

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

JULIA CORDEIRO FONTANELLA

**IDENTIDADE E SIMILARIDADE EM REIVINDICAÇÕES DE SEQUÊNCIAS  
BIOLOGICAS EM PATENTES RELACIONADAS À TECNOLOGIA DO DNA  
RECOMBINANTE**

Rio de Janeiro

2022

Julia Cordeiro Fontanella

**Identidade e similaridade em reivindicações de sequências biológicas em patentes  
relacionadas à tecnologia do DNA recombinante**

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

Orientador: Prof. Dr. Celso Luiz Salgueiro Lage

Rio de Janeiro

2022

F679 Fontanella, Julia Cordeiro.  
Identidade e similaridade em reivindicações de sequências biológicas em Patentes relacionadas à tecnologia do DNA recombinante. -- 2022.

108 f.; il. ; figs. ; gráfs.

Tese (Doutorado em Propriedade Intelectual e Inovação) - Academia de Propriedade Intelectual Inovação e Desenvolvimento, Divisão de Programas de Pós-Graduação e Pesquisa, Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI, Rio de Janeiro, 2022.

Orientador: Prof. Dr. Celso Luiz Salgueiro Lage.

1. Propriedade industrial - Patente. 2. Patente – Biotecnologia. 3. Patente – Sequências Biológicas. I. Instituto Nacional da Propriedade Industrial (Brasil).

CDU: 347.771:577.21

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

---

Assinatura

---

Data

Julia Cordeiro Fontanella

**Identidade e similaridade em reivindicações de sequências biológicas em patentes  
relacionadas à tecnologia do DNA recombinante**

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

Aprovada em 07 de dezembro de 2022.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Celso Luiz Salgueiro Lage (Orientador)

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

Prof. Dr. Alexandre Guimarães Vasconcellos

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

Profa. Dra. Rita de Cássia Pinheiro Machado

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

Profa. Dra. Claudia Santos Magioli

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

Profa. Dra. Ana Claudia Dias de Oliveira

consultora autônoma de entidades e empresas

Rio de Janeiro

2022

A minha mãe Lysa Sfeir Cordeiro, por todo o apoio e  
confiança que me concedeu ao longo desses anos de doutorado

## AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Criador do Universo, porque sem ele nada seria possível;

À minha mãe pela vida, por toda sabedoria que transmitiu ao longo de todos os meus anos de existência, pelo apoio incondicional aos meus estudos e trabalho;

A meu pai, in memoriam, pela vida, pela inspiração e dom musical;

Aos meus irmãos, por fazer do mundo um lugar melhor de se viver;

Ao meu marido, in memoriam, por sempre estar ao meu lado, me apoiando em todas as minhas decisões, e sem o qual o meu doutorado não teria sido possível;

Ao meu filho, pela sua inspiradora alegria de viver, pela compreensão de minha ausência nos momentos em que tive que me dedicar para elaboração deste trabalho;

À toda minha família, por serem pessoas incríveis e inspiradoras;

A todos os mestres que contribuíram com a minha formação acadêmica e profissional durante a minha vida;

Ao meu orientador, pela dedicação e paciência;

Às meus chefes, pela confiança e apoio para realizar esse trabalho;

Aos meus colegas de trabalho, por tornar o trabalho diário mais feliz e agradável;

Ao INPI, por todos esses anos de trabalho e inspiração para continuar estudando e me atualizando na inovação tecnológica e científica.

## RESUMO

FONTANELLA, Julia Cordeiro. **Identidade e similaridade em reivindicações de sequências biológicas em patentes relacionadas à tecnologia do DNA recombinante**. 2022. 108 f. Tese (Doutorado em Propriedade Intelectual e Inovação) – Instituto Nacional da Propriedade Industrial, Rio de Janeiro, 2022.

A tecnologia do DNA recombinante é uma das principais ferramentas da biotecnologia, sendo utilizada para o desenvolvimento de produtos e processos de alto valor comercial, comumente protegidos por patentes. De forma a abranger todo o espírito destas invenções, é comum o uso de reivindicações de gênero relacionadas às sequências biológicas reivindicadas, como sequências de nucleotídeos que codificam a mesma proteína; markush de sequências; e sequências que apresentem um percentual de identidade ou similaridade com a sequência descrita. Destas, somente o último tipo não é aceito pelo INPI. Ainda assim, representantes de empresas e instituições de pesquisa do setor acreditam que o exame do INPI limita excessivamente o escopo de proteção das patentes biotecnológicas. De forma a melhorar a compreensão deste problema, este trabalho apresenta uma análise sobre o escopo de patentes, com ênfase no campo de biotecnologia numa perspectiva histórica e econômica, um mapeamento das patentes brasileiras relacionadas à tecnologia do DNA recombinante que utilizaram identidade ou similaridade para caracterização de suas sequências, e um estudo *ex-post-facto* comparando patentes que utilizaram ou não este tipo de reivindicação de gênero. Foi possível identificar, a partir de dados empíricos, que este tipo de reivindicação de gênero é bastante representativo (aproximadamente 19,3%), se destacando em patentes de empresas do setor de enzimas e de plantas transgênicas. No entanto, o presente estudo não foi capaz de identificar nenhuma correlação entre a redução do escopo de patentes e indicadores como abandono de patentes ou ações judiciais. Contudo, mais estudos são necessários para avaliar o impacto das restrições impostas pelo INPI a estas patentes, principalmente no setor de enzimas.

Palavras-chave: biotecnologia. patentes. sequências biológicas.

## ABSTRACT

FONTANELLA, Julia Cordeiro. **Identity and similarity in biological sequences claims of DNA recombinant technology patents.** 2022. 108 f. Tese (Doutorado em Propriedade Intelectual e Inovação) – Instituto Nacional da Propriedade Industrial, Rio de Janeiro, 2022.

