose a nível global....	30
Quadro 2: Medicamentos antituberculose (formulações isoladas) e produção local .....	31
Quadro 3: Exportações dos insumos da cesta 4:1 tuberculostáticos .....	32
Quadro 4: Importações dos insumos da cesta 4:1 tuberculostáticos .....	33
Quadro 5: Etapas de execução das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo.....	35
Quadro 6: TBA 354 .....	54
Quadro 7: Delamanid ou OPC67683.....	54
Quadro 8: PA-824 .....	55
Quadro 9: Rifapentina .....	55
Quadro 10: Posizolid .....	56
Quadro 11: Sutezolda.....	56

Quadro 12: Delpazolid (ou LCB01-0371) .....	57
Quadro 13: Contezolid .....	57
Quadro 14: TBI-223.....	58
Quadro 15: SQ-109 .....	58
Quadro 16: SQ-609 .....	58
Quadro 17: Caparazeno nucleosídeo 45 ou CPZEN-45 .....	59
Quadro 18: TBI-166.....	59
Quadro 19: Bedaquilina (TMC207).....	60
Quadro 20: TBAJ-587 .....	61
Quadro 21: BTZ043.....	61
Quadro 22: Macozinona (PBTZ 169).....	61
Quadro 23: BDM31343 .....	62
Quadro 24: DNB1 .....	62
Quadro 25: Espectinamida 1810 .....	62
Quadro 26: GSK-070.....	63
Quadro 27: OPC-167832 .....	63
Quadro 28: TBA-7371 .....	63
Quadro 29: Q203.....	64
Quadro 30: DC-159a .....	64
Quadro 31: Moxifloxacino.....	65
Quadro 32: Moxifloxacino (continuação) .....	66
Quadro 33: Moxifloxacino (continuação) .....	67
Quadro 34: Levofloxacino.....	68
Quadro 35: Levofloxacino (continuação) .....	69
Quadro 36: Levofloxacino (continuação) .....	70
Quadro 37: Levofloxacino (continuação) .....	71
Quadro 38: Ofloxacino .....	72

## LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E OUTROS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento e Pesquisa
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ETECS	Encomenda Tecnológica na área de saúde
FDA	<i>Food and Drugs Administration</i>
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
ICT	Instituição de Ciência e Tecnologia
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
INCT-IDN	Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Inovação em doenças Negligenciadas
INPI	Instituto Nacional da Propriedade Industrial
LAFEPE	Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco
LPI	Lei de Propriedade Industrial
MERCOSUL	Mercado Comum do Sul
NCM	Nomenclatura Comum do Mercosul

NIAID	<i>National Institute of Allergy and Infectious Diseases</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
PCT	<i>Patent Cooperation Treaty</i>
PDPs	Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo
PNCT	Programa Nacional de Controle da Tuberculose
SUS	Sistema único de Saúde
SWOT	<i>Strenght, Weakness, Opportunities and Threats</i>
TB	Tuberculose
TB ALLIANCE	<i>Global Alliance TBDdrug Development</i>
TB-MDR	Tuberculose Multi-droga Resistente
TB-XDR	Tuberculose Extensivamente-Droga Resistente
WGND	<i>Working Group on New TB Drugs</i>

# SUMÁRIO

DEDICATÓRIA .....	4
AGRADECIMENTOS.....	5
EPÍGRAFE.....	6
RESUMO .....	7
ABSTRACT .....	8
LISTA DE FIGURAS .....	9
LISTA DE QUADROS.....	9
LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E OUTROS.....	11
SUMÁRIO .....	13
<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>15</b>
1.1. OBJETIVOS DE PESQUISA .....	22
a) <b>Objetivo geral</b> .....	22
b) <b>Os objetivos específicos são:</b> .....	23
<b>2. METODOLOGIA .....</b>	<b>24</b>
<b>3. REVISÃO E ATUALIZAÇÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>30</b>
3.1. TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO PARA TB E A PRODUÇÃO LOCAL DE MEDICAMENTOS .....	30
3.1.1. Entraves no processo de transferência de tecnologia.....	37
3.1.2. A difusão de tecnologia em empresas imitativas .....	39
<b>4. LEVANTAMENTO DO PORTFÓLIO DAS NOVAS TERAPIAS EM PESQUISA E DESENVOLVIMENTO CLÍNICO .....</b>	<b>44</b>
4.1. IDENTIFICAÇÃO DAS PATENTES DOS COMPOSTOS NO PORTFÓLIO.....	51
4.2. DADOS CLÍNICOS DOS COMPOSTOS NO PORTFÓLIO.....	75
4.3. A INFORMAÇÃO TECNOLÓGICA COMO SUBSÍDIO À POLITICAS DE TRANSFERÊNCIA DE TECNOLOGIA EM MEDICAMENTOS .....	80
4.4. CONSIDERAÇÕES .....	91
<b>5. MEDICAMENTOS/TECNOLOGIAS DE ESCOLHA – DOSSIÊS E PROPOSTAS .....</b>	<b>93</b>
5.1. FLUOROQUINOLONAS.....	97
<i>Ofloxacino</i> .....	97
<i>Levofloxacino</i> .....	101

<i>Moxifloxacino</i> .....	104
5.2. NITROIMIDAZÓIS .....	109
<i>Pretomanid</i> .....	109
<i>Delamanid</i> .....	114
5.3. DIARILQUINOLINAS .....	122
<i>Bedaquilina</i> .....	122
5.4. OXAZOLIDINONAS .....	129
<i>Sutezolida</i> .....	129
<i>Posizolid</i> .....	132
<i>Delpazolid</i> .....	135
5.5. PROPOSIÇÃO DE ESTRATÉGIAS PARA GERAÇÃO ENDÓGENA DA (S) INOVAÇÃO (ÕES) ESCOLHIDA (S) .....	137
<b>5.5.1. Construção de cenários</b> .....	137
<b>5.5.2. Decisão a ser tomada</b> .....	145
<b>6. CONCLUSÃO</b> .....	147
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	149
<b>ANEXOS</b> .....	158
<b>ANEXO I: CLASSES QUÍMICAS DIVERSAS EM PESQUISA E DESENVOLVIMENTO</b> .....	159
<b>DERIVADOS METRONIDAZOL (NITROIMIDAZÓIS)</b> .....	161
<b>BENZOTIAZINONAS</b> .....	161
<b>ANÁLOGOS DO ETAMBUTOL (DIAMINAS)</b> .....	162
<b>DIARILQUINOLINAS</b> .....	162
<b>DERIVADOS LINEZOLIDA (OXAZOLIDINONAS)</b> .....	163
<b>FLUOROQUINOLONAS</b> .....	164
<b>DERIVADOS DE RIFAMICINAS</b> .....	164
<b>ANEXO 2: Quantidades, fornecedores e valores unitários dos medicamentos ofloxacino 400mg, levofloxacino 250mg, levofloxacino 500mg e moxifloxacino 400mg, adquiridos pelo Ministério da Saúde para o tratamento da tuberculose, no período de 2007 a 2017.</b>	165

## 1. INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença contagiosa causada pela infecção por micobactérias da espécie *Mycobacterium tuberculosis*, a infecção mais comum causada pelo complexo *Mycobacterium sp.*, também causador da hanseníase. As infecções causadas por *Mycobacterium tuberculosis* levam à formação de grânulos nos tecidos onde se instalam, lesionando-os e, por conseguinte, provocando sua destruição por necrose. Nos humanos, essas lesões comumente se encontram nos pulmões, podendo acometer também outros órgãos e tecidos como ossos, meninges, intestinos e o sistema linfático, dentre outros (HOWLAND e MYCEK, 2007).

A TB afeta cerca de 10,4 milhões de pessoas em todo mundo, sendo que 80% dos casos diagnosticados se concentram no Brasil e em mais outros 20 países<sup>1</sup> (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016). Apesar de ser tratável e passível de cura, aproximadamente 5,4 mil brasileiros morreram em 2016 em decorrência dessa enfermidade (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017), excluindo-se os casos associados às infecções pelo vírus HIV. Contudo, os casos de morte por TB relacionados à coinfeção por HIV/AIDS somam em torno de 1,9 mil casos segundo dados constantes dos relatórios da Organização Mundial da Saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

---

<sup>1</sup> Os países com alta carga de TB segundo relatório da OMS são: Afeganistão, Bangladesh, Brasil, Camboja, China, República Democrática do Congo, Etiópia, Índia, Indonésia, Quênia, Moçambique, Myanmar, Nigéria, Paquistão, Filipinas, Rússia, África do Sul, Uganda, Tailândia, Tanzânia, Vietnã, Zimbábue.

No que tange aos últimos dados, a problemática da toxicidade do regime terapêutico de TB para o paciente HIV-positivo em tratamento com antirretrovirais pode ser um fator considerado relevante para a estatística. A rifampicina é uma forte indutora de isoenzimas do complexo isoenzimas P (CIP), um dos mais importantes relacionados à biotransformação de medicamentos pelo fígado. Antirretrovirais inibidores de protease que dependem da metabolização pelas enzimas deste complexo, tais como lopinavir, ritonavir, saquinavir, atazanavir, nelfinavir, teriam seu efeito severamente reduzido (HOWLAND e MYCEK, 2007).

O efeito da indução acelera a metabolização daqueles medicamentos de tal forma que os níveis plasmáticos na corrente sanguínea caem drasticamente após sua administração, diminuindo seu efeito farmacológico. Portanto, a coadministração de antirretrovirais inibidores de protease com tuberculostáticos a pacientes soropositivos não é recomendável em face dos efeitos causados pela interação medicamentosa (HOWLAND e MYCEK, 2007).

No Brasil, a prevenção, o tratamento e o controle da TB são realizados essencialmente pelo Sistema Único Saúde (SUS) por meio de três principais ações: vacinação, diagnóstico e tratamento imediato (BRASIL, 2010). As ditas ações são coordenadas pelo Ministério da Saúde por meio do Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) que tem como principais objetivos: reduzir a morbidade, a mortalidade e a transmissão da TB, e como um dos objetivos específicos prevenir o adoecimento por TB.



Apesar das estatísticas referentes à incidência e mortalidade, o país obteve as menores taxas de incidência, prevalência e mortalidade ainda em 2013 e foi considerado bem sucedido no alcance da meta de redução dos casos e mortalidade pela doença antes do prazo estipulado pela OMS, previsto para 2015. O Ministério da Saúde atribui o sucesso à diminuição das desigualdades na saúde e ao aumento do financiamento ao PNCT, além da inclusão do teste rápido diagnóstico no SUS que propicia o início do tratamento no mesmo dia do resultado, ao invés de 15 dias depois com o uso de testes sorológicos (BRASIL, 2013).

Até 2010 o Brasil, por meio do SUS, tratava seus pacientes com a terapia 2:1 (rifampicina 300/150 mg + isoniazida 150/75 mg, dose fixa combinada). Atualmente, seguindo recomendação da OMS, o Brasil reviu o PNCT, mudando o regime de tratamento das pessoas infectadas de 2:1 para o 4:1 (rifampicina 150 mg + isoniazida 75 mg + pirazinamida 400mg + etambutol 275 mg, dose fixa combinada) (GEMAL, 2011). A mudança no regime terapêutico explica-se devido à patogenia das micobactérias, microrganismos que apresentam um lento crescimento, não-replicante ou esporadicamente replicante, ou seja, o microrganismo pode permanecer em estado latente no hospedeiro, implicando em tratamento de longa duração para completo extermínio do patógeno e prevenir reinfecção.

Ademais, cepas de *Mycobacterium sp.* detêm grandes capacidades de adquirir resistência aos medicamentos, principalmente naqueles pacientes previamente tratados ou que abandonaram o tratamento antes do período estipulado. Esse último fator é especialmente crítico para o controle e cura da doença, uma vez que pacientes com tuberculose têm significativa melhora nos primeiros 15 dias da terapia medicamentosa e

tendem a abandonar o tratamento precocemente (HOWLAND e MYCEK, 2007); (GOODMAN e GILMAN, 2012).

Os regimes monoterápicos de tratamento para TB, usando-se apenas isoniazida, estreptomicina, etambutol, pirazinamida ou rifampicina, são eficazes contra as micobactérias ativas logo nos primeiros dias de tratamento, não alcançando aquelas que permanecem em estado de latência. Por fim, a rápida capacidade de mutação destes microrganismos torna a monoterapia ineficaz no médio e longo prazos. Os microrganismos resistentes a medicamentos geram as cepas denominadas TB-MDR e TB-DXR<sup>2</sup> (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013), atualmente o maior desafio no tratamento da TB.

Logo, é premente a combinação quimioterápica e um período longo de tratamento para se alcançar a cura nos pacientes. Entretanto, mesmo com a terapia combinada surgem cepas resistentes aos quimioterápicos de primeira linha – rifampicina, estreptomicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol –, e concomitantemente, efeitos colaterais decorrentes desta combinação medicamentosa não são incomuns, tornando o combate eficaz à doença um desafio constante (DALCOMO, NORONHA e PICON, 2007).

Em pacientes com cepas que ainda não se apresentam resistentes aos tuberculostáticos o tratamento costuma durar 6 (seis) meses segundo o protocolo de administração, alternando a terapia combinada 4:1 nos dois primeiros meses e nos 4 meses seguintes a terapia 2:1. A administração da isoniazida isoladamente por 9 (nove)

---

<sup>2</sup> Tuberculose multi-droga-resistente e tuberculose extensivamente droga-resistente, respectivamente.

meses também gera bons resultados contra as cepas de *Mycobacterium tuberculosis* sensíveis ao medicamento. Outrossim, ao se constatar resistência aos medicamentos de primeira linha, a Organização Mundial da Saúde recomenda o tratamento com os ditos medicamentos de segunda linha, tais como ácido aminossalicílico, etionamida, ciclosserina, capreomicina, fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e macrolídeos. Não obstante, possuem eficácia relativa contra as cepas resistentes, apresentam alta toxicidade, custos mais altos frente aos medicamentos de primeira linha e, em última análise, não resolvem o problema de interação com a terapia anti-HIV/AIDS (GOODMAN e GILMAN, 2012).

Deste modo, a complexidade do patógeno torna inviável escalonar o tratamento a vários pacientes, sendo necessário que os investimentos no tratamento de tuberculose não se limitem aos medicamentos da composição fixa-combinada 4:1. Logo, a OMS recomenda também que haja investimentos em pesquisa e desenvolvimento de novos tratamentos para promoção do alcance das metas para o desenvolvimento sustentável (*Sustainable Development Goals*) (UNITED NATIONS, 2015) e da estratégia global para pôr fim à epidemia de tuberculose até 2035 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015).

Ademais, recomenda que se reflita no desenvolvimento de formulações infantis, apenas recentemente privilegiadas nas pesquisas, ou ao menos que se dediquem a trabalhar para uma definição dos perfis farmacocinéticos, farmacodinâmicos e de segurança para populações pediátricas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016).

Neste íterim, em 2007 o Governo Federal brasileiro elaborou o Programa Mobilizador em Áreas Estratégicas, integrante da Política de Desenvolvimento Produtivo, cujos objetivos para o parque tecnológico farmacêutico e farmoquímico nacionais eram aumentar o acesso aos medicamentos, reduzir gastos com importação e estimular a produção interna de fármacos e medicamentos, como estratégia para instrumentalizar a Política Nacional de Medicamentos, com destaque para leishmaniose, malária e tuberculose (SOARES, AMARAL, *et al.*, 2015). Por serem consideradas doenças negligenciadas, poucas são as empresas farmacêuticas que investem em pesquisa e desenvolvimento (P&D) de medicamentos para estas patologias (BRASIL, 2010).

A operacionalização do Programa baseava-se na parceria firmada entre os laboratórios privados, os quais se comprometeriam por meio de contratos de transferência de tecnologia a fabricar insumos farmacêuticos ativos (IFAs), e os públicos aos quais caberia a responsabilidade pela produção dos medicamentos, fortalecendo assim a Indústria Nacional para atendimento da demanda do SUS e cumprimento das recomendações da OMS (SOARES, AMARAL, *et al.*, 2015). Uma vez que os laboratórios oficiais não suprem a demanda nacional, todos os insumos que compõem os produtos da cesta 4:1 estão sendo regularmente importados pelo Ministério da Saúde, gerando custos financeiros que poderiam comprometer o andamento do PNCT (GEMAL, 2011).

Com a implementação das parcerias público-privadas, conhecidas como Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDPs), o Governo Federal almeja não apenas sanar a dependência tecnológica em insumos, uma variável ameaçadora às

diversas ações e programas governamentais relativos à saúde pública do país, como também introduzir mudanças na Indústria Farmacêutica e Farmoquímica nacional por meio da transferência de tecnologia internacional.

Entretanto, como ressaltam Hoekman e colaboradores (2004), a tecnologia transferida para os laboratórios receptores sempre se encontrará em um estágio atrás da tecnologia do laboratório detentor, já que este último ao efetuar o contrato resguardar-se-á de, num futuro próximo, ter o parceiro como competidor no mercado de tecnologias. Este fator afeta também a disposição dos laboratórios receptores de se engajarem em tais contratos (HOEKMAN, MASKUS e SAGGI, 2004). Contribui para este último o fato de as empresas do setor no Brasil serem do tipo imitativas, ou seja, sua produção é baseada em tecnologias que estão em domínio público, uma vez que os custos para adquiri-las é muito mais baixo que em contratos de licenciamento de novas tecnologias (FREEMAN e SOETE, 2008). Deste modo, não se pode esperar que a meta proposta pela OMS de incremento nas pesquisas e desenvolvimento de novos tratamentos a partir da transferência de tecnologia seja alcançada via PDP se não existir uma estratégia de difusão da tecnologia absorvida.

Apesar das negativas apresentadas acima, a transferência internacional de tecnologia é o modo mais eficiente de se introduzir mudanças no panorama tecnológico dos setores produtivos de países em desenvolvimento, pois tanto a aquisição quanto sua posterior difusão no sistema proporciona o crescimento da produtividade das empresas receptoras da tecnologia (HOEKMAN, MASKUS e SAGGI, 2004). Após o lançamento de um produto inovador, sucedem-se outros produtos com características próximas ou até aperfeiçoadas tendo como plataforma uma “tecnologia básica”, que

usualmente é a tecnologia licenciada. Caso estes não tenham sido revelados no estado da arte, geram novos pedidos de patentes, desta forma configurando uma trajetória tecnológica para o produto pioneiro. O acompanhamento da trajetória tecnológica dos derivados do produto pioneiro pelas empresas receptoras da tecnologia básica deveria permitir que estas aperfeiçoassem e desenvolvessem novos produtos de acordo com os interesses do país.

### 1.1.OBJETIVOS DE PESQUISA

Acredita-se que uma vez consolidadas, as Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo atinjam o objetivo de capacitar os laboratórios brasileiros para a produção interna de insumos farmacêuticos e medicamentos por intermédio da transferência de tecnologia, e que estes sejam capazes de aproveitar a tecnologia absorvida para se engajarem em projetos de pesquisa e desenvolvimento de produtos derivados da “tecnologia básica”. Assim sendo:

#### a) **Objetivo geral**

O objetivo geral deste estudo é trazer subsídios a estes futuros projetos por meio do levantamento e monitoramento das novas tecnologias que vem sendo desenvolvidas para o tratamento de tuberculose e que possam ser incorporadas pelos laboratórios brasileiros considerando a tecnologia primária absorvida por eles. Ressalta-se, porém que no caso do tratamento para TB têm-se as

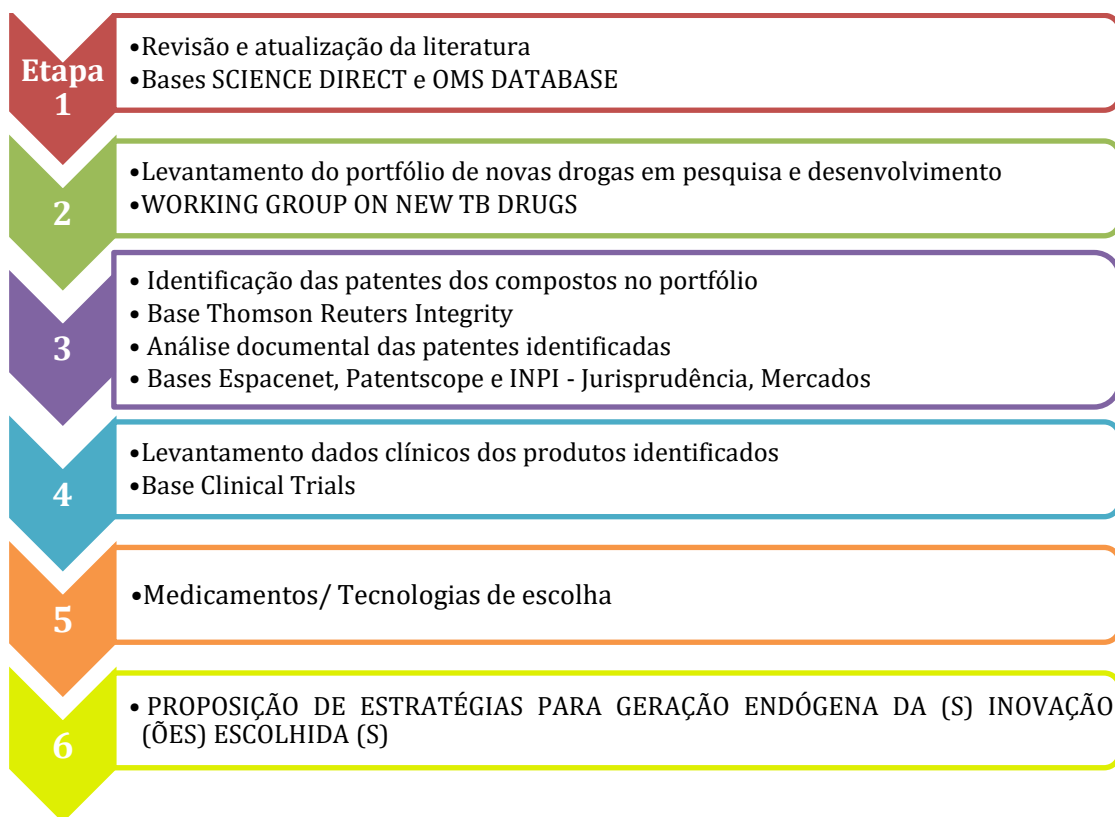
limitações envolvendo a coadministração com antirretrovirais inibidores de protease e as cepas resistentes à terapia 4:1, logo terão destaque aquelas novas tecnologias que atendam a essas condições.

**b) Os objetivos específicos são:**

- Identificar os novos compostos que estão em pesquisa e desenvolvimento para o tratamento da TB;
- Identificar suas patentes e a situação dos pedidos depositados no Brasil;
  - Da análise patentária acurada espera-se apontar os caminhos de melhor absorção, adoção e difusão da tecnologia considerando-se 1) a liberdade para operar, já que o licenciamento pode superar a receita de empresas de menor potencial financeiro; 2) os possíveis mercados para os produtos oriundos da tecnologia; e 3) os possíveis parceiros para transferência de tecnologia através de PDP ou encomenda tecnológica.
- Levantar os estudos clínicos referentes aos novos compostos para aferir sua segurança e eficácia clínicas;
- Elencar os tratamentos de interesse para o Brasil; e
- Desenhar estratégias para a internalização das tecnologias de interesse.

## 2. METODOLOGIA

Na ausência de uma metodologia que atenda às necessidades de levantamento dos dados importantes para este tipo de estudo coube, no âmbito desse trabalho, a otimização de procedimentos para que se pudesse alcançar o objetivo inicialmente proposto. O Fluxograma 1 apresenta as etapas e processos envolvidos para construção desta metodologia. Não obstante, deve-se considerar que as etapas apresentadas a seguir constituem um planejamento “gênese”, cujo propósito é identificar as ferramentas e instrumentos necessários para a execução do estudo a partir da identificação dos objetos de interesse da pesquisa.



Fluxograma 1: Metodologia “gênese” aplicada à pesquisa de tese

Fonte: Elaboração própria.



Com o auxílio de bases de dados gerais, como *Science Direct*<sup>3</sup> e *OMS Database*<sup>4</sup>, organizou-se a revisão e atualização da literatura relativa à tuberculose e seu tratamento. As palavras-chaves utilizadas foram: tuberculosis AND drugs para títulos, resumos e palavras-chaves na base *Science Direct* e tuberculosis no campo de busca geral na base *OMS Database*. Esta última base apresentou um sítio da OMS totalmente dedicado à tuberculose, e nela foram apreciados os vários guias disponíveis.

Desta forma, a etapa 1 consistiu no diagnóstico das tecnologias que vêm sendo utilizadas atualmente para o tratamento terapêutico da TB, durante o período 2013 a 2018, observando as recomendações da OMS e as indicações do PNCT, além da identificação da(s) tecnologia(s) que estão sendo desenvolvidas atualmente pelos laboratórios brasileiros e apresentação da parceria público-privada para a internalização da produção da terapia 4:1.

Em seguida, um levantamento sobre o direcionamento das pesquisas que se têm efetuado em TB atualmente, a fim de identificar a existência de novos alvos terapêuticos, novas moléculas e biomarcadores é realizado como etapa 2 do processo. A identificação precisa dos novos ou re-propositados compostos se deu por meio do relatório disponibilizado pelo *The Working Group on New TB Drugs* em seu sítio.

Na etapa 3, lançou-se mão dos dados disponibilizados na base especializada *Thomson Reuters Integrity* para uma prévia identificação das patentes relacionadas às novas tecnologias em estudo para o tratamento da tuberculose. No campo “*Quick Search*” descreveu-se o nome dos novos compostos identificados na etapa 2 para

---

<sup>3</sup> Acesso disponível por meio do Portal Periódicos Capes. < <http://www.periodicos.capes.gov.br/> >

<sup>4</sup> Disponível em <http://www.who.int/tb/en/>

levantamento patentário (Figura 1). Pretendeu-se nesta etapa apontar qual a trajetória tecnológica dos estudos identificados, ou seja, qual tem sido o foco da pesquisa e desenvolvimento neste campo a nível global. Apesar de a dita base permitir a identificação rápida das patentes relacionadas a produtos farmacêuticos, as bases *Patenscope*<sup>5</sup> da Organização Mundial da Propriedade Intelectual, *Espacenet*<sup>6</sup> do Escritório de Patentes Europeu e a base de patentes do escritório Instituto Nacional da Propriedade Industrial<sup>7</sup> (INPI) foram utilizadas para aprofundamento das questões legais e mercadológicas relativas às patentes levantadas.

Ainda na etapa 3, foi realizado um levantamento geral de medicamentos para tuberculose inserindo a palavra “*tuberculosis*” no campo “*Quick Search*” (Figura 2), com o intuito de descobrir outros produtos porventura não relacionados na revisão da literatura da etapa 1. Seguiu-se então para a etapa 4, com a finalidade de monitorar a eficácia e segurança das novas tecnologias em desenvolvimento, por meio de informações nos estudos clínicos registrados no *Clinical Trials*<sup>8</sup>. Para cada composto apontado na etapa 2, inseriu-se seu nome no campo “*Search for Studies*” e depois aplicou-se um filtro nos resultados através “*Advanced Search*”, dispondo os nomes dos compostos no campo “*Search terms*”, atrelando a estes no campo “*Conditions: tuberculosis*” e no campo “*Interventions: drugs*” (Figuras 3 e 4).

---

<sup>5</sup> Acessível por: <https://patentscope.wipo.int/search/pt/advancedSearch.jsf>

<sup>6</sup> Acessível por: [https://worldwide.espacenet.com/?locale=en\\_EP](https://worldwide.espacenet.com/?locale=en_EP)

<sup>7</sup> Acessível por: <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>

<sup>8</sup> Acessível por: <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>

Feito isto, seguiu-se para a etapa 5, cujo objetivo foi apontar quais tecnologias apuradas são mais promissoras de acordo com os resultados obtidos com a metodologia aplicada ao processo da pesquisa, e se as tecnologias são consideradas de interesse para o Brasil. Posto isto, como sexta e última etapa do processo, pretende-se apresentar estratégias de geração endógena destas tecnologias para o tratamento da TB de modo a se tornarem objeto de projetos de desenvolvimento tecnológico de acordo com o diagnóstico realizado.

The image shows a screenshot of the Thomson Reuters Integrity website. The search bar at the top contains the word "TUBERCULOSIS". The left sidebar lists various "Knowledge Areas" such as "Drugs & Biologics", "Targets & Pathways", "Genomics", "Biomarkers", "Organic Synthesis", "Experimental Pharmacology", "Experimental Models", "Pharmacokinetics/Metabolism", "Clinical Studies", "Disease Briefings", "Companies & Research Institutions", "Literature", and "Patents". The main content area displays "Quick Access to Key Drugs & Biologics Information" with a "Drug Name Search" field containing "Index" and a "go" button. Below this is "Quick Access to Pipeline Information" with a "Gateways to Development Status" field and a "Condition Lookup" button. The "Highlights" section is dated "June 11 - 17, 2018" and includes "Today's News" with categories like "Hematological & Blood Coagulation Disorders", "Infections", "Cancer", and "Metabolic Disorders". There is also a "Today's Featured Patents" section with a link to "display today's featured patent family entries in Integrity". The "Conferences" section lists several events: "ASM Microbe (June 7-11, Atlanta) 2018", "41st European Cystic Fibrosis Conference (June 6-9, Belgrade) 2018", "19th Bienn Meet Int Soc Free Radical Res (June 4-7, Lisbon) 2018", "Digestive Disease Week (DDW) (June 2-5, Washington, D.C.) 2018", "54th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) (June 1-5, Chicago) 2018", and "Heart Failure (May 26-29, Vienna) 2018". The bottom left corner features the "Clarivate Analytics" logo.

Figura 1: Busca base Thomson Reuters Integrity

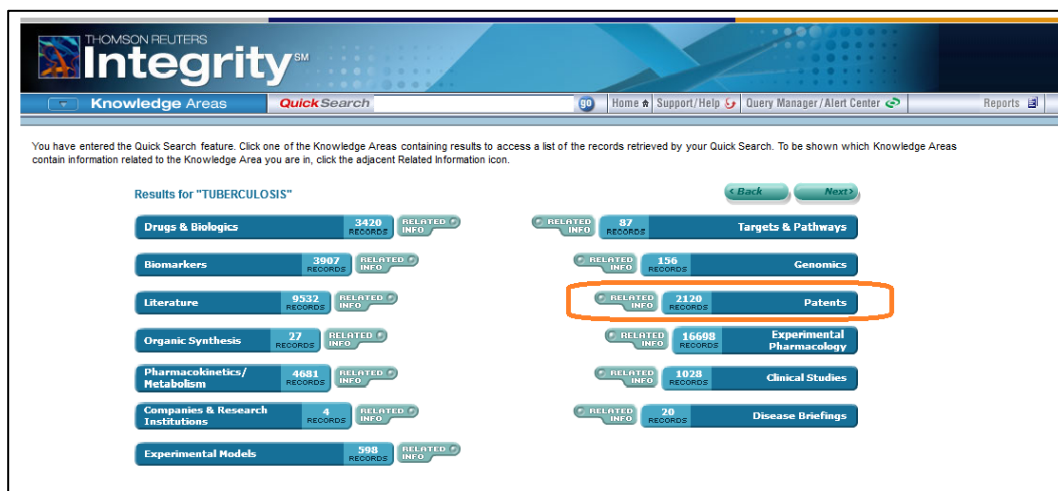


Figura 2: Busca base Thomson Reuters Integrity – TUBERCULOSIS

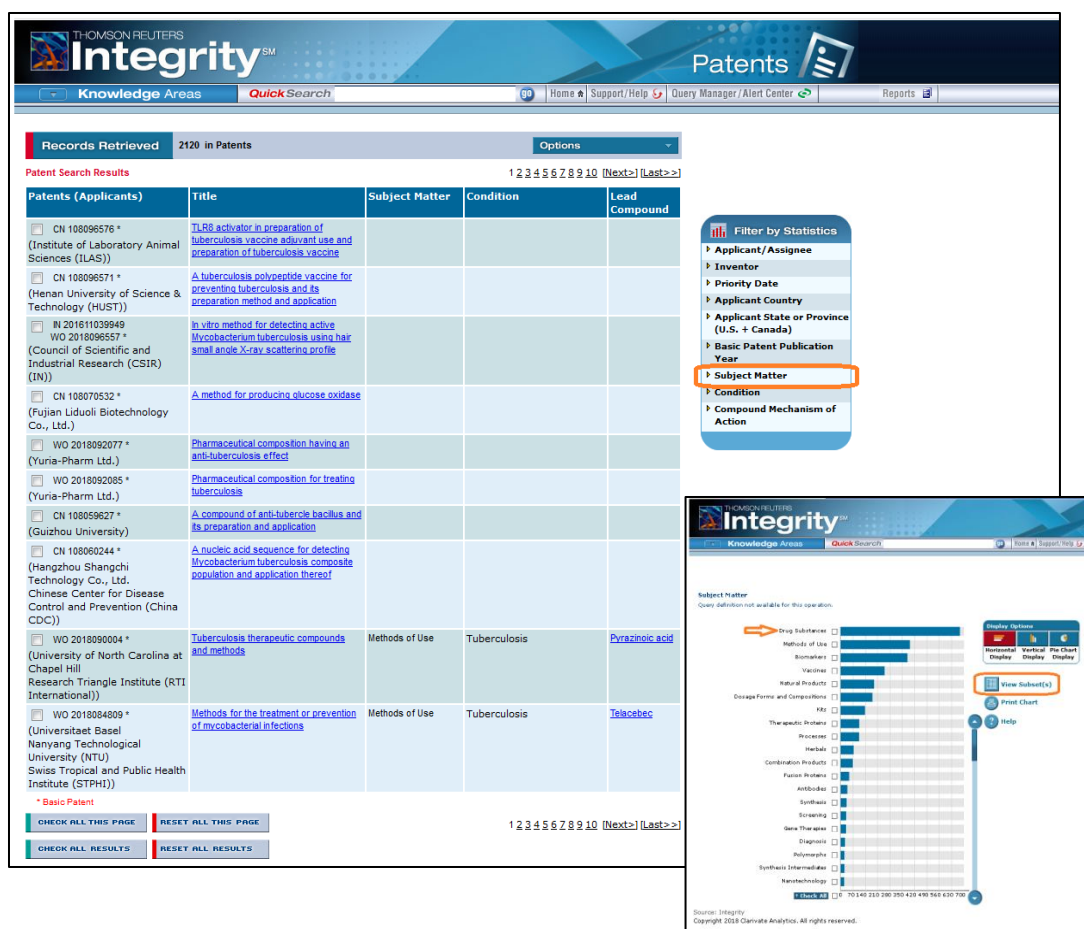


Figura 3: Busca base Thomson Reuters Integrity – TUBERCULOSIS (subject matter: Drugs substance)

NIH U.S. National Library of Medicine  
**ClinicalTrials.gov**  
 Find Studies ▾ About Studies ▾ Submit Studies ▾ Resources ▾ About Site ▾

ClinicalTrials.gov is a database of privately and publicly funded clinical studies conducted around the world.

Explore 266,419 research studies in all 50 states and in 203 countries.  
 ClinicalTrials.gov is a resource provided by the U.S. National Library of Medicine.  
**IMPORTANT:** Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. Read our [disclaimer](#) for details.  
 Before participating in a study, talk to your health care provider and learn about the [risks and potential benefits](#).

**Find a study** (all fields optional)

**Recruitment status** ⓘ  
 Recruiting and not yet recruiting studies  
 All studies

**Condition or disease** ⓘ (For example: breast cancer)

**Other terms** ⓘ (For example: NCT number, [drug name](#), investigator name)

**Country** ⓘ

[Advanced Search](#)

[Help](#) [Studies by Topic](#) [Studies on Map](#) [Glossary](#)

Figura 4: Busca simples *Clinical Trials*

**Advanced Search**

Fill in any or all of the fields below. Click on the label to the left of each search field for more information or read the [Help](#).