Recombinant DNA technology is one of the main tools of biotechnology, being used for the development of products and processes of high commercial value, commonly protected by patents. In order to encompass the whole spirit of these inventions, genus claims related to the claimed biological sequences, such as nucleotide sequences that encode the same protein; markush of sequences; and sequences characterized by identity or similarity with the described sequence, are commonly used. Of these, only the latter type is not accepted by the INPI. Even so, representatives of companies and research institutions in the sector believe that the INPI's exam excessively limits the scope of protection of biotechnological patents. In order to improve the understanding of this problem, this work presents an analysis of the scope of patents, with an emphasis on the field of biotechnology from a historical and economic perspective, a mapping of Brazilian patents related to recombinant DNA technology that used identity or similarity to characterize their sequences, and an *ex-post-facto* study comparing patents that used or did not use this type of gender claim. It was possible to identify, based on empirical data, that this type of gender claim is quite representative (approximately 19.3%), standing out in patents of companies in the sector of enzymes and transgenic plants. However, the present study was not able to identify any correlation between the reduction in the scope of patents and indicators such as patent abandonment or lawsuits, although more studies are needed to assess the impact of the restrictions imposed by the INPI on these patents, especially in the enzyme sector.

Key-words: biotechnology. patents. biological sequences.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Tecnologia do DNA recombinante .....	13
Figura 2 - A tradução ocorre no citoplasma, mais especificamente, nos ribossomas, e consiste na leitura da mensagem do RNAm, da qual resulta a produção de uma sequência de aminoácidos, que constituem a proteína.....	14
Figura 3 - Produção de produtos e processos biotecnológicos através de tecnologia de DNA recombinante .....	15
Figura 4 - Sequência de nucleotídeos em uma molécula de DNA .....	16
Figura 5 - Estrutura tridimensional da proteína depende diretamente da sua sequência de aminoácidos .....	17
Figura 6 - Estrutura tridimensional do sítio ativo da molécula é essencial para sua ligação ao substrato.....	17
Figura 7 - Alinhamento entre duas proteínas FlhA homologas.....	18
Figura 8 - O código genético é degenerado, um amino-ácido particular pode ser gerado por mais de um código.....	19
Figura 9 - Reivindicações do Caso Eugene Markush.....	20
Figura 10 - Exemplo de valores para substituição de aminoácidos no cálculo de similaridade entre sequência .....	21
Figura 11 - Watson e Crick mostrando a primeira maquete da estrutura do DNA .....	27
Figura 12 - Fred Sanger exhibe um filme com resultado de um sequenciamento.....	28
Figura 13 - Ananda Chakrabarty exhibe sua carta patente em frente a Suprema Corte Americana.....	29
Figura 14 - Presidente Bill Clinton e Primeiro ministro britânico Tony Blair na Warwick University em Dezembro de 2000 .....	34
Figura 15 - Manifestantes contrários ao patenteamento de genes .....	35
Figura 16 - Publicações de patentes por tecnologia.....	37
Figura 17 - Efeito da proteção patentaria no excedente total. ....	44
Figura 18 - Excedente total após a expiração da patente.....	44
Figura 19 - Desempenho de programas ao longo dos anos no CASP .....	59
Figura 20 - ABBI e entidades parceiras entregam ao INPI proposta de ajuste nas normas de patenteamento de sequências biológicas .....	68

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Distribuição das patentes por origem do depositante.....	85
Gráfico 2 – Distribuição das patentes por perfil do depositante.....	86
Gráfico 3 – Principais depositantes de patentes que não utilizaram % de identidade/ similaridade/homologia (A) e que utilizaram % de identidade/similaridade/ homologia (B).....	87
Gráfico 4 – Distribuição das patentes por ano de depósito.....	88
Gráfico 5 – Distribuição das patentes por área tecnológica.....	99
Gráfico 6 – Ocorrência de extinção por área tecnológica.....	91
Gráfico 7 – Patentes concedidas com ou sem reivindicações utilizando % de identidade ou similaridade por diferentes escritórios de patentes.....	92
Gráfico 8 – Patentes abandonadas antes do prazo total concedido em diferentes escritórios de patentes.....	92

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABAPI	Associação Brasileira dos Agentes da Propriedade Industrial
ABBI	Associação Brasileira de Biotecnologia Industrial
ABIFINA	Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina
ABPI	Associação Brasileira da Propriedade Intelectual
ANPEI	Associação Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento das Empresas Inovadoras
ASPI	Associação Paulista da Propriedade Intelectual
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CASP	<i>Critical Assessment of Structure Prediction</i>
ACTN	<i>Advisory Committee for Trade Negotiations</i>
EMBL	<i>European Molecular Biology Laboratory</i>
DNA	ácido desoxiribonucléico
EPO	<i>European Patent Office</i>
EUA	Estados Unidos da América
GATT	<i>General Agreement on Tariffs and Trade</i>
GDT	<i>Global Distance Test</i>
IIPA	<i>International Intellectual Property Alliance</i>
INPI	Instituto Nacional da Propriedade Industrial
IPC	<i>International Patent Classification</i>
LPI	Lei da Propriedade Industrial
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
OMC	Organização Mundial do Comércio
OMPI	Organização Mundial de Propriedade Industrial
PCR	Polimerase Chain Reaction

P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
PI	Propriedade Industrial
PGH	Projeto Genoma Humano
QUAD	Diálogo de Segurança Quadrilateral
R&D	<i>Research &amp; Devepment</i>
RNA	ácido ribonucléico
TRIPS	<i>Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights</i>
TPP	<i>Trans-Pacific Partnership Agreement</i>
UNCTAD	<i>United Nations Conference on Trade and Development</i>
UniProt	<i>Universal Protein Resource</i>
USPTO	<i>United States Patent and Trademark Office</i>
USTR	<i>United States Trade Representative</i>

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>12</b>
<b>Objetivo Geral.....</b>	<b>23</b>
<b>Objetivos Específicos.....</b>	<b>23</b>
<b>Justificativa.....</b>	<b>24</b>
<b>Apresentação dos Capítulos.....</b>	<b>25</b>
<b>1 ANÁLISE HISTÓRICA E POLÍTICA DAS PATENTES DE BIOTECNOLOGIA.....</b>	<b>27</b>
<b>1.1 Os Ventos da Mudança.....</b>	<b>28</b>
<b>1.2 Por um fortalecimento global da Propriedade Industrial.....</b>	<b>30</b>
<b>1.3 Enquanto isso nos Estados Unidos.....</b>	<b>32</b>
<b>1.4 O mundo Pós-TRIPS.....</b>	<b>35</b>
<b>1.5 Mundo Pós-pandêmico.....</b>	<b>37</b>
<b>2. ANÁLISE SOCIO-ECONÔMICA DO SISTEMA DE PATENTES.....</b>	<b>39</b>
<b>2.1 Porque concedemos patentes?.....</b>	<b>39</b>
<b>2.2 Externalidades do sistema de patentes</b>	<b>47</b>
<b>2.3 Efeitos do aumento de escopo de proteção na função e externalidades das patentes</b>	<b>49</b>
<b>3. ENGENHARIA DE PROTEÍNAS</b>	<b>56</b>
<b>3.1 Entendendo as proteínas</b>	<b>56</b>
<b>3.2 Diferentes tecnologias em engenharia de proteínas</b>	<b>57</b>
<b>3.3 O problema do envelhecimento de proteínas</b>	<b>58</b>
<b>3.4 Patenteamento de proteínas engenheiradas por reivindicações de gênero</b>	<b>62</b>
<b>4. AS DIRETRIZES DE BIOTECNOLOGIA DO INPI</b>	<b>64</b>
<b>4.1 Diretrizes de 1996</b>	<b>64</b>
<b>4.2 Diretrizes de 2015</b>	<b>65</b>
<b>4.3 Diretrizes de 2020</b>	<b>68</b>
<b>5. MAPEAMENTO DE PATENTES BRASILEIRAS QUE UTILIZAM PERCENTUAL DE IDENTIDADE E SIMILARIDADE PARA CARACTERIZAÇÃO DE SEQUÊNCIAS BIOLÓGICAS</b>	<b>84</b>
<b>5.1 Metodologia</b>	<b>84</b>
<b>5.2 Resultados e Discussão</b>	<b>85</b>
<b>6. ESTUDO EX-POST-FACTO</b>	<b>90</b>
<b>6.1 Metodologia</b>	<b>90</b>
<b>6.2 Avaliação do abandono de patentes</b>	<b>90</b>
<b>6.3 Análise comparativa do abandono de patentes de enzimas no INPI, EPO e USPTO</b>	<b>91</b>
<b>6.4 Mapeamento da ocorrência de ações judiciais relacionadas a contrafação</b>	<b>93</b>
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES</b>	<b>94</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>103</b>

## INTRODUÇÃO

A biotecnologia pode ser definida de forma simplificada como qualquer tecnologia baseada em sistemas biológicos. A biotecnologia aproveita os processos celulares e biomoleculares para desenvolver tecnologias e produtos que ajudam a melhorar a qualidade de vida humana (BIO, 2020).

Usamos processos biotecnológicos há mais de 6.000 anos, como o uso de microrganismos para produzir pão e queijo, e processos de cruzamento e seleção de plantas e animais com características desejáveis para agricultura e pecuária. No entanto, a partir do desenvolvimento da biotecnologia moderna, nos tornamos capazes de fornecer produtos e tecnologias inovadores para superar desafios em áreas de grande impacto para a humanidade, como o combate de doenças, a redução do impacto ambiental, a produção de alimentos e o fornecimento de energia de forma mais limpa (BIO, 2020).

Ao contrário das abordagens tradicionais para superar problemas técnicos na agricultura, saúde e em questões ambientais, a biotecnologia moderna utiliza a engenharia genética, com ferramentas e abordagens modernas, como a tecnologia do DNA recombinante, que consomem menos tempo e produzem produtos mais confiáveis. Por exemplo, comparado ao melhoramento genético convencional, que transfere um grande número de genes específicos e inespecíficos para o organismo receptor, através do cruzamento de espécies, a engenharia genética transfere apenas um pequeno bloco de genes desejados (KHAN et al, 2016).

A tecnologia do DNA (ácido desoxiribonucléico) recombinante é uma das principais ferramentas da biotecnologia moderna. Tal tecnologia envolve a inserção de fragmentos de DNA de interesse em um organismo de interesse (vide figura 1). Para que isso ocorra, o DNA de um organismo que contém o gene de interesse é cortado utilizando-se enzimas de restrição, capazes de reconhecer pequenas sequências de nucleotídeos e cortar a fita de DNA nestes pontos, para se obter um fragmento de DNA contendo o gene de interesse. Este fragmento é então ligado, também utilizando enzimas, a um vetor, estrutura capaz de levar o gene de interesse a célula desejada, os vetores mais comumente utilizados são vírus modificados e plasmídeos bacterianos. O vetor é, subsequentemente, introduzido no organismo hospedeiro desejado, que ao ser cultivado, produz várias cópias do fragmento de DNA incorporado. Finalmente, os organismos que foram modificados com sucesso com o fragmento de DNA de interesse são selecionados (KHAN et al., 2016).