[Help](#)

**Condition or disease:** TUBERCULOSIS

**Other terms:** bedaquiline

**Study type:** All Studies

**Study Results:** All Studies

**Recruitment status:**

**Clinical study:**  
 Not yet recruiting  
 Recruiting  
 Enrolling by invitation  
 Active, not recruiting  
 Suspended  
 Terminated  
 Completed  
 Withdrawn  
 Unknown status

**Expanded Access:**  
 Available  
 No longer available  
 Temporarily not available  
 Approved for marketing

**Eligibility Criteria:**

**Age:**  years OR **Age Group:**  Child (birth-17)  Adult (18-65)  Senior (66+)

**Sex:** All

**Accepts Healthy Volunteers:**  Healthy volunteers may participate in the study

**Targeted Search:**

**Intervention/treatment:** DRUGS

**Title / Acronyms:**

**Outcome Measure:**

Figura 5: Busca avançada *Clinical Trials*

### 3. REVISÃO E ATUALIZAÇÃO DA LITERATURA

#### 3.1. TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO PARA TB E A PRODUÇÃO LOCAL DE MEDICAMENTOS

O Brasil tem seguido o regime de tratamento para TB estipulado pela OMS (GEMAL, 2011). O Quadro 1 apresenta o esquema geral e global de tratamento para TB preconizado pela OMS. Já o Quadro 2 a seguir resume os medicamentos adotados pelo PNCT, se há produção local ou não dos mesmos e o consumo anual para cada um dos listados em unidades farmacêuticas.

Quadro 1: Quimioterapia recomendada ao tratamento de tuberculose a nível global

ESPÉCIE MICROBACTÉRIA	TERAPIA DE PRIMEIRA LINHA (4:1)	AGENTES ALTERNATIVOS
<b><i>M. tuberculosis</i></b>	Isoniazida + rifampicina* + pirazinamida + etambutol ou estreptomina	Moxifloxacino ou gatifloxacino; ciclosserrina; capreomicina; canamicina; amicacina; etionamida; clofazimina; ácido aminosalicílico

\* Em pacientes infectados pelo HIV, a substituição da rifampicina pela rifabutina minimiza as interações medicamentosas com os inibidores da protease do HIV e os inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa.

Fonte: Goodman & Gilman. As bases farmacológicas da terapêutica, 2012, p. 1083; Manual de Recomendações para o controle da Tuberculose no Brasil, capítulo 5.

Quadro 2: Medicamentos antituberculose (formulações isoladas) e produção local

SUBSTÂNCIA	PRODUÇÃO LOCAL/REGISTRO
<b>1ª LINHA</b>	
ISONIAZIDA 100 mg	<b>S</b>
PIRAZINAMIDA 500 mg	<b>S</b>
ETAMBUTOL 400 mg	<b>S</b>
RIFAMPICINA 300 mg	<b>S</b>
ESTREPTOMICINA 1 g	<b>S</b>
<b>2ª LINHA</b>	
AMICACINA AMPOLA 500 mg	<b>S</b>
CLARITROMICINA 500 mg	<b>S</b>
LEVOFLOXACINO 500 mg	<b>S</b>
OFLOXACINO 400 mg	<b>S</b>
MOXIFLOXACINO 400 mg	<b>S</b>
TERIZIDONA 250 mg	<b>S</b>
ETIONAMIDA 205 mg	<b>S</b>

S= sim, N=não

Fonte: Adaptado e atualizado de Gemal, A. Produção de Medicamentos para o tratamento da Tuberculose, 2010, p. 17.

Conforme visto nos Quadros 1 e 2 acima, o regime terapêutico de TB no Brasil é semelhante ao preconizado globalmente. No entanto, a produção interna de tuberculostáticos sofre com a escassez de fornecedores nacionais de insumos farmacêuticos ativos, sendo necessário recorrer à importação destes para manutenção do Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Como a produção de medicamentos para doenças negligenciadas não é atraente para as empresas privadas, são os laboratórios públicos<sup>9</sup> os responsáveis pela fabricação dos medicamentos utilizados na terapia de controle da TB. Deste modo, o Ministério da Saúde é quem arca com os custos de importação dos insumos para que o PNCT não fique desabastecido.

<sup>9</sup> FURP, IQUEGO, LFM, LQFEx, LAQFA, LAFEPE, NUPLAM e Farmanguinhos/FIOCRUZ, este último por meio da PDP.

Apesar disto, os gastos com a importação dos medicamentos da cesta 4:1 somam algo em torno de 10 a 12 milhões de reais (ver Quadro 5 abaixo), um valor considerado pouco significativo para o Ministério da Saúde, sendo que em 2017 o orçamento total com o PNCT foi de US\$ 810,39/ paciente, totalizando US\$ 67 milhões no ano de 2017, conforme dados enviados pelo Ministério da Saúde à OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

A seguir são relacionados dados referentes à balança comercial dos princípios ativos da cesta dos tuberculostáticos rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol<sup>10</sup> no período de 2008 a 2014, ou seja, dados de 1 (um) ano antes da parceria entrar em vigor e nos 5 anos subsequentes em que a parceria estava sendo implementada e executada.

Quadro 3: Exportações dos insumos da cesta 4:1 tuberculostáticos

EXPORTAÇÃO	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
	US\$ FOB	US\$ FOB	US\$ FOB	US\$ FOB	US\$ FOB	US\$ FOB	US\$ FOB
RIFAMPICINA	0,00	142,00	0,00	192.275,00	0,00	0,00	0,00
ISONIAZIDA	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
PIRAZINAMIDA	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
ETAMBUTOL	10.893,00	98.927,00	246.858,00	161.166,00	160.631,00	91.836,00	54.607,00
<b>TOTAL 4:1</b>	<b>10.893,00</b>	<b>99.069,00</b>	<b>246.858,00</b>	<b>353.441,00</b>	<b>160.631,00</b>	<b>91.836,00</b>	<b>54.607,00</b>

Fonte: Alice Web2.

<sup>10</sup> Observações acerca da Nomenclatura Comum do MERCOSUL (NCM): Rifampicina também é designada como rifamicina AMP. Etambutol está incluso no grupo das propanolaminas, seus outros sais e derivados. Rifampicina: NCM 2941.90.12; Isoniazida: NCM 2933.39.92; Pirazinamida: NCM 2933.90.11; Etambutol: NCM 2922.19.19



Quadro 4: Importações dos insumos da cesta 4:1 tuberculostáticos

IMPORTAÇÃO	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
	US\$ FOB	US\$ FOB	US\$ FOB	US\$ FOB	US\$ FOB	US\$ FOB	US\$ FOB
RIFAMPICINA	27.394,00	289.196,00	569.725,00	981.601,00	10.792,00	244.868,00	121.082,00
ISONIAZIDA	117.362,00	72.547,00	130.679,00	152.911,00	9.588,00	95.957,00	66.830,00
PIRAZINAMIDA	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
ETAMBUTOL	3.173.887,00	4.337.726,00	5.454.596,00	7.204.038,00	7.117.726,00	7.953.812,00	11.054.514,00
<b>TOTAL 4:1</b>	<b>6.949.170,00</b>	<b>7.395.986,00</b>	<b>9.259.987,00</b>	<b>10.608.545,00</b>	<b>11.152.530,00</b>	<b>10.599.659,00</b>	<b>11.242.426,00</b>

Fonte: Alice Web2.

Os Quadros 4 e 5 acima auxiliam uma breve análise sobre o impacto da PDP dos tuberculostáticos com relação à dependência de tecnologia estrangeira. O único produto não importado pelo Brasil no período de 2008 a 2014 foi a pirazinamida, indicando que a produção local parece ser suficiente para abastecer o mercado interno. Contudo, toda a produção é consumida pelos laboratórios públicos nacionais, haja vista não existir exportações desse princípio ativo no período analisado.

O etambutol é o único produto que apresenta saldos de exportação e importação, sendo este último muito superior ao primeiro. Apesar de apresentar números modestos, o volume das exportações indica que há capacidade tecnológica para a produção de propalaminas e seus derivados como o etambutol além de certo espaço no mercado internacional para o produto brasileiro. Como na classificação NCM o etambutol aparece como um composto dentre os derivados de propalaminas, seria necessário conhecer que tipo de insumo e /ou princípio ativo está sendo importado para assim justificar melhor o alto valor das importações.

Tanto a isoniazida quanto a rifampicina foram importadas em volumes consideráveis no período 2008 a 2014. Em 2009 e 2011 houve exportação de

rifamicinas e derivados em volumes modestos, mas que podem estar sinalizando o fortalecimento da capacidade interna para abastecimento local deste insumo.

Neste contexto, cabe uma breve avaliação acerca da capacidade de alocação da produção do 4:1 no mercado. A produção em escala é almejada pelo Ministério da Saúde, tendo este previsto a exportação do excedente de produção tanto de fármacos quanto de medicamentos. Contudo, as empresas nacionais só atendem cerca de 3% do mercado mundial e, além disso, os produtos brasileiros tendem a ser mais caros do que os fornecidos por Índia e China devido ao menor custo da mão-de-obra, leis fiscais e tributárias mais leves, taxa de câmbio ser favorável à exportação e não à importação nestes dois últimos países. Outrossim, ainda que se alcance acordos comerciais com outros países na área de fármacos e medicamentos, preferencialmente com os países do MERCOSUL, a concorrência com produtos chineses e indianos tornaria estes acordos insustentáveis no médio prazo (SOARES, 2013).

A produção local da terapia 4:1 foi acordada para ser desenvolvida por meio da parceria público-privada entre os laboratórios públicos Farmanguinhos/FIOCRUZ e LAFEPE (Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco), em parceria com o laboratório privado nacional Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. e a empresa indiana Lupin *Limited*, iniciada em 2009, com conclusão prevista para 2013. A princípio, a viabilização da produção local se daria por meio da transferência da tecnologia de produção do medicamento da Lupin para os laboratórios Farmanguinhos e LAFEPE e da tecnologia de produção dos princípios ativos para o laboratório privado nacional Cristália (GIORA, 2013). As etapas para a realização dos contratos bem como o seu tempo de execução são apresentados no Quadro 3.

Quadro 5: Etapas de execução das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo.

TEMPO/ ETAPA	CUMPRIMENTO EXIGÊNCIAS ANVISA	TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO DE IFA	TECNOLOGIA PRODUÇÃO DE MEDICAMENTO
<b>ANO 1</b>	Parceiro privado – IFA: Notificação de produção de lote piloto; relatórios de estudos de estabilidade, equivalência farmacêutica e bioequivalência	Importado / Desenvolvimento pelo parceiro privado	Lote piloto pelo parceiro privado com IFA importado
<b>ANO 2</b>	Parceiro privado – IFA: Preparação e submissão de dossiê de registro à ANVISA (RDC n° 2/11 e n° 3/11)	Importado / Desenvolvimento pelo parceiro privado	Produção pelo parceiro privado com IFA importado – comercialização pelo laboratório público
<b>ANO 3</b>	Parceiro privado – IFA: Submissão do <i>Drug Master File</i> de IFA local; pedido de inclusão de produtor de IFA local	Importado / Fornecido pelo parceiro privado	Produção pelo parceiro privado com IFA importado – comercialização pelo laboratório público / Transferência de tecnologia para o laboratório público – Lote piloto pelo parceiro público
<b>ANO 4</b>	Parceiro privado – MED: Notificação de lotes piloto da formulação com IFA local; relatórios de estabilidade, equivalência farmacêutica e bioequivalência	Importado / Fornecido pelo parceiro privado	Produção pelo parceiro privado com IFA nacional – comercialização pelo laboratório público
<b>ANO 5</b>	Parceiro privado – MED: Preparação e submissão de dossiê de inclusão de novo fornecedor à ANVISA da formulação com IFA local	Fornecido pelo parceiro privado	Produção pelo parceiro público com IFA nacional

Fonte: Giora, J. Projeto elaborado para o MS com o intuito de subsidiar a transferência de tecnologia referente a medicamentos.

De acordo com as informações dispostas no Quadro 3, os contratos de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDPs) firmados até o ano de 2014 têm vigência de 5 anos, tempo estipulado pela Portaria n° 837/12 em seu artigo 4°, inciso III. Ademais, esse prazo só poderá ser ultrapassado nos casos em que for constatado que o desenvolvimento tecnológico e nacionalização do produto em questão requerer um tempo superior a 60 meses, pois um dos maiores objetivos das parcerias é que ao fim do prazo estabelecido o laboratório público internalize toda a tecnologia de produção do medicamento (BRASIL, 2012). Atualmente, as PDPs estão sob novo regimento, a Portaria n° 2.531/14, a qual revogou aquela primeira. O prazo de vigência de cada

contrato é flexível, de acordo com a tecnologia a ser absorvida, contudo o prazo de vigência não poderá ultrapassar 10 anos (BRASIL, 2014).

Do Quadro 3, pode-se inferir também que os produtos estratégicos só começariam a ser produzidos localmente a partir do segundo ano da parceria. Antes disso, os primeiros lotes de medicamentos são fornecidos pelo parceiro privado detentor da tecnologia de produção do medicamento. Contudo, a produção de medicamentos utilizando apenas princípios ativos produzidos no país só se dá no último ano de parceria.

Note-se ainda que de acordo com os dados do Quadro 3, os parceiros privados também recorrem à importação de princípios ativos para atendimento da demanda do MS. Isso ocorre principalmente para aqueles parceiros privados farmoquímicos que detêm a tecnologia e produção dos insumos farmacêuticos (IFAs), mas não o produziam até assinar o contrato da parceria. Ademais, as compras governamentais podem gerar uma demanda acima da capacidade de produção das empresas farmoquímicas já estabelecidas, o que também as leva a importar IFAs, ao menos inicialmente, até conseguirem ajustar suas plantas industriais à demanda acordada nos contratos (SOARES, AMARAL, *et al.*, 2015).

Uma medida colaborativa entre os países do grupo BRICS fora anunciada em dezembro de 2014 visando facilitar o acesso a medicamentos que combatem a tuberculose em países de baixa renda. Durante a 4ª Reunião de Ministros da Saúde do Grupo BRICS, os respectivos ministros de cada país assinaram um documento prevendo “*o acesso universal aos medicamentos de primeira linha para pacientes com tuberculose dos países do BRICS e de baixa renda.*” (BRASIL, 2014). A atitude dos países foi bem recebida por diversas organizações internacionais que apoiam o acesso

a medicamentos e instituições que fomentam inovações tecnológicas que atendam especialmente as demandas de países em desenvolvimento e de menor desenvolvimento relativo, tais como a UNAIDS – Brasil.

No entanto, como ressalta a organização Médicos Sem Fronteiras, a falta de um efetivo esforço político e financeiro dificulta a utilização plena da capacidade científica e tecnológica dos países deste grupo em atingirem os objetivos propostos pelo documento (MÉDICOS SEM FRONTEIRAS - BRASIL, 2014). A parceria destes países para o fomento de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos e outras tecnologias para o trato da tuberculose se engradece pelo fato destes cinco países juntos responderem por cerca de 50% da carga total de indivíduos infectados mundialmente (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016).

### **3.1.1. Entraves no processo de transferência de tecnologia**

De acordo com o cronograma apresentado no Quadro 3, tanto a produção dos IFAs da cesta 4:1 quanto do medicamento contendo a formulação 4:1 deveria encontrar-se totalmente internalizada e finalizada em 2013. Contudo, houvera entraves durante o processo de execução do contrato que impediram o avanço do mesmo. Primeiramente a execução do contrato esbarrou em temas regulatórios: apesar de a Lupin possuir certificados da OMS para local de fabrico e produtos, esta empresa não possuía o registro nacional do medicamento deferido junto ao órgão regulatório nacional, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (REZENDE, 2013). Ademais, informações disponibilizadas pela ANVISA, ressaltam que uma resolução do

órgão destinada a regular essas formulações só permitem a produção local de doses fixas-combinadas cujas formulações contenham até 3 (três) princípios<sup>11</sup>(BRASIL, 2004); (BRASIL, 2010).

Além dos entraves regulatórios para o bom andamento da parceria, a documentação para registro na ANVISA não havia sido apresentada no prazo estipulado; o grau de integração do IFA (verticalização) e o balanço de divisas não estavam esclarecidos no projeto; e os valores apresentados para venda do produto eram maiores do que o Ministério da Saúde vinha pagando pela cesta do 4:1 (BRASIL, 2015). Atualmente, a parceria foi reformulada sob a nova legislação e se encontra em fase de processo de (re)estabelecimento. Até que a situação fosse regularizada, o abastecimento do PNCT foi realizado com o auxílio da Organização Panamericana de Saúde (OPAS) (REZENDE, 2013). Farmanguinhos obteve o registro para a formulação 4:1, considerado uma excepcionalidade, em 2015, e desde então vem abastecendo o PNCT nos moldes das PDPs (BRASIL, 2018).

Os gastos com a importação dos medicamentos antituberculose não são um grande problema para o Ministério da Saúde, conforme visto anteriormente. Entretanto, as tecnologias de produção destes medicamentos, exceção dada ao IFA rifampicina, não são atraentes tanto para os laboratórios privados nacionais quanto para os oficiais, por se tratar de tecnologias obsoletas e de baixo valor comercial agregado.

Afora a pouca atratividade da tecnologia envolvida, tem-se o fator de a tuberculose ser uma doença negligenciada, ou seja, acomete populações oriundas de regiões pobres do planeta, pacientes que não podem pagar pelo tratamento, logo não

---

<sup>11</sup> Há uma exceção quando o quarto componente for a substância cafeína.

geram lucro para as grandes empresas farmacêuticas. Deste modo, estímulos para o incremento da produção do 4:1 não surtiram qualquer efeito sobre o sistema produtivo farmacêutico e farmoquímico (GEMAL, 2011). Contudo, a tecnologia de produção da rifampicina é a única de interesse tecnológico e comercial por se tratar de um processo de síntese complexo e o alto conteúdo tecnológico agregado (REZENDE, 2013).

### **3.1.2. A difusão de tecnologia em empresas imitativas**

No entendimento de Barreto (1992) e Daghfous (2004), a transferência de tecnologia é um processo que engloba 4 estágios: I) análise dos antecedentes contextuais, relacionados às reais condições existentes no país (desenvolvido ou em desenvolvimento) para absorção da tecnologia, como índices e indicadores socioeconômicos, princípios legais; II) avaliação da adoção da tecnologia ou mecanismos para absorção de tecnologia, onde se buscam localizar e identificar a existência de capacidades técnicas, científicas, humanas, organizacionais e de infraestrutura para a efetiva eficiente transferência de tecnologia; III) processo de absorção da tecnologia, momento em que se conhece e aprende o novo método tecnológico, para posterior acreditação da nova tecnologia; IV) adoção, difusão e adaptação da tecnologia, etapa crucial em que se decide pela adoção ou rejeição de imediato ou no decorrer do processo de difusão do conhecimento dentro da empresa/laboratório e qual a melhor forma de adaptá-la aos padrões nacionais de demanda.

Convém ressaltar que na fase que prevê a difusão da tecnologia surge a oportunidade para inovar, no entanto a inovação não é um fator atraente para os laboratórios de capital nacional por serem tratadas de empresas do tipo imitativas. Segundo Freeman e Soete (2008), quando as despesas com aquisição de *know-how* e tecnologias excede a receita derivada obtida com o licenciamento, as empresas preferirão acompanhar os líderes do campo tecnológico em questão de muito longe, por meio da simples cópia de produtos, o que lhes dá a designação de imitativas. Portanto, a obtenção/geração de patentes não é o seu objetivo principal, sendo uma exceção quando não houver produtores ou fornecedores internos, ou seja, um mercado vasto e cativo a ser explorado no próprio país.

As Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo têm como estratégia a especialização e o aumento do acesso de produtos em saúde, sendo um de seus desafios elevar a taxa de inovação das indústrias componentes do Complexo Industrial da Saúde (BRASIL, 2008). Contudo, ela não explicita como esta seria desenvolvida a partir da transferência de tecnologia de produção de insumos e produtos para os laboratórios brasileiros. Logo, é muito provável que a inovação, ainda que incremental, não ocorra nos laboratórios receptores da tecnologia.

Ademais, empresas do tipo imitativas não dispõem de capital próprio para investirem em pesquisa e desenvolvimento, tornando-se necessários subsídios governamentais para impulsioná-las a tal feito, o que de fato está sendo realizado pela PDP (HOEKMAN, MASKUS e SAGGI, 2004). Entretanto, buscando custos mais baixos, as firmas imitativas concentram seus esforços na engenharia de produção e de



projetos, copiando exaustivamente tecnologias que já estão em domínio público, e quando possível aperfeiçoando-as e melhorando a economia de escala.

Contudo, para garantir o retorno dos investimentos, e principalmente evitar prejuízos, as empresas imitativas devem dispor de serviços de informações técnicas e científicas capazes de apontar quais os produtos que podem ser copiados considerando a capacidade absorptiva da empresa e quais são os fornecedores da tecnologia a ser copiada (FREEMAN e SOETE, 2008).

A Figura 1 apresenta as estratégias adotadas pelas empresas imitativas comparando-as com as das empresas líderes/inovadoras, ditas ofensivas, introdutoras de inovações, e das empresas seguidoras, ditas defensivas, que se apresentam como competidoras das empresas líderes.

FUNÇÕES CIENTÍFICAS E TÉCNICAS INTERNAS ÀS FIRMAS										
ESTRATÉGIAS	Pesquisa Fundamental	Pesquisa Aplicada	Desenvolvimento Experimental	Engenharia de Projeto	Controle de Qualidade de Engenharia de Produção	Serviços Técnicos	Patentes	Informações Científicas e Técnicas	Educação e Treinamento	Previsões de Longo Prazo e Planejamento de produtos
Ofensiva	4	5	5	5	4	5	5	4	5	5
Defensiva	2	3	5	5	4	4	4	5	4	4
Imitativa	1	2	3	4	5	3	2	5	3	3

Figura 6: Estratégias das firmas

A escala de 1 a 5 indica eficiências de fraca (ou não existente) até muito forte.

Fonte: Adaptado de Freeman & Soete, 2008, p. 460.

Observa-se pela Figura 1 que as capacidades e habilidades necessárias para a inovação, tanto quanto o depósito de patentes ocupam um espaço menor na cultura da

empresa imitativa. Logo, esforços governamentais visando o aumento das pesquisas que visem a geração de inovação radical nas empresas do setor farmacêutico e farmoquímico nacional podem não surtir o efeito desejado pelo formulador da PDP. Ao contrário disso, os esforços deveriam levar em conta a forte capacidade e habilidade dessas empresas em informações técnicas e científicas relevantes para se traçar uma estratégia de engenharia reversa de processo a partir disso.

É neste âmbito que o instituto da Encomenda Tecnológica na área de saúde (ETECS) se apresenta como um instrumento para apoiar projetos de internalização de novas tecnologias estratégicas (BRASIL, 2017). De acordo com o Decreto nº 9245/17, art. 13, as ETECS

*“ [...] têm como objetivo a contratação de Instituição de Ciência e Tecnologia (ICT), de entidades de direito privado sem fins lucrativos ou de empresas, isoladamente ou em consórcios, voltadas para atividades de pesquisa e de reconhecida capacitação tecnológica no setor, para a realização de atividades de pesquisa, desenvolvimento e inovação que envolvam risco tecnológico, para solução de problema técnico específico ou para a obtenção de produto, serviço ou processo inovador na área de saúde.”*

Esta modalidade de contratação prevista pela Lei nº 12.715/12 dispensa a licitação quando a negociação incluir a transferência de tecnologia de produção do IFA e do medicamento, ou seja, aquisição de produtos por engenharia reversa.

Portanto, aos produtos envolvidos nas PDPs que visem a transferência de tecnologia não será necessário aplicar a Lei que regula as licitações e contratos da administração pública, nº 8666/93 (BRASIL, 1993), dando celeridade a projetos de desenvolvimento tecnológico. Segundo Gadelha (2012), os principais impactos com a aplicação deste dispositivo nas PDPs foram segurança jurídica, autonomia tecnológica

como consequência da integração produtiva entre os produtores públicos e privados, redução de preços, novo modelo de gestão e permitir a atuação de órgãos públicos criados depois da Lei nº 8666/93.

Ao realizar uma breve avaliação das PDPs formalizadas no período 2009-2013, Soares (2013) observou um conjunto de questões que podem retardar o cumprimento dos objetivos das parcerias em tempo hábil. É possível que o laboratório público apresente dificuldades em absorver a tecnologia transferida por motivos tais como falta de pessoal técnico, recursos humanos e infraestrutura, o que pode demandar uma reavaliação do cronograma de execução. Ademais, também é possível que durante o tempo de vigência da parceria novas tecnologias entrem no mercado, não interessando mais investir numa tecnologia que se tornou obsoleta, levando então a descontinuação da parceria.

A fim de evitar este último, é imprescindível realizar um estudo sobre o ciclo de vida do produto a ser desenvolvido pelos parceiros para garantir a sobrevivência tanto do IFA quanto do medicamento no mercado. Interessante considerar aqui a importância de uma plataforma de produção ao invés do foco no produto final em si. Como ocorre com as PDPs para medicamentos biotecnológicos: não visando unicamente a produção de biogênicos, mas produtos derivados dos inicialmente contratados.

Logo, além da variável tempo, questões operacionais e burocráticas possuem valor tão importante quanto aquele primeiro, e neste caso podem ser determinantes do alcance ou não das metas pretendidas. E ainda, aspectos comerciais tais como preços ao governo e ao mercado podem colocar o contrato entre os parceiros em reavaliação ou até mesmo inviabilizá-los se for constatado que o preço de venda do produto ao governo é maior do que o dado nos processos licitatórios regidos pela Lei nº 8666/93.

#### **4. LEVANTAMENTO DO PORTFÓLIO DAS NOVAS TERAPIAS EM PESQUISA E DESENVOLVIMENTO CLÍNICO**

Após o lançamento de um produto inovador, sucedem-se outros produtos com características próximas ou até aperfeiçoadas tendo como base a tecnologia principal. Assim, uma vez consideradas a novidade, a atividade inventiva e a aplicabilidade industrial, a nova tecnologia gerada poderá originar outros pedidos de patentes, configurando uma nova trajetória tecnológica para o produto em questão. Uma vez que o investimento em pesquisa para gerar inovação é uma equação complexa para as firmas imitativas, há que se considerar a utilização de estratégias que permitam a identificação do panorama tecnológico para as diversas áreas e, a partir disso, apontar novos rumos de investimento para a empresa, encurtando o caminho para chegar até um patamar confortável de atuação.

Vale lembrar que, invariavelmente as pesquisas se iniciam com buscas em bases de dados que compilam informações geradas, a partir, tanto de pesquisas básicas quanto pesquisas inovadoras, as quais apresentam a indicação de depósito de seus pedidos de patentes. Tais indicações direcionam o pesquisador às bases de dados do sistema de patentes em cujos arquivos podem encontrar informações, de extrema relevância para suas pesquisas, que dificilmente serão publicadas em artigos científicos por questões estratégicas das empresas requerentes.

Cabe também salientar que, a compilação dos dados colhidos nas bases do sistema de patentes permitirá ao pesquisador avaliar a possibilidade de atuar no âmbito da tecnologia adequada à obtenção de determinado produto, ou seja, será possível avaliar quais as tecnologias que estão disponíveis para utilização sem restrições,

indicando uma possível liberdade de operar<sup>12</sup> no mercado e quais delas poderão ser utilizadas apenas no âmbito das pesquisas básicas ou que podem ser objeto de codesenvolvimento (formação de *joint ventures*, por exemplo).

Aliado às informações disponibilizadas em artigos e congressos científicos, locais cujos tanto a empresa ofensiva quanto a defensiva propiciam a difusão de novas tecnologias, os pesquisadores podem acessar os dados acerca da síntese e produção de moléculas, da segurança clínica e eficácia dos promissores medicamentos, além dos estudos clínicos registrados em bases especializadas.

Estes últimos indicam as reais condições para que um determinado produto seja aprovado pelos principais órgãos mundiais de vigilância sanitária e a suscetibilidade de ser aprovado pela ANVISA. Além disso, as informações contidas nos estudos clínicos permitem monitorar o grau de maturidade de uma determinada tecnologia e subsidiar a elaboração de um parecer que possa indicar a viabilidade de investimentos na exploração da tecnologia que ainda não esteja no mercado.

Neste ponto, oportuno se torna apresentar um resumo do portfólio das principais tecnologias para a produção de novas terapias antituberculose, que se encontram em *pipeline* bem como as respectivas fases de desenvolvimento clínico, que podem ser observadas nas Figuras 2 e 3. De acordo com o estudo realizado por Villemagne e colaboradores (2012), atualmente existem 14 compostos sendo pesquisados, dentre os quais pode se evidenciar que os antibióticos metronidazol, gatifloxacino, moxifloxacino e linezolida vêm sendo redirecionados para o uso em TB. O estudo realizado pelo *The*

---

<sup>12</sup> Segundo a Organização Mundial da Propriedade Intelectual, este tipo de prática é comum “quando empresas buscam assegurar que seus produtos, processos e serviços não infringem sob os direitos patentários de outros.” (WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION, 2005). Sobre como elaborar uma análise de liberdade de operação, acessar a referência citada.

*Working Group on New TB Drugs* (2017) aponta 21 novos compostos<sup>13</sup> em desenvolvimento clínico, 2 compostos redirecionados para o uso em TB (levofloxacino e moxifloxacino) e 19 apresentações de novos regimes terapêuticos (combinações), como evidenciado nas Figuras 6 a 8 abaixo.

---

<sup>13</sup> Dados catalogados até janeiro de 2018. Os compostos podem periodicamente serem revisados *pelo The Working Group on New TB Drugs*.

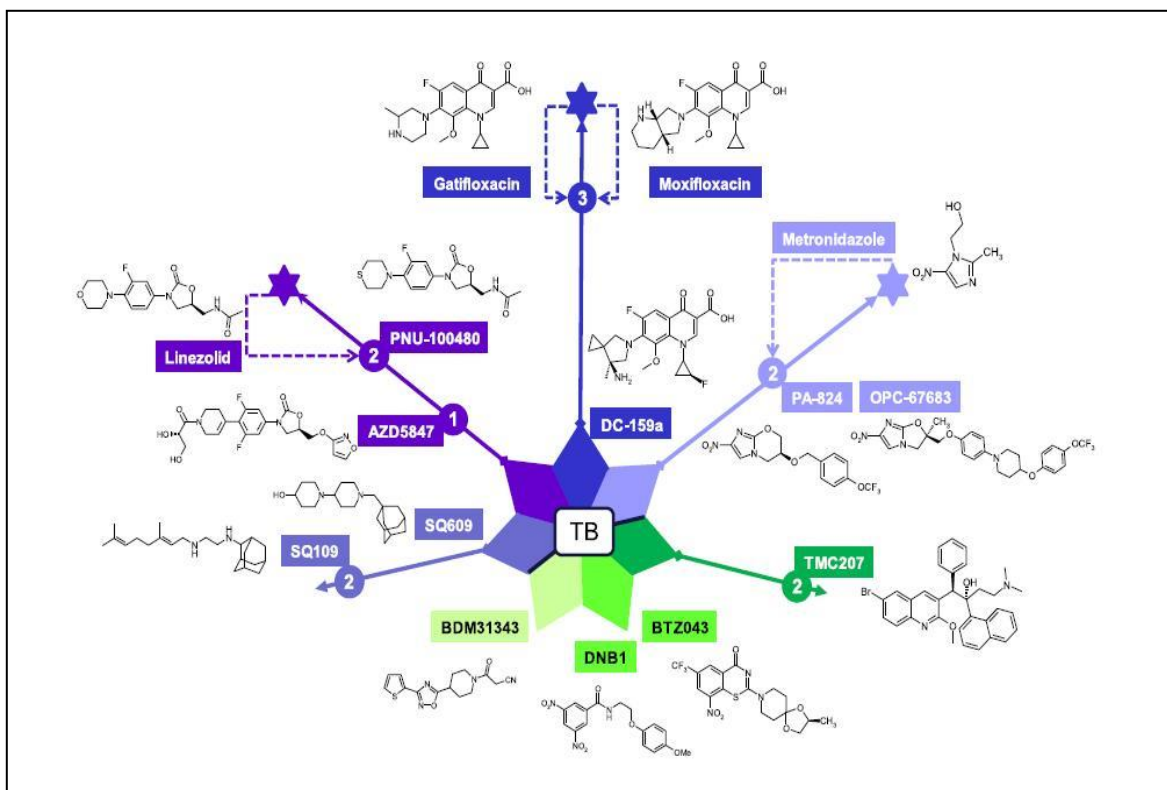


Figura 7: Compostos antituberculose em desenvolvimento e seus alvos.

Fonte: Villemagne *et al.*, 2012, p. 3.

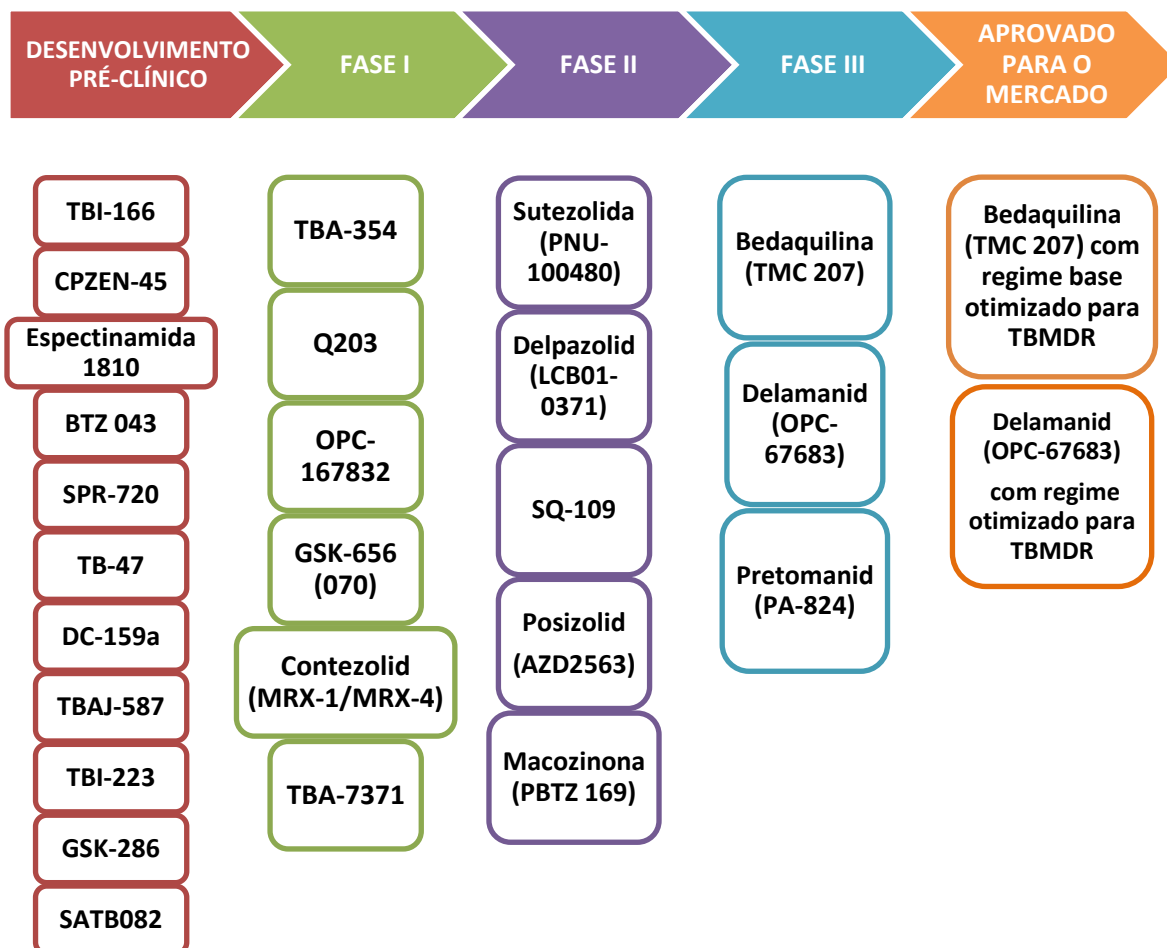


Figura 8: Moléculas em desenvolvimento clínico para o tratamento da TB

Fonte: Adaptado de *Working Group on New TB Drugs* (tradução própria), 2017.

De acordo com Villemagne e colaboradores (2012), o desenvolvimento de novos produtos para o tratamento de tuberculose tem se focado principalmente em derivados de medicamentos já existentes, por meio de inovações incrementais, o que tem levado ao surgimento de novas moléculas, e à descoberta de novos alvos terapêuticos. Os compostos que atualmente se encontram em algum estágio de desenvolvimento clínico



podem ser identificados no geral como análogos ou até mesmo o segundo uso clínico<sup>14</sup> de compostos já existentes ou ainda novas entidades químicas. As rifamicinas e oxazolidinonas compõem aquele primeiro grupo de compostos análogos. Já o segundo grupo é representado pelas fluoroquinolonas e  $\beta$ -lactâmicos e as novas classes em desenvolvimento são nitroimidazóis, diarilquinolinas e etilenodiaminas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010).