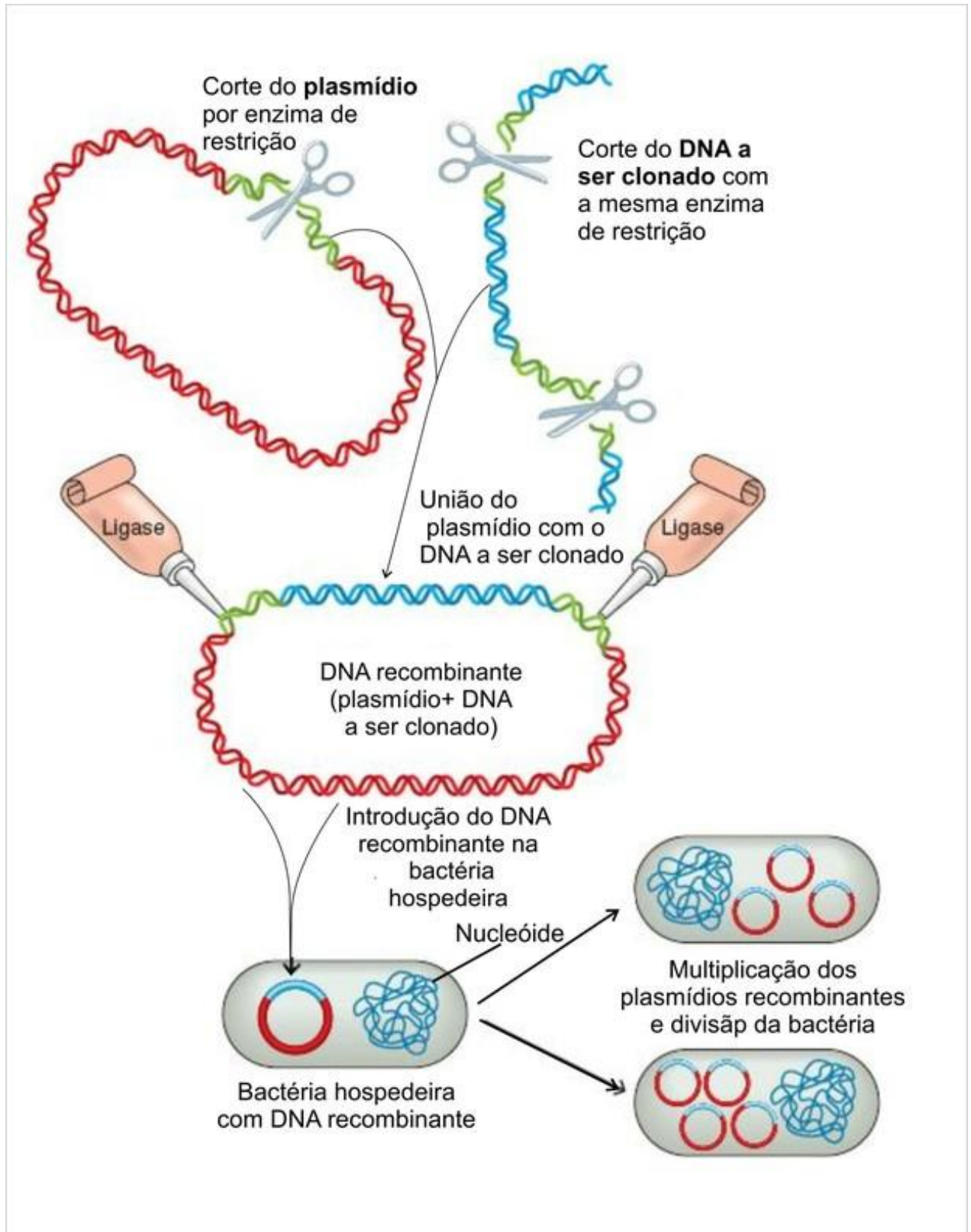


Figura 1 - Tecnologia do DNA recombinante: <http://educacao.globo.com/biologia/assunto/genetica/celulas-tronco.html>

O DNA inserido nestes organismos modificados será utilizado pelas células para produzir proteínas, a partir de sua transcrição em RNA (ácido ribonucléico) mensageiro, e posterior tradução em cadeias peptídicas pelos ribossomos (vide figura 2).

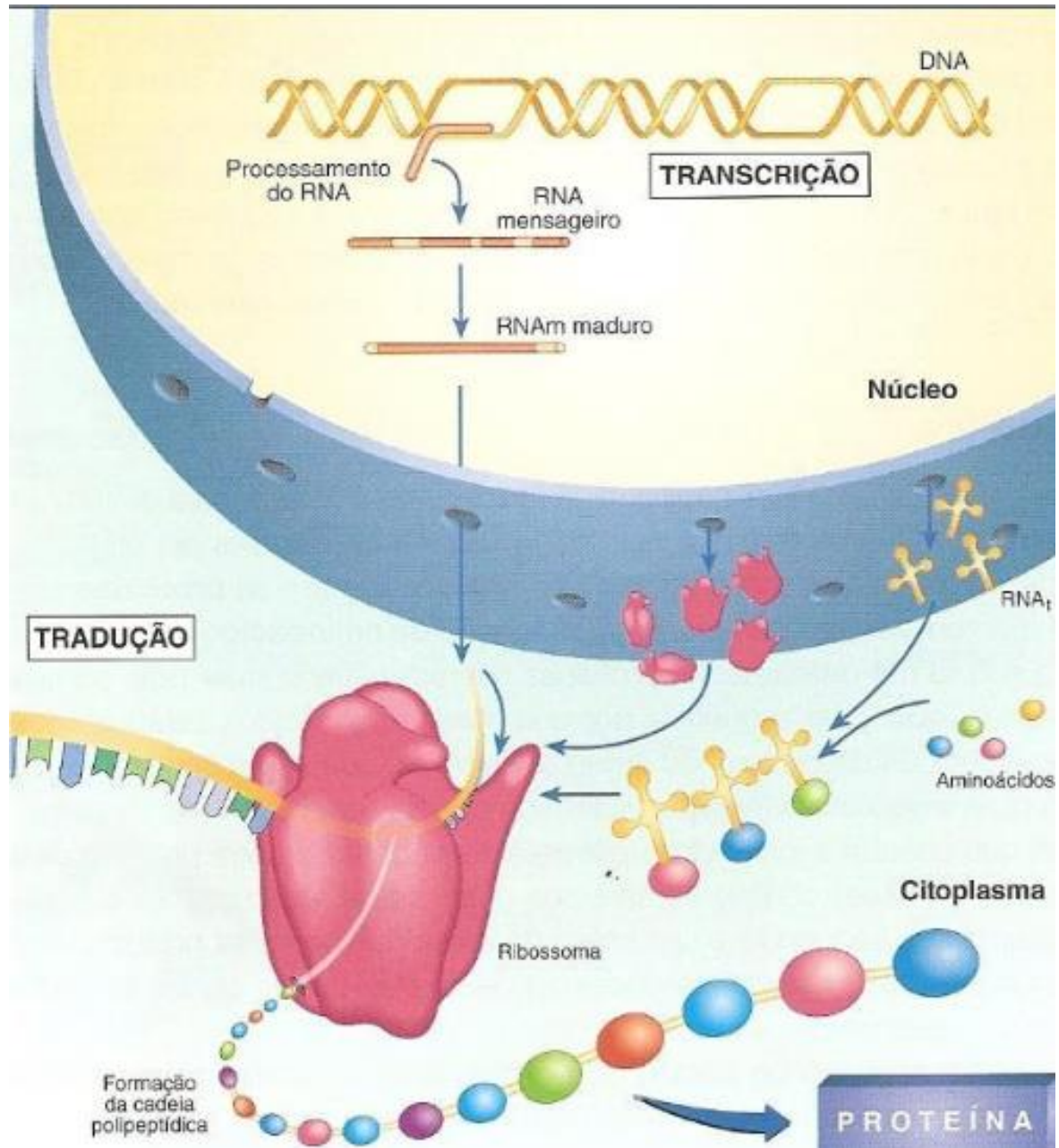


Figura 2 - A tradução ocorre no citoplasma, mais especificamente, nos ribossomos, e consiste na leitura da mensagem do RNAm, da qual resulta a produção de uma sequência de aminoácidos, que constituem a proteína:  
<https://geneticavirtual.webnode.com.br/genetica-virtual-home/prefacio/tradução/>



A partir de tal tecnologia, cientistas vêm desenvolvendo produtos e processos, tais como plantas resistentes a patógenos, microrganismos capazes de metabolizar petróleo e atuar como biorremediadores, vacinas mais eficazes e seguras, microrganismos e células animais capazes de atuar como biorreatores para produzir proteínas como enzimas, hormônios, anticorpos, entre outros produtos de alto valor comercial (BIO, 2020).

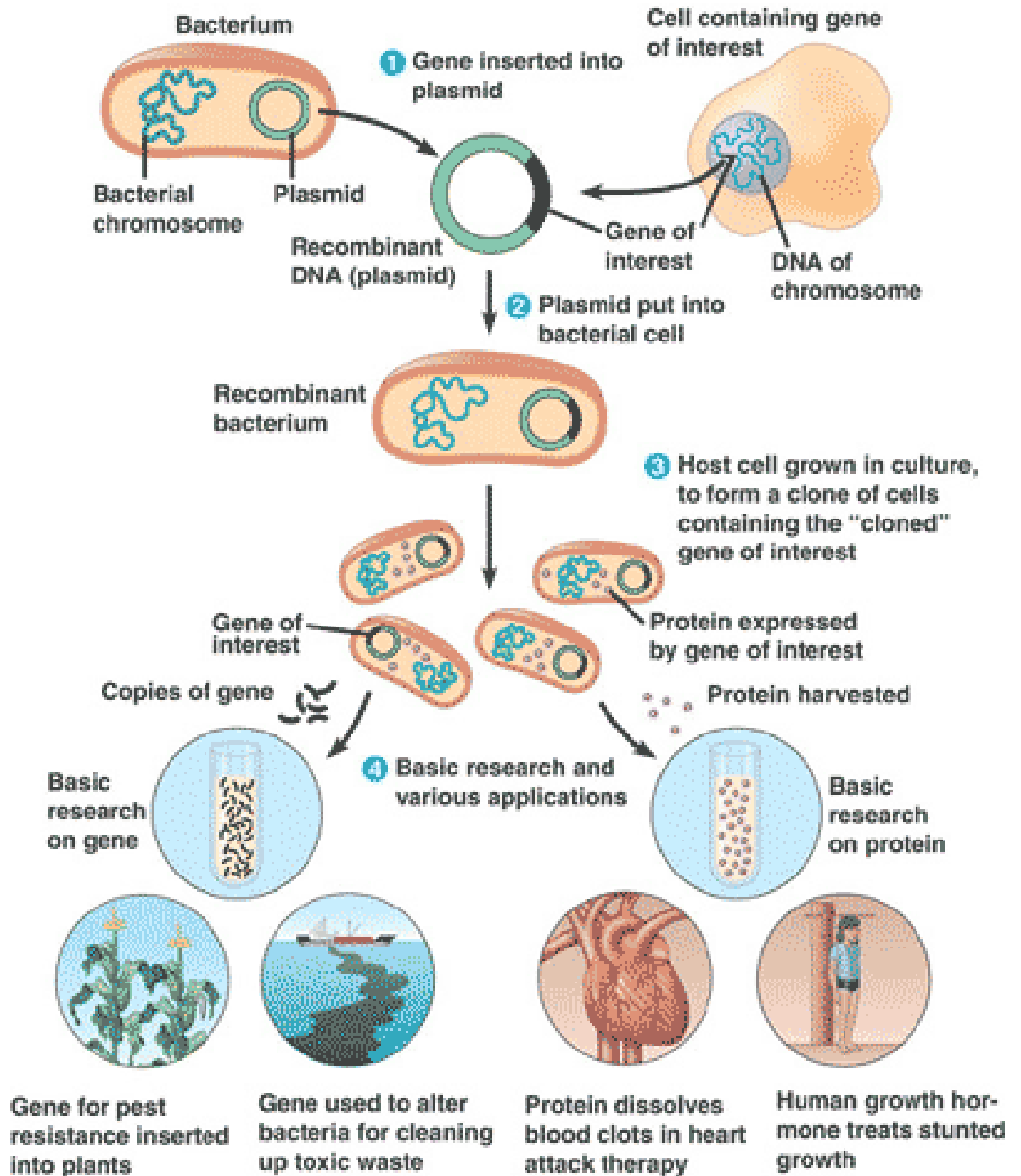


Figura 3 - Produção de produtos e processos biotecnológicos através de tecnologia de DNA recombinante: <http://flaviogimenis.com.br/wp-content/uploads/2018/12/Aula-8-Tecnologia-do-DNA-recombinante-e-t%C3%A9nicas-de-hibridiza%C3%A7%C3%A3o-de-%C3%A1cidos-nucleicos.pdf>

No entanto, o investimento em Pesquisa e Desenvolvimento para obtenção de tais produtos é alto. Tal investimento é feito por instituições públicas e privadas, objetivando rendimentos futuros, através da negociação e comercialização das tecnologias desenvolvidas. Para que este investimento possa ser recuperado, produtos e processos biotecnológicos são comumente objeto de proteção patentária (ZORZAL et al., 2019).

Dentre os principais produtos relacionados à tecnologia do DNA recombinante, pleiteados em pedidos de patentes de invenção, destacam-se os ácidos nucléicos modificados, os vetores contendo tais ácidos nucléicos, as células transformadas com os ditos vetores, e as proteínas expressas por estas células.

Todos estes produtos são definidos em reivindicações de patentes através de suas sequências biológicas (sequência de nucleotídeos, vide figura 4, ou sequências de aminoácidos, vide figura 5).