A rifapentina é o composto da classe das rifamicinas mais estudado em ensaios clínicos como proeminente substituto da rifampicina (U.S. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH). As fluoroquinolonas que estão sendo testadas são os antibióticos gatifloxacino, levofloxacino, moxifloxacino e o composto DC-159a, sendo que os três primeiros como segundo uso clínico. As oxazolidinonas em estudo clínico, TBI-223, sutezolida (PNU-100480), contezolid (MRX-1/ MRX-4), delpazolid (LBC01-0371) e posizolid (AZD 2563), são derivadas do composto linezolida, medicamento já introduzido na terapêutica para o combate de microorganismos *Gram*-positivos como *Staphylococcus aureus* vancomicina-resistentes, *Enterococcus faecalis* vancomicina-resistentes e estreptococos penicilina-resistentes (HOWLAND e MYCEK, 2007).

As novas entidades químicas são oriundas de progressivas inovações incrementais nas tecnologias existentes, da descoberta de novos alvos terapêuticos ou novos mecanismos de ação. Os nitroimidazóis são representantes deste último, cujas observações para modesta atividade farmacológica do medicamento metronidazol no tratamento da TB quando associado à isoniazida incentivou o desenvolvimento de

---

<sup>14</sup> Quando um medicamento é patenteado para uma determinada finalidade/aplicabilidade terapêutica e apresenta atividade farmacológica para um segundo fim, que poderia ter sido previsto na patente original, mas não fora descrito ou reivindicado pelo detentor do invento.

moléculas mais potentes, tais como TBA 354, pretomanid (ou PA-824) e delamanid (ou OPC-67683). As diarilquinolinas foram desenvolvidas a partir do estudo de novos alvos de ataque em micobactérias e a mais promissora em estudo clínico é a bedaquilina (ou TMC-207); a mais recente em estudo é a TBAJ-587. Ademais os derivados de diaminas SQ109 e SQ609 são oriundas de química combinatória, sendo aquela primeira análoga do etambutol (VILLEMAGNE, CRAUSTE, *et al.*, 2012).

As benzotiazinonas Macozinona (PBTZ169) e BTZ 043 se encontram em diferentes estágios de desenvolvimento clínico, o que requer uma maior atenção aos resultados dos estudos clínicos registrados para estas moléculas, já que esta etapa é crucial para a consecução de um projeto de pesquisa e desenvolvimento. Os compostos descritos nos parágrafos anteriores se encontram em estágios mais maduros de desenvolvimento clínico, com testes clínicos em populações de infectados, uma fonte de informação de grande valia, que pode indicar o diferencial de sucesso ou fracasso, na elaboração de projetos de desenvolvimento tecnológico de medicamentos para o tratamento da TB.

Desde a publicação do artigo de Villemagne *et al*, novas moléculas têm sido descobertas. O composto espectinamida 1810 é análogo de espectinomycinas e considerado uma nova entidade química. GSK-070 é uma oxaborola. SATB-82 é um depsipeptídeo cíclico; SPR720 é uma benzil-ureia-benzimidazol; TB-47 é uma pirazolopirimidina; TBA-7371 é um composto azaindólico; TBI-166 é uma riminofezazina; GSK-286 é um combinado de  $\beta$ -lactâmicos.

A Escola de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo tem sintetizado 22 novos compostos N-óxidos do tipo benzofuroxano, tendo o “composto 8” apresentado um potencial tuberculostáticos em modelos animais. Contudo, não se encontraram testes clínicos registrados em bases especializadas para este composto. Já o composto OPC-167832 é um carboesteril e está sendo desenvolvido para atuar em conjunto com o delamanid (WORKING GROUP ON NEW TB DRUGS, 2017).

#### 4.1. IDENTIFICAÇÃO DAS PATENTES DOS COMPOSTOS NO PORTFÓLIO

Como o levantamento preliminar fora realizado entre 2013 e 2015, decidiu-se atualizar periodicamente o estágio de desenvolvimento tecnológico e clínico das moléculas anteriormente descritas. A última atualização<sup>15</sup> revelou que, dentre os compostos listados no tópico 4, a fluoroquinolona gatifloxacino, bem como os compostos SQ-609, espectinamida 1599, SEQ-9, SQ641 e AZD2563 tiveram suas pesquisas encerradas ou estão pausadas.

Entretanto, ocorreu a entrada da fluoroquinolona levofloxacino, o que aponta interesses no uso desta classe de moléculas no tratamento de tuberculose multirresistente. Convém observar que de acordo com o Manual de Recomendações para o Controle de Tuberculose no Brasil (2010), as fluoroquinolonas de escolha são o

---

<sup>15</sup> Realizada em janeiro de 2018.

ofloxacino, moxifloxacino e levofloxacino, como já evidenciado no Quadro 2, e portanto, estes compostos serão analisados.

. Com relação aos compostos BDM31343 e DNB1, identificados por Villemagne e pares em 2012, apesar destes não integrarem o portfólio de novas drogas para o tratamento de tuberculose do *Working Group on New TB Drugs* (WGND), serão previamente analisados do ponto de vista patentário, a fim de validar sua importância clínica e tecnológica. O mesmo conceito será aplicado para as moléculas que se encontram em estágio de desenvolvimento pré-clínico e Fase I.

A seguir segue uma breve apresentação das novas tecnologias discriminadas nas Figuras 6 e 7 e que permanecem em fase de pesquisa clínica e desenvolvimento ou já lançadas no mercado, com exceções para a fluoroquinolona DC-159a, uma vez que por se tratar de uma classe de antibióticos importante, pode constituir um projeto de pesquisa visando aperfeiçoamentos ou até mesmo para capacitação de recursos humanos no domínio desta tecnologia; e do composto SQ-609, cujo par SQ-109 ainda mantém-se em pesquisa.

São dispostos dados relativos às patentes relacionadas aos produtos identificados, bem como a existência ou não de proteção no Brasil<sup>16</sup> e os produtores das novas moléculas. Contudo, consideraram-se como patentes relevantes as que detinham as seguintes inscrições: “WO”, “EP”, “JP” e “US”<sup>17</sup>, para fins mais objetivos

---

<sup>16</sup> Observe-se que alguns pedidos de patente ainda não foram publicados ou seu real *status* é desconhecido no sítio do escritório brasileiro, sendo estes casos indicados como “Tem indicação ‘BR’”.

<sup>17</sup> Ordem de importância: WO > EP > US > JP. Na ausência do depósito “WO”, buscou-se o documento “EP”, e assim sucessivamente.

de pesquisa e análise. Acrescentou-se a estes os mercados/países onde os depositantes demonstram interesses de comercialização.

Os países estão assinalados em siglas de acordo com o padrão estipulado pelo *Patent Cooperation Treaty* (PCT)<sup>18</sup> e pelo Código das Nações Unidas para Comércio e Locais de Transporte (UN/LOCODE, na abreviatura em inglês, para aqueles países que ainda não ascenderam ao PCT)<sup>19</sup>. Estão assinalados os países cujos pedidos estão em análise nos respectivos escritórios ou concedidos nos mesmos.

---

<sup>18</sup> Lista de siglas disponível em [http://www.wipo.int/pct/en/pct\\_contracting\\_states.html](http://www.wipo.int/pct/en/pct_contracting_states.html). Acesso em 12/09/2017.

<sup>19</sup> Lista de siglas disponível em <http://www.unece.org/cefact/locode/service/location.html>. Acesso em 13/09/2017.

Quadro 6: TBA 354

PRINCÍPIO ATIVO	PATENTES (INTEGRITY)	DEPOSITANTE	PATENTE BRASILEIRA	SITUAÇÃO LEGAL DO PEDIDO "BR"	MERCADOS RESERVADOS	APROVAÇÃO ÓRGÃO REGULATÓRIO (FDA, EMA, OMS)
TBA 354	US 2012028973	GLOBAL ALLIANCE FOR TB DRUG	-	-	EP	
	WO 2011014774		BR 11 2012002278	Pedido PCT publicado	AU, CA, CN, EP, IN, KR, JP, RU, NZ	

Fonte: Elaboração própria a partir das bases *Patentscope*, *Espacenet*, *Clarivate Analytics Integrity* INPI.

Quadro 7: Delamanid ou OPC67683

PRINCÍPIO ATIVO	PATENTES (INTEGRITY)	DEPOSITANTE	PATENTE BRASILEIRA	SITUAÇÃO LEGAL DO PEDIDO "BR"	MERCADOS RESERVADOS	APROVAÇÃO ÓRGÃO REGULATÓRIO (FDA, EMA, OMS)
Delamanid (OPC67683)	WO 2010021409 WO 2010143007	OTSUKA PHARMACEUTICAL Co., Ltda	Tem indicação "BR"		CN, EP, IN, JP, US -----	X
	WO 2007052738		Tem indicação "BR"		JP, US	
	JP 2005330266		-		US	
	WO 2011093529		BR 11 2012018069	Arquivado – art. 86 da LPI. Manutenção do arquivamento	AU, CA, CN, EP, IL, IN, JP, PH, TH, UA, US	
	WO 2004033463		PI0414909	Arquivado – art. 86 da LPI. Manutenção do arquivamento	AU, CA, CN, EP, IN, KR, MX, PH, PL, RU, US, VN, ZA	
	JP 2004149527		PI0314344	Pedido encaminhado para anuência prévia da ANVISA	AR, AU, CN, EP, KR, MX, MY, RU, TW	
	WO 2007013477		PI0613883	Notificação Fase Nacional PCT	AU, CA, CN, EG, EP, IN, JP, KR, MX, PH, RU, US	
	WO 2007043542		PI0616659	Arquivado – art. 86 da LPI. Manutenção do arquivamento	AU, CA, CN, EG, EP, IL, IN, KR, MX, PH, RU, US	
	WO 2016158737		Tem indicação "BR"		CN, EA, EP, JP, KR, US	
	WO 2015126922	STC.UNM	Tem indicação "BR"		US	

Fonte: Elaboração própria a partir das bases *Patentscope*, *Espacenet*, *Clarivate Analytics Integrity* INPI.

Quadro 8: PA-824

PRINCÍPIO ATIVO	PATENTES (INTEGRITY)	DEPOSITANTE	PATENTE BRASILEIRA	SITUAÇÃO LEGAL PEDIDO "BR"	MERCADOS RESERVADOS	APROVAÇÃO ÓRGÃO REGULATÓRIO (FDA, EMA, OMS)
<b>PA-824 (pretomanid)</b>	WO 1997001562	PATHOGENESIS CORPORATION	-		CA, EP, JP	
	US 2006063929	DAISO CO. LTD	-		EP, KR, JP	
	WO 2007011396	HARVARD COLLEGE	PI0517374	Arquivado – art. 86 da LPI. Manutenção do arquivamento	AU, CA, CN, EP, IL, IN, JP, MX, RU, US, ZA	
	WO 2011014776	GLOBAL ALLIANCE FOR TB DRUG DEVELOPMENT (TB ALLIANCE)	BR 11 2012 002214	Pedido PCT publicado	AU, CA, CN, EP, IN, JP, RU	
	WO 2011014774		BR 11 2012002278	Pedido PCT publicado	AU, CA, CN, EP, IN, JP, RU	
	WO 2015126922	STC.UNM	Tem indicação "BR"			

Fonte: Elaboração própria a partir das bases *Patentscope*, *Espacenet*, *Clarivate Analytics Integritye* INPI.

Quadro 9: Rifapentina

PRINCÍPIO ATIVO	PATENTES (INTEGRITY)	DEPOSITANTE	PATENTE BRASILEIRA	SITUAÇÃO LEGAL DO PEDIDO "BR"	MERCADOS RESERVADOS	APROVAÇÃO ÓRGÃO REGULATÓRIO (FDA, EMA, OMS)
<b>Rifapentina TBTC Estudos 26 e 29</b>	WO 1990000553	LEPETIT SPA	Sem indicação "BR"	<b>Em domínio público</b>		<b>X</b>
	US 4002752		-			
	WO 2015011162	SANOFI SA	BR 11 2016001559	Pedido encaminhado para anuência prévia da ANVISA	AU, CA, CN, EP, IL, JP, MX, PE, PH, RU, US	
	WO 2014037121		Tem indicação "BR"		EP	
	WO 2013085422	EKOBIOFARM OOO	Tem indicação "BR"		RU, US	
	WO 2012089220	NANOSYSTEM LTD.	Tem indicação "BR"		RU, UA	
	WO 2010026526	PFIZER INC. JOHNS HOPKINS UNIVERSITY	PI0918802	Pedido PCT publicado	AU, CA, CN, EP, IL, JP, KR, MX, NZ, RU, US	
	WO 2016182967	SEATTLE BIOMEDICAL RESEARCH INSTITUTE	Tem indicação "BR"		EP	

Fonte: Elaboração própria a partir das bases *Patentscope*, *Espacenet*, *Clarivate Analytics Integritye* INPI.

Quadro 10: Posizolid

PRINCÍPIO ATIVO	PATENTES (INTEGRITY)	DEPOSITANTE	PATENTE BRASILEIRA	SITUAÇÃO LEGAL DO PEDIDO "BR"	MERCADOS RESERVADOS	APROVAÇÃO ÓRGÃO REGULATÓRIO (FDA, EMA, OMS)
<b>Posizolid (ou AZD2563)</b>	WO 1999064417	ASTRAZENECA	PI9910971	Arquivado – art. 86 da LPI. Manutenção do arquivamento	AU, CA, CN, CZ, EP, GB, ID, IL, IN, KR, MX, NZ, SG, SK, TR, US, ZA	
	WO 2001040236		PI0016087	Arquivado – art. 33, § único da LPI	AR, AU, CA, CO, CN, CZ, EP, GB, ID, IL, IN, KR, MX, NZ, RU, SG, SK, TR, ZA	
	WO 2010106355		PI1009510	Arquivado – art. 33, § único da LPI	AR, AU, CA, CN, EP, IL, JP, KR, NZ, PH, TW, UA, US, UY	
	WO 2003063862	UPJOHN CO	PI0307205	Arquivado – art. 86 da LPI. Manutenção do arquivamento	AU, CA, CN, CO, EP, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PH, RU, VN, ZA	

Fonte: Elaboração própria a partir das bases *Patentscope*, *Espacenet*, *Clarivate Analytics Integritye* INPI.

Quadro 11: Sutezolida

PRINCÍPIO ATIVO	PATENTES (INTEGRITY)	DEPOSITANTE	PATENTE BRASILEIRA	SITUAÇÃO LEGAL DO PEDIDO "BR"	MERCADOS RESERVADOS	APROVAÇÃO ÓRGÃO REGULATÓRIO (FDA, EMA, OMS)
<b>Sutezolida (PNU-100480)</b>	WO 1995007271	PHARMACIA & UPJOHN COMPANY	-		CA, CN, EP, NZ, US	
	WO 2010026526	PFIZER	PI0918802	Pedido PCT publicado	AU, CA, CN, EP, IL, JP, KR, MX, NZ, RU, US	
	WO 2005058886	DONG A PHARM CO	PI0417800	Recurso contra indeferimento	AU, CA, CN, EP, IN, JP, KR, MX, NZ, RU, US	

Fonte: Elaboração própria a partir das bases *Patentscope*, *Espacenet*, *Clarivate Analytics Integritye* INPI.



Quadro 12: Delpazolid (ou LCB01-0371)

PRINCÍPIO ATIVO	PATENTES (INTEGRITY)	DEPOSITANTE	PATENTE BRASILEIRA	SITUAÇÃO LEGAL DO PEDIDO "BR"	MECADOS RESERVADOS	APROVAÇÃO ÓRGÃO REGULATÓRIO (FDA, EMA, OMS)
<b>Delpazolid (LCB01-0371)</b>	WO 2010036000	LEGOCHEM BIOSCIENCE LTD	PI0918964	Notificação Fase Nacional PCT	AU, CA, CN, EP, JP, KR, MX, RU, US, ZA	
	WO 2011111971		-		CN, IN, US	

Fonte: Elaboração própria a partir das bases *Patentscope*, *Espacenet*, *Clarivate Analytics Integrity* INPI.

Quadro 13: Contezolid

PRINCÍPIO ATIVO	PATENTES (INTEGRITY)	DEPOSITANTE	PATENTE BRASILEIRA	SITUAÇÃO LEGAL DO PEDIDO "BR"	MECADOS RESERVADOS	APROVAÇÃO ÓRGÃO REGULATÓRIO (FDA, EMA, OMS)
<b>Contezolid (MRX-1/ MRX-4)</b>	WO 2015127316	MICURX PHARMACEUTICALS, INC.	-		CA, EP, JP	
	WO 2010091272		-		CN, US	
	WO 2009020616		-		CA, CN, EP, JP	

Fonte: Elaboração própria a partir das bases *Patentscope*, *Espacenet*, *Clarivate Analytics Integrity* INPI.

Quadro 14: TBI-223

PRINCÍPIO ATIVO	PATENTES (INTEGRITY)	DEPOSITANTE	PATENTE BRASILEIRA	SITUAÇÃO LEGAL DO PEDIDO "BR"	MERCADOS RESERVADOS	APROVAÇÃO ÓRGÃO REGULATÓRIO (FDA, EMA, OMS)
TBI-223	-					

Fonte: Elaboração própria a partir das bases *Patentscope*, *Espacenet*, *Clarivate Analytics Integritye* INPI.

Quadro 15: SQ-109

PRINCÍPIO ATIVO	PATENTES (INTEGRITY)	DEPOSITANTE	PATENTE BRASILEIRA	SITUAÇÃO LEGAL DO PEDIDO "BR"	MERCADOS RESERVADOS	APROVAÇÃO ÓRGÃO REGULATÓRIO (FDA, EMA, OMS)
SQ-109	WO 2003096989	SEQUELLA INC.	-		AU, CA, CN, EP, IN, JP, US, ZA	

Fonte: Elaboração própria a partir das bases *Patentscope*, *Espacenet*, *Clarivate Analytics Integritye* INPI.

Quadro 16: SQ-609

PRINCÍPIO ATIVO	PATENTES (INTEGRITY)	DEPOSITANTE	PATENTE BRASILEIRA	SITUAÇÃO LEGAL DO PEDIDO "BR"	MERCADOS RESERVADOS	APROVAÇÃO ÓRGÃO REGULATÓRIO (FDA, EMA, OMS)
SQ-609	WO 2003096987	SEQUELLA INC.	-		AU, CA, CN, EP, IN, JP, US, ZA	

Fonte: Elaboração própria a partir das bases *Patentscope*, *Espacenet*, *Clarivate Analytics Integritye* INPI.

Quadro 17: Caparazeno nucleosídeo 45 ou CPZEN-45

PRINCÍPIO ATIVO	PATENTES (INTEGRITY)	DEPOSITANTE	PATENTE BRASILEIRA	SITUAÇÃO LEGAL DO PEDIDO "BR"	MERCADOS RESERVADOS	APROVAÇÃO ÓRGÃO REGULATÓRIO (FDA, EMA, OMS)
CPZEN-45	WO 2010038874	MICROBIAL CHEMISTRY RESEARCH FOUNDATION	Tem indicação "BR"		CA, CN, EP, JP, US	
	WO 2014196512	MICROBIAL CHEMISTRY RESEARCH FOUNDATION	Tem indicação "BR"		JP	

Fonte: Elaboração própria a partir das bases *Patentscope*, *Espacenet*, *Clarivate Analytics Integritye* INPI.

Quadro 18: TBI-166

PRINCÍPIO ATIVO	PATENTES (INTEGRITY)	DEPOSITANTE	PATENTE BRASILEIRA	SITUAÇÃO LEGAL DO PEDIDO "BR"	MERCADOS RESERVADOS	APROVAÇÃO ÓRGÃO REGULATÓRIO (FDA, EMA, OMS)
TBI-166	WO 2012003190	TB ALLIANCE & INSTITUTE OF MATERIA MEDICA	BR 11 2012033612	Arquivado – art. 86 da LPI. Manutenção do arquivamento	AU, CA, CN, EP, IN, RU, US, ZA	

Fonte: Elaboração própria a partir das bases *Patentscope*, *Espacenet*, *Clarivate Analytics Integritye* INPI.

Quadro 19: Bedaquilina (TMC207)

PRINCÍPIO ATIVO	PATENTES (INTEGRITY)	DEPOSITANTE	PATENTE BRASILEIRA	SITUAÇÃO LEGAL DO PEDIDO "BR"	MERCADOS RESERVADOS	APROVAÇÃO ÓRGÃO REGULATÓRIO (FDA, EMA, OMS)
<b>Bedaquilina para MDR-TB (TMC207)</b>	WO 2004011436	JANSSEN THERAP	PI0312927	Patente concedida com prazo de extensão (art. 40 LPI)	AR, ARIPO, AU, CA, CN, EP, HR, IN, JP, KR, NZ, PH, US, VN, ZA	<b>X</b>
	WO 2005117875		PI0510414	Pedido encaminhado para anuência prévia da ANVISA	AR, ARIPO, AU, CA, CN, EP, IL, IN, JP, KR, MY, NZ, PH, TW, US, VN, ZA	
	WO 2006067048		PI0506400	Pedido PCT publicado	AR, ARIPO, CN, EP, IL, JO IN, NZ, VN	
	WO 2006131519		PI0506121	Pedido anuído pela ANVISA, encaminhado ao INPI para análise	AR, ARIPO, CN, EP, IL, IN, PA, TR, NZ, VN	
	WO 2014014845		Tem indicação "BR"		TW, US	
	WO 2006125769		PI0611166	Notificação Fase Nacional PCT	AU, CA, CN, EP, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, RU, US, VN	
	WO 2008068231 (sal)		PI0719693	Pedido encaminhado para anuência prévia da ANVISA	AU, CA, CN, EG, EP, IN, JP, KR, NZ, PH, UA, US	
	WO 2016120258		BR 11 2017015784	Notificação Fase Nacional PCT	AU, CA, EA, IL, JP, KR, MX, PE, PH, SG, UA, US	
	WO 2014014845	VERTEX PHARMACEUTICALS	Tem indicação "BR"		TW, US	
	WO 2016058564	ZENTIVA, K.S	Tem indicação "BR"		CZ	
	WO 2016116073		Tem indicação "BR"		CZ	
	WO 2016116076		Tem indicação "BR"		CZ	
	WO 2016116075		Tem indicação "BR"		CZ	
	WO 2016198031		Tem indicação "BR"		CZ	
	WO 2017015793		China State Institute of Pharmaceutical Industry	Tem indicação "BR"		CN
	WO 2017066926	ZHEJIANG HISUN PHARMACEUTICAL CO.	Tem indicação "BR"		CN	
	WO 2017103615	LIVERPOOL SCHOOL OF TROPICAL MEDICINE	Tem indicação "BR"		GB	
	WO 2016073524	UNIV CALIFORNIA	Tem indicação "BR"		JP	

Fonte: Elaboração própria a partir das bases *Patentscope*, *Espacenet*, *Clarivate Analytics Integritye* INPI.

Quadro 20: TBAJ-587

PRINCÍPIO ATIVO	PATENTES (INTEGRITY)	DEPOSITANTE	PATENTE BRASILEIRA	SITUAÇÃO LEGAL DO PEDIDO "BR"	MERCADOS RESERVADOS	APROVAÇÃO ÓRGÃO REGULATÓRIO (FDA, EMA, OMS)
TBAJ-587	-					

Fonte: Elaboração própria a partir das bases *Patentscope*, *Espacenet*, *Clarivate Analytics Integritye* INPI.

Quadro 21: BTZ043

PRINCÍPIO ATIVO	PATENTES (INTEGRITY)	DEPOSITANTE	PATENTE BRASILEIRA	SITUAÇÃO LEGAL DO PEDIDO "BR"	MERCADOS RESERVADOS	APROVAÇÃO ÓRGÃO REGULATÓRIO (FDA, EMA, OMS)
BTZ043	WO 2007134625	LEIBNIZ INST FOR NATURAL PRODU	PI0621693	Pedido encaminhado para anuência prévia da ANVISA	ARIPO, AR, AU, CA, CN, EG, EP, IN, JP, KR, NZ, PH, RU, US	

Fonte: Elaboração própria a partir das bases *Patentscope*, *Espacenet*, *Clarivate Analytics Integritye* INPI.

Quadro 22: Macozinona (PBTZ 169)

PRINCÍPIO ATIVO	PATENTES (INTEGRITY)	DEPOSITANTE	PATENTE BRASILEIRA	SITUAÇÃO LEGAL DO PEDIDO "BR"	MERCADOS RESERVADOS	APROVAÇÃO ÓRGÃO REGULATÓRIO (FDA, EMA, OMS)
Macozinona (PBTZ169)	WO 2012066518	ECOLE POLYTECH	BR 11 2013012280	Pedido PCT publicado	AU, CA, CN, EP, GE, IL, JP, KR, UA, US, ZA	

Fonte: Elaboração própria a partir das bases *Patentscope*, *Espacenet*, *Clarivate Analytics Integritye* INPI.

Quadro 23: BDM31343

PRINCÍPIO ATIVO	PATENTES (INTEGRITY)	DEPOSITANTE	PATENTE BRASILEIRA	SITUAÇÃO LEGAL DO PEDIDO "BR"	MERCADOS RESERVADOS	APROVAÇÃO ÓRGÃO REGULATÓRIO (FDA, EMA, OMS)
<b>BDM31343</b>	WO 2008003861	INSTITUT PASTEUR DE LILLE CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE	PI0714225	Pedido encaminhado para anuência prévia da ANVISA	AU, CA, CN, EP, IN, JP, KR, US, ZA	

Fonte: Elaboração própria a partir das bases *Patentscope*, *Espacenet*, *Clarivate Analytics Integrity* INPI.

Quadro 24: DNB1

PRINCÍPIO ATIVO	PATENTES (INTEGRITY)	DEPOSITANTE	PATENTE BRASILEIRA	SITUAÇÃO LEGAL DO PEDIDO "BR"	MERCADOS RESERVADOS	APROVAÇÃO ÓRGÃO REGULATÓRIO (FDA, EMA, OMS)
<b>DNB1</b>	-	-	-	-	-	

Fonte: Elaboração própria a partir das bases *Patentscope*, *Espacenet*, *Clarivate Analytics Integrity* INPI.

Quadro 25: Espectinamida 1810

PRINCÍPIO ATIVO	PATENTES (INTEGRITY)	DEPOSITANTE	PATENTE BRASILEIRA	SITUAÇÃO LEGAL DO PEDIDO "BR"	MERCADOS RESERVADOS	APROVAÇÃO ÓRGÃO REGULATÓRIO (FDA, EMA, OMS)
<b>Espectinamida 1810</b>	WO 2011011783	UNIVERSITY OF TENNESSEE	Tem indicação "BR"		AU, CA, CN, EP, IN, JP	

Fonte: Elaboração própria a partir das bases *Patentscope*, *Espacenet*, *Clarivate Analytics Integrity* INPI.

Quadro 26: GSK-070

PRINCÍPIO ATIVO	PATENTES (INTEGRITY)	DEPOSITANTE	PATENTE BRASILEIRA	SITUAÇÃO LEGAL DO PEDIDO "BR"	MERCADOS RESERVADOS	APROVAÇÃO ÓRGÃO REGULATÓRIO (FDA, EMA, OMS)
<b>GSK-070</b>	WO 2016128949	GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY Anacor Pharmaceuticals, Inc.	BR 11 2017 017213	Notificação Fase Nacional PCT	AU, CA, CO, EA, KR, IL, JP, MX, SG, PE, PH, UA, US	

Fonte: Elaboração própria a partir das bases *Patentscope*, *Espacenet*, *Clarivate Analytics Integritye* INPI.

Quadro 27: OPC-167832

PRINCÍPIO ATIVO	PATENTES (INTEGRITY)	DEPOSITANTE	PATENTE BRASILEIRA	SITUAÇÃO LEGAL DO PEDIDO "BR"	MERCADOS RESERVADOS	APROVAÇÃO ÓRGÃO REGULATÓRIO (FDA, EMA, OMS)
<b>OPC-167832</b>		OTSUKA PHARMACEUTICAL Co., Ltda				

Fonte: Elaboração própria a partir das bases *Patentscope*, *Espacenet*, *Clarivate Analytics Integritye* INPI.

Quadro 28: TBA-7371

PRINCÍPIO ATIVO	PATENTES (INTEGRITY)	DEPOSITANTE	PATENTE BRASILEIRA	SITUAÇÃO LEGAL DO PEDIDO "BR"	MERCADOS RESERVADOS	APROVAÇÃO ÓRGÃO REGULATÓRIO (FDA, EMA, OMS)
<b>TBA-7371</b>	WO 2015009525	GLOBAL ALLIANCE FOR TB DRUG ASTRAZENECA	BR 11 2016 000712	Pedido PCT publicado	AU, CA, EA, EP, KR, JP,	

Fonte: Elaboração própria a partir das bases *Patentscope*, *Espacenet*, *Clarivate Analytics Integritye* INPI.

Quadro 29: Q203

PRINCÍPIO ATIVO	PATENTES (INTEGRITY)	DEPOSITANTE	PATENTE BRASILEIRA	SITUAÇÃO LEGAL DO PEDIDO "BR"	MERCADOS RESERVADOS	APROVAÇÃO ÓRGÃO REGULATÓRIO (FDA, EMA, OMS)
Telacebec (Q203)	WO 2011113606	INSTITUT PASTEUR KOREA INST NAT SANTE RECH MED	BR 11 2012023576	Pedido PCT publicado	AU, CA, CN, EP, IL, IN, KR, JP, MX, NZ, PH, RU, SG, TH, US	
	WO 2012143796	PASTEUR INSTITUT KOREA; QURIENT CO LTD	Tem indicação "BR"		US, KR	

Fonte: Elaboração própria a partir das bases *Patentscope*, *Espacenet*, *Clarivate Analytics Integritye* INPI.

Quadro 30: DC-159a

PRINCÍPIO ATIVO	PATENTES (INTEGRITY)	DEPOSITANTE	PATENTE BRASILEIRA	SITUAÇÃO LEGAL PEDIDO "BR"	MERCADOS RESERVADOS	APROVAÇÃO ÓRGÃO REGULATÓRIO (FDA, EMA, OMS)
DC-159a	WO 2006123767	DAIICHI SANKYO CO.	-		JP, US	
	WO 2006123792		PI0610114	Pedido encaminhado para anuência prévia da ANVISA. Arquivado – art. 86 da LPI	AU, CA, CN, EP, IL, IN, JP, KR, MX, MY, NZ, PH, RU, VN, ZA	
	WO 2007037330		-		EP, JP, US	
	WO 2007111023		-		AR, EP, JP, TW, US	
	WO 2008126384		PI0809220	Arquivado – art. 86 da LPI	CA, CN, EP, IL, IN, JP, KR	

Fonte: Elaboração própria a partir das bases *Patentscope*, *Espacenet*, *Clarivate Analytics Integritye* INPI.



Quadro 31: Moxifloxacino

PRINCÍPIO ATIVO	PATENTES (INTEGRITY)	DEPOSITANTE	PATENTE BRASILEIRA	SITUAÇÃO LEGAL DO PEDIDO "BR"	MERCADOS RESERVADOS	APROVAÇÃO ÓRGÃO REGULATÓRIO (FDA, EMA, OMS)
<b>Moxifloxacino para TB droga-sensível</b>	EP 0350733	BAYER HLTHCARE	-		AU, CA, CN, IL, JP, KR, MX, NZ, PH, US ZA	X
	EP 0780390		PI 9605968	Patente extinta em 20/12/1996	AR, AU, CA, CN, CO, CU, ID, IL, IN, JP, MA, MX, MY, NZ, RU, SG, SV, TR, TW, US, YU, ZA	
	WO 2001010465		PI 0013010	Patente concedida com prazo de extensão (art. 40 LPI), com nulidade conhecida e provida parcialmente	AR, AU, CA, CN, CO, CU, CZ, EP, HR, IL, IN, JP, KR, MA, MX, NZ, RU, SG, SK, US, UY, ZA	
	WO 2000027398		PI 9915208	Patente concedida com prazo de extensão (art. 40 LPI), com nulidade conhecida e negado o provimento	AU, CA, CN, CZ, EP, HR, IL, IN, JP, KR, MX, SG, SK, TR, US, ZA	
	US 6716830	CAGLE GERALD, ABSHIRE ROBERT L.	PI 9914109	Pedido arquivado art. 33, § único LPI	AR, AU, CA, CN, CY, EP, JP, KR, TR, TW, US, ZA	
			PI 9914158	Pedido arquivado art. 86 LPI. Manutenção do arquivamento		
			PI 9914151	Patente concedida com extensão (art. 40 LPI). Interposição de nulidade administrativa requerida		
	EP 0550903	BAYER AG	-		AU, CA, CN, IL, JP, KR, MX, MY, NZ, RU, TW, ZA	
	US 2013137715	NOVARTIS AG; ALCON PHARMS LTD	PI 0914971	Pedido arquivado art. 86 LPI. Manutenção do arquivamento	AR, AU, CA, CN, EP, JP, KR, MX, RU, TW, US, UY	
	WO 2009151619	FORESIGHT BIOTHERAPEUTICS	PI 0913417	Pedido PCT publicado	AU, CA, CN, CO, EC, EP, HK, IN, JP, KR, NZ, PE, US	
	EP 1832587	SINETICA QUIMICA	-		EP	
	EP 1992626	SANDOZ	-		EP	
	EP 2018864	BIOMET DEUTCHLAND	-		AU, CA, CN, EP, JP, KR, US	
	EP 2154137		-		EP	
	EP 2409702	BAYER INNOVATION GMBH	-		AU, CA, CN, EP, JP, KR, MX, RU, US	
	EP 2551268	ITALIANA SINTESE SPA	-		EP, RU, US	
	US 2008138350	BENNETT MICHAEL	-		US	
	US 2008306038	BAUSCH & LOMB INCORPORATED	PI 0811223	Pedido arquivado art. 86 LPI. Manutenção do arquivamento	AU, CA, CN, EP, JP, KR, MX, TW	
US 2009239836	BAUSCH & LOMB	-		AU, CA, CN, EP, JP, MX, TW		
US 2012070401		-		US		

Fonte: Elaboração própria a partir das bases *Patentscope*, *Espacenet*, *Clarivate Analytics Integrity* INPI.

Quadro 32: Moxifloxacino (continuação)

PRINCÍPIO ATIVO	PATENTES (INTEGRITY)	DEPOSITANTE	PATENTE BRASILEIRA	SITUAÇÃO LEGAL DO PEDIDO "BR"	MERCADOS RESERVADOS	APROVAÇÃO ÓRGÃO REGULATÓRIO (FDA, EMA, OMS)
<b>Moxifloxacino para TB droga-sensível</b>	US 2009286826	ALCON PHARMS LTD	PI 0912985	Pedido arquivado art. 86 LPI. Manutenção do arquivamento	AU, CA, CN, EP, IN, JP, KR, MX, PH, RU,	
	US 2009306128		PI 0914971	Pedido arquivado art. 86 LPI. Manutenção do arquivamento	AR, AU, CA, CN, EP, IN, JP, KR, MX, PH, RU, TW, US, UY	
	US 2011230661	ITALIANA SINTESE SPA	-		CN, IT, US	
	WO 2004039804	RAMBAXY	-		AU, EP, IN, JP, US	
	WO 2005020998		-		EP, IN, ZA	
	WO 2005123137		-		IN	
	WO 2004091619	REDDYS LAB LTDA	-		CA, EP, IN, US	
	WO 2005046692	BAYER HEALTHCARE	-		DE	
	WO 2007000234		-			
	WO 2006015545	SHENZHEN TIANYISHI SCIENCE	-		CN	
	WO 2006065301	ALCON PHARMS LTD	PI 0518891	Pedido arquivado art. 86 LPI. Manutenção do arquivamento	AU, CA, CN, EP, KR, JP, MS, US, ZA	
	WO 2007098868	BAYER HEALTHCARE	-			
	WO 2007148137	GENERICS UK	-		AU, CA, CN, EP, US	
	WO 2008000418	SANDOZ	-		AU, CA, CN, EP, IN, JP, RU, US	
	WO 2008059223	CIPLA	-		AU, CA, EP, IN, JP, KR, NZ, US, ZA	
	WO 2008059521	MSN LAB LTD	-			
	WO 2008095964	BAUSCH & LOMB	-		ES	
	WO 2009061607		PI 0819175	Pedido arquivado art. 86 LPI. Manutenção do arquivamento	AU, CA, CN, EP, IN, JP, KR, US	
	WO 2005012285	CHEMO IBERICA S.A	-		EP, RU, US	
	WO 2009087151	NEULAND LAB LTDA	Tem indicação "BR"		EP	
WO 2009125425		Tem indicação "BR"		IN		

Fonte: Elaboração própria a partir das bases *Patentscope*, *Espacenet*, *Clarivate Analytics Integritye* INPI.

Quadro 33: Moxifloxacino (continuação)

PRINCÍPIO ATIVO	PATENTES (INTEGRITY)	DEPOSITANTE	PATENTE BRASILEIRA	SITUAÇÃO LEGAL DO PEDIDO "BR"	MERCADOS RESERVADOS	APROVAÇÃO ÓRGÃO REGULATÓRIO (FDA, EMA, OMS)
<b>Moxifloxacino para TB droga-sensível</b>	WO 2009061607	BAUSCH & LOMB	PI 0819175	Pedido arquivado art. 86 LPI. Manutenção do arquivamento	AU, CA, CN, EP, IN, KR, JP, MX, US	
	WO 2010044089	LIFECARE INNOVATIONS PVT LTD	PI 0819086	Pedido arquivado art. 86 LPI. Manutenção do arquivamento	AU, CN, EP, RU, US	
	WO 2010041100		PI 0823092	Pedido arquivado art. 86 LPI. Manutenção do arquivamento	CN, EP, JP, MX, TR, US	
	WO 2010052726	HETERO RESEARCH FOUNDATION	Tem indicação "BR"		EP, US	
	WO 2010066385	RATHIOPHARM GMBH	Tem indicação "BR"		EP, US	
	WO 2010093873	INCEPT LLC	Tem indicação "BR"		AU, CA, CN, EP, JP, US	
	WO 2010100215	ITALIANA SINTESE SPA	Tem indicação "BR"		CA, EP, US	
	WO 2010122774	KANEKA CORPORATION	Tem indicação "BR"		EP	
	WO 2011086577	SINTESE QUIMICA	Tem indicação "BR"		IN	
	WO 2011085209	ALCON PHARMS LTD	BR 11 2012 016809	Pedido encaminhado para anuência prévia da ANIVISA	AU, CA, CN, EP, IN, JP, KR, MX, PH, RU, US	
	WO 2011121596	NEULAND LAB LTDA	Tem indicação "BR"		IN	
	WO 2012003704	Beijing Shengyiyao Science & Tecchnology Developmento Co.	Tem indicação "BR"		CN, US	
	WO 2012117073	PHARNEXT	BR 11 2013 022102	Pedido PCT publicado	AU, CA, CN, EP, JP, KR, MX, NZ, SG, SM, US	
	WO 2012131629	PIRAMAL HEALTHCARE LTDA	Tem indicação "BR"		IN	
	WO 2013053281	Shangai Puyi Chemical Technology Co.	Tem indicação "BR"		CN, EP, JP, US	
	WO 2013065029	MICROLABS LTDA	Tem indicação "BR"		IN	
	WO 2013097003	EMS S.A	PI 1106900	Pedido encaminhado para anuência prévia da ANIVISA. Pedido de Patente com prioridade "BR".	BR, EP, US	
	WO 2013190111	RIVOPHARM S.A	Tem indicação "BR"		CA, EP, US	
WO 2014017787	CGK BIO INC	Tem indicação "BR"		KR		

Fonte: Elaboração própria a partir das bases *Patentscope*, *Espacenet*, *Clarivate Analytics Integrity* INPI.

Quadro 34: Levofloxacinó

PRINCÍPIO ATIVO	PATENTES (INTEGRITY)	DEPOSITANTE	PATENTE BRASILEIRA	SITUAÇÃO LEGAL DO PEDIDO "BR"	MERCADOS RESERVADOS	APROVAÇÃO ÓRGÃO REGULATÓRIO (FDA, EMA, OMS)
Levofloxacinó	WO 2015115926	OOO NPF "ROKHAT"	Tem indicação "BR"		RU	
	WO 2015066282	INSPIRX LLC	Tem indicação "BR"		US	
	US 2014377355	Banov Daniel PROFESSIONAL COMPOUNDING CT S OF AMERICA	-		US	
	WO 2014205159		Tem indicação "BR"		US	
	WO 2014205157		Tem indicação "BR"		US	
	WO 2014043347	PROFESSIONAL COMPOUNDING CT S OF AMERICA	Tem indicação "BR"		US	
	WO 2013187395	DAIICHI SANKYO CO LTD	Tem indicação "BR"		JP, TW	
	JP 2013241404	KYORIN RIMEDIO CO LTD	-		JP	
	WO 2013130767	PULMATRIX INC	Tem indicação "BR"		AU, CA, CN, EP, IL, JP, US	
	JP 2013155142	TOWA YAKUHIN KK	-		JP	
	JP 2013129618	NIPPON TENGANYAKU KENKYUSHO KK	-		JP	
	WO 2013187395	DAIICHI SANKYO CO LTD	Tem indicação "BR"		JP, TW	
	WO 2013046453	MOCHIDA PHARM CO LTD	Tem indicação "BR"		CA, CN, EP, KR, JP, US	
	WO 2013189117	ZHEJIANG UNIVERSITY	Tem indicação "BR"		CN	
	JP 2012250918	ROHTO PHARMA	-		JP	
	WO 2012052418	NOVALIQ GMBH	Tem indicação "BR"		AU, CA, CN, EP, JP, KR, MX, US	
	US 2012070401	BAUSCH & LOMB	-		US	
	WO 2011146255	JANSSEN PHARMACEUTICA NV	Tem indicação "BR"		US	

Fonte: Elaboração própria a partir das bases *Patentscope*, *Espacenet*, *Clarivate Analytics Integrity* e INPI.

Quadro 35: Levofloxacinó (continuação)

PRINCÍPIO ATIVO	PATENTES (INTEGRITY)	DEPOSITANTE	PATENTE BRASILEIRA	SITUAÇÃO LEGAL DO PEDIDO "BR"	MERCADOS RESERVADOS	APROVAÇÃO ÓRGÃO REGULATÓRIO (FDA, EMA, OMS)
Levofloxacinó	WO 2011128632	PROBIO ASA DRAGET KURT INGAR HAUG INGVLID JOHAN	Tem indicação "BR"		GB	
	WO 2011125798	MOCHIDA PHARM CO LTD	BR 11 2012 024683	Pedido encaminhado para anuência prévia da ANIVISA	AU, CA, CN, EP, IN, JP, KR, MX, RU, US	
	WO 2011104275	DA VOLTERRA	BR 11 2012 021275	Pedido encaminhado para anuência prévia da ANIVISA	AU, CA, CN, EP, IL, IN, JP, KR, MX, RU, US	
	WO 2011104981	SANTEN PHARMA CO LTD DAIICHI SANKYO CO LTD	BR 11 2012 021247	Notificação Fase Nacional PCT	AU, CA, CN, EP, IN, JP, KR, MX, NZ, PH, SG, TW, US	
	WO 2011029059	MPEX PHARMACEUTICALS INC	BR 11 2012 004692	Pedido PCT publicado	AU, CA, CN, EP, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, RU, US	
	WO 2011022075		BR 11 2012 003453	Pedido PCT publicado	AU, CA, CN, EP, IL, IN, JP, KR, MX, RU, US	
	WO 2010124141		PI 1006626	Pedido PCT publicado	AU, CA, CN, EP, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, RU, SG, US	
	JP 2010254584	TOA YAKUHIN KK	-		JP	
	WO 2010082134	IQ THERAPEUTICS BV	Tem indicação "BR"		CA, EP, US	
	WO 2010042549	MPEX PHARMACEUTICALS INC	PI 0920025	Pedido retirado	CA, CN, EP, IL, JP, US	
	JP 2009196934	DAIICHI SANKYO CO LTD	-		JP	
	JP 2009073774	TAKADA SEIYAKU KK	-		JP	
	WO 2009037855	NIHON KODOIRYO KENKYUKAI CO LT	Tem indicação "BR"		CN, JP, US	
	WO 2009027095	PARI PHARMA GMBH	Tem indicação "BR"		AU, CA, CN, EP, IN, JP, MX, RU, US	

Fonte: Elaboração própria a partir das bases *Patentscope*, *Espacenet*, *Clarivate Analytics Integrity* e *INPI*.

Quadro 36: Levofloxacinó (continuaçáo)

PRINCÍPIO ATIVO	PATENTES (INTEGRITY)	DEPOSITANTE	PATENTE BRASILEIRA	SITUAÇÃO LEGAL DO PEDIDO "BR"	MERCADOS RESERVADOS	APROVAÇÃO ÓRGÃO REGULATÓRIO (FDA, EMA, OMS)
Levofloxacinó	JP 2009035505	TAKADA SEIYAKU KK	-		JP	
	JP 2009018993	TOWA YAKUHIN KK	-		JP	
	WO 2009006130	BAUSCH & LOMB INCORPORATED	Tem indicaçáo "BR"			
	WO 2009001899	WAKAMOTO PHARMA CO LTD	Tem indicaçáo "BR"		CN, EP, JP, KR, US	
	WO 2008148292	SHENZHEN REGOO LAB CO LTD	-		CN, US	
	JP 2008150364	DAIICHI SANKYO CO LTD	-		JP	
	WO 2008077643	FARMAPROJECTS S A	-		EP, US	
	WO 2008033119	CHAPERONE TECHNOLOGIES INC	-		EP, US	
	WO 2007141900	DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.	-		JP	
	JP 2007254461	DAIICHI SEIYAKU CO	-		JP	
	WO 2007090646	PARI PHARMA GMBH	PI0707641	Pedido arquivado art. 86 LPI. Manutençáo do arquivamento	AU, CA, CN, EP, IN, JP, MX, RU, US	
	WO 2007037330	DAIICHI SANKYO CO LTD	-		EP, JP, US	
	US 2007015718	UNIV VANDERBILT	-		AU, CA, EP, JP, US, ZA	
	WO 2006125132	MPEX PHARMACEUTICALS INC	PI0707904	Pedido encaminhado para anuência prévia da ANIVISA	AU, CA, CN, EP, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, RU, US, ZA	
	WO 2006070275	SINT QUIMICA SA	-		EP, US	
	WO 2006048889	NEULAND LAB LTD	-		EP, US	
WO 2006030452	MATRIX LAB LTD	-		EP, IN, US		

Fonte: Elaboraçáo própria a partir das bases *Patentscope*, *Espacenet*, *Clarivate Analytics Integritye* INPI.

Quadro 37: Levofloxacinó (continuação)

PRINCÍPIO ATIVO	PATENTES (INTEGRITY)	DEPOSITANTE	PATENTE BRASILEIRA	SITUAÇÃO LEGAL DO PEDIDO "BR"	MERCADOS RESERVADOS	APROVAÇÃO ÓRGÃO REGULATÓRIO (FDA, EMA, OMS)
Levofloxacinó	WO 2006009374	YUHAN CORP	-		CA, JP, KR	
	WO 2005123746	ZHE JIANG MEDICINE CO LTD XINC	-		CN	
	WO 2005089738	MPEX PHARMACEUTICALS INC	-		CA, EP, JP, US	
	WO 2005000307	SANTEN PHARMA CO LTD DAIICHI SEIYAKU CO	-		JP, US	
	WO 2004055025	RANBAXY LAB LTD	-		AU, CN, IN, JP, US	
	WO 2003028664	TEVA PHARMA	-		AU, CA, CN, EP, IL, IN, JP, KR, MX, US, ZA	
	JP 2002201130	DAIICHI SEIYAKU CO	-		JP	
	WO 2001018005		-		AU, CA, CN, EP, JP, KR, RU, TW, US	
	JP 1998298079	TORAY INDUSTRIES	-		JP	
	US 5053407	DAIICHI SEIYAKU CO	-	Em domínio público	AU, CA, EP, JP, KR, MX, US, ZA	X
	EP 0368410	GIST BROCADES NV	-		AU, CA, CN, JP	
	EP 0225552	BAYER AG	-		EP, JP, US	
	EP 0047005	DAIICHI SEIYAKU CO	-		AU, BA, CA, EP, IL, IN, JP, KR, MY, NZ, US, ZA	

Fonte: Elaboração própria a partir das bases *Patentscope*, *Espacenet*, *Clarivate Analytics Integrity* INPI.

Quadro 38: Ofloxacino

PRINCÍPIO ATIVO	PATENTES (INTEGRITY)	DEPOSITANTE	PATENTE BRASILEIRA	SITUAÇÃO LEGAL DO PEDIDO "BR"	MERCADOS RESERVADOS	APROVAÇÃO ÓRGÃO REGULATÓRIO (FDA, EMA, OMS)
Ofloxacino	WO 2015115926	OOO NPF "ROKHAT"	Tem indicação "BR"		RU	
	US 2015044147	KING ABDULLAH INTERNAT MEDICAL RES	-		US	
	US 2014308361	KING SAUD BIN ABDULAZIZ UNIVERSITY FOR HEALTH SCIENCES	-		US	
	US 2014234380	NAT GUARD HEALTH AFFAIRS	-		US	
	WO 2013020527	UNIV VETERINARY AND PHARMACEUTICAL SCIENCES BRNO FACULTY OF PHARMACY	Tem indicação "BR"		CZ	
	WO 2013189117	ZHEJIANG UNIVERSITY	Tem indicação "BR"		CN	
	JP 2012250918	ROHTO PHARMA	-		JP	
	JP 2002201130	DAIICHI SEIYAKU CO	-		JP	
	WO 2002024203	RANBAXY LAB LTD	PI0114100	Pedido arquivado art. 86 LPI. Manutenção do arquivamento.	ARIPO, AU, CN, EP, IN, KR, MX, MY, US, VN	
	WO 2001008689	ALLERGAN SALES INC	-		AR, AU, CA, EP, JP, TW, US	
	WO 2000018409	A & SCIENCE INVEST AB	PI9913926	Pedido arquivado art. 86 LPI. Manutenção do arquivamento.	AU, CA, CN, EP, JP, MX, NZ, RU, US	
	JP 1998298079	TORAY INDUSTRIES	-		JP	
	US 5401741	DAIICHI SEIYAKU CO	-	Em domínio público	AU, CA, EP, HK, IL, KR, NZ, PH, ZA	X
	EP 0286802	ROHTO PHARMA DAIICHI SEIYAKU CO	-		AU, CA, EP, JP, KR, PH, US, ZA	
	EP 0047005	DAIICHI SEIYAKU CO	-		AU, BA, CA, EP, IL, IN, JP, KR, MY, NZ, US, ZA	

Fonte: Elaboração própria a partir das bases *Patentscope*, *Espacenet*, *Clarivate Analytics Integritye* INPI.



Atualmente 28 estratégias de tratamento estão sendo desenvolvidas pelas mais diversas organizações e instituições públicas de pesquisa, em sua maioria de países desenvolvidos como os Estados Unidos, Japão, França, Reino Unido e Alemanha. Também são encontrados grandes centros governamentais de pesquisa e empresas farmacêuticas de países em desenvolvimento, como Rússia e Índia. Ao todo, estes compostos compõem um total de 60 patentes publicadas pelo INPI. As Figuras 9 e 10 resumem qualitativamente e quantitativamente as patentes levantadas na base de dados do escritório brasileiro.

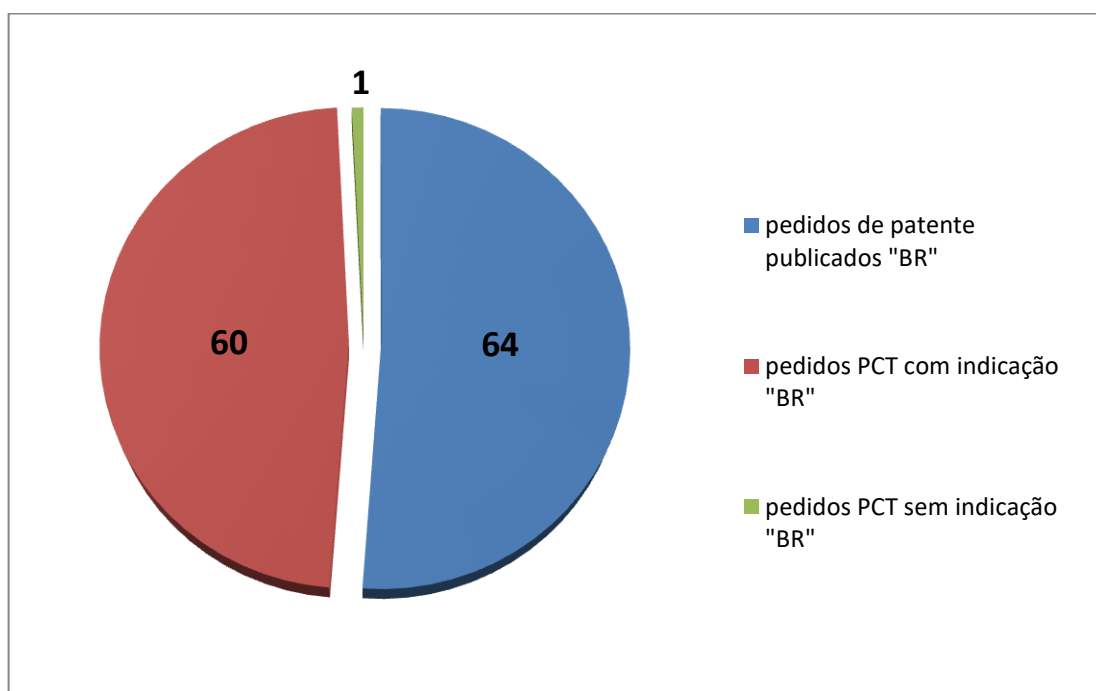


Figura 9: Qualificação das patentes "BR" identificadas

Fonte: base de dados *Espacenet*

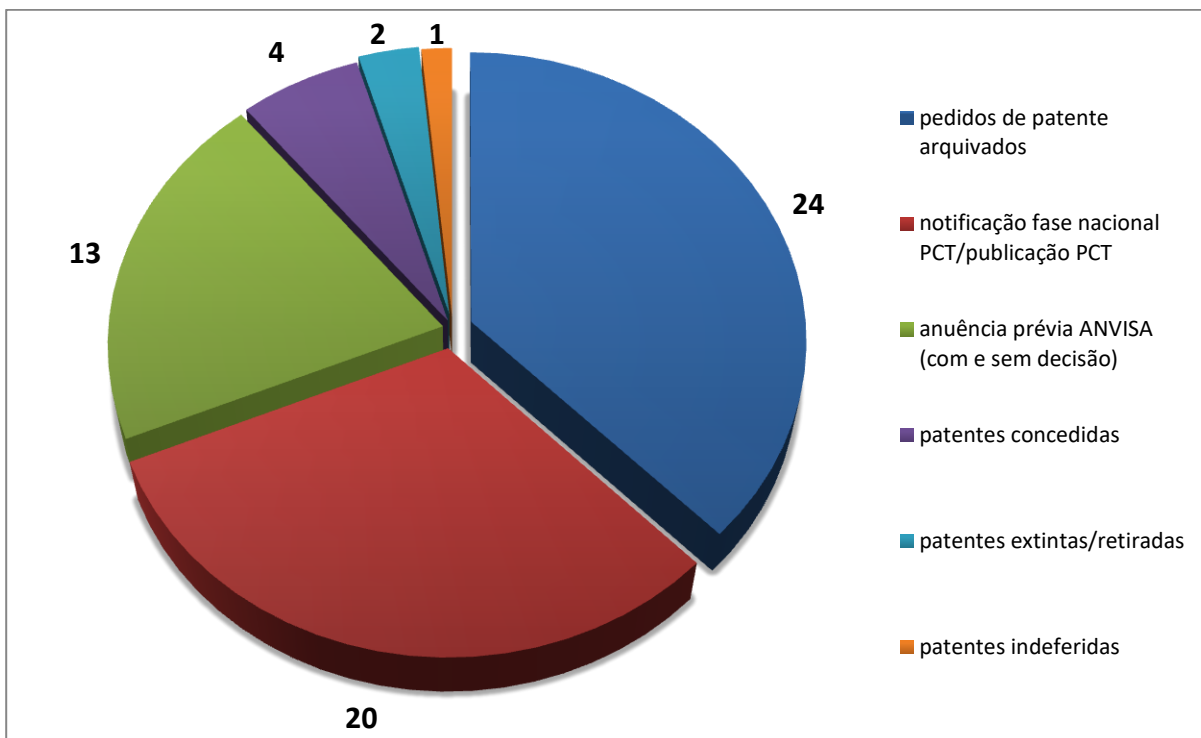


Figura 10: Qualificação dos pedidos de patente "BR"

Fonte: base de dados do INPI.

Cumpra assinalar que, embora seja possível acessar informações como nos casos acima descritos, seria inadequado afirmar que o simples levantamento das novas tecnologias em desenvolvimento para uso em TB, considerando a problemática da coinfeção com HIV/AIDS e o surgimento de cepas multirresistentes a medicamentos, seria suficiente para subsidiar a tomada de decisão acerca da internalização de tecnologias por meio de políticas públicas. Desta forma, é sobretudo importante ressaltar que para a empresa ser capaz de absorver a tecnologia identificada para projetos de desenvolvimento tecnológico é premente avaliar as informações obtidas através do sistema de patentes, a fim de revelar as reais condições sob as quais será possível realizar o projeto por meio da liberdade de operação.

Neste contexto, caberá consolidar a avaliação das informações por meio do detalhamento das tecnologias encontradas com o auxílio dos dados dispostos em bases especializadas *Clarivate Analytics Integrity* para análise da situação legal das patentes encontradas com indicação ou publicação “BR”, ou seja, com expectativas de concessão no Brasil; quem são os detentores da tecnologia; bem como o estado da técnica das moléculas derivadas de tecnologias já existentes; e informações mercadológicas.

Da análise patentária acurada espera-se que seja capaz: de apontar os caminhos de melhor absorção, adoção e difusão da tecnologia considerando-se 1) a liberdade para operar, já que o licenciamento pode superar a receita de empresas de menor potencial financeiro; 2) os possíveis mercados para os produtos oriundos da tecnologia; e 3) os possíveis parceiros para transferência de tecnologia através de PDP ou encomenda tecnológica.

#### 4.2. DADOS CLÍNICOS DOS COMPOSTOS NO PORTFÓLIO

Com relação às habilidades internas para adoção, absorção e difusão da tecnologia, deseja-se que o uso das informações em publicações científicas dispostas em revistas científicas de química orgânica, química farmacêutica e de farmacologia e acessíveis na base *Science Direct* colaborem para discriminar a tecnologia a ser adotada pelo laboratório levando em conta o *know-how* da força de trabalho instalada no país, as capacidades técnicas e científicas disponíveis nos laboratórios nacionais

prováveis receptores da tecnologia e a infraestrutura disponível. Os artigos científicos apresentam discussões acerca das vias de síntese de compostos, o rendimento em cada etapa, grau de pureza das substâncias obtidas por meio do processo em questão, possíveis percalços durante a produção e o grau de reprodutibilidade de uma determinada tecnologia, bem como apontam rotas alternativas.

Em contrapartida, é imprescindível atrelar a farmacovigilância por meio do monitoramento dos resultados encontrados nos testes clínicos das novas tecnologias em fase de desenvolvimento a fim de prever a aprovação dos compostos pela ANVISA e sua taxa de eficácia e segurança, já que se trata de moléculas com incertezas de sucesso clínico. Para este fim, elencou-se a base de dados *Clinical Trials* para varredura dos estudos clínicos das moléculas dispostas nos Quadros 6 a 39.

A estratégia foi desenhada a partir da análise dos resultados encontrados para a PDP dos tuberculostáticos. Parte-se do princípio que as empresas nacionais não empreendem esforços em laboratórios de P&D, mas possuem capital humano com qualificação suficiente para acompanhamento de uma trajetória tecnológica e encontrar caminhos para exploração de tecnologias e difusão das mesmas (FREEMAN e SOETE, 2008).

Para tanto, considera-se razoável eleger até três tecnologias passíveis de exploração e fazer um breve relatório descritivo explicando as motivações pelas quais elas poderiam ser adotadas e absorvidas por algum laboratório brasileiro, se possível indicando qual o laboratório mais apto para o desenvolvimento da parceria. As Figuras 11 e 12 apresentam um resumo dos resultados dos testes clínicos encontrados nas

bases *Clinical Trials* para os compostos identificados como promissores para o tratamento da TB.

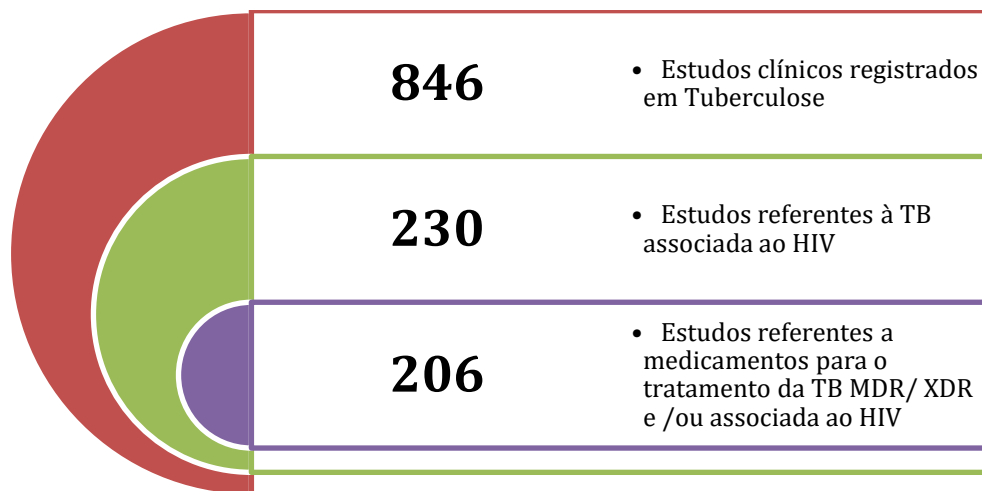


Figura 11: Estudos clínicos em tuberculose.

Fonte: *Clinical Trials*, 2018.

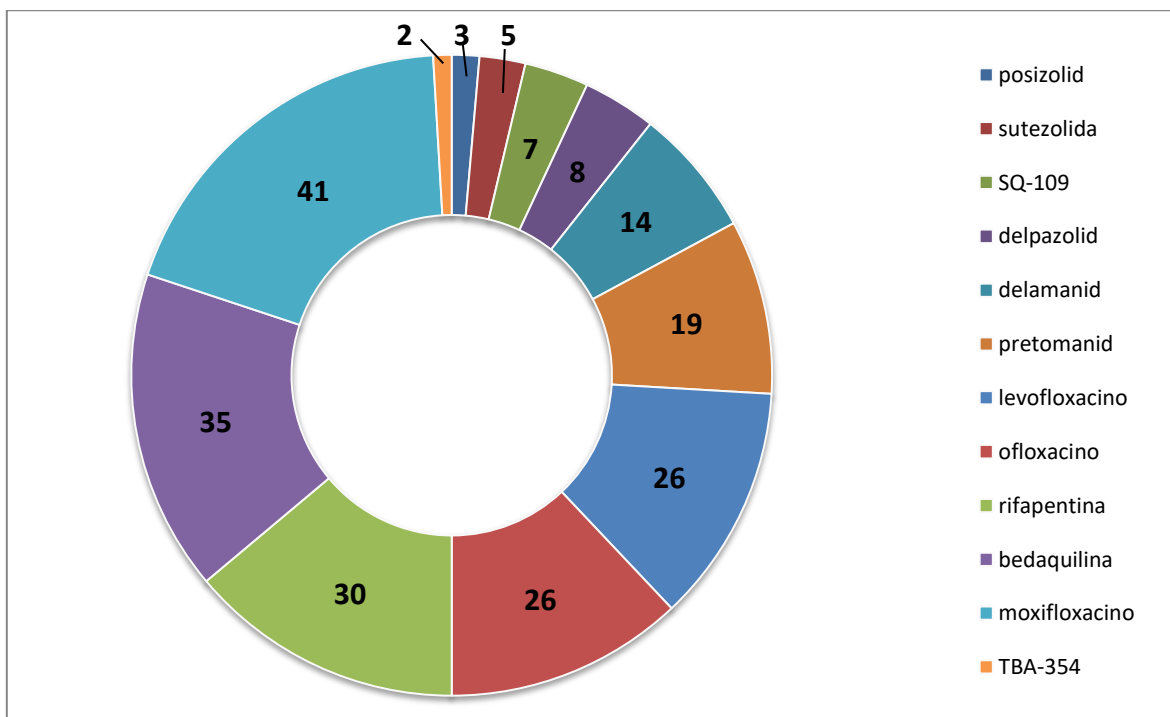


Figura 12: Quantificação (em sentido horário) dos estudos clínicos das novas tecnologias aplicáveis à TB, TB-MDR, TB-XDR e/ou TB-HIV/AIDS

Fonte: *Clinical Trials*, 2017.

De acordo com as Figuras 11 e 12, atualmente existem 846 estudos clínicos referentes ao tratamento de tuberculose, sendo 230 investigações onde a TB é uma infecção associada ao HIV, e 206 estudos dispõem sobre novos compostos. Entretanto, dos 28 compostos relacionados nos Quadros 6 a 39, oito não possuem estudos clínicos em pacientes, ou quando estes existem, ainda se encontram em projetos de comparação com placebo. São eles: TB-47; contezolid; DC-159a; SPR-720; CPZEN-45; espectinamida 1810; Telacebec (Q203); BTZ 043; TBI-166; TBAJ-587; TBI-223; GSK-286; SATB082; OPC-167832; GSK-656 (070); DNB1 e BDM31343. Todas estas moléculas ainda estão em fase de desenvolvimento pré-clínico, ou seja, os testes biológicos ainda estão em nível de experimentação em animais, ou ainda, em comparação com placebo.

Com relação aos compostos com registros no *Clinical Trials*, observa-se que aqueles com maior número de estudos clínicos são o moxifloxacino, a bedaquilina e a rifapentina, concentrando estes 43% das pesquisas. Em seguida, levofloxacino, ofloxacino e PA-824, com 30%. Há um fato curioso nestes estudos, uma vez que as três fluoroquinolonas, apontadas para um segundo uso médico, equivalem a 40% das pesquisas. Percebe-se que o segundo uso médico tem surgido como uma forte alternativa, ou ao menos como base para otimização de tratamentos para TB-MDR e TB-XDR, além de coinfeção com HIV.

A bedaquilina entrou recentemente no mercado para o tratamento de TB-MDR (CLARIVATE ANALYTICS, 2017) e atualmente está em Fase III de um regime otimizado (combinação terapêutica) (WORKING GROUP ON NEW TB DRUGS, 2017). O PA-824 tem tido uma boa evolução nos testes clínicos e espera-se que este seja a

mais nova droga para o combate da TB-MDR e da TB em coinfeção com a HIV a ser lançada no mercado em muito breve.

Apesar do delamanid só possuir 14 estudos clínicos registrados no *Clinical Trials*, estes pareceram ser suficientes para a sua aprovação pelos principais órgãos de vigilância sanitária do mundo (WORKING GROUP ON NEW TB DRUGS, 2017). Esta molécula é precursora da classe dos nitroimidazóis, a qual pertencem também o PA-824 e o TBA-354. Sendo assim, os estudos clínicos oferecem suporte ao planejamento de projetos de desenvolvimento tecnológico a partir do momento em que oferecem informações sobre o quão madura a nova (ou re-propositada) tecnologia se encontra e se ela é promissora ao mercado. Além de indicar qual é a fase de desenvolvimento clínico mais favorável para acordos de parcerias tecnológicas.

Uma ressalva precisa ser feita ao avaliarmos qualitativamente os resultados destes estudos clínicos, principalmente aqueles que se referem aos novos compostos. Muitos destes estudos foram ou são patrocinados pelos próprios desenvolvedores das novas tecnologias em questão, o que pode trazer um caráter um tanto duvidoso aos resultados apresentados. Conforme será discutido mais profundamente no capítulo 5, até a própria OMS tem revisto sua opinião com relação à aprovação precoce de alguns destes novos medicamentos, questionado principalmente os parâmetros utilizados para atestar sua eficácia clínica.

#### 4.3.A INFORMAÇÃO TECNOLÓGICA COMO SUBSÍDIO À POLÍTICAS DE TRANSFERÊNCIA DE TECNOLOGIA EM MEDICAMENTOS

As informações levantadas são relevantes para formulação de políticas públicas que tenham a transferência de tecnologia como instrumento de aumento de produtividade de um dado setor econômico. Os setores farmacêutico e farmoquímico são intensivos em ciência e os processos de geração de tecnologia pode ser dar por meio da engenharia reversa, a depender do produto envolvido. Portanto, um fator relevante para esta empresa é o acesso às tecnologias. Sendo a atividade inovativa um risco de grande impacto, a patente é o instrumento por excelência para assegurar o retorno dos investimentos em P&D de um novo fármaco ou medicamento (HASENCLEVER, FIALHO, *et al.*, 2010).

Apenas em 2016, as 10 maiores empresas farmacêuticas multinacionais juntas destinaram cerca de 17% de suas receitas para investimentos em P&D (US\$ 70,5 bilhões, sendo a receita de 2016 US\$ 404,8 bilhões) (FIERCE BIOTECH, 2017). Embora questionáveis, algumas empresas alegam que os gastos com pesquisas realizadas com este intuito podem somar em torno de US\$ 1 bilhão apenas em sua fase inicial, e consumir de 10 a 15 anos para sua entrada no mercado (ROCHA, VIEIRA e NEVES, 2003), mas na prática o instituto da patente visa impedir o surgimento principalmente, ainda que no médio prazo, de potenciais concorrentes antes de se conseguir auferir o retorno financeiro dos custos com o desenvolvimento do novo produto, seja ele um insumo farmacêutico ativo ou um medicamento (SOARES, AMARAL, *et al.*, 2015).



Entretanto, a concessão dos direitos patentários é condicionada à revelação do invento, o que torna as patentes grandes fontes de informação tecnológica que funcionam como guia para países em desenvolvimento que possuem dificuldades na geração endógena de inovações. As invenções possuem 2 (dois) estágios: pré-paradigmático e paradigmático. Na fase pré-paradigmática é importante que o desenho/modelo do produto seja flexível o suficiente para permitir modificações e adaptações futuras para sua acomodação e aceitação no mercado. No caso farmacêutico, este estágio equivaleria ao desenvolvimento pré-clínico. Empresas e instituições de pesquisa nacionais com capacidade para absorver e difundir as tecnologias que se encontram neste estágio de desenvolvimento poderiam se beneficiar enormemente das informações destes documentos (FREEMAN e SOETE, 2008).

Assim, a probabilidade que as empresas brasileiras têm de entrar na fase paradigmática detendo o domínio do modelo será mais alta quanto mais baixos forem os custos dos protótipos e quanto mais atendida a empresa estiver ao seu mercado. O monitoramento tecnológico é uma estratégia empregada pelas grandes empresas inovadoras para monitorarem seus concorrentes e se situarem dentro do paradigma tecnológico, e tecnicamente, subsidiar políticas setoriais para o aumento da produtividade, orientar a realização de contratos de transferência de tecnologia em setores estratégicos e encontrar países parceiros para acordos de cooperação técnica e educacional.

Este tipo de estudo também colabora para prever a capacidade de absorção e difusão da tecnologia que se pretende adotar e os possíveis obstáculos à efetivação da mesma. Como o setor brasileiro de fármacos e medicamentos depende muito de

tecnologias estrangeiras das empresas líderes do mercado, a transferência de tecnologia só será possível se houver condições desta ser eficientemente absorvida e difundida pela cadeia produtiva (HENRY, NELLER e MILNER, 2009).

A capacidade de absorção e a eficiência técnica presentes num determinado país, mais precisamente nos países em desenvolvimento que recebem tecnologia dos países desenvolvidos, são consideradas um fator crítico e imperativo por autores como Hoekman *et al.* (2004) e Henry *et al.* (2009) para um país que deseja alcançar a fronteira tecnológica, evitar o desperdício de recursos e explorar ao máximo todas as habilidades que seu uso permite. Deste modo, evitar-se-iam problemas na execução dos contratos de transferência de tecnologia.

No que tange ao setor brasileiro de fármacos e medicamentos, Costa e colaboradores (2014) efetuaram um mapeamento das empresas do setor e constataram que há mão-de-obra altamente qualificada, contudo o grau de inovação das indústrias é muito baixo devido ao fato destas se concentrarem em moléculas cujas patentes já expiraram. Este fato pode estar contribuindo para o grau de ociosidade considerável das plantas industriais encontrado por aqueles autores em sua análise: cerca de 25% para IFAs, 7% para produtos químicos e excipientes e 36% para produtos de extração.