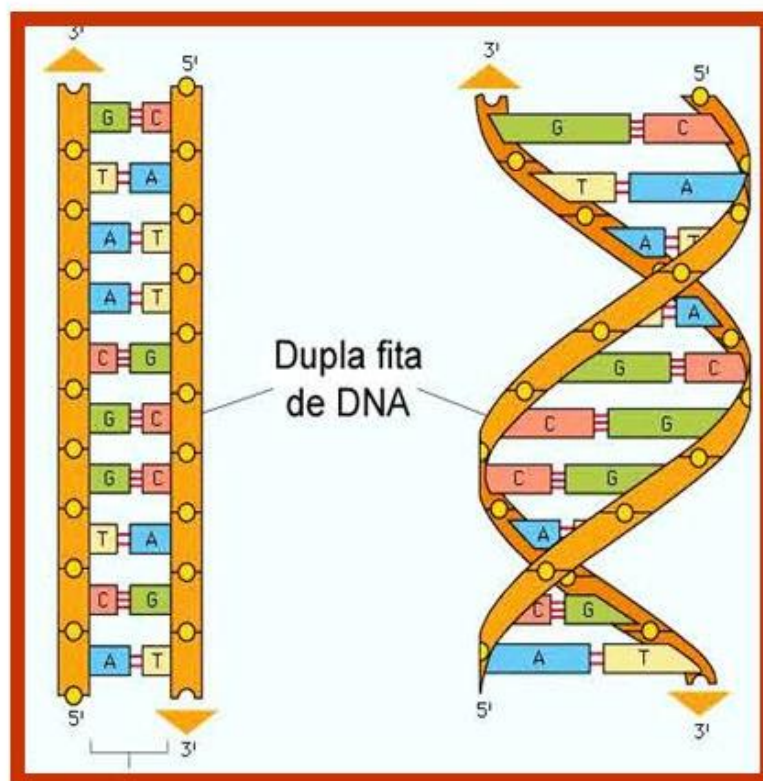


Figura 4 - Sequência de nucleotídeos em uma molécula de DNA: <http://sites.uem.br/drgenetica/exames-1/moleculares-1/sequenciamento>

A sequência de aminoácido de uma proteína, também conhecida como estrutura primária da proteína, representa a fórmula química da dita proteína. No entanto, para exercer sua função biológica, uma proteína depende, não apenas da sua sequência de aminoácidos, mas também de sua estrutura tridimensional (vide figura 5). Esta estrutura tridimensional permite

que uma enzima se ligue a seu substrato (vide figura 6), que um anticorpo se ligue a um antígeno ou que um agonista se ligue a seu receptor (HOLMAN, 2004; ZORZAL, 2017).

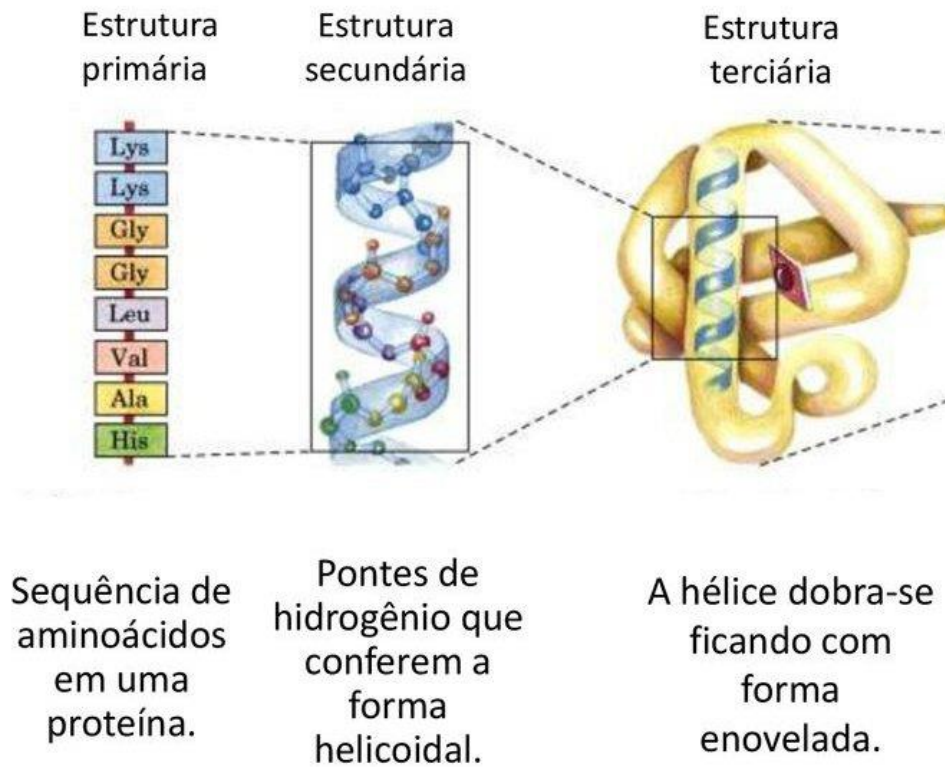


Figura 5 - Estrutura tridimensional da proteína depende diretamente da sua sequência de aminoácidos:<https://escolaeducacao.com.br/estrutura-das-proteinas/>

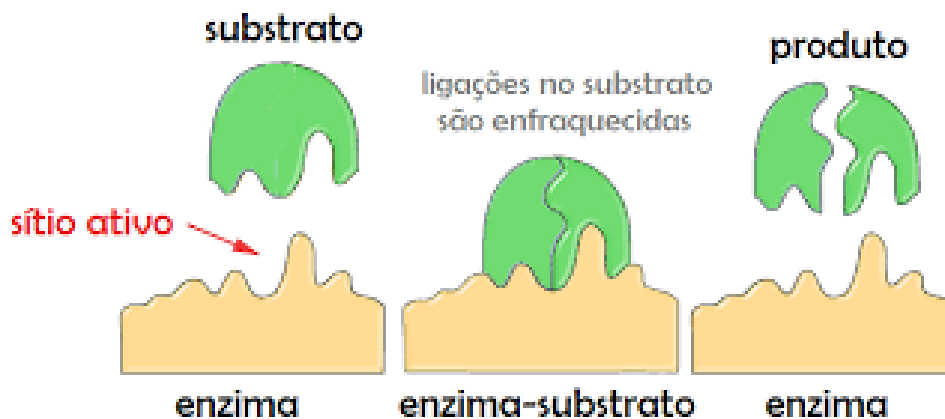


Figura 6 - Estrutura tridimensional do sítio ativo da molécula é essencial para sua ligação ao substrato:<http://www.editoraopirus.com.br/uploads/df/materiais/biologia/df-biologia-grangeiro-605380d1c815d.pdf>

A estrutura tridimensional da proteína depende da sequência de seus aminoácidos, cujas cadeias laterais interagem quimicamente, formando hélices, pregas e loopings (vide figura 5). No entanto, existem classes de aminoácidos com características semelhantes, de forma que alguns aminoácidos de uma proteína podem ser substituídos por outros semelhantes sem que haja perda da estrutura tridimensional ou da função da dita proteína. Adicionalmente, existem partes nas proteínas que estão mais intimamente relacionadas com a sua função, como as partes dessa proteína que se ligam no seu alvo biológico (vide figura 6), ou aminoácidos chave relacionados com o dobramento da proteína, e partes menos relacionadas à função, onde mesmo mudanças maiores na estrutura primária, como substituições de aminoácidos por aminoácidos com características diferentes ou mesmo a deleção de parte da estrutura, não alteram a função biológica da proteína em questão. Desta forma, proteínas com sequências consideravelmente diferentes (vide figura 7) podem exercer a mesma função biológica, e, ao mesmo tempo, um único aminoácido alterado em um local crítico de uma proteína pode tornar tal proteína disfuncional (HOLMAN, 2004; ZORZAL, 2017).