Além dos fatores acima, os principais processos de síntese são dominados pelas indústrias do setor, apresentando fragilidades em processos biotecnológicos e enantiosseletivos (separação de isômeros). As classes farmacêuticas mais produzidas pelos laboratórios brasileiros são analgésicos, anestésicos, ansiolíticos, antidepressivos, antivirais e anti-helmínticos; e a produção de medicamentos

antineoplásicos, para doenças negligenciada, cardiovasculares e do Sistema Nervoso Central está sendo desenvolvida e/ou ampliada por meio das PDPs. Contudo, não há produção interna de antibióticos oriundos de fermentação no Brasil (COSTA, PAGOTTO, *et al.*, 2014).

A par das informações acima e retomando os dados levantados com a aplicação da metodologia descrita no tópico 2, com o processo de transferência de tecnologia de produção do 4:1 sendo executado, o(s) laboratório(s) brasileiro(s) receptor(es) teria(m) condições de, no mínimo, aproveitar o processo absorvido para o desenvolvimento do derivado de rifamicina, a rifapentina e o análogo do etambutol, a etilenodiamina SQ-109. Cabe observar que a primeira patente que contém a descrição do composto rifapentina não possui equivalente depositada no país, uma vez que à época, no ano de 1990, não se concedia patentes na área farmacêutica no Brasil. Para as etilenodiaminas, não se encontraram documentos brasileiros equivalentes, sendo que o prazo de entrada em fase nacional do pedido PCT fora ultrapassado.

Com relação aos dados clínicos, encontram-se 30 estudos clínicos para a rifapentina, os quais envolvem desde sua segurança e eficácia no tratamento da tuberculose resistente até sua associação com antirretrovirais, um dos maiores desafios em TB atualmente, e administração em conjunto com outros antibióticos. As diversas intervenções terapêuticas realizadas com a rifapentina estão em fases diferentes de estudo clínico, contudo 15 estudos já foram completados e seus dados disponibilizados (U.S. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH). Ademais, a rifapentina já é um medicamento aprovado e lançado nos Estados Unidos pelo laboratório Sanofi em 1998 para o tratamento de tuberculose pulmonar em conjunto com outros tuberculostáticos.

Contudo, um dos principais estudos clínicos realizados para este composto, o NCT00694629, aponta não existir diferenças significativas no que tange ao uso da rifapentina no lugar da rifampicina no tratamento de pacientes com tuberculose pulmonar (U.S. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH). Apesar de sua segurança e eficácia comprovada, os resultados encontrados para o grupo de pacientes tratados com rifapentina não diferem muito dos encontrados para o grupo tratado com rifampicina, considerando-se como parâmetro resultados negativos para cultura de escarro (DORMAN, GOLDBERG, *et al.*, 2012). Sendo assim, num primeiro momento a internalização da tecnologia envolvendo este composto não é necessária, uma vez que a parceria público-privada para a produção da cesta 4:1 já se mostra suficiente com o fornecimento da rifampicina, que de acordo com o estudo clínico tem parâmetros terapêuticos semelhantes a da rifapentina no tratamento da TB.

Já o composto delamanid foi lançado em 2014 e possui 14 estudos clínicos registrados, sendo que 6 estão completos. Os estudos abrangem segurança, eficácia, determinação da farmacocinética e dosagem apropriada para o público infantil (U.S. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH). Ademais, já recebeu aprovação do FDA e do órgão regulatório do Japão para tratamento da tuberculose MDR. Porém o mesmo teve uma opinião negativa da *European Medicines Agency* (EMA) em julho de 2013, a qual foi revertida em novembro do mesmo ano, com recomendação para aprovação em 2014, embora restringindo o uso do medicamento apenas na tuberculose pulmonar multirresistente e naqueles casos em que a terapia convencional falha.

Além disso, encontra-se em Fase II de estudo para aplicação em doentes pediátricos acometidos por tuberculose MDR na União Europeia (EUROPEAN

MEDICINES AGENCY, 2013). Logo, por meio desta breve revisão em farmacovigilância, o delamanid apresenta-se como uma tecnologia promissora para os casos de tuberculose MDR e também para o tratamento de pacientes soropositivos com tuberculose ativa, uma vez que este composto não utiliza o sistema das coenzimas P450 para sua metabolização, favorecendo sua coadministração com antirretrovirais (FIELD, 2013).

Outros dois compostos em desenvolvimento clínico deveriam merecer uma maior atenção para indicação de projetos de parceria: PA-824 e a bedaquilina. Ambos compõem o portfólio de produtos do *Global Alliance TB Drug Development (TB Alliance)*, um grupo estabelecido em 2000 com o intuito de desenvolver parcerias sem fins lucrativos para pesquisa e desenvolvimento de novos tratamentos para tuberculose, voltados principalmente para as cepas multirresistente e extensivamente resistente e à resolução de interações da terapia contra TB com antirretrovirais.

O PA-824 e outros derivados nitroimidazólicos foram licenciados de forma exclusiva e mundial para o *TB Alliance* em fevereiro de 2002 pela empresa Chiron. No memorando do contrato fora acordado que a tecnologia envolvida pudesse ser disponibilizada de forma livre de *royalties* a países em desenvolvimento e endêmicos (CLARIVATE ANALYTICS, 2017). Em 2008 o desenvolvimento clínico foi colocado em modo de espera pelo *TB Alliance* devido ao surgimento de reações tóxicas em cobaias animais e retomado apenas em 2009. Os estudos têm-se concentrado em um regime combinado deste composto com a bedaquilina e a pirazinamida.

Atualmente tem-se realizado estudos de biodisponibilidade e farmacocinética do PA-824 em indivíduos adultos saudáveis e seu uso em conjunto com outros antibióticos na tuberculose pulmonar em TB multirresistente. No mesmo ínterim, o *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID) tem conduzido testes clínicos para avaliar a interação medicamentosa deste composto com antirretrovirais (U.S. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH). Entretanto, a observação e acompanhamento dos resultados clínicos encontrados nos testes com populações soropositivas pode apresentar a primeira alternativa concreta para o tratamento de TB em pacientes com HIV (DOOLEY, LUETKEMEYER, *et al.*, 2014).

A diarilquinolina bedaquilina também teve sua tecnologia licenciada a nível mundial para o *TB Alliance* pela Tibotec para o tratamento de tuberculose MDR e como demonstrado anteriormente, já possui indicação para o tratamento de tuberculose multirresistente na União Europeia desde 2012. Em 2013 foi lançado nos Estados Unidos pela empresa Janssen Therap e registrado no órgão de vigilância sanitária da Federação Russa pela empresa Pharmstandard também em 2013 com a mesma indicação terapêutica (CLARIVATE ANALYTICS, 2017).

Existem 35 estudos clínicos catalogados (28 relativos à TB em si), sendo 16 já completos e 5 (cinco) completos com resultados disponíveis relativos a segurança, tolerabilidade e eficácia da bedaquilina em tratamento individualizado para TB MDR, comparando-se seu desempenho com placebo e com a terapia usual para tuberculose (U.S. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH).

Esta diarilquinolina poderia ser mais uma alternativa ao combate de cepas resistentes à terapia usual com tuberculostáticos se não fosse a publicação de artigos científicos contestando os parâmetros utilizados para a aprovação precoce deste medicamento, uma vez que tecnicamente ele ainda se encontrava em Fase II de desenvolvimento clínico quando da aprovação (FIELD, 2013). Apesar de ter apresentado um número de mortes cinco vezes maior em comparação com o grupo tratado com placebo, a bedaquilina recebeu a aprovação do órgão de vigilância sanitária americano segundo o parâmetro de resultados negativos nas culturas de escarro de pacientes infectados com TB (AVORN, 2013).

De fato a bedaquilina apresentou altas taxas de resultados negativos para conversão de culturas em comparação com o placebo, porém o alto índice de morte de pacientes no grupo tratado com este medicamento impõe séria restrição para indicação de tecnologias para projetos de desenvolvimento tecnológico. Deve-se, portanto, adotar cautela e monitorar continuamente os resultados dos regimes terapêuticos otimizados para poder-se tomar uma decisão quanto a este medicamento.

De outra parte, o investimento na verticalização da produção de fluoroquinolonas pode ser de interesse devido ao seu alto potencial bactericida. Atualmente existem 4 gerações de fluoroquinolonas, com eficácia terapêutica contra microrganismos Gram-negativos tais como enterobactérias, algumas *Pseudomonas*, *Haemophilus influenzae*, *Moxarella catarrhalis*, Legionellaceae, clamídia e micobactérias, excetuando-se a *Mycobacterium Avium*. Também são eficazes no trato da gonorreia e de infecções por microrganismos Gram-positivos como pneumococos, estreptococos e estafilococos, e na profilaxia de infecções pós-cirúrgicas do trato urinário (GOODMAN e GILMAN,

2012). Um espectro de ação farmacológica amplo, indo desde infecções mais simples causadas por bactérias até doenças sexualmente transmissíveis e infecções sistêmicas graves.

Por outro lado, deve-se observar que esta classe de medicamentos tem apresentado susceptibilidade de desenvolvimento de resistência em alguns microrganismos citados anteriormente, prejudicando seu uso em longo prazo, além da resistência cruzada entre as próprias quinolonas em uma coadministração. Logo, um estudo de custo-benefício deve ser realizado antes de qualquer tomada de decisão que tenha como objetivo a produção interna de antibióticos do tipo fluoroquinolonas (HOWLAND e MYCEK, 2007).

Ainda, pode-se observar da análise dos Quadros 6 a 39 que muitas outras tecnologias em desenvolvimento não possuem depósito de patente no Brasil, apresentando-se como janela de oportunidade para investimentos em P&D pelos centros de pesquisa brasileiros e laboratórios de capital nacional. Atualmente, há sete grupos de pesquisa em tuberculose na área de farmácia em Fabricação de Produtos Químicos para Saúde Humana cadastrados no diretório do Conselho Nacional de Desenvolvimento e Pesquisa (CNPq), de acordo com o censo realizado em 2016.

Dos sete grupos cadastrados no diretório, seis têm sua sede na Universidade de São Paulo e suas pesquisas são orientadas para busca de novas terapias e moléculas para o tratamento da TB e TB-MDR. Identificou-se também a existência de um grupo de pesquisa voltado para nanofármacos, sediado na Universidade Federal de Minas Gerais (BRASIL, 2016).



Estes grupos poderiam colaborar para o acompanhamento das novas tecnologias em desenvolvimento para tuberculose por meio de parcerias universidade-empresa no Brasil ou até mesmo engajando-se como colaboradores na pesquisa clínica. Isto contribuiria fortemente para a implementação de parcerias público-privadas para produção de produtos ainda em fase de desenvolvimento clínico, já que como discutido acima, requer um monitoramento sistemático de cada etapa do processo de desenvolvimento, e fortaleceria as competências na formação de recursos humanos visando à inovação tecnológica no setor nacional de fármacos e medicamentos por meio do intercâmbio de conhecimento.

Neste ponto, o engajamento destes grupos em parcerias de pesquisa clínica ajudaria a mitigar a debilidade da infraestrutura brasileira em ensaios da fase pré-clínica. Conforme apontado por Dante Alario Junior em artigo à Revista Facto (2017), ocorre um acréscimo de até 40% nos custos com P&D, já que há a necessidade de se recorrer à empresas no exterior para a realização dos procedimentos. Para os ensaios de Fase I e II, o Brasil vem dando seus primeiros passos, ainda tímidos; sua maior força está da Fase III, com um alto grau de competência adquirida (ALARIO JUNIOR, 2017).

Esta timidez em ensaios clínicos de Fase I e II pode estar refletindo o desempenho, também tímido, do país em pesquisa e desenvolvimento de novas tecnologias. Estas fases iniciais estão atreladas à capacidade tecnológica do segmento farmoquímico em gerar novas moléculas para serem testadas. Na Fase III, a tecnologia já está mais amadurecida, oferecendo menos riscos [econômicos] para os centros de pesquisa.

Ademais, a grande diversidade e densidade populacional existente no Brasil favorecem a pesquisa clínica de Fase III, onde o número de indivíduos relacionados fica em torno de 1000 a 5000. Além do recrutamento e o acompanhamento dos pacientes ser bastante facilitado pelo SUS. No entanto, a demora na aprovação dos protocolos para os ensaios clínicos no Brasil e a débil infraestrutura dos Comitês de Ética e Pesquisa são barreiras a serem superadas para ampliar o potencial do país nas Fases I e II (ABIFINA, 2017).

#### 4.4. CONSIDERAÇÕES

Em síntese, observa-se que apesar do Brasil deter uma boa capacidade de absorção e difusão de tecnologia em produção de fármacos e medicamentos, não consegue aproveitar tão bem os canais pelos quais elas podem ser adquiridas, e nem mobilizar eficientemente os agentes envolvidos, muito provavelmente pela inabilidade em utilizar as informações contidas nos documentos de patentes. Os estudos de monitoramento tecnológico além de direcionar os investimentos e esforços tanto governamentais quanto privados, auxilia na tomada de decisão na elaboração de políticas setoriais voltadas para o crescimento da produtividade, como é o caso das PDPs.

Ademais, o prévio conhecimento das tecnologias que estão sendo desenvolvidas pode influir consideravelmente na escolha da tecnologia a ser adotada e absorvida pelos laboratórios receptores e na possibilidade de geração de inovações incrementais, favorecendo o mecanismo de encomendas tecnológicas. Há de se salientar também que, apesar do volume de importação dos compostos da cesta 4:1 serem relevantes, estes podem ser considerados como *comodities*, já que se trata de tecnologias ultrapassadas, fáceis de se encontrar no mercado internacional e baratas.

Portanto, apesar dos esforços governamentais para a produção interna do regime de primeira escolha para o tratamento da tuberculose, dever-se-ia repensar se é tão necessário empreender gastos com a internalização destas tecnologias, já que o mercado para exportação do excedente de produção é bastante restrito, conforme

depreendido pela balança comercial apresentada nos Quadros 4 e 5. Ademais, os produtos da cesta 4:1 detêm baixo valor agregado. O ideal então seria desenvolver a capacidade de difusão tecnológica das empresas por meio da PDP para que estas pudessem usar a plataforma tecnológica internalizada como trampolim para absorção de tecnologias mais sofisticadas.

Além disto, estudos de monitoramento tecnológico fornecem informações chaves sobre quais são as vantagens e os riscos de adoção de determinada tecnologia. A informação tecnológica deveria, ao menos, ser a base para realização de qualquer contrato de transferência de tecnologia nas parcerias público-privadas com vistas ao aumento da produção interna de produtos para a saúde humana e geração endógena de inovações. Uma vez que o detentor da tecnologia tende a licenciar tecnologias “ultrapassadas” à licenciante, por meio do monitoramento tecnológico podem-se buscar parceiros cuja tecnologia mostre-se mais promissora e com razoável ciclo de vida no mercado, evitando assim desperdícios de recursos.

Sendo assim, se o Governo Federal pretende investir em P&D de produtos para a tuberculose, uma vez que a doença não está erradicada no Brasil, mas controlada, e também no intuito de reunir esforços para o alcance das Metas para o Desenvolvimento Sustentável e da estratégia *END TB* da OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015), deverá atentar para qual caminho/trajetória tecnológica as empresas do setor farmacêutico e farmoquímico e os grandes centros mundiais de pesquisa têm seguido e investido, uma vez que a doença tem forte incidência em países desenvolvidos, como os Estados Unidos e Japão, e em desenvolvimento, como Rússia, China e Índia.

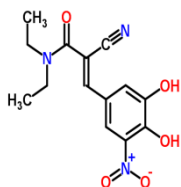
## 5. MEDICAMENTOS/TECNOLOGIAS DE ESCOLHA – DOSSIÊS E PROPOSTAS

Com o intuito de encaminhar futuros projetos de desenvolvimento tecnológico para o tratamento da tuberculose no Brasil, segue um dossiê acerca das tecnologias que se mostraram mais promissoras e apropriadas para a realidade nacional: fluoroquinolonas, diarilquinolinas e nitroimidazóis. Embora não destacados em discussão anterior, também serão apreciadas as oxazolidinonas, que têm se destacado de forma proeminente nos testes clínicos, porém só serão analisadas as que estão em Fase II, por serem tecnologias mais maduras. Os dossiês estão estruturados da seguinte forma<sup>20</sup>:

---

<sup>20</sup> Informações relativas às moléculas foram retiradas do sítio *Pubchem Open Chemistry Database*. Disponível em <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Acesso em 10 de dezembro de 2017.

## APRESENTAÇÃO: CLASSE QUÍMICA



### MOLÉCULA

- Fórmula estrutural
- IFA ou substância ativa
- Categoria do medicamento
- Classe terapêutica
- Via de administração; Mecanismo de ação; Indicações
- Indicações em TB



### PATENTES

- Detentor (inovador)
- Objeto
- Exame prioritário (Sim/Não)



### ANÁLISE F.O.F.A

- Vantagens e desvantagens de se investir naquele produto

Figura 13: Estrutura dos dossiês para propostas de internalização de novas tecnologias para o tratamento da TB

A explanação das propostas inicia-se com uma breve apresentação das moléculas em questão, de forma que possam ser apreciadas pelos técnicos responsáveis pela produção de IFAs e medicamentos. Esta etapa visa a elucidação da tecnologia, para fins de análise de competência tecnológica para sua conseguinte absorção. Dados sobre farmacologia e farmacotécnica são indispensáveis para que os possíveis laboratórios receptores atestem sua capacidade de produção e mercado em que gostariam de atuar.

As fluoroquinolonas possuem um amplo espectro antibacteriano, e, portanto, um mercado maior. Já a bedaquilina, nitroimidazóis e oxazolidinonas seguem restritas ao

uso em tuberculose multirresistente, restringindo enormemente o mercado para as empresas farmacêuticas. Capacidade de escoamento de produção é um fator crucial para as empresas desse setor; e a tuberculose tem toda a assistência farmacêutica, diagnóstica e de prevenção fornecidas pelo Estado. Logo, à primeira vista, o único potencial comprador dos produtos indicados acima seria o próprio Governo Federal, por meio do sistema de Compra Pública. Este sistema impõe um limite de preço de venda, que talvez não compense os investimentos na aquisição destas tecnologias pelos laboratórios brasileiros.

Sendo assim, ainda que sejam tecnologias promissoras, o custo **X** benefício entre acesso de tecnologia e mercado para o escoamento da produção ainda é um fator crucial na tomada de decisão dos laboratórios brasileiros. A análise minuciosa das informações patentárias ajuda a minimizar esse risco. Uma vez identificada a “expectativa de direito” da empresa inovadora, pode-se negociar o licenciamento ou transferência de tecnologia nos pontos em que forem mais interessantes para as empresas receptoras.

Conforme será apreciado mais adiante, a própria empresa inovadora por vezes desiste de investir diretamente em um país, permitindo que sua tecnologia possa ser explorada por terceiros. Assim, se o laboratório brasileiro interessado em acessar aquela tecnologia não conseguir desenvolvê-la por si, teria condições melhores de negociar a licença ou transferência com a empresa inovadora a condições mais acessíveis. Quanto mais conhecimento sobre a tecnologia de interesse, melhores serão as condições de negociação.

Ademais, com a priorização do exame de pedidos de patentes de produtos e processos farmacêuticos (INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL, 2018), em conjunto com a Anuência Prévia da ANVISA colaboram para o acesso às tecnologias de interesse à Saúde Pública brasileira (BRASILSUS, 2017). Conforme notícia publicada em seu sítio (BRASIL, 2018), o INPI afirma que

*“A Anvisa pode realizar a análise dos critérios de patenteabilidade dos pedidos de patente, sem com isso vincular a decisão técnica do INPI. O INPI considera o parecer técnico da ANVISA que aborda critérios de patenteabilidade, podendo acolhê-lo ou afastá-lo, desde que o faça com a exposição de fundamentos técnicos.”*

E para atestar a viabilidade de novas parcerias para o desenvolvimento de inovações farmacêuticas em tuberculose, uma análise *SWOT*<sup>21</sup> será efetuada. Esta abordagem faz o cruzamento das oportunidades e ameaças externas às organizações com os pontos fortes e fracos identificados nestas, gerando quatro células que em conjunto permitem uma avaliação estratégica de um possível rumo a seguir (CHIAVENATO e SAPIRO, 2003).

Com estas três etapas, pretende-se orientar os tomadores de decisão quanto à possível taxa de sucesso na escolha de determinada tecnologia, considerando-se todas as informações e limitações já anteriormente explicitadas (TB-MDR, TB-XDR, TB/HIV, competência e capacidades tecnológicas internas, economias de custo, escopo, escala etc).

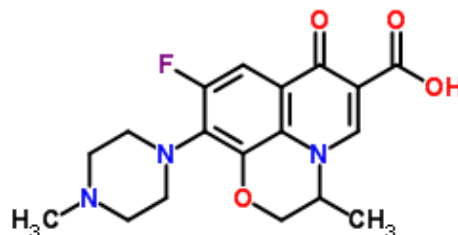
---

<sup>21</sup> Siga em inglês para Força (strenght), Fraqueza (weakness), Oportunidade (opportunities) e Ameaça (threats). É um modelo de apoio à decisão muito utilizado em formulação de políticas públicas (CHIAVENATO e SAPIRO, 2003).



## 5.1. FLUOROQUINOLONAS

### Ofloxacino



<b>IFA ou substância ativa:</b>	<b>Ofloxacino</b>
Categoria do medicamento	<b>Sintético</b>
Classe terapêutica	<b>Agente bactericida</b>
Via de administração	<b>Oral; oftálmica; ótico (ouvido)</b>
Mecanismo de ação	<b>Bloqueio da replicação do DNA bacteriano por inibição da DNA girase. Ativo contra bactérias GRAM positivas e GRAM negativas</b>
Indicações	<b>Tratamento de infecções do trato respiratório, rins, pele, tecidos moles, UTI, trato urinário e gonorreia cervical</b>
Indicações em TB	<b>Medicamento de segunda linha no tratamento da TB MDR</b>

### Patentes

Os seguintes documentos de patente a seguir encontram-se em domínio público, além de não possuírem equivalentes brasileiros, uma vez que à época, a legislação brasileira de propriedade industrial (Lei nº 5772/71) não privilegiava a concessão de patentes para produtos e processos farmacêuticos:

**US 5401741** Preparação tópica para tratamento de otopatia

**EP 0286802** Um método para o tratamento ou prevenção de doença periodontal que compreende a administração de ofloxacina ou sais destes localmente ao tecido periodontal são divulgados.

**EP 0047005** Derivados de pirido[1,2,3-de] [1,4]benzoxazina (fórmula *Markush*<sup>22</sup>)

Os documentos brasileiros localizados estão arquivados. São eles:

**PI 0114100** Composição farmacêutica na forma de uma forma de dosagem sólida de liberação controlada oral compreendendo uma quantidade eficaz de fármaco, ou seus sais farmacologicamente aceitáveis. Também se refere a uma composição farmacologicamente adequada para um regime de dosagem de uma vez por dia.

**PI 9913926** Composições farmacêuticas para o tratamento de distúrbios da coluna causados pela liberação de TNF-alfa compreendendo uma quantidade eficaz de um inibidor de TNF-alfa, bem como modo para o tratamento de tais distúrbios, e a utilização de inibidores de TNF-alfa na preparação de composição farmacêutica para tal tratamento.

As patentes **EP 0047005** e **PI 0114100** são as que possuem particular relevância para internalização de tecnologia de produção de fluoroquinolonas. Ambas estão livres

---

<sup>22</sup> As patentes contendo reivindicações tipo *Markush* referem-se a uma estrutura química com múltiplas alternativas em um formato como "composto químico A em que X1 é selecionado de um grupo consistindo de a, b e c" (CLARIVATE ANALYTICS, 2017)

para serem exploradas no Brasil. Um detalhe a ser ressaltado é que o ofloxacino é uma molécula que apresenta atividade quiral, mas nesta apresentação é um racemato: ácido ( $\pm$ )-9-Fluoro-2,3-diidro-3-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-7-oxo-7H-pirido(1,2,3-de)-1,4-benzoxazina-6-carboxílico. A separação das formas enantioméricas gera o produto levofloxacino (ofloxacino S-(-); nome IUPAC<sup>23</sup>: ácido (3S)-9-Fluoro-3-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-7-oxo-2,3-diidro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinolina-6-carboxílico), também utilizado como produto de segunda linha para o tratamento da TB multirresistente.

Um fator que pode ameaçar um possível investimento na internalização da produção de ofloxacino é o seu baixo preço no mercado internacional. Atualmente existem 24 fornecedores de IFA, e o preço médio está em torno de US\$ 75/ Kg (PHARMACOMPASS, 2017). O consumo médio de unidades para uso em TB contabilizado pelo Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF) do Ministério da Saúde, nos últimos 10 anos é de aproximadamente 575.000 unidades de 400 mg (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). Ou seja, para produzir o medicamento, o laboratório gastaria US\$ 17.250, sem custos tributários e de produção.

Se o custo total de importar apenas o IFA for bastante inferior ao custo da internalização da produção do mesmo, esta estratégia não seria economicamente viável para a indústria farmoquímica brasileira.

---

<sup>23</sup> *International Union of Pure and Applied Chemistry*, organização responsável pela nomenclatura dos compostos orgânicos.

**FORÇAS**

- I. Patentes “mães” em domínio público
- II. Faz parte do regime de 2ª linha preconizado no Brasil
- III. Possui registro sanitário no Brasil
- IV. Sem interação com antirretrovirais

**FRAQUEZAS**

- I. Susceptibilidade de desenvolvimento de resistência em alguns microrganismos, prejudicando seu uso em longo prazo
- II. Resistência cruzada entre as próprias quinolonas em uma coadministração
- III. Baixo valor agregado
- IV. Baixo consumo em TB

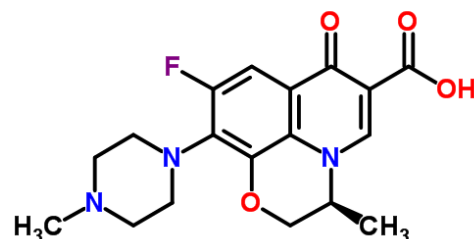
**OPORTUNIDADES**

- I. Classe terapêutica de grande interesse para o SUS e assistência farmacêutica em geral
- II. PDP doença negligenciada

**AMEAÇAS**

- I. Baixo preço do IFA no mercado internacional pode desencorajar a internalização da produção do mesmo

## Levofloxacin



<b>IFA ou substância ativa:</b>	<b>Levofloxacin (isômero opticamente ativo do Ofloxacin)</b>
Categoria do medicamento	<b>Sintético</b>
Classe terapêutica	<b>Agente bactericida, antifeccioso</b>
Via de administração	<b>Oral; parenteral</b>
Mecanismo de ação	<b>Bloqueio da replicação do DNA bacteriano por inibição da DNA girase (topoisomerase II)</b>
Indicações	<b>Tratamento da conjuntivite bacteriana, sinusite, bronquite crônica, pneumonia comunidade-adquirida e pneumonia causada por cepas resistentes à penicilina, infecções de pele, infecções complicadas do trato urinário e pielonefrite aguda</b>
Indicações em TB	<b>Medicamento de segunda linha no tratamento da TB MDR</b>

## Patentes

Foram identificados os seguintes documentos de patentes internacionais cujos objetos encontram-se em domínio público no Brasil:

**US 5053407** Derivados opticamente ativos de piridobenzoxazina e seus usos antimicrobianos

**EP 0368410** Benzoxazinas e benzotiazinas opticamente ativas e um processo para sua preparação estereoespecífica

**EP 0225552** Ácidos enantioméricos puros 1,8-pontes-4-quinolona-3-carboxílicos, processo para a sua preparação e medicamentos que os contêm, e a sua utilização na preparação de medicamentos.

**EP 0047005** Derivados de benzoxazina

Todos detêm data de prioridade inferior a 1994, época na qual o Brasil não concedia patentes para processos e produtos farmacêuticos. Assim, estas tecnologias estão livres para serem exploradas em território nacional. O documento **PI 0707904** refere-se a um Disfarce gustativo de fluoroquinolonas aerossolizadas, e atualmente encontra-se sob análise para anuência prévia pela ANVISA. Possivelmente esta patente não impacte um processo de internalização da tecnologia de produção desta fluoroquinolona por não envolver a molécula em si.

O preço do IFA no mercado internacional é de US\$ 128/Kg, com 42 fornecedores catalogados (PHARMACOMPASS, 2017). Nos últimos 10 anos o DAF comprou, em média, 390.000 unidades de levofloxacino 250 mg e 775.000 unidades de levofloxacino 500 mg (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018), totalizando 485 Kg de IFA consumidos. Para produção local, o custo anual de importação do IFA seria de US\$ 62.080. Novamente, a

estratégia de geração endógena de fluoroquinolonas pode ser ameaçada, caso os custos de verticalização superem os custos de importação do IFA e/ou formulação final.

Um dado curioso é que o Brasil aparece como um fornecedor de levofloxacinó (ITF Chemical LTDA), contudo detém o preço mais caro, segundo o site Pharmacompass (2018): US\$ 1110/ Kg. Este dado reforça o quanto ainda é caro para os laboratórios brasileiros investirem na verticalização de seus produtos, mas também um sinal de que há um ímpeto em superar os obstáculos presentes.

### FORÇAS

- I. Patentes “mães” em domínio público
- II. Faz parte do regime de 2ª linha preconizado no Brasil
- III. Possui registro sanitária no Brasil
- IV. Sem interação com antirretrovirais

### FRAQUEZAS

- I. Molécula enantiomérica
- II. Susceptibilidade de desenvolvimento de resistência em alguns microorganismos, prejudicando seu uso em longo prazo
- III. Resistência cruzada entre as próprias quinolonas em uma coadministração.

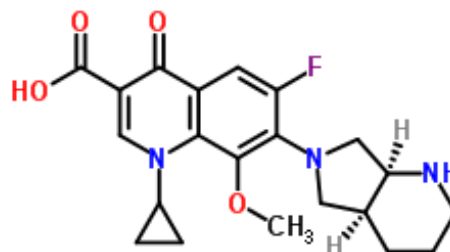
### OPORTUNIDADES

- I. Classe terapêutica de grande interesse para o SUS e assistência farmacêutica em geral
- II. Novos regimes terapêuticos em testes clínicos de Fase 3
- III. PDP doença negligenciada
- IV. Moléculas na mesma classe química permitem a otimização de processos de produção

### AMEAÇAS

- I. Baixo preço do IFA no mercado internacional pode desencorajar a internalização da produção do mesmo

## Moxifloxacino



<b>IFA ou substância ativa:</b>	<b>Moxifloxacino</b>
Categoria do medicamento	<b>Sintético</b>
Classe terapêutica	<b>Agente bactericida, antinfecioso</b>
Via de administração	<b>Oral, parenteral</b>
Mecanismo de ação	<b>Bloqueio da replicação do DNA bacteriano por inibição da DNA girase (topoisomerase II) e topoisomerase IV. Ativo contra bactérias GRAM positivas e GRAM negativas</b>
Indicações	<b>Tratamento de infecções do seio nasal e de pulmão, tais como sinusite, pneumonia, infecções oculares e infecções secundárias da bronquite crônica.</b>
Indicações em TB	<b>Medicamento de segunda linha no tratamento da TB MDR</b>

## Patentes

O documento de patente **PI9605968**, referente ao novo monohidrato do cloridrato do ácido 1-ciclopropil-7-([S, S]-2,8diazabicyclo[4.3.0]non-8-il) 6-flúor-1,4-dihidro-8-metóxi-4-oxo-3-quinolinacarboxílico (CDCH), a um processo para a sua preparação e à



formulações farmacêuticas que compreendem este monohidrato como o composto ativo, encontra-se em domínio público desde dezembro de 2016.

Já os documentos **PI 0013010**, **PI 9915208** e **PI 9914151** estão em vigência, sob o prazo de extensão concedido pelo art. 40 da Lei de Propriedade Industrial (LPI), com duração até 2023, 2021 e 2027, respectivamente. A patente **PI 0013010** refere-se a: uma formulação aquosa de cloreto de sódio de moxifloxacina, processo para sua preparação e aplicação da referida formulação, bem como preparado de combinação e aplicação de uma solução aquosa de cloridrato de moxifloxacina. Esta patente foi concedida após análise de nulidade, com apostilamento em seu quadro reivindicatório.

A invenção **PI 9915208** refere-se a um preparado farmacêutico para a aplicação oral, que contém moxifloxacina, seu sal e/ou hidrato, bem como lactose; um processo para a sua preparação; e o emprego deste preparado para o combate de infecções bacterianas no homem ou nos animais. Embora questionada, o pedido de nulidade teve provimento negado, mantendo-se a concessão da patente. E o documento **PI 9914151** refere-se a composições antibióticas para tratamento dos olhos, ouvidos e nariz. Atualmente, encontra-se aguardando a análise de nulidade administrativa interposta.

Interessante observar que todos estes pedidos de nulidade foram realizados por empresas brasileiras: Eurofarma Laboratórios S/A, Halex Istar Indústria Farmacêutica Ltda, e EMS S/A, denotando um forte interesse destas empresas em internalizar esta tecnologia. Portanto, seriam prováveis parceiros privados receptores de transferência de tecnologia. Ademais, a EMS S/A depositou o pedido **PI 1106900**, referente à composição farmacêutica sólida compreendendo antibiótico da família das quinolonas e

processo de sua obtenção. Atualmente, o pedido encontra-se em análise pela Anvisa, de acordo com o art. 229 da LPI (anuência prévia).

De acordo com a base de informação tecnológica *Integrity*, o laboratório público Fiocruz depositou um pedido de invenção **WO 2017070763**, o qual se refere a uma combinação de mefloquina com fármacos utilizados em tratamentos de primeira e segunda escolha para a tuberculose, conseguindo um período de tratamento de curta duração em tuberculose e de tuberculose multirresistente (CLARIVATE ANALYTICS, 2017). Os fármacos em questão são: mefloquina, isoniazida, pirazinamida e moxifloxacino. O documento brasileiro ainda não é conhecido, contudo, esta é uma indicação de parceiro público para um futuro projeto de transferência de tecnologia envolvendo fluoroquinolonas.

Os documentos listados a seguir estão apenas com o pedido PCT publicado ou com entrada em fase nacional: **PI 0913417; BR 11 2013 022102; BR 11 2012 021247; BR 11 2012 004692; BR 11 2012 003453; PI 1006626**. Já os seguintes documentos brasileiros encontram-se arquivados: **PI 0912985, PI 0811223, PI 0912985, PI 0914971, PI 0518891, PI 0819175, PI 0819175, PI 0819086, PI 0823092**. Os documentos encaminhados para anuência prévia da ANIVISA são: **BR 11 2012 016809, BR 11 2012 024683, BR 11 2012 021275**.

O preço médio do quilograma do moxifloxacino está em US\$ 196, com 4 fornecedores internacionais catalogados; o cloridrato de moxifloxacino em US\$ 270; e o cloridrato de moxifloxacino monoidratado, US\$ 954 (PHARMACOMPASS, 2017). A quantidade média de unidades consumidas na última década foi de 46.600, para a

formulação contendo 400 mg de moxifloxacino (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). Os custos de importação do IFA estariam em torno de US\$ 3655; US\$ 5033; e US\$ 17.785, respectivamente. As formulações registradas na ANVISA possuem o cloridrato de moxifloxacino como IFA.

Novamente, poderíamos ter uma internalização de tecnologia ameaçada, se não fosse pela motivação expressa dos laboratórios privados brasileiros em produzir internamente o medicamento. Neste caso, é necessário aguardar a decisão do INPI, já que, apesar da patente referente ao IFA já estar em domínio público, as formulações medicamentosas estão sob proteção patentária com período de extensão (previsto pelo art. 40, § único da LPI) impossibilitando a verticalização da produção de moxifloxacino e seus sais por um período médio de 10 anos.

**FORÇAS**

- I. Uma patente “mãe” em domínio público
- II. Faz parte do regime de 2ª linha preconizado no Brasil
- III. Possui registro sanitário no Brasil
- IV. Sem interação com antirretrovirais

**FRAQUEZAS**

- I. Molécula enantiomérica
- II. Susceptibilidade de desenvolvimento de resistência em alguns microorganismos, prejudicando seu uso em longo prazo
- III. Resistência cruzada entre as próprias quinolonas em uma coadministração.