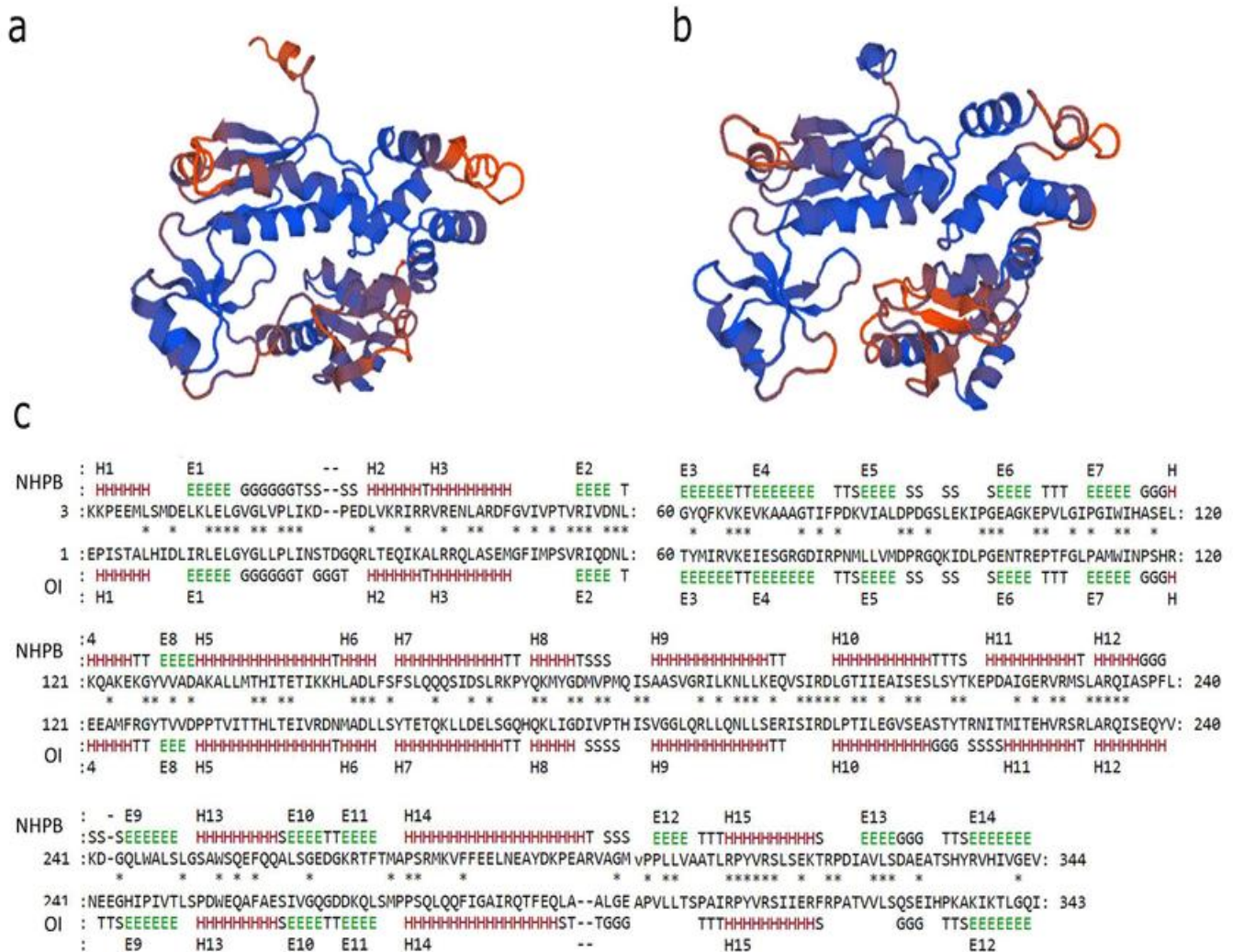


Figura 7 - Alinhamento entre duas proteínas FlhA homologas: MANUEL LEYVA et al., 2017.

Em relação a sequências de ácidos nucleicos, sua função está muitas vezes relacionada à codificação das proteínas de interesse. No entanto, nosso código genético é degenerado, ou seja, para cada um dos vinte aminoácidos que podem ser codificados, existe de 1 a 6 códigos de três pares de bases que o codifica (vide figura 8). Assim, para codificar uma mesma proteína, um grande número de sequências diferentes de ácido nucleico pode ser utilizado (ZORZAL et al., 2019; ZORZAL, 2017).

1° BASE	2° BASE								3° BASE
	U		C		A		G		
U	UUU	Phe (F)	UCU	Ser (S)	UAU	Tyr (Y)	UGU	Cys (C)	U
	UUC		UCC	Ser (S)	UAC	Tyr (Y)	UGC	Cys (C)	C
	UUA	Leu (L)	UCA	Ser (S)	UAA	STOP	UGA	STOP	A
	UUG		UCG	Ser (S)	UAG	STOP	UGG	Trp (W)	G
C	CUU	Leu (L)	CCU	Pro (P)	CAU	His (H)	CGU	Arg (R)	U
	CUC		CCC	Pro (P)	CAC	His (H)	CGC	Arg (R)	C
	CUA		CCA	Pro (P)	CAA	Gln (Q)	CGA	Arg (R)	A
	CUG		CCG	Pro (P)	CAG	Gln (Q)	CGG	Arg (R)	G
A	AUU	Ile (I)	ACU	Thr (T)	AAU	Asn (N)	AGU	Ser (S)	U
	AUC		ACC	Thr (T)	AAC	Asn (N)	AGC	Ser (S)	C
	AUA		ACA	Thr (T)	AAA	Lys (K)	AGA	Arg (R)	A
	AUG	Met (M)	ACG	Thr (T)	AAG	Lys (K)	AGG	Arg (R)	G
G	GUU	Val (V)	GCU	Ala (A)	GAU	Asp (D)	GGU	Gly (G)	U
	GUC		GCC	Ala (A)	GAC	Asp (D)	GGC	Gly (G)	C
	GUA		GCA	Ala (A)	GAA	Glu (E)	GGA	Gly (G)	A
	GUG		GCG	Ala (A)	GAG	Glu (E)	GGG	Gly (G)	G