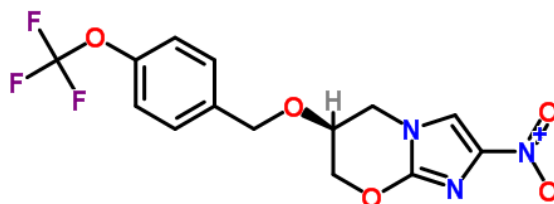
**OPORTUNIDADES**

- I. A EMS S/A depositou um pedido de patente – possível parceiro privado
- II. Classe terapêutica de grande interesse para o SUS e assistência farmacêutica em geral
- III. PDP doença negligenciada
- IV. Fiocruz está desenvolvendo uma formulação combinada de moxifloxacino com mefloquina para o tratamento da TB
- V. Três laboratórios privados brasileiros com interesse em sua produção: Eurofarma Laboratórios S/A; Halex Istar Indústria Farmacêutica Ltda; e EMS S/A

**AMEAÇAS**

- I. Três patentes “mães” em vigor, com prazos de extensão (art. 40 LPI)
- II. Baixo preço do IFA no mercado internacional pode desencorajar a internalização da produção do mesmo

## 5.2. NITROIMIDAZÓIS

*Pretomanid*

IFA ou substância ativa:	Pretomanid (PA-824)
Categoria do medicamento	Sintético
Classe terapêutica	Agente bactericida
Via de administração	Em testes; geralmente via oral
Mecanismo de ação	Inibição da síntese de proteínas e de ácido micólico do <i>M. tuberculosis</i> na etapa entre os produtos hidroximicolato e cetomicolato. É um pró-fármaco que é ativado por nitrorredução (análogo do metronidazol), necessitando de uma glicose-6-fosfato desidrogenase específico (FGDI) e de cofator reduzido da deazaflavina, o F <sub>420</sub> . Outro mecanismo de ação envolve a geração de espécies reativas de nitrogênio, como NO, pelo metabólito des-nitro, que aumenta a capacidade bactericida de ataque aos bacilos persistentes intracelulares não-replicantes
Indicações	Tratamento da tuberculose e tuberculose multirresistente

**Patentes**

As seguintes patentes não possuem correspondentes brasileiras:

**WO 1997001562** Compostos antibacterianos de nitroimidazol e métodos de utilização dos mesmos

**US 2006063929** Processo para preparação de derivados de imidazopiranos

Estes documentos estão relacionados ao processo de fabricação de intermediários de síntese e do IFA (fórmulas *Markush*), podendo ser livremente explorado no Brasil.

Já as os documentos brasileiros encontrados abaixo possuem um particular interesse:

**BR 11 2012002214** O invento refere-se a análogos de nitroimidazooxazina e nitroimidazooxazol, seus modos de preparo e utilização dos compostos como tratamento para *Mycobacterium tuberculosis*, para utilização como fármacos antituberculosos, para utilização como agentes antiprotozoicos com inesperadamente elevada potência contra o *Trypanosoma cruzi* ou *Leishmania donovani* e para o tratamento de outras infecções microbianas (fórmula *Markush*)

**BR 11 2012002278** Refere-se a novas nitroimidazooxazinas, a sua preparação e utilização como fármacos para o tratamento de *Mycobacterium tuberculosis* e outras infecções microbianas, isoladamente ou em combinação com outros tratamentos anti-infecciosos (fórmula *Markush*; neste pedido também está descrito a molécula TBA 354, ainda em Fase I de desenvolvimento clínico).

As invenções constantes destes dois documentos estão sendo desenvolvidas pelo grupo *TB Alliance*, uma organização não-governamental dedicada à descoberta de medicamentos melhores, de rápida ação e a preços acessíveis para tuberculose (THE TB ALLIANCE, 2017). Como elucidado no capítulo introdutório, é cada vez mais premente o uso de regimes multidrogas de modo a diminuir o tempo de tratamento e prevenir as cepas multirresistentes.

A organização *TB Alliance* está focada no desenvolvimento de terapias combinadas (2018), tais como:

- Bedaquilina - Pretomanid - Linezolida - Moxifloxacino;
- Bedaquilina - Pretomanid - Linezolida; e,
- Pretomanid - Moxifloxacino - Pyrazinamida.

O *TB Alliance* seria um ótimo parceiro fornecedor de tecnologia a custos razoáveis, por seu compromisso em fomentar a eliminação da tuberculose, principalmente em países em desenvolvimento e de menor desenvolvimento relativo. Ademais, o Brasil está inserindo em um estudo clínico, conduzido pelo *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID), para avaliação da farmacocinética de medicamentos antirretrovirais e antituberculosos em mulheres grávidas e crianças (CLINICAL TRIALS, 2017), este último, uma demanda urgente e reprimida. Os resultados deste estudo poderiam motivar a verticalização tanto de fluoroquinolonas quanto de nitroimidazóis.

O pretomanid pode ser encontrado no mercado internacional para venda em pequenas quantidades, muito provavelmente por ainda estar em Fase III de desenvolvimento clínico (e Fase I e II para regimes combinados). Os valores médios encontrados para este IFA<sup>24</sup> são: US\$ 587/ 100mg; US\$ 620/ 250mg; e US\$ 1411 / 1g (NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION, 2018). Ao todo, são encontrados 29 fornecedores em diversas partes do mundo. Os laboratórios brasileiros poderiam observar a oportunidade de serem exportadores de pequenas quantidades em um primeiro momento, caso haja interesse em absorver esta tecnologia.

Contudo, há que se verificar novamente se os custos de verticalização superam os de importação, uma vez que a Índia é um grande *player* no mercado internacional de IFAs e o delamanid, o mais recente nitroimidazol já introduzido no mercado, já é produzido e fornecido por uma empresa deste país. Nos testes clínicos, cada unidade do medicamento contém 200mg, em tomada diária única, por 4 a 6 meses. Isto dá um valor em torno de 24g - 36 g de pretomanid por tratamento, ou seja, um gasto médio com importação de US\$ 42.330, afora os tributos.

O esforço em acessar esta tecnologia por meio de acordos de transferência tecnológica vale a pena por ser um produto em estágio avançado de desenvolvimento, possibilitando um novo paradigma para a atual política de fomento à inovação na indústria farmacêutica e farmoquímica brasileira. Ao invés de focar no estabelecimento de parcerias para produção de medicamentos cujas patentes expiraram, o investimento agora se localizaria em tecnologias nascentes. Isto permitiria às empresas do setor

---

<sup>24</sup> Por se tratar de uma substância ainda em testes clínicos, sua produção é encontrada em pequenas escala, em quantidades distintas ofertadas pelos fornecedores.



caminhar mais próximo à fronteira tecnológica, ao menos no que tange ao tratamento de tuberculose.

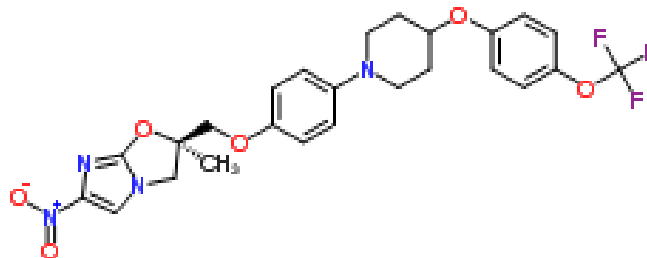
Ademais, reforçaria o compromisso do Brasil com a eliminação da tuberculose a partir de ações efetivas de aperfeiçoamento do tratamento da TB. A combinação Bedaquilina - Pretomanid – Linezolida já é considerada uma alternativa concreta para o tratamento da TB em pacientes com HIV (DOOLEY, LUETKEMEYER, *et al.*, 2014), o que também reforçaria as ações do país no tratamento do HIV/AIDS.

FORÇAS	FRAQUEZAS
--------	-----------

- |  |   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>I. Nova classe terapêutica: nova tecnologia</li> <li>II. Sem interação com antirretrovirais</li> <li>III. Primeira alternativa concreta para o tratamento de TB em pacientes com HIV em regime de combinação (bedaquilina + pirazinamida + pretomanid)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>I. Molécula enantiomérica</li> <li>II. Reações tóxicas em cobaias animais quando administrado sozinho</li> </ul> |
|--|---|

OPORTUNIDADES	AMEAÇAS
---------------	---------

- |   |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>I. Novos regimes terapêuticos em testes clínicos</li> <li>II. Licenciado de forma exclusiva e mundial para o TB Alliance</li> <li>III. O Brasil está inserido em estudo clínico para testes de combinações terapêuticas em populações de mulheres grávidas e crianças</li> <li>IV. Janela para exportação de pequenas quantidades</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>I. Não possui registro em autoridade sanitária</li> </ul> |
|---|--|

**Delamanid**

<b>IFA ou substância ativa:</b>	<b>Delamanid</b>
Categoria do medicamento	<b>Sintético</b>
Classe terapêutica	<b>Agente bactericida</b>
Via de administração	<b>Oral</b>
Mecanismo de ação	<p>É uma pró-droga que requer biotransformação através do sistema de coenzima micobacteriana F420, incluindo a nitroredutase dependente de desazaflavina (Rv3547), para mediar a sua atividade contra micobactérias em crescimento e em latência. Mutações em um dos cinco genes da coenzima F420, <i>fgd</i>, <i>Rv3547</i>, <i>fbiA</i>, <i>fbiB</i> e <i>fbiC</i> foram propostas como o mecanismo de resistência ao delamanid. Após ativação, pensa-se que o radical intermediário formado entre o derivado delamanid e desnitro-imidazooxazole medeia as ações antimicobacterianas via inibição da síntese do ácido metoxi-micólico e ceto-micólico, levando à depleção de componentes da parede celular micobacteriana e destruição da micobactéria. Acredita-se que o derivado de nitroimidazooxazol produza espécies reativas de nitrogênio, incluindo o óxido de nitrogênio (NO). No entanto, ao contrário da isoniazida, delamanid não contém ácido alfa-micólico.</p>
Indicações	<b>Uso restrito ao Tratamento da tuberculose multirresistente ou quando a terapia convencional falha</b>

## Patentes

Para os seguintes documentos de patente, não se encontrou correspondentes brasileiros:

**WO 2010021409** O invento refere-se a métodos para produção de 2-halo-4-nitroimidazóis e seus intermediários; a um processo de produção de 1,4-dinitroimidazóis compreendendo submeter 4-nitroimidazole à reação de nitração; à produção de 4-nitrimidazóis compreendendo submeter imidazóis à reação de nitração.

**WO 2010143007** Refere-se métodos para produção de 2-halogeno-4-nitroimidazóis

**WO 2007052738** A invenção fornece uma composição farmacêutica que pode eficientemente alcançar sua ação medicinal por ter excelente absorvência básica de substância farmacologicamente ativa

**WO 2016158737** Refere-se a um método para produzir 1-(4-hidroxyfenil)-4-(4-trifluorometoxifenoxi) piperidina ou um sal intermediário

**WO 2015126922** Ensaio fenotípicos rápidos para a sensibilidade e resistência à droga antituberculosa (o método compreende a administração de (1) pretomanid e / ou delamanid isotopicamente marcados, ou (2) etionamida e / ou protionamida marcada isotopicamente, ou (3) pirazinamida isotopicamente marcada, ou (4) isoniazida marcada isotopicamente e, depois disso, medir os níveis numa amostra derivada do sujeito de um ou mais marcadores marcados (*sic*) isotopicamente correspondendo a metabólitos ou produtos de degradação de fármaco ativados por *Mycobacterium tuberculosis*)

Os dois últimos documentos são de depósito recente, e ainda devem estar em período de exame formal ou de análise técnica. Já os demais ou não tiveram sua entrada em fase nacional efetivada ou o mesmo pode não ter sido publicado na Revista de Propriedade Industrial do INPI<sup>25</sup>.

As patentes com depósito correspondente no Brasil estão listadas a seguir:

**BR 11 2012018069** O invento refere-se a um intermediário sintético de composto de oxazol e método para produzir o mesmo

**PI 0414909** Refere-se a um composto, agente antituberculoso, e, método para produzir um composto (fórmula Markush de 2,3-diidro-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol, representado pela fórmula geral a seguir: (1) na fórmula (1), R<sup>1</sup> representa um átomo de hidrogênio ou grupo alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, n representa um número inteiro de 0 a 6, R<sup>1</sup> e -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>2</sup> podem formar um anel espiro representado pela fórmula (30) abaixo, em conjunto com o átomo de carbono adjacente [na fórmula, RRR representa um grupo piperidila que pode apresentar substituintes no anel piridila], (30) e R<sup>2</sup> representa um grupo benzotiazolilóxi, grupo quinolilóxi, grupo piridilóxi ou análogos)

**PI 0314344** Refere-se a um composto, composição farmacêutica, e método para produzir um composto (fórmula Markush, 2,3-diidro-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazóis, representados pela fórmula geral (1) [em que R<sup>1</sup> é hidrogênio ou alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, n é um número inteiro de 0 a 6, R<sup>2</sup> é -OR<sup>3</sup> ou análogo (em que R<sup>3</sup> é hidrogênio, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ou análogo), ou R<sup>1</sup> e -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>2</sup> podem ser ligados via um átomo de nitrogênio para formar, juntamente com o átomo de carbono adjacente um

<sup>25</sup> O *backlog* ocorre em todas as etapas do procedimento de exame, e não apenas no exame de mérito.

anel espiro representado pela fórmula geral (H) (em que  $R^{41}$  é hidrogênio, alquila C<sub>1-6</sub>, ou análogo)]

**PI 0613883** Refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo derivados de 2,3- diidro-6- nitroimidazo[2, 1-b]oxazol (fórmula *Markush*, que compreende: (I) pelo menos um membro selecionado do grupo que consiste em compostos de oxazol, seus isômeros opcionalmente ativos, e seus sais, os compostos de oxazol sendo representados pela fórmula geral (1): em que  $R^{1}$  representa a átomo de hidrogênio ou grupo C<sub>1-6</sub> alquila; n representa um número inteiro de 0 a 6; e  $R^{2}$  representa, por exemplo, um grupo da fórmula geral (A) em que  $R^{3}$  representa um grupo fenóxi, opcionalmente substituído no anel de fenila com um ou mais membros selecionados do grupo que consiste em átomos de halogênio, grupos C<sub>1-6</sub> alquila halo substituídos ou não substituídos, e grupos C<sub>1-6</sub>alcóxi halo substituídos ou não substituídos; e (II) pelo menos um composto de celulose selecionado do grupo que consiste em ftalato de hidroxipropil metilcelulose e succinato de acetato de hidroxipropil metilcelulose.)

**PI 0616659** O invento refere-se a Droga terapêutica antituberculose, medicamento, e, kit para o tratamento de tuberculose (fórmula *Markush* contendo compostos de oxazol, representados pela fórmula geral (1): [em que R1 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C1-6, n representa um inteiro de 0-6, e R2 representa a fórmula geral (A) ou os similares, em que R3 representa um grupo fenóxi (pelo menos um grupo selecionado a partir do grupo, que consiste de um átomo de halogênio, um grupo alquila C1-6 opcionalmente substituído por halogênio e um grupo alcóxi C1-6 opcionalmente substituído por halogênio que pode ser substituído no anel fenila) ou os

similares, formas opticamente ativas dos mesmos ou sais dos mesmos, e drogas (II), tais como drogas antituberculose primárias)

Curioso observar que os documentos citados acima, depositados pela empresa Otsuka Pharma Co. estão sendo abandonados por esta empresa (interrupção no pagamento da anuidade com subsequente arquivamento do processo). O Programa Nacional de Controle da Tuberculose já informou que este laboratório não manifesta interesse em registrar o medicamento no Brasil. Logo, caso o PNCT quiser inserir este medicamento na lista de terapias para tratamento da TB, encontraria dificuldades de fornecimento, pois *“a lei ainda estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS”* (COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS, 2018). A melhor estratégia seria mesmo a produção interna deste produto.

No mercado internacional o custo médio do IFA é de US\$1197,72/100mg; US\$3120,12/250mg; e US\$2987,50/ 1g, com 17 fornecedores internacionais (NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION). Cada unidade farmacêutica de delamanid contém 50mg, mas os estudos clínicos apontam dosagens de 100mg e 200mg, duas vezes ao dia, por um período médio de 6 meses (para encontrar conversão de cultura negativa para *M. tuberculosis* em casos multidroga-

resistente). O custo total do tratamento alcançava valores entre US\$ 28 – 33 mil dólares na Europa, e US\$ 1700 mil para países elegíveis pelo Fundo Global<sup>26</sup> (LESSEM, 2016).

Ademais, um recente posicionamento da OMS com relação a este medicamento aponta que não há clareza sobre sua eficácia e seu uso em regimes combinados (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018). Este posicionamento questiona a eficácia do delamanid no tratamento da TB MDR (em quais casos seria mais eficiente) e em regimes combinados, conforme apontado no estudo de Fase III NCT01424670, coordenado pela Otsuka (U.S NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2017).

Contudo, esta droga ainda é um avanço em pesquisas relacionadas a novos medicamentos para a TB. Seu par pretomanid tem evoluído bem nos testes em regime combinado, o que indica que esta tecnologia tem seu valor de exploração. Como visto no capítulo 3, as invenções possuem 2 (dois) estágios: pré-paradigmático e paradigmático. O desenvolvimento de nitroimidazóis é um exemplo claro de fase pré-paradigmática, cuja observação da fraca atividade do metronidazol em infecções micobacterianas levou ao desenvolvimento de análogos.

Uma informação que corrobora que o delamanid ainda esteja em fase pré-paradigmática de desenvolvimento, é o mais novo composto em desenvolvimento pela própria Otsuka para o tratamento da TB: OPC-167832, um derivado de 3,4-dihydrocarbostiril (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., 2017). Este composto inibe a decaprenilphosphoril- $\beta$ -D-ribose 2'-oxidase (DprE1), uma enzima envolvida na biossíntese da parede celular da micobactéria. A intenção da empresa é desenvolver

---

<sup>26</sup> A parceria do Fundo Global mobiliza e investe quase US \$ 4 bilhões por ano para apoiar programas em HIV/AIDS, tuberculose e malária administrados por especialistas locais nos países e comunidades mais necessitados (THE GLOBAL FUND, 2018).

uma terapia combinada de delamanid e OPC-167832, um caminho bem semelhante ao do pretomanid, onde os resultados do uso isolado não foram satisfatórios, mas bastante positivos em um regime combinado.

Portanto, estas moléculas estão em uma fase de modelagem, flexíveis o suficiente para permitir modificações e adaptações futuras para sua acomodação e aceitação no mercado (vide as fórmulas *Markush* nos documentos **PI 0414909**, **PI 0314344**, **PI 0613883** e **PI 0616659**). Não deveria ser uma estratégia a ser abandonada, mas observada de perto, para que os laboratórios brasileiros estejam preparados o suficiente para se posicionarem na fronteira tecnológica em produção de moléculas nitroimidazólicas. Isto possibilitaria o desenvolvimento de análogos inéditos.

Uma motivação para este último residiria no fato de a Otsuka estar empenhada em desenvolver formulações pediátricas com o delamanid, com resultados mais avançados do que a Janssen Therap com o composto bedaquilina (LESSEM, 2016), embora apenas algo em torno de 2000 pacientes em todo o mundo tenham tido acesso ao tratamento (incluindo crianças, adultos com TB e TB+HIV) (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., 2017).



**FORÇAS**

- I. Nova classe terapêutica: nova tecnologia
- II. Sem interação com antirretrovirais
- III. Tratamento da tuberculose TB-MDR
- IV. Formulação pediátrica em teste clínico

**FRAQUEZAS**

- I. Molécula enantiomérica

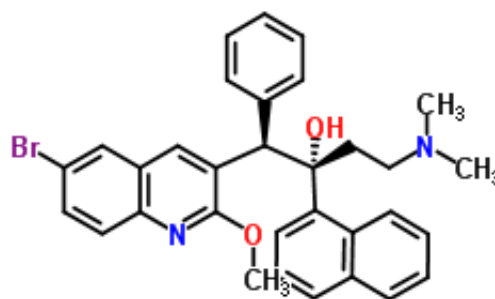
**OPORTUNIDADES**

- I. Novos regimes terapêuticos em testes clínicos de Fase 3

**AMEAÇAS**

- I. Uso restrito à tuberculose pulmonar multirresistente e naqueles casos em que a terapia convencional falha (EMEA e OMS)
- II. Patentes incidindo no art. 40 da LPI e ainda em processo de anuência pela ANVISA
- III. Posicionamento da OMS refutando a eficácia do tratamento em regimes curtos para o tratamento da TB

## 5.3. DIARILQUINOLINAS

**Bedaquilina**

IFA ou substância ativa:	Bedaquilina
Categoria do medicamento	Sintético
Classe terapêutica	Agente bactericida
Via de administração	Oral
Mecanismo de ação	Atua tendo com alvo a subunidade c da ATP sintase do <i>M. tuberculosis</i> , levando à inibição da atividade da bomba de próton da ATP sintase
Indicações	Tratamento da tuberculose e tuberculose multirresistente, e em regimes combinados

**Patentes**

Os seguintes documentos de patentes não possuem correspondentes brasileiros, muito em função do período de pedido para entrada em fase nacional<sup>27</sup>: **WO**

<sup>27</sup> De acordo com o *Patent Cooperation Treaty* (PCT), um pedido WO tem até 30 meses a partir da data de seu depósito junto à OMPI para ser depositado nos países signatários do referido acordo.

**2014014845; WO 2016058564; WO 2016116073; WO 2016116076; WO 2016116075; WO 2016198031; WO 2016073524; WO 2017015793; WO 2017066926; WO 2017103615.**

Os documentos brasileiros são listados a seguir:

**PI 0312927** Refere-se a derivados de quinolina, composição, seu uso como inibidores micobacteriais, bem como processo para preparação dos referidos derivados (fórmula Markush contendo duas fórmulas genéricas (Ia) ou (Ib), seus sais de adição ácido ou básica farmacologicamente aceitáveis, suas formas estereoquimicamente isoméricas, as suas formas tautoméricas e as suas formas N-óxido. Em particular, compostos são reivindicados, nos quais, independentemente uns dos outros, R<sup>1</sup> é bromo, p = 1, R<sup>2</sup> é alquilóxi, R<sup>3</sup> é naftila ou fenila opcionalmente substituída, q = 1, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> cada um independentemente, são hidrogênio, metila ou etila, R<sup>6</sup> é hidrogênio, r é igual a 0 ou 1 e R<sup>7</sup> é hidrogênio.)

**PI 0510414** Refere-se ao uso de derivados de quinolina substituídos para o tratamento de doenças micobacterianas resistentes a fármacos (os derivados apresentam-se em fórmula Markush, descrita no documento **PI 0312927**, em que o derivado de quinolina substituído é um composto de acordo com a Fórmula genérica (Ia) ou (Ib) ou um sal de adição de ácido ou base, farmacologicamente aceitável do mesmo, uma forma isomérica em termos estereoquímicos do mesmo, uma forma tautomérica do mesmo, ou uma forma de N-óxido do mesmo.)

**PI 0506400** A invenção refere-se ao tratamento de tuberculose latente (uso de um composto de fórmula (Ia) ou (Ib), descrita na fórmula *Markush* do documento **PI 0312927**, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de tuberculose latente, em que o composto de fórmula (Ia) ou (Ib) é um sal farmacologicamente aceitável, uma amina quaternária, um N-óxido, uma forma tautomérica ou uma forma estereoquimicamente isomérica do mesmo, em que R<sup>1</sup> é hidrogênio, halo, haloalquila, ciano, hidróxi, Ar, Het, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquioxialquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di(Ar)alquila; p é 1, 2, 3 ou 4; R<sup>2</sup> é hidrogênio, hidróxi, mercapto, alquilóxi, alquioxialquilóxi, alquiltio, mono ou di(alquil)amino ou um radical de fórmula ; R<sup>3m</sup> é alquila, Ar, Ar-alquila, Het ou Het-alquila; q é zero, 1, 2, 3 ou 4; R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> cada um independentemente, são hidrogênio, alquila ou benzila; ou R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> podem ser considerados juntos incluindo o N ao qual eles estão ligados; R<sup>6</sup> é hidrogênio, halo, haloalquila, hidróxi, Ar, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquioxialquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di(Ar)alquila; ou dois radicais R<sup>6</sup> vizinhos podem ser considerados juntos para formar um radical bivalente -CH=CH-CH=CH-; r é 1, 2, 3, 4 ou 5; R<sup>7</sup> é hidrogênio, alquila, Ar ou Het; R<sup>8</sup> é hidrogênio ou alquila; R<sup>9</sup> é oxo; ou R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> juntos formam o radical =NCH=CH-.)

**PI 0506121** Refere-se a derivados de quinolina como agentes antibacterianos (um composto da fórmula *Markush* descrita no documento **PI 0312927**, um ácido farmacologicamente aceitável ou um sal de adição de base do mesmo, uma forma estereoquimicamente isomérica do mesmo ou uma forma de N-óxido do mesmo, em que R<sup>1</sup> é hidrogênio, halo, polihalo C<sub>1-6</sub> alquila, C<sub>1-6</sub> alquila, Ar ou Het; p é um número inteiro igual a 1 ou 2; R<sup>2</sup> é C<sub>1-6</sub> alquilóxi, C<sub>1-6</sub> alquilóxi C<sub>1-6</sub>

alquilóxi ou C~ 1-6~ alquiltio; R<sup>3</sup> é Ar, Het ou Het<sup>1</sup>; R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> cada um independentemente é hidrogênio, C~ 1-6~ alquila ou benzila ou R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> juntos e inclusive o N ao qual eles estão ligados podem formar um radical selecionado do grupo de pirrolidinila, 2-pirrolinila, 3-pirrolinila, pirrolila, imidazolidinila, pirazolidinila, 2-imidazolinila, 2-pirazolinila, imidazolila, pirazolila, triazolila, piperidinila, piridinila, piperazinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, morfolinila e tiomorfolinila, cada um dos ditos anéis pode opcionalmente ser substituído com C~ 1-6~ alquila, halo, polihalo C~ 1-6~ alquila, hidróxi, hidróxi C~ 1-6~ alquila, C~ 1-6~ alquilóxi, amino, mono- ou di (C~ 1-6~ alquil) amino, C~ 1-6~ alquiltio, C~ 1-6~ alquilóxi C~ 1-6~; alquila, C~ 1-6~ alquiltio C~ 1-6~ alquila ou pirimidinila; R<sup>6</sup> é hidrogênio, halo, polihalo C~ 1-6~ alquila, C~ 1-6~ alquila, C~ 1-6~ alquilóxi, C~ 1-6~ alquiltio ou dois radicais R<sup>6</sup> vicinais podem ser considerados juntos para formar um radical bivalente de fórmula - C=CH-CH=CH-; r é um número inteiro igual a 1 ou 2, R<sup>7</sup> é hidrogênio, C~ 1-6~ alquila, Ar, Het ou Her<sup>1</sup>; contanto que a infecção bacteriana não seja uma infecção Mycobacteriana.

**PI 0611166** O invento refere-se a um processo para isolar (alfa s, beta r)-6-bromo-alfa-[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi-alfa-1-naftalenil-beta-fenil-3-quinolinaetanol, uso de 4-óxido de (11br)-4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina como agente de resolução e um sal

**PI 0719693** Refere-se a um sal fumarato de (alfa s, beta r)-6-bromo-alfa-[2-(demetilamino)etil]-2-metóxi-alfa-1-naftalenil-beta-fenil-3-quinolinaetanol

**BR 11 2017 015784** A invenção refere-se a composições dispersíveis compreendendo fumarato de bedaquilina como um ingrediente ativo (formulações pediátrica e geriátrica)

Curioso notar nos documentos brasileiros que eles seguem uma sequência de aperfeiçoamento tecnológico. A empresa Janssen Pharmaceutica partiu de um *blockbuster* de compostos quinolínicos até encontrar a forma farmacêutica ativa que tinha ação contra a *M. tuberculosis*. Diferentemente da empresa Otsuka, que parece não ter encontrado a “forma perfeita”, o que pode até ser corroborado pelos poucos estudos clínicos encontrados para o delamanid, a Janssen parece ter superado a fase pré-paradigmática, apresentando a bedaquilina como a mais nova droga efetiva contra TB MDR e que pode ser usada tanto em regimes de combinação quanto com antirretrovirais (bons resultados para nevirapine e lopinavir/ ritonavir) (LESSEM, 2016).

No mercado internacional, os valores encontrados para este IFA são: US\$ 2724/ Kg para bedaquilina pura; e US\$ 2728/ Kg para o sal de fumarato de bedaquilina, que é o IFA utilizado na formulação registrada no FDA. Cada comprimido contém 100mg, e o tratamento completo tem custos variáveis em diversas partes do mundo: preços atuais para o tratamento completo, com duração de seis meses, é de: US\$ 900 em países de baixa e média renda; US\$ 3000 em países de renda média; US\$ 30.000 em países de alta renda; US\$ 1.700 na Federação Russa; US\$ 1.351 nos demais países; ou ainda, disponível através de programas de doação (MÉDECINS SANS FRONTIÈRES, 2017).

A patente **PI 0312927** foi recentemente deferida pelo INPI, já incidindo no parágrafo único do art. 40 da LPI, o que lhe concede um prazo de extensão de validade de 5 anos além do prazo mínimo de 20 anos estabelecido pela legislação. Por se tratar

de todos os compostos envolvidos na fabricação do composto bedaquilina, a melhor estratégia para produção interna deste medicamento seria acordos de transferência de tecnologia. Atualmente, além das já citadas Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo, tem-se o instituto da encomenda tecnológica.

A bedaquilina está presente em cinco regimes terapêuticos combinados em estudo clínico (TB ALLIANCE, 2018):

- BPaZ = bedaquilina – pirazinamida – pretomanid;
- BPaL= bedaquilina – pirazinamida – linezolida;
- BCZPa = bedaquilina – clofamizina – pirazinamida – pretomanid;
- BCZ = bedaquilina – clofamizina – pretomanid; e
- BPamZ = bedaquilina – pirazinamida – moxifloxacino – pretomanid.

Se analisarmos as combinações terapêuticas acima, aprecia-se melhor a importância de se investir na internalização de três tecnologias: pretomanid, moxifloxacino e bedaquilina. As empresas brasileiras parecem compreender a importância da fluoroquinolona para a assistência farmacêutica no Brasil, e o incentivo a acordos de transferência de tecnologia as fortaleceria no domínio da produção desta classe farmacêutica.

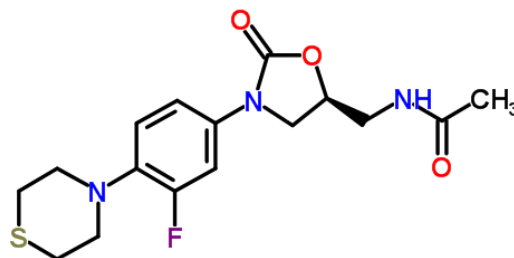
Consequentemente, internalizar a tecnologia de produção de nitroimidazóis e diarilquinolinas, além de colocar as empresas do setor próximo à fronteira tecnológica

no que concerne ao tratamento da TB, promoveria o fortalecimento do Programa Nacional de Controle à Tuberculose, aproximando o Brasil do cumprimento dos Objetivos para o Desenvolvimento Sustentável da ONU para o período 2015-2030.

FORÇAS	FRAQUEZAS
<ul style="list-style-type: none"> <li>I. Nova classe terapêutica: nova tecnologia</li> <li>II. Possui registro em autoridade sanitária (mas não no Brasil, até o momento)</li> <li>III. Sem interação com antirretrovirais</li> <li>IV. Primeira alternativa concreta para o tratamento e TB em pacientes com HIV em regime de combinação (bedaquilina + pirazinamida + pretomanid) e sozinho</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>I. Molécula enantiomérica</li> <li>II. Patente referente à síntese do IFA e intermediários deferida pelo INPI, com validade de até 2028 (5 anos além do prazo normal)</li> </ul>
OPORTUNIDADES	AMEAÇAS
<ul style="list-style-type: none"> <li>I. Tecnologia licenciada a nível mundial para o <i>TB Alliance</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>I. Uso restrito à tuberculose pulmonar multirresistente e naqueles casos em que a terapia convencional falha</li> <li>II. Publicação de artigos científicos contestando os parâmetros utilizados para a aprovação precoce deste medicamento pelas principais agências sanitárias</li> <li>III. Uma das patentes “mães” foi anuída pela ANVISA já incidindo no § único art. 40 da LPI; mais 2 patentes aguardam anuência prévia e 3 ainda não entraram em processo de análise pelo INPI</li> </ul>



## 5.4. OXAZOLIDINONAS

**Sutezolida**

<b>IFA ou substância ativa:</b>	<b>Sutezolidina</b>
Categoria do medicamento	<b>Sintético</b>
Classe terapêutica	<b>Agente bactericida</b>
Via de administração	<b>Em testes; geralmente via oral</b>
Mecanismo de ação	<b>As oxazolidinonas inibem a síntese proteica ligando-se no local P na subunidade ribossômica 50S. A resistência a outros inibidores da síntese proteica não afeta a atividade da oxazolidinona, porém foi relatado o raro desenvolvimento de casos de resistência à oxazolidinona, associados a alterações do gene 23S rRNA durante o tratamento.</b>
Indicações	<b>Tratamento da tuberculose e tuberculose multirresistente</b>

**Patentes**

O documento **WO 1995007271** não possui correspondente depositado no INPI, muito provavelmente devido ao período de transição na legislação brasileira à época (o documento data de 1995, com data de prioridade de 1993 e 1994).

Os pedidos de patentes depositados no Brasil são os seguintes:

**PI 0918802** Refere-se a uma terapia de combinação para tuberculose (este pedido também aparece para rifapentina no Quadro 9)

**PI 0417800** O invento refere-se a novos derivados de oxazolidinona, a um método de preparo dos mesmos e a composições farmacêuticas compreendendo os derivados para uso em um antibiótico. Contudo, o pedido foi indeferido por falta de atividade inventiva e aguarda manifestação do depositante.

No capítulo *Tuberculosis Treatment*, do *Pipeline Report* (2016), a pesquisadora Erica Lessem argumenta o seguinte sobre esta nova droga:

*“Os leitores ficarão consternados ao saber que a sutezolida, uma oxazolidinona, que se esperava ser uma alternativa mais segura à linezolida, ainda está parado na fase IIa cerca de três anos após a Pfizer ter terminado o seu programa de anti-infecciosos e licenciado o promissor candidato para a pequena empresa farmacêutica Sequella. Sequella recentemente chamou a sutezolida uma “Droga companheira” para o seu composto provavelmente ineficaz, SQ109. A sutezolida é, de fato, um candidato em alta demanda por si própria [...] Felizmente, os Institutos Nacionais de Saúde dos EUA (NIH) patrocinarão a fabricação de 15.000 doses de um comprimido de 600 mg, que deve estar pronto dentro de seis meses após o protocolo para um estudo do Grupo de Ensaio Clínicos de AIDS (ACTG) for aprovado. O estudo ACTG A5289 está em desenvolvimento e atualmente apresenta a sutezolida substituindo o etambutol no braço experimental de um estudo adaptativo de dois estágios para avaliar a farmacocinética, segurança e eficácia inicial da sutezolida durante duas a oito semanas em pessoas com TB droga-sensível. Isso determinaria uma dose ideal para a sutezolida, bem como avaliar as interações entre rifamicinas e sutezolida e seus principais metabólitos.”(tradução própria)*

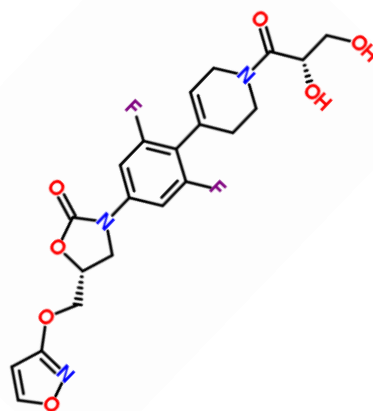
Atualmente, existem apenas cinco estudos catalogados para a sutezolida, quatro completos, mas sem resultados processados, e um em fase de recrutamento. Como há a expectativa de que esta nova molécula substitua a linezolida em regimes de combinação terapêutica para o tratamento da TB, vale a pena monitorar a evolução dos

testes clínicos com todas as moléculas candidatas que são derivadas da linezolida. De acordo com Villemagne e pares (2012), a síntese da sutezolida tem paralelo bem estreito com a da linezolida, ou seja, dominar esta tecnologia propiciaria a produção de vários compostos oxazolidinonas.

Este fator justificaria o investimento na internalização da tecnologia de produção de oxazolidinonas para o tratamento não apenas em TB, pois se acredita que esta nova classe química tenha atividade antibacteriana potente contra vários patógenos humanos e animais, incluindo bactérias Gram-positivas, tais como *Staphylococos*, *Enterococos* e *Streptococos*, microrganismos anaeróbicos, tais como Bacteróides e Clostridia e microrganismos resistentes a ácidos.

FORÇAS	FRAQUEZAS
<ul style="list-style-type: none"> <li>I. Nova classe terapêutica: nova tecnologia</li> <li>II. Tratamento da tuberculose TB-MDR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>I. Testes clínicos em Fase II</li> <li>II. Molécula enantiomérica</li> </ul>
OPORTUNIDADES	AMEAÇAS
<ul style="list-style-type: none"> <li>I. Parecer técnico do INPI com chances de indeferimento por falta de atividade inventiva em patente referente ao composto, síntese e composição farmacêutica do mesmo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>I. Patentes incidindo no § único do artigo 40 da LPI</li> </ul>

## Posizolid



IFA ou substância ativa:	Posizolid
Categoria do medicamento	Sintético
Classe terapêutica	Agente bactericida
Via de administração	Em testes. Geralmente via oral; Suspensão Oral
Mecanismo de ação	Inibição seletiva da síntese de proteína bacteriana através da ligação a sítios no ribossomo bacteriano e previne a formação de um complexo funcional de iniciação 70S. Especificamente, o posizolid liga-se a um sítio no RNA ribossômico 23S bacteriano da subunidade 50S e impede a formação de um complexo funcional de iniciação 70S, que é um componente essencial do processo de tradução do RNA bacteriano.
Indicações	Tratamento da tuberculose e tuberculose multirresistente

## Patentes

Os seguintes documentos de patentes foram encontrados depositados no INPI:

**PI 9910971** Refere-se a um composto, processos para a preparação de um composto e para produzir um efeito antibacteriano em um animal de sangue quente, uso de um composto, e, composição farmacêutica (fórmula Markush, em que os compostos da fórmula (I): ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um éster deste hidrolisável in vivo, em que, por exemplo, X é -O- ou -S-; HET é um anel de heteroarila de 5 membros ligado em C opcionalmente substituído, que contenha de 2 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S; Q é selecionado, por exemplo, das fórmulas (Q1) e (Q2); R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são independentemente hidrogênio ou flúor; T é selecionado de uma faixa de grupos, por exemplo, um sistema de anel de heteroarila de 5 membros ligado em N (completamente insaturado) ou um grupo da fórmula (TC5) em que R<sub>c</sub> é, por exemplo, R<sup>13</sup>CO- , R<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>- ou R<sup>13</sup>CS- em que R<sup>13</sup> é, por exemplo, alquila (C1-10) opcionalmente substituída ou R<sup>14</sup>C(O)O- alquila(C1-6), em que R<sup>14</sup> é alquila (C1-10) opcionalmente substituída)

**PI 0016087** Refere-se a um processo para a formação de um grupo de mono-fosforila primária em uma funcionalidade de 1,2-diol-propanóila terminal, processos para a preparação de 5-(het-x-metil)-3-(4-(1-benzil-1,2,5,6-tetraidropirid-4-il)-3,5 difluorofenil)oxazolidin-2-ona, e de 5-isoxazol-3-ioximetil-3-(4-(1-benzil-1,2,5,6-tetraidropirid-4-il)-3,5-difluorofenil)oxazolidin-2-ona, e, composto intermediário químico

**PI 1009510** Refere-se a um composto, uso de um composto, métodos para a manutenção e para o tratamento de *Micobacterium tuberculosis*, formulação farmacêutica, e terapia de combinação.

**PI 0307205** O invento refere-se à coterapia com uma oxazolidinona e uma vitamina B

Todos estes documentos estão arquivados em definitivos, podendo as tecnologias descritas ali serem exploradas livremente no Brasil. Entretanto, há que se observar que, por serem moléculas análogas à linezolida, compartilham o mesmo processo de síntese. Logo, é necessário um estudo sobre a situação das patentes depositadas no INPI para este composto.

### FORÇAS

- I. Nova classe terapêutica: nova tecnologia
- II. Tratamento da tuberculose TB-MDR

### FRAQUEZAS

- I. Testes clínicos em Fase II
- II. Molécula enantiomérica

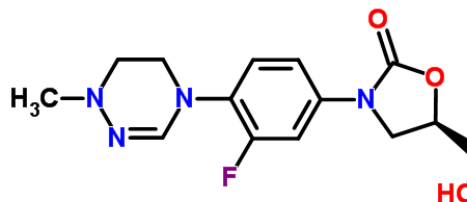
### OPORTUNIDADES

- I. Patentes arquivadas de acordo com os artigos 33 e 86 da LPI

### AMEAÇAS

**Não encontradas até o momento.**

## Delpazolid



IFA ou substância ativa:	Delpazolid
Categoria do medicamento	Sintético
Classe terapêutica	Agente bactericida
Via de administração	Em testes; geralmente via oral
Mecanismo de ação	Inibe a síntese de proteínas micobacterianas por ligação à subunidade ribossômica 50S; sua atividade bactericida in vitro é superior à da linezolida
Indicações	Tratamento da tuberculose e tuberculose multirresistente

## Patentes

Foram encontrados dois documentos de patente para este composto: **WO 2011111971** e **PI 0918964**. Aquele primeiro não apresenta correspondente publicado na base de dados brasileira, e o segundo teve a notificação de fase nacional publicada.

**PI 0918964** A invenção refere-se a derivados de oxazolidinona com amidoxima cíclica ou amidrazona cíclica e composições farmacêuticas dos mesmos (fórmula *Markush*)

De acordo com o estudo de Jeong *et al* (2010), o delpazolid (LCB01-0371) é uma nova oxazolidinona com uma amidrazona cíclica que apresentou atividade *in vitro* contra 624 microrganismos isolados. A atividade farmacológica da nova molécula também foi avaliada e comparada com as de linezolida, vancomicina e outros antibióticos. A molécula LCB01-0371 mostrou boa atividade contra patógenos Gram-positivos e mais ativo do que a linezolida contra essas infecções sistêmicas.

### FORÇAS

- I. Nova classe terapêutica: nova tecnologia
- II. Tratamento da tuberculose TB-MDR

### FRAQUEZAS

- I. Testes clínicos em Fase II
- II. Molécula enantiomérica

### OPORTUNIDADES

- I. Potencial substituto para linezolida

### AMEAÇAS

**Não encontradas até o momento.**



## 5.5. PROPOSIÇÃO DE ESTRATÉGIAS PARA GERAÇÃO ENDÓGENA DA (S) INOVAÇÃO (ÕES) ESCOLHIDA (S)

### 5.5.1. Construção de cenários

Para melhor propor uma estratégia a ser seguida pelos agentes econômicos, há que se considerar o ambiente social político e econômico em que esta pode ser melhor inserida e /ou configurada. A técnica de construção de cenários ajuda “*as pessoas a formular decisões difíceis que, de outra maneira, elas não tomariam ou até rejeitariam*” (CHIAVENATO e SAPIRO, 2003). Construir cenários é desenhar o futuro, projetar variadas tendências históricas para compor o horizonte esperado.

Vale ressaltar que cenários são histórias, e, portanto, tentam prospectar situações que podem ou não ocorrer em um determinado tempo futuro, a partir de contextos estabelecidos no passado e no presente. Estes elementos possuem trajetórias que não podem ser controlados pelo “roteirista” do cenário, mas que podem ser previsíveis de acordo com o ambiente em que estejam inseridos.

De acordo com Chiavenato e Sapiro (2003), os cenários devem ter, idealmente, 2 ou 3 enredos diferentes, previsões de “*futuro potenciais que estimulem a percepção de diferentes possibilidades e se ensaiem respostas para cada um deles.*” Contudo, nesta tese serão desenvolvidos 4 cenários, tendo como base a concepção do Quadrante de Pasteur, de Donald E. Stokes (2005).

O Quadrante de Pasteur tem como proposta “*trazer uma visão mais realista do relacionamento entre ciência básica e a inovação tecnológica para [...] estruturar*

*políticas científicas e tecnológicas para um novo século*” (STOKES, 2005). Ele é composto por quatro células que cruzam as motivações para se realizarem pesquisas nos mais diversos campos do saber. Mas, por que a aplicação deste conceito na proposição de estratégias?

Compreende-se que o setor farmacêutico e farmoquímico por serem intensivos em conhecimento, demandem muitas pesquisas científicas. Contudo, a qualidade destas pesquisas é importante para apoiar quaisquer projetos de desenvolvimento tecnológico e de políticas públicas. De acordo com o Quadrante de Pasteur, as pesquisas científicas são orientadas em quatro direções (STOKES, 2005):

- I. **Pesquisa básica pura:** sua motivação é a busca de entendimento, sem pensamentos sobre sua utilização prática. O personagem referencial deste tipo de pesquisa é Niels Bohr;
- II. **Pesquisa básica inspirada pelo uso:** este tipo busca entender as fronteiras do consenso para considerações de uso, de sua aplicabilidade. Louis Pasteur seria o representante desta categoria;
- III. **Pesquisa aplicada pura:** diferentemente das categorias acima, este tipo de pesquisa não é motivada pelo entendimento do fenômenos, mas a objetivos de aplicação imediata. A pesquisa moderna é em grande parte derivada deste tipo de pesquisa, sendo Thomas Edison seu maior representante.
- IV. **Pesquisa particular:** impulsionada pela curiosidade do pesquisador sobre fatos particulares, ou mesmo melhorar suas habilidades como pesquisadores, sem objetivar o entendimento nem o uso de seus resultados. Charles Darwin

representaria muito bem esta categoria de pesquisa. Para Stokes (2005), este tipo de pesquisa poderia ser o precursor das demais categorias.

O Quadrante de Pasteur é então representado da seguinte forma:

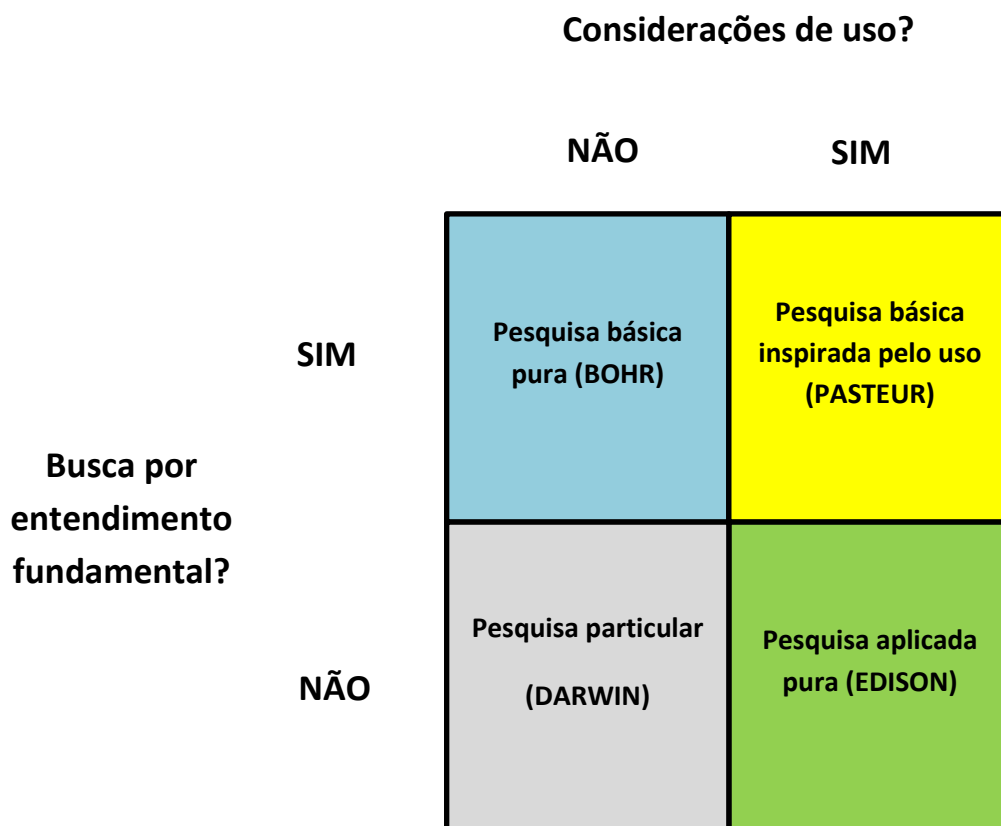


Figura 14: Modelo de quadrantes da pesquisa científica (adaptado). In: Stokes, 2005.

Considerando-se a intensidade de conhecimento e tecnologia envolvidos na produção de insumos farmacêuticos e medicamentos, o ideal é que os centros de pesquisa posicionem seus trabalhos e resultados no quadrante de Pasteur. É neste

ponto em que se observam as melhores interações entre ciência e tecnologia, crucial para qualquer sistema de inovação, em nível setorial ou nacional, viabilizar um projeto nacional de desenvolvimento (SOARES, AMARAL, *et al.*, 2015).

No entanto, países com atraso tecnológico não têm muito tempo para desenvolver pesquisa básica pura de modo a posicionar as empresas na fronteira tecnológica. Logo, é premente aprender a fazer ciência de modo rápido por meio do uso, e esta foi a política de ciência e tecnologia adotada por países como Coreia do Sul, Japão e China, em momentos diferentes da história. Os governos destes dois países asiáticos visualizaram a necessidade de elaboração de um plano nacional de desenvolvimento que elencou as tecnologias de interesse nacional, de forma a orientar tanto os investimentos governamentais quanto os privados.

O atual projeto nacional de desenvolvimento para o setor de fármacos e medicamentos são as PDPs. As estratégias desenvolvidas até aqui visam dar suporte aos atores envolvidos direta e indiretamente na implementação de parcerias. Mas os efeitos das PDPs serão permanentes ao longo do tempo? Resistirão às inflexões políticas e econômicas? As metas propostas serão alcançadas pelos atores? Eles têm condições de “sobreviverem” ou “andar com as próprias pernas” sem uma política específica?

O desenvolvimento tecnológico de moléculas é um processo demorado, com tempo mínimo de cinco anos, a depender do grau de maturidade da tecnologia em questão. Torna-se necessário elaborar previsões, desenhar cenários para trazer segurança a projetos tão importantes e de alto risco. Mover os laboratórios

farmacêuticos e farmoquímicos, bem como todas as ICTs que atuam neste segmento para o quadrante de Pasteur seria o ideal, mas pode ser irreal. Logo, há que se pensar caminhos que tragam resultados, sem comprometer o sistema de inovação – que no Brasil, ainda se encontra em um estágio imaturo.

O anseio dos formuladores de políticas públicas, bem como de especialistas do setor é que a indústria brasileira farmacêutica avance de patamar tecnológico na produção de medicamentos. Não ficar estagnada no investimento em genéricos, mas caminhar, mesmo que lentamente, para processos inovativos, ainda que sejam melhorias nas formulações finais. A geração de inovações farmacêuticas ainda depende da construção de laços estreitos com as ICTs, que não costumam ver com bons olhos o envolvimento com empresas.

Ademais, fatores tributários pesam demasiadamente nos investimentos dos laboratórios brasileiros, bem como oscilações econômicas e políticas, que afetam diretamente o engajamento dos executivos em projetos ambiciosos – mesmo amparados por uma política robusta como a PDP. Tendo isto em vista, é possível traçar os seguintes cenários, baseados no modelo de quadrantes de Pasteur:

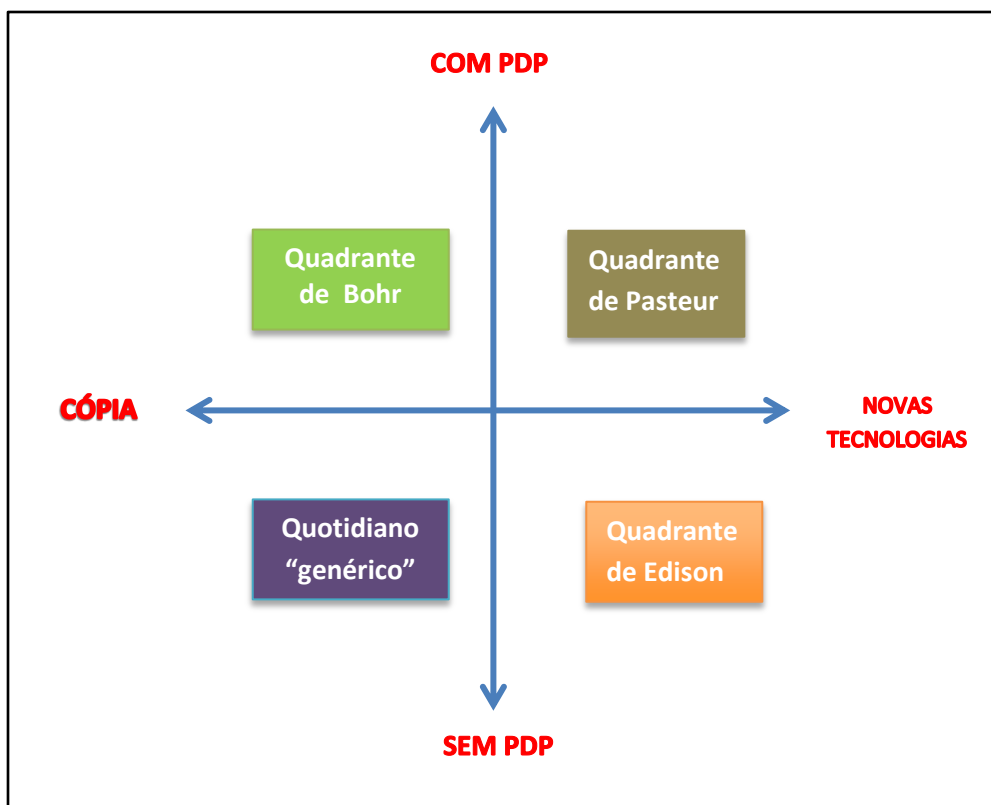


Figura 15: Cenários para aplicação das estratégias para geração de inovações farmacêuticas em TB

O comportamento dos agentes pode ser previsto de acordo com as seguintes variáveis:

- **Cópia:** os atores mantêm sua produção focada em tecnologias cujas patentes estão disponíveis;
- **Novas Tecnologias:** os atores movem-se em direção ao desenvolvimento tecnológico e gerando patentes, ainda que estas se refiram à inovação tecnológica incremental;

- **Sem PDP<sup>28</sup>**: os atores estão desprovidos de um aparato propulsor para a inovação;
- **Com PDP**: os atores dispõem de um aparato político, econômico e institucional que favorece a atividade inovativa *in situ*.

Cenários possíveis:

- **Quotidiano “genérico”**: poder-se-ia denominá-lo também de *status quo ante*. Não ocorre qualquer tipo de alteração no comportamento dos atores, permanecendo a situação vigente de produção de genéricos;
- **Quadrante de Bohr**: apesar da robustez da política industrial, o sistema não responde adequadamente, gerando uma produção e/ou resultados “básicos”, fundamentais mas não suficientes para trazer mudanças significativas no padrão comportamental dos atores;
- **Quadrante de Pasteur**: a política é robusta e proporciona uma interação em todos os níveis da cadeia produtiva de tal modo que os atores adquirem competências inovativas e geram patentes, acordos de transferência de tecnologia e licenciamento tecnológico;
- **Quadrante de Edison**: ainda que a política industrial seja desmantelada, os atores decidem permanecer com investimentos em novas tecnologias, movidos pelos resultados encontrados/alcançados em tempos de PDP;

---

<sup>28</sup> Ou qualquer outra política industrial específica para o setor de fármacos, medicamentos, química fina, biotecnologia.

O cenário não desejado é o representado pelo Cotidiano “genérico”, pois como afirmou Dante Alario Junior em artigo à Revista Facto (2017),

*“... [os genéricos] não possibilitaram qualquer salto tecnológico mais expressivo - a não ser termos aprendido a fazer bioequivalência. Como esse aprendizado já aconteceu, os genéricos nada mais têm a acrescentar para a indústria em termos de conhecimento. Como consequência, só resta um caminho a ser trilhado, o da inovação tecnológica, em que não se dá apenas um salto, pois trata-se de um processo que só tem início, mas não tem fim. Ou seja, a agregação de conhecimento e de resultados é de tal ordem que a indústria que se inicia nesse processo dificilmente o interromperá, a não ser por motivos imperiosos.”*

Contudo, acredita-se que o processo de desenvolvimento da cadeia farmacêutica, de química fina e de biotecnologia implantado nos últimos 5 (cinco) anos por meio das parcerias deveria mover as empresas ao quadrante de Pasteur. Mas para alcançar tal feito, é preciso que os atores do segmento farmacêutico e farmoquímico tenham um real compromisso, ao menos, com a geração de inovações mais simples, incrementais, até chegar a uma inovação radical na cadeia produtiva (JUNIOR, 2017).

Ademais, apenas a existência de uma política industrial não traz quaisquer garantias de sucesso para impulsionar as empresas ao quadrante de Pasteur. Conforme declarou Bresser-Pereira (2017), *“o Brasil teve, nos últimos 15 anos, várias políticas industriais, quase todas claudicantes não necessariamente em sua formulação, mas sim na sua implementação”*. E com as PDPs, com exceção para os produtos biotecnológicos, não foi diferente, como Soares previu em seu trabalho (2013): as ambições desejadas pelos idealizadores das parcerias, no que tange à inovação, parecem estar longe de serem alcançadas.



A situação atual das empresas do setor farmacêutico e farmoquímico pode se localizar no quadrante de Bohr. No tocante à produção de inovações para o combate da tuberculose, seria necessário movê-las para o quadrante de Pasteur para produção de fluoroquinolonas e então para o quadrante de Edison para produção das novas classes químicas, por se tratar de tecnologias recém-lançadas ou em estágio de desenvolvimento clínico.

### **5.5.2. Decisão a ser tomada**

Como discutido em tópicos anteriores, por ser uma doença negligenciada, o fomento à pesquisa, desenvolvimento e inovação em tuberculose acabam por ser impulsionado pelo Governo. Contudo, a política industrial por si só não é suficiente para promover a [re]industrialização de um país. E as políticas públicas implementadas até então ainda não nos retirou do fosso tecnológico (ABIFINA, 2017). Logo, é mais que premente o compartilhamento do risco tecnológico entre o Estado e as empresas para o desenvolvimento das tecnologias citadas acima.

No caso específico de inovações para TB, a PDP deveria ser entendida como um meio e não como um fim para geração endógena de medicamentos. Pois poderíamos ficar aprisionados no quadrante de Bohr e não evoluir para o desenvolvimento de tecnologias de fronteira. Portanto, os investimentos deveriam se concentrar, no curto prazo, na produção de fluoroquinolonas, já que estas demonstraram ser capazes de superar com mais facilidade os obstáculos apontados no capítulo 5.

Contudo, deveria haver, de imediato, uma mobilização pela internalização dos produtos bedaquilina e pretomanid no médio e longo prazo, para que o país “não perca os inovadores de vista”, já que possui uma população infectada considerável a nível mundial. Além da ameaça do crescimento de casos multidroga-resistentes e em pacientes com HIV/AIDS. A prevenção destes dois últimos deveria ser motivação suficiente para se iniciarem pesquisas e estudos para adesão destas drogas pelo PNCT.

Pela capacidade e competência tecnológicas demonstradas pelos laboratórios brasileiros, as oxazolidinonas não podem ser consideradas para investimento em um futuro próximo devido ao seu estado pré-paradigmático de desenvolvimento. Estas moléculas exigiriam que os atores já estivessem há algum tempo no quadrante de Edison. Aqui, o risco tecnológico é tão alto que não seria razoável empreender esforços em algo sem garantias de sucesso. E até mesmo podendo prejudicar projetos mais acessíveis e concretos.

## 6. CONCLUSÃO

Por meio da metodologia aplicada, compreende-se que os investimentos iniciais devem ser realizados na produção de fluoroquinolonas, uma vez que o uso dos compostos desta classe química já está amplamente disseminado como segundo uso em TB. Ademais, é uma classe de largo uso na assistência farmacêutica, devido ao seu amplo espectro de ação antibacteriana. Em qualquer cenário que se apresente em um futuro próximo, haverá necessidade de se considerar uma produção sustentável de antibióticos no Brasil, e as fluoroquinolonas são um componente imprescindível.

Neste contexto, os investimentos de risco (tecnologia recente) deveriam focar-se na verticalização da produção da bedaquilina uma vez que, de todas as novas terapias relacionadas, é a que apresenta um maior número de investigações clínicas, além de aprovação nos principais órgãos sanitários do mundo.

Com relação aos compostos nitroimidazólicos (delamanid e pretomanid), indica-se o engajamento do PNCT em estudos clínicos para avaliar a necessidade de integralização destas tecnologias ao programa nacional e futuras indicações para projetos de transferência de tecnologia. Esta pesquisa também aconselha o monitoramento tecnológico e clínico da classe química oxazolidinonas, de modo a posicionar as indústrias farmacêutica e farmoquímica brasileira na fronteira tecnológica de novos agentes antibacterianos.

Traçar estratégias de inovação a partir do monitoramento de tecnologias por meio patentário – e, também por meio de ensaios clínicos – apesar de ser um processo

trabalhoso e que requer atenção redobrada devido às constantes mudanças nas trajetórias tecnológicas, ajuda a trazer segurança a investimentos de risco, como processos de transferência de tecnologia. A partir dos resultados obtidos, foi possível aferir os custos e benefícios de adentrar às fases pré e paradigmáticas do desenvolvimento tecnológico, bem como as vantagens e desvantagens para os laboratórios brasileiros de implementação desta ação.

É certo que esta pesquisa não é decisória por si, pois diversos fatores concorrem para a adoção ou não de determinada tecnologia pelas empresas. Contudo, pretendeu-se elaborar um plano que fosse capaz de balizar estratégias para geração endógena de inovações farmacêuticas, de forma a contribuir para mitigação de riscos por meio da exposição sucinta dos avanços tecnológicos para um determinado campo, tendo esta tese privilegiado as novas drogas para o combate da tuberculose, principalmente no que tange à tuberculose multi-drogarresistente e em coinfeção com HIV. Intendeu-se, portanto, alinhar as ações no Brasil às metas para o Desenvolvimento Sustentável da ONU.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABIFINA. Plano de Ação de Pesquisa Clínica no Brasil, 2017. Disponível em: <[http://www.abifina.org.br/arquivos/download/plano\\_de\\_acao\\_de\\_pesquisa\\_clinica\\_no\\_brasil\\_junho\\_2017.pdf](http://www.abifina.org.br/arquivos/download/plano_de_acao_de_pesquisa_clinica_no_brasil_junho_2017.pdf)>. Acesso em: 30 agosto 2018.

ABIFINA. Reindustrialização: o rumo do desenvolvimento sustentável. **Facto**, Rio de Janeiro, n. 52, p. 18-23, abril 2017.

ALARIO JUNIOR, D. A inovação tecnológica na Indústria farmacêutica nacional. **Revista Facto**, Rio de Janeiro, n. 52, p. 24-25, Abr-Mai-Jun 2017. Disponível em: <<http://www.abifina.org.br/arquivos/revistas/facto52.pdf>>.

AVORN, J. Approval of a Tuberculosis Drug Based on a Paradoxical Surrogate Measure. **American Medical Association**, v. 309, n. 13, p. 1349-1350, 3 abril 2013.

BRASIL. Lei nº 8.666, de 21 de junho de 1993. **Presidência da República**, 1993. Disponível em: <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/Leis/L8666cons.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L8666cons.htm)>. Acesso em: 07 outubro 2015.

BRASIL. Resolução - RDC nº 210 /04. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, 2 setembro 2004. Disponível em: <[http://www.tifnet.com.br/informacoes\\_sobre\\_vigilancia\\_e\\_legislacao\\_sanitaria/Registro\\_de\\_produtos/RDC%20210-04%20adequacao%20de%20registro%20medicamentos.doc](http://www.tifnet.com.br/informacoes_sobre_vigilancia_e_legislacao_sanitaria/Registro_de_produtos/RDC%20210-04%20adequacao%20de%20registro%20medicamentos.doc)>. Acesso em: 15 janeiro 2014.

BRASIL. Política de Desenvolvimento Produtivo. **Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior**, 2008. Disponível em: <[http://www.pdp.gov.br/Paginas/detalhamento\\_programa.aspx?programa=Complexo%20Industrial%20da%20Sa%C3%BAde&path=Programas-Mobilizadores%20em%20-%C3%A1reas%20Estrat%C3%A9gicas-Complexo%20Industrial%20da%20Sa%C3%BAde](http://www.pdp.gov.br/Paginas/detalhamento_programa.aspx?programa=Complexo%20Industrial%20da%20Sa%C3%BAde&path=Programas-Mobilizadores%20em%20-%C3%A1reas%20Estrat%C3%A9gicas-Complexo%20Industrial%20da%20Sa%C3%BAde)>. Acesso em: 16 maio 2011.

BRASIL. Diretório de Grupos de Pesquisa no Brasil. Censo 2010. **Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico**, 2010. Disponível em: <<http://dgp.cnpq.br/buscagrupos/>>. Acesso em: 04 maio 2014.

BRASIL. Guia para registro de novas associações em dose fixa. **Agência Nacional da Vigilância Sanitária**, 2010. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/979397004745767a8465d43fbc4c6735/G>>

uia+para+Registro+de+Novas+Associa%C3%A7%C3%B5es+em+Dose+Fixa.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 14 janeiro 2014.

BRASIL. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. **Ministério da Saúde**, 2010. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/junho/30/MANUAL-DE-RECOMENDACOES-PARA-O-CONTROLE-DA-TUBERCULOSE-NO-BRASIL.pdf>>. Acesso em: 15 outubro 2013.

BRASIL. **3ª Reunião do Comitê Executivo e do Conselho de Competitividade do Complexo de Saúde**. Ministério da Saúde. Brasília. 2012. Por Carlos Augusto Grabois Gadelha, Coordenador do Comitê Executivo do Complexo da Saúde e Secretário de Ciência, tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde.

BRASIL. Portaria nº 837 de 18 de abril de 2012. Define as diretrizes e os critérios para o estabelecimento das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP). **Ministério da Saúde**, 18 abril 2012. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt0837\\_18\\_04\\_2012.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt0837_18_04_2012.html)>. Acesso em: 06 janeiro 2013.

BRASIL. Combate à tuberculose é reforçado com R\$16,2 milhões. **Ministério da Saúde**, 2013. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/8322-combate-a-tuberculose-recebe-reforco-de-r-16-2-mi>>. Acesso em: 09 janeiro 2014.

BRASIL. Blog da Saúde. **Ministério da Saúde**, 2014. Disponível em: <<http://www.blog.saude.gov.br/index.php/34837-paises-propoe-acesso-universal-aos-medicamentos-contratuberculose>>. Acesso em: 11 janeiro 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt2531\\_12\\_11\\_2014.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt2531_12_11_2014.html)>. Acesso em: 29 janeiro 2015.

BRASIL. Portal da Saúde. **Parceria para o Desenvolvimento Produtivo - PDP**, 2015. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/janeiro/23/Propostas-de-projeto-de-PDP-n--o-aprovadas-de-2009-a-2014.pdf>>. Acesso em: 20 setembro 2015.

BRASIL. Diretório de Grupos de Pesquisa no Brasil. Censo 2010. **Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico**, 2016. Disponível em: <[http://dgp.cnpq.br/dgp/faces/consulta/consulta\\_parametrizada.jsf](http://dgp.cnpq.br/dgp/faces/consulta/consulta_parametrizada.jsf)>. Acesso em: 27 fevereiro 2017.

BRASIL. Presidência da República. **Decreto nº 9.245, DE 20 de dezembro de 2017.**, 2017. Disponível em: <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2015-2018/2017/decreto/D9245.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2017/decreto/D9245.htm)>. Acesso em: 23 fevereiro 2018. Institui a Política Nacional de Inovação Tecnológica na Saúde.

BRASIL. Brasil avança na transferência de tecnologia do Medicamento 4 em 1 para tratar tuberculose. **Farmanguinhos - Insitituo de Tecnologia em Fármacos**, 2018. Disponível em: <<http://www.far.fiocruz.br/2018/01/brasil-avanca-na-transferencia-de-tecnologia-do-medicamento-4-em-1-para-tratar-tuberculose/#more-6048>>. Acesso em: 11 fevereiro 2018.

BRASIL. INPI e Anvisa convergem entendimentos sobre patentes farmacêuticas. **INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL**, 2018. Disponível em: <<http://www.inpi.gov.br/noticias/inpi-e-anvisa-convergem-entendimentos-sobre-patentes-farmaceuticas>>. Acesso em: 3 abril 2018.

BRASILSUS. PORTARIA CONJUNTA Nº 1, DE 12 DE ABRIL DE 2017. **Últimas Legislações**, 2017. Disponível em: <<http://www.brasilsus.com.br/images/portarias/abril2017/dia13/portaria1.pdf>>. Acesso em: 14 maio 2017.

CHIAVENATO, I.; SAPIRO, A. **Planejamento Estratégico: Fundamentos e Aplicações**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2003.

CLARIVATE ANALYTICS. **Integrity**, 2017. Disponível em: <<https://clarivate.com/products/integrity/>>. Acesso em: 2017. Acesso pelo Portal Periódicos Capes.

CLINICAL TRIALS. Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy. **Study Record Detail**, 2017. Disponível em: <[https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00042289?term=PRETOMANID&map\\_cntry=BR&rank=1](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00042289?term=PRETOMANID&map_cntry=BR&rank=1)>. Acesso em: 20 março 2018.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS. Entenda a CONITEC. **CONITEC**, 2018. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/entenda-a-conitec-2>>. Acesso em: 26 março 2018.

COSTA, J. C. S. et al. Avaliação do Setor Produtivo Farmoquímico Nacional: Capacitação Tecnológica e Produtiva. **RECIIS - Revista Eletrônica de Comunicação, Informação e Inovação em Saúde**, Rio de Janeiro, 8, n. 4, out-dez 2014. 443-460.

DAGHFOUS, A. An empirical investigation of the roles of prior knowledge and learning activities in technology transfer. **Technovation**, 2004. 939-953.

DALCOMO, M. P.; NORONHA, M. K. A.; PICON, P. D. Tuberculose multirresistente no Brasil: histórico e medidas de controle. **Revista de Saúde Pública**, n. 47, 2007. 34-42.

DEUTSCHE STIFUNG WELTBEVOELKERUNG. Product Development Partnerships. **DSW**, 2014. Disponível em: <[http://www.dsw.org/uploads/tx\\_aedswpublication/1408\\_PDP\\_UK\\_A4\\_web.pdf](http://www.dsw.org/uploads/tx_aedswpublication/1408_PDP_UK_A4_web.pdf)>. Acesso em: 12 janeiro 2016.

DOOLEY, K. E. et al. Phase I safety, pharmacokinetics, and pharmacogenetics study of the antituberculosis drug PA-824 with concomitant lopinavir-ritonavir, efavirenz, or rifampin. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, n. 58(9), setembro 2014. 5245-52. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24957823?dopt=Abstract>.

DORMAN ET AL, S. Substitution of Rifapentine for Rifampin During Intensive Phase Treatment of Pulmonary Tuberculosis: Study 29 of the Tuberculosis Trials Consortium. **Journal Infectious Diseases**, 01 out. 2012. 1030-40.

DORMAN, S. E. et al. Substitution of Rifapentine for Rifampin During Intensive Phase Treatment of Pulmonary Tuberculosis: Study 29 of the Tuberculosis Trials Consortium. **Journal Infectious Diseases**, 01 out. 2012. 1030-40.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Positive opinion on the marketing authorisation for Delyba (delamanid), 22 nov. 2013. Disponível em: <[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002552/human\\_med\\_001699.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002552/human_med_001699.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)>. Acesso em: 30 maio 2014.

FIELD, S. K. Safety and Efficacy of Delamanid in the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB). **Clinical Medicine Insights: Therapeutics**, 2013. 137-149.

FIERCE BIOTECH. The top 10 pharma R&D budgets in 2016, 2017. Disponível em: <<https://www.fiercebiotech.com/special-report/top-10-pharma-r-d-budgets-2016>>. Acesso em: 27 fevereiro 2018.

FREEMAN, C.; SOETE, L. **A economia da Inovação Industrial**. Campinas: Editora Unicamp, 2008.

GEMAL, A. Produção de Medicamentos para o Controle da tuberculose, Rio de Janeiro, julho 2011.

GIORA, J. **Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo - PDPs aprovadas e assinadas em 2009, 2010, 2011**. Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro. 2013.



GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. G. **Seção VIII: Quimioterapia das doenças microbianas**. 12<sup>a</sup>. ed. [S.l.]: Mc GrawHill, 2012. 2112 p. revisão de conteúdo Almir Lourenço da Fonseca.

GRANGEIRO, A. et al. Sustentabilidade da política de acesso a medicamentos anti-retrovirais no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, n. 40, 2006. 60-69.

HASENCLEVER, L. et al. **Economia Industrial das Empresas Farmacêuticas**. Rio de Janeiro: E-papers, 2010.

HENRY, M.; NELLER, R.; MILNER, C. Trade, technology transfer and national efficiency in developing countries. **European Economic Review**, 29 maio 2009. 237-254.

HOEKMAN, B. M.; MASKUS, K. E.; SAGGI, K. Transfer of technology to developing countries: unilateral and multilateral policy options. **Institute of behavioral Science**, maio 2004.

HOWLAND, R. D.; MYCEK, M. J. **Farmacologia ilustrada**. 34<sup>a</sup>. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL. Resolução PR nº 217, de 03 de maio de 2018. **Exame Prioritário**, 2018. Disponível em: <<http://www.inpi.gov.br/menu-servicos/patente/exame-prioritario/accelere-seu-exame>>. Acesso em: 14 maio 2018.

JEONG, J.-W. et al. n Vitro and In Vivo Activities of LCB01-0371, a New Oxazolidinone. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, n. 54(12), 20 setembro 2010. 5359-5362. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2981296/>.

JUNIOR, D. A. A inovação tecnológica na indústria farmacêutica nacional. **Facto**, Rio de Janeiro, n. 52, p. 24-25, maio 2017.

LESSEM, E. The Tuberculosis Treatment Pipeline: Activity, but No Answers. In: CLAYDEN, P., et al. **2016 Pipeline Report HIV & TB**. Londres: TAG i-Base, 2016. p. 163-180. Disponível em: <http://i-base.info/htb/wp-content/uploads/2016/07/2016-Pipeline-Report.pdf>.

LIN, R. The National Bureau of Asian Research. **The Value of Product Development Partnerships**, 2014. Disponível em: <<http://www.nbr.org/research/activity.aspx?id=477>>. Acesso em: 03 janeiro 2016.

MÉDECINS SANS FRONTIÈRES. [Report] Out of Step: TB policies in 29 countries. **Access Campaign**, 2017. Disponível em: <<https://www.msfaccess.org/outofstep2017>>. Acesso em: 23 fevereiro 2018.

MÉDICOS SEM FRONTEIRAS - BRASIL. Brics precisam impulsionar investimentos em pesquisa para derrotar a crise mortal de tuberculose resistente a medicamentos. **Notícias**, 2014. Disponível em: <<http://www.msf.org.br/noticias/brics-precisam-impulsionar-investimentos-em-pesquisa-para-derrotar-crise-mortal-de>>. Acesso em: 30 novembro 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Quantidades, fornecedores e valores unitários dos medicamentos ofloxacino 400mg, levofloxacino 250mg, levofloxacino 500mg e moxifloxacino 400mg, adquiridos pelo Ministério da Saúde para o tratamento da tuberculose, no período de 2007 a 2017**. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Brasília, p. 2. 2018. Acessado por meio do site Acesso à Informação (DEMANDA 2578202 - Medicamentos TB). Disponível em: <https://esic.cgu.gov.br/sistema/site/index.aspx>.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. Pretomanid. **Pubchem: Open Chemistry Database**, 2018. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/456199#section=Chemical-Vendors>>. Acesso em: 29 maio 2018.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. Delamanid: Compound Summary for CID 6480466. **Pubchem: Open Chemistry Database**. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6480466#section=Information-Sources>>. Acesso em: 18 janeiro 2018.

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO. Principles of Drug Discovery. **Critical Path to TB Drugs Regimen**, 2017. Disponível em: <[http://www.cptrinitiative.org/wp-content/uploads/2017/05/Jeffrey\\_Hafkin\\_CPTR2017\\_JH.pdf](http://www.cptrinitiative.org/wp-content/uploads/2017/05/Jeffrey_Hafkin_CPTR2017_JH.pdf)>. Acesso em: 19 fevereiro 2018. Updates in the Development of Delamanid, OPC167832, and Otsuka's LAM Biomarker.

PHARMACOMPASS. Overview, 2017. Disponível em: <<https://www.pharmacompass.com/active-pharmaceutical-ingredients/>>. Acesso em: 19 abril 2018.

REZENDE, K. S. **As parcerias para o desenvolvimento produtivo (PDPs) e o estímulo á inovação em instituições farmacêuticas públicas e privadas brasileiras**. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, 2013. Dissertação apresentada.

ROCHA, K. B.; VIEIRA, N. C.; NEVES, F. A. R. Formação de Recursos Humanos para Ciência, Tecnologia e Inovação - A Formação em Farmácia - Perspectivas e necessidades da área de medicamentos. **Centro de Gestão e Estudos Estratégicos (CGEE)**, 2003. Disponível em:

<[http://www.cgee.org.br/arquivos/rhf\\_p1\\_nd\\_francisco\\_neves.pdf](http://www.cgee.org.br/arquivos/rhf_p1_nd_francisco_neves.pdf)>. Acesso em: 13 março 2015.

SOARES, T. T. F. Avaliação das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo. In: \_\_\_\_\_ **Do protecionismo ao novo desenvolvimentismo**: a indústria farmoquímica brasileira. Rio de Janeiro: [s.n.], 2013. Cap. 3, p. 221. Dissertação (Mestrado em Propriedade Intelectual e Inovação) -.Programa de Pós-Graduação em Propriedade Intelectual e Inovação, Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

SOARES, T. T. F. et al. **Do protecionismo ao novo desenvolvimentismo**: a indústria farmoquímica brasileira. 1ª. ed. Rio de Janeiro: Interciência, 2015. 160 p.

STOKES, D. E. **O Quadrante de Pasteur**: a ciência básica e a inovação tecnológica. Tradução de José Emílio Maiorino. 1. ed. Campinas: Unicamp, 2005. 248 p.

TB ALLIANCE. Bedaquiline. **Our Pipeline**, 2018. Disponível em: <<https://www.tballiance.org/portfolio/compound/bedaquiline>>. Acesso em: 10 abril 2018.

THE GLOBAL FUND. Accelerating the end of AIDS, tuberculosis and malaria as epidemics, 2018. Disponível em: <<https://www.theglobalfund.org/en/>>. Acesso em: 30 janeiro 2018.

THE TB ALLIANCE. Our Mission. **TB Alliance**, 2017. Disponível em: <<https://www.tballiance.org/about/mission>>. Acesso em: 24 abril 2018.

U.S NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. A Phase 2, Multi-center, Uncontrolled, Open-label Trial to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy of Orally Administered OPC-67683. **Clinical Trials**, 2017. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02573350?term=delamanid&rank=2>>. Acesso em: 30 abril 2018.

U.S. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. **Clinical Trials**. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/home>>. Acesso em: abril 2014.

U.S. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Search Results: Delamanid. **Clinical Trials**. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/home>>. Acesso em: abril 2017.

UNITED NATIONS. Sustainable Development Knowledge Platform. **Sustainable Development Goals**, 2015. Disponível em: <<https://sustainabledevelopment.un.org/>>. Acesso em: 06 março 2017.

VILLEMAGNE, B. et al. Tuberculosis: The drug development pipeline at a glance. **European Journal of Medicinal Chemistry**, n. 51, 2012. 1-16.

WORKING GROUP ON NEW TB DRUGS. Global TB drug pipeline. **New TB Drugs**, junho 2015. Disponível em: <[www.newtbdrugs.org](http://www.newtbdrugs.org)>. Acesso em: 01 outubro 2015.

WORKING GROUP ON NEW TB DRUGS. Global TB drug pipeline. **New TB Drugs**, junho 2017. Disponível em: <[www.newtbdrugs.org](http://www.newtbdrugs.org)>. Acesso em: 10 janeiro 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Priority research questions for TB/HIV in HIV-prevalent and resource-limited settings**. Genebra. 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Priorities for tuberculosis research (b). **A report of the Disease reference group on TB, leprosy and Buruli ulcer**, 2013. Disponível em: <[www.who.int/tb/](http://www.who.int/tb/)>. Acesso em: 27 agosto 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Reports-Country Profile. **Tuberculosis Health Topics**, Genebra, 2014. Disponível em: <<http://www.who.int/gho/tb/en/index.html>>. Acesso em: 6 setembro 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Tuberculosis Report. **Tuberculosis Health Topics**, Genebra, 2015. Disponível em: <[www.who.int/tb/data](http://www.who.int/tb/data)>. Acesso em: 25 janeiro 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Tuberculosis Report**. Genebra, p. 204. 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Tuberculosis (TB). **WHO End TB Strategy**, Genebra, 2015. Disponível em: <[http://www.who.int/tb/End\\_TB\\_brochure.pdf](http://www.who.int/tb/End_TB_brochure.pdf)>. Acesso em: 06 fevereiro 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Tuberculosis Report. **Tuberculosis Health Topics**, Genebra, 2016. Disponível em: <<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259366/1/9789241565516-eng.pdf?ua=1>>. Acesso em: 25 março 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Tuberculosis country profiles. **Tuberculosis (TB)**, 2017. Disponível em: <<http://www.who.int/tb/country/data/profiles/en/>>. Acesso em: 19 fevereiro 2018.

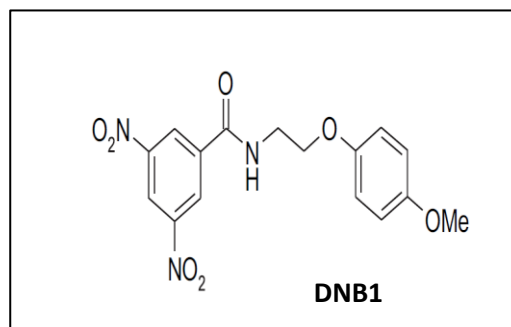
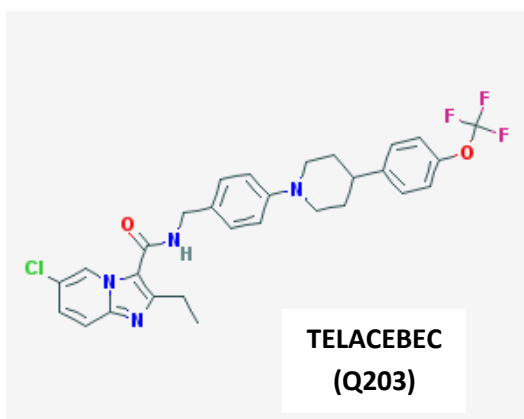
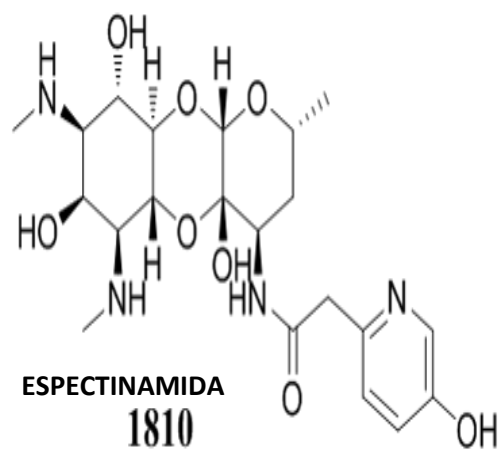
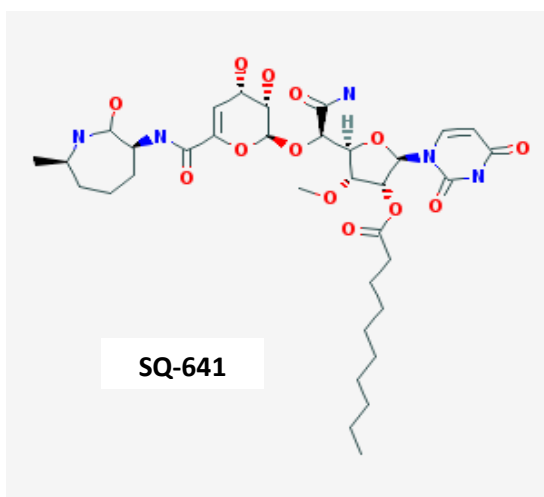
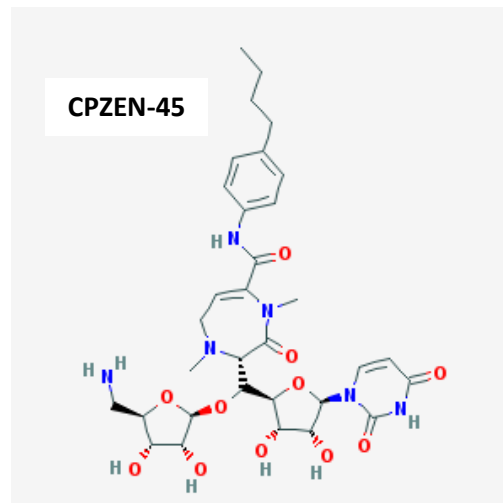
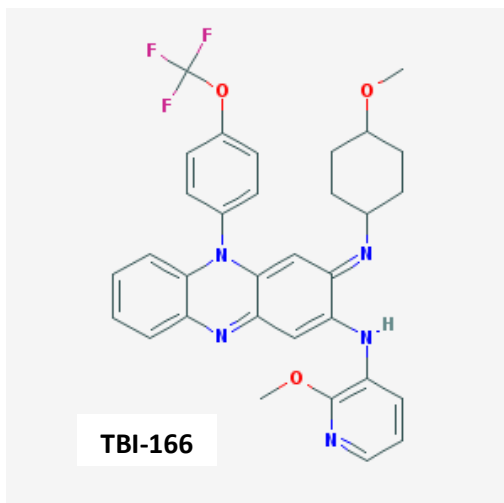
WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Reports-Country Profile. **Tuberculosis Health Topics**, Genebra, 2017. Disponível em: <[https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=%2FWHO\\_HQ\\_Reports%2FG2%2FPROD%2FEXT%2FTBCountryProfile&ISO2=BR&LAN=EN&outtype=html](https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=%2FWHO_HQ_Reports%2FG2%2FPROD%2FEXT%2FTBCountryProfile&ISO2=BR&LAN=EN&outtype=html)>. Acesso em: 6 janeiro 2018.

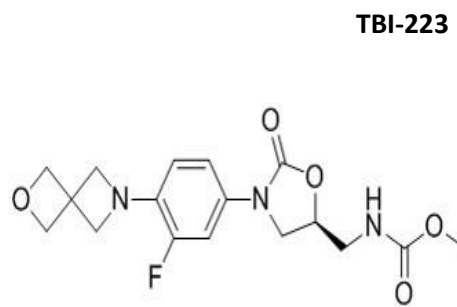
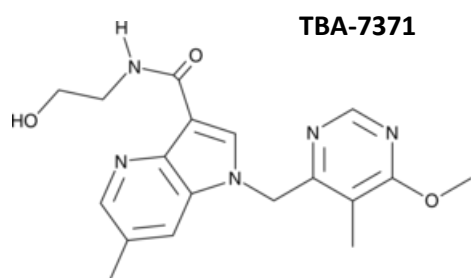
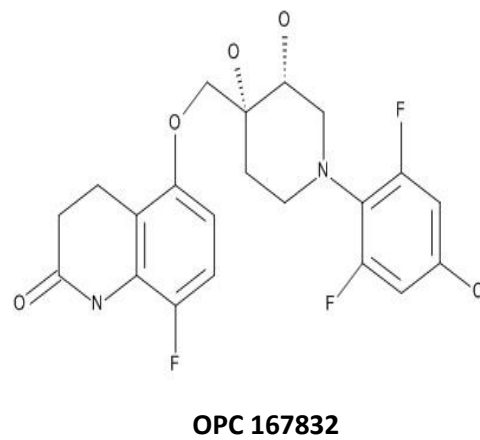
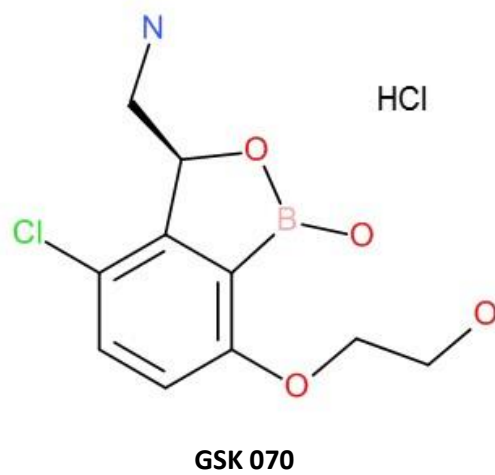
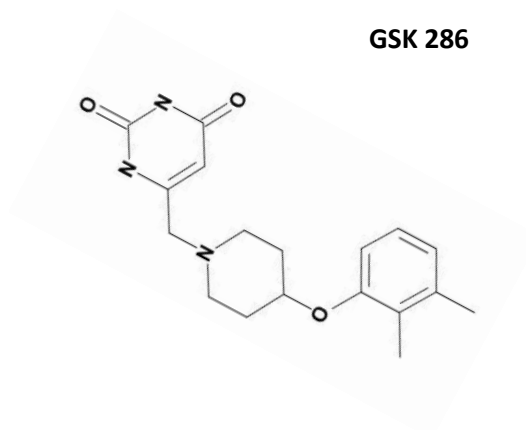
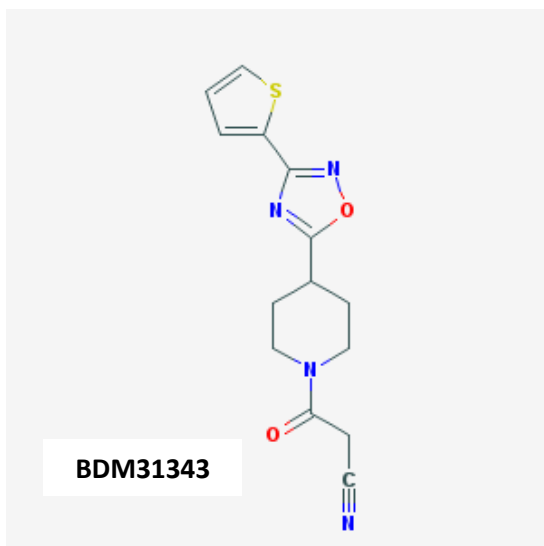
WORLD HEALTH ORGANIZATION. Tuberculosis. **WHO position statement on the use of delamanid for multidrug-resistant tuberculosis**, 2018. Disponível em: <<http://www.who.int/tb/publications/2018/WHOPositionStatementDelamanidUse.pdf?ua=1>>. Acesso em: 30 abril 2018.

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION. IP and Business: Launching a New Product: freedom to operate. **WIPO Magazine**, 2005. Disponível em: <[http://www.wipo.int/wipo\\_magazine/en/2005/05/article\\_0006.html](http://www.wipo.int/wipo_magazine/en/2005/05/article_0006.html)>. Acesso em: 30 janeiro 2016.

## **ANEXOS**

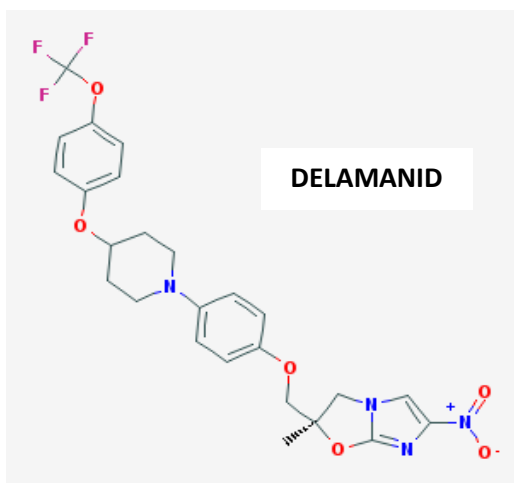
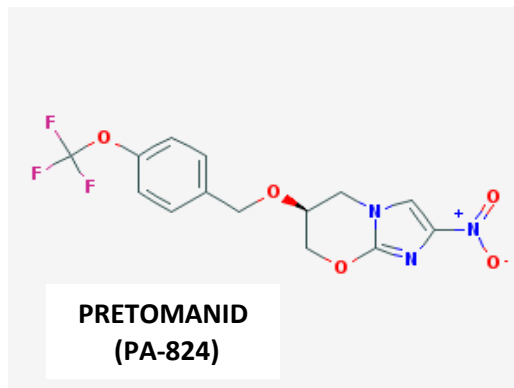
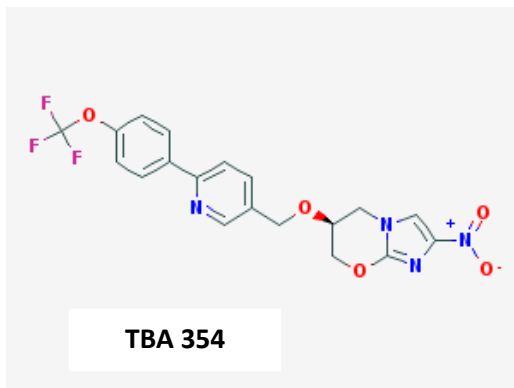
ANEXO I: CLASSES QUÍMICAS DIVERSAS EM PESQUISA E DESENVOLVIMENTO



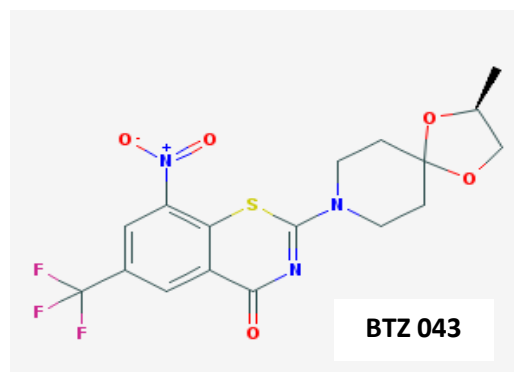
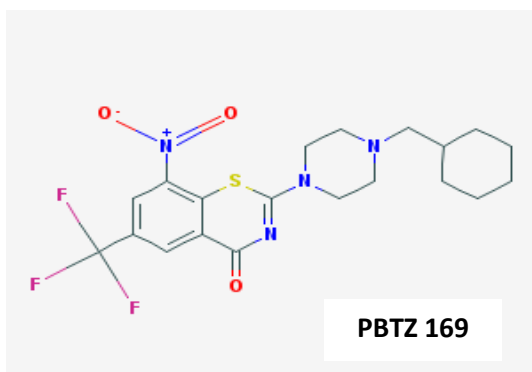


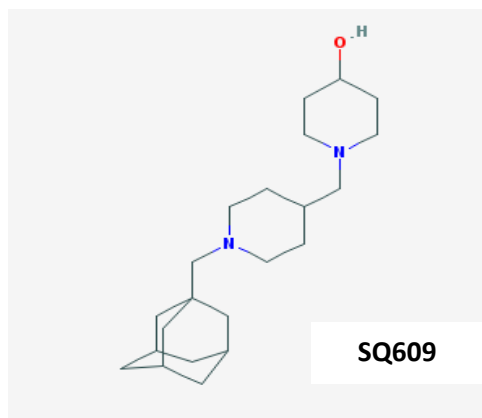
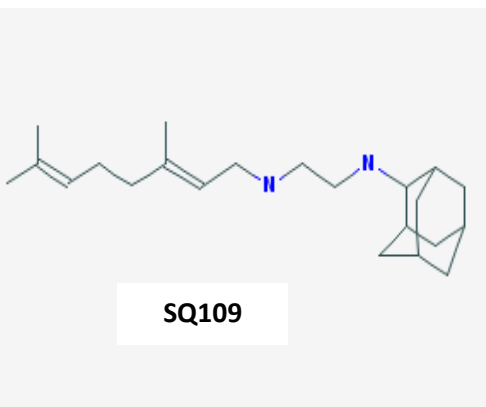
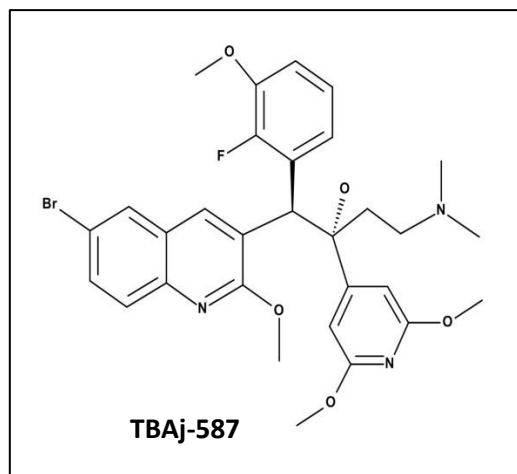
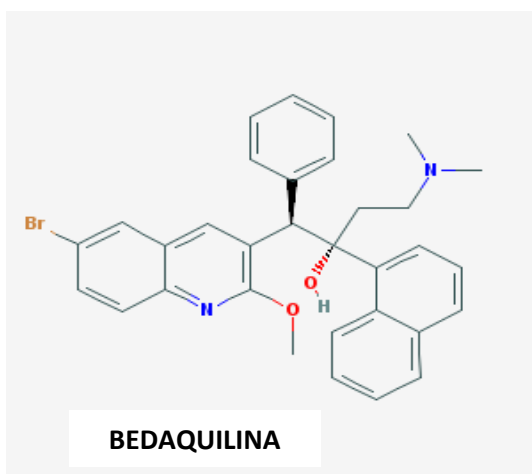


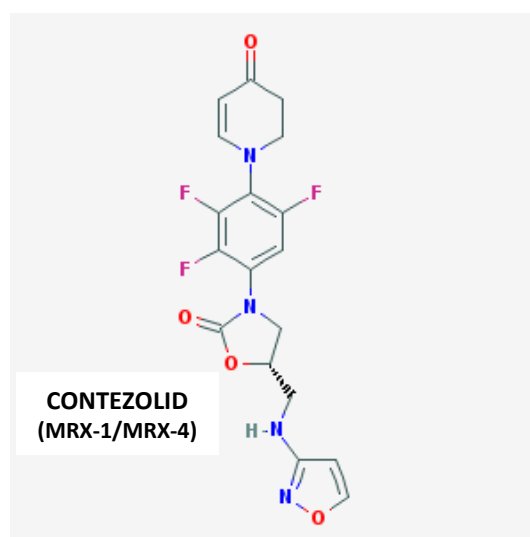
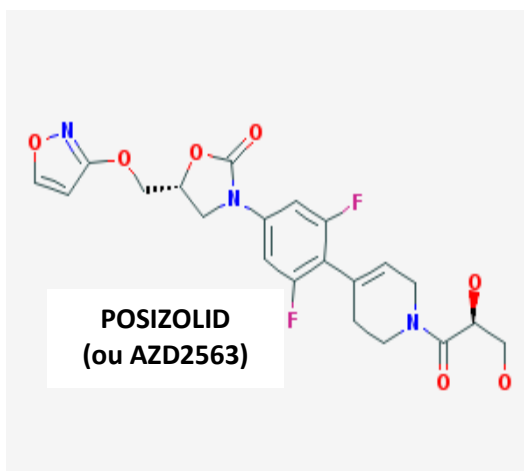
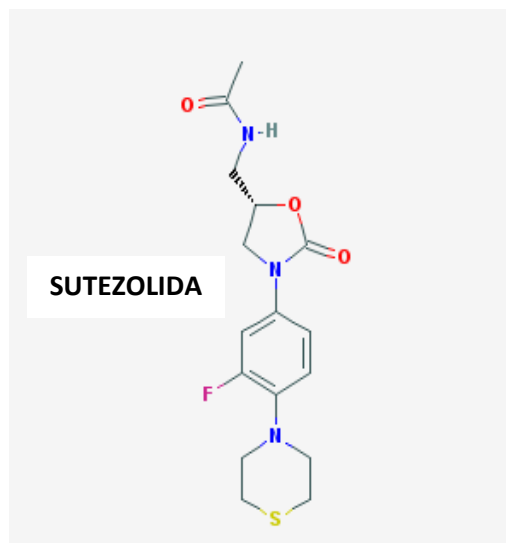
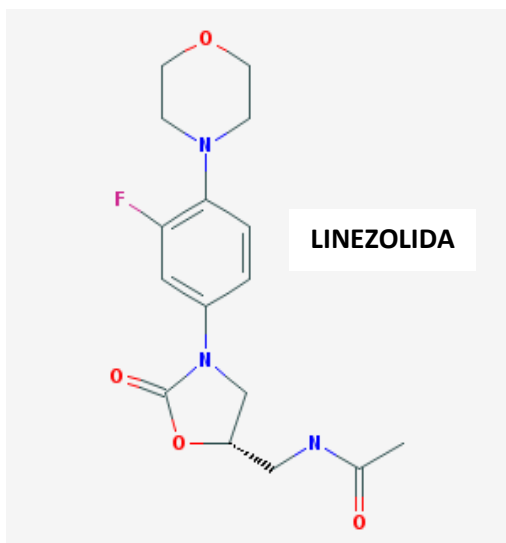
## DERIVADOS METRONIDAZOL (NITROIMIDAZÓIS)



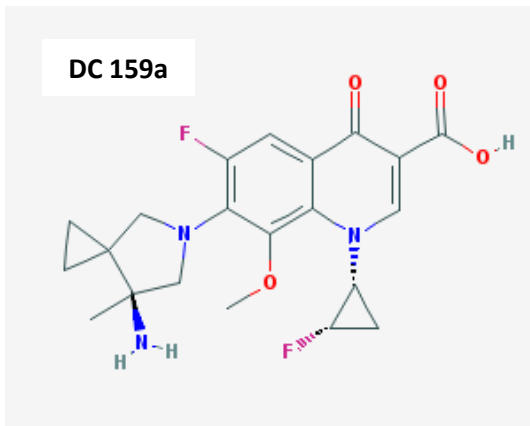
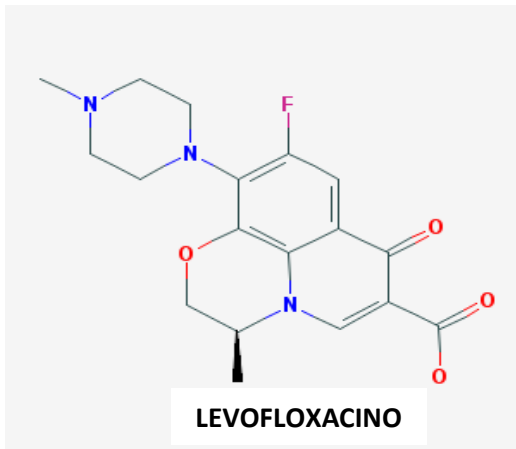
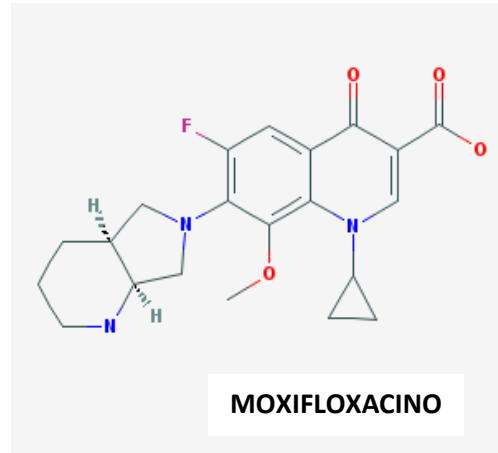
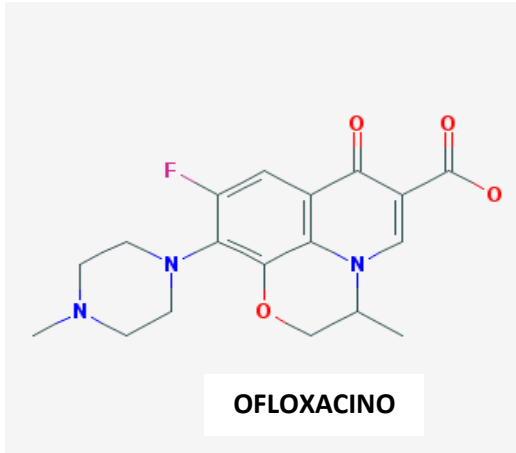
## BENZOTIAZINONAS



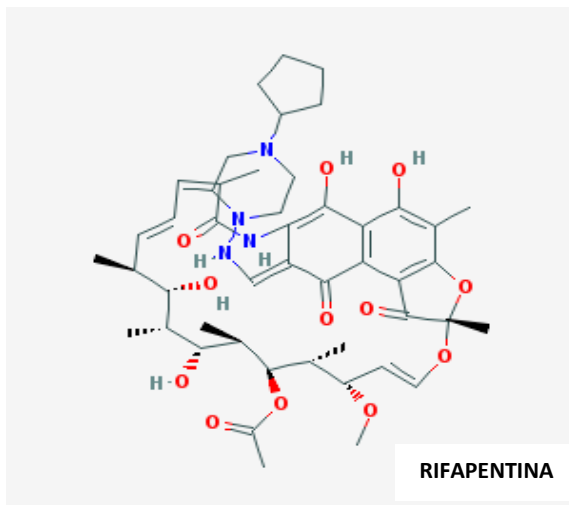
**ANÁLOGOS DO ETAMBUTOL (DIAMINAS)****DIARILQUINOLINAS**

**DERIVADOS LINEZOLIDA (OXAZOLIDINONAS)**

## FLUOROQUINOLONAS



## DERIVADOS DE RIFAMICINAS



**ANEXO 2: Quantidades, fornecedores e valores unitários dos medicamentos ofloxacino 400mg, levofloxacino 250mg, levofloxacino 500mg e moxifloxacino 400mg, adquiridos pelo Ministério da Saúde para o tratamento da tuberculose, no período de 2007 a 2017.**

MEDICAMENTO	ANO	QUANTIDADE ADQUIRIDA (unid.)	VALOR UNITÁRIO (R\$)	FORNECEDOR
OFLOXACINO 400mg	2007	-		
	2008	441.500	0,38	LFM
	2009	597.500	0,38	LFM
	2010	1.000.000	0,38	LFM
	2011	1.200.000	0,38	LFM
	2012	-		
	2013	200.000	0,38	LFM
	2014	350.000	0,38	LFM
	2015	-		
	2016	233.000	0,50	LFM
2017	-			
VALORES MÉDIOS ANUAIS		574.571	0,40	

Fonte: Departamento de Assistência Farmacêutica, Ministério da Saúde.

MEDICAMENTO	ANO	QUANTIDADE ADQUIRIDA (unid.)	VALOR UNITÁRIO (RS)	FORNECEDOR
LEVOFLOXACINO 250 mg	2007	-		
	2008	-		
	2009	-		
	2010	-		
	2011	300.000	2,51	A7
	2012	-		
	2013	-		
	2014	281.250	1,99	PRODIET
	2015	336.000	2,58	HOSPFAR
	2016	602.000	2,48	HOSPFAR
2017	423.500	2,35	MW	
VALORES MÉDIOS ANUAIS		388.550	2,38	

Fonte: Departamento de Assistência Farmacêutica, Ministério da Saúde.

MEDICAMENTO	ANO	QUANTIDADE ADQUIRIDA (unid.)	VALOR UNITÁRIO (R\$)	FORNECEDOR
LEVOFLOXACINO 500 mg	2007	-		
	2008	-		
	2009	-		
	2010	200.000	0,48	LICIMED
	2011	1.000.000	0,48	HOSPFAR
	2012	-		
	2013	808.000	0,41	E M S
	2014	864.000	0,52	LICIMED
	2015	-		
	2016	827.750	0,76	HOSPFAR
	2017	945.000	0,59	MAJELA
<b>VALORES MÉDIOS ANUAIS</b>		774.125	0,54	

Fonte: Departamento de Assistência Farmacêutica, Ministério da Saúde.

MEDICAMENTO	ANO	QUANTIDADE ADQUIRIDA (unid.)	VALOR UNITÁRIO (R\$)	FORNECEDOR
MOXIFLOXACINO 400mg	2007	-		
	2008	21.600	12,90	
	2009	-		
	2010	-		
	2011	35.000	10,40	BAYER
	2012	23.000	8,21	MEDCOMERCE
	2013	-		
	2014	80.000	8,20	PRODIET
	2015	46.464	10,42	BAYER
	2016	11.610	10,42	BAYER
	2017	85.400	10,52	E M S
<b>VALORES MÉDIOS ANUAIS</b>		69.790	10,52	E M S
<b>VALORES MÉDIOS ANUAIS</b>		46.608	10,20	

Fonte: Departamento de Assistência Farmacêutica, Ministério da Saúde.