Figura 8 - O código genético é degenerado, um amino-ácido particular pode ser gerado por mais de um código: <http://jornadapedagogica.educacao.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/12/APOSTILA-24-07-2020-BIOLOGIA-Uelen-Moura.pdf>

Assim, de forma a evitar que um concorrente possa utilizar sua invenção fazendo apenas pequenas modificações nas sequências biológicas, que não alteram a função das moléculas inventadas, ao elaborar reivindicações de patentes, os inventores e seus representantes tentam obter a proteção mais ampla possível. De forma que um inventor de uma nova molécula descoberta por ter propriedades úteis deseja reivindicar não apenas essa molécula em particular, mas toda a classe de produtos químicos estruturalmente relacionados a ela, principalmente se houver motivos para acreditar que os outros produtos químicos da classe terão as mesmas propriedades (McTavish, 2001).

Neste contexto, uma reivindicação de um único composto, equipamento ou processo é chamada de reivindicação de espécie. Já uma reivindicação que pleiteia toda uma classe de espécies, por exemplo, vários produtos químicos relacionados ou vários processos relacionados, é denominada reivindicação de gênero ou reivindicação genérica (McTavish, 2001).

Ao determinar se um inventor tem direito a uma reivindicação de gênero ou apenas uma reivindicação de espécie, os examinadores de patentes averiguam se o relatório descritivo, que descreve a invenção e como executá-la, permitiria que outras pessoas reproduzissem a invenção de forma tão ampla quanto a matéria reivindicada, de modo a atender os requisitos de fundamentação das reivindicações e suficiência descritiva da invenção (Bostyn, 2002).

No entanto, o nível de extrapolação dos resultados e de experimentação adicional considerada razoável para que uma pessoa da área possa reproduzir a invenção é subjetivo. Por tal motivo, tais reivindicações vêm sendo interpretadas de formas diferentes, entre diferentes tipos de matéria, entre diferentes países, entre diferentes instâncias e ao longo do tempo (Bostyn, 2002).

Em 1920, químicos tentando proteger suas invenções, queriam encontrar uma maneira de evitar descrever individualmente cada composto pertencente a uma classe com função similar. Alguns começaram a reivindicar estruturas químicas com anotações descrevendo um pequeno número de compostos estruturalmente relacionados. Estas reivindicações eram sempre rejeitadas, até que apelação de Eugene Markush foi aceita pelo escritório americano de patentes, o *United States Patent and Trademark Office* (USPTO). Em 1925, o USPTO (Escritório Americano de Patentes) oficialmente aprovou reivindicações do tipo que um "conjunto virtual" de compostos são considerados dentro de Grupos-R em posições específicas

(vide figura 9), selecionados de uma lista fechada de radicais substituintes (Gardner e Vinter, 2009). Estas reivindicações são conhecidas como fórmulas Markush, sendo a reivindicação de gênero mais utilizada nas reivindicações de compostos químicos.

Claim 1. The process for the manufacture of dyes which comprised coupling with a halogen-substituted pyrazolone, a diazotized unsulphonated material prepared from a compound having the formula:

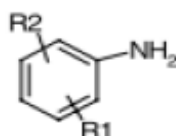


Figura 9 - Reivindicações do Caso Eugene Markush: PEREIRA, 2018

No campo da biotecnologia, as reivindicações de gênero vêm tomando proporções ainda mais exacerbadas do que em outros campos, visto que as moléculas protegidas nesta área, em geral ácidos nucleicos, como DNA, e polipeptídeos, como proteínas, podem possuir uma mesma função, mesmo diferindo bastante em sua estrutura química. Assim, diferentes tipos de reivindicações de gênero para sequências biológicas vêm sendo apresentadas, tais como sequências de nucleotídeos degeneradas que codificam a mesma proteína; "Markush" de sequências, onde são definidas posições em uma sequência base que podem ser substituídas, estruturas de proteínas caracterizadas por coordenadas atômicas, e sequências de nucleotídeos ou aminoácidos que apresentem um percentual de identidade ou similaridade com a sequência descrita (Shimbo et al., 2004).

Sendo a identidade entre duas sequências o percentual de ocorrência de exatamente os mesmos nucleotídeos ou dos mesmos aminoácidos em uma mesma posição em duas sequências nucleotídicas ou proteicas alinhadas e comparadas entre si (INPI, 2020).

Enquanto a similaridade entre duas sequências de proteínas se refere a um cálculo (vide figura 10) que leva em consideração a ocorrência de aminoácidos idênticos e similares (por exemplo, os aminoácidos glutamato e aspartato são considerados similares, uma vez que ambos são ácidos) (INPI, 2020).

```
# Matrix made by matblas from (blosum45.ii)
# * column uses minimum score
# BLOSUM Clustered Scoring Matrix in 1/3 Bit Units
# Blocks Database = /data/blocks_5.0/blocks.dat
# Cluster Percentage: >= 45
# Entropy = 0.3795, Expected = -0.2789
  A  R  N  D  C  Q  E  G  H  I  L  K  M  F  P  S  T  W  Y  V  B  Z  X  *
A  5 -2 -1 -2 -1 -1 -1 0 -2 -1 -1 -1 -1 -2 -1 1 0 -2 -2 0 -1 -1 0 -5
R -2 7 0 -1 -3 1 0 -2 0 -3 -2 3 -1 -2 -2 -1 -1 -2 -1 -2 -1 0 -1 -5
N -1 0 6 2 -2 0 0 0 1 -2 -3 0 -2 -2 -2 1 0 -4 -2 -3 4 0 -1 -5
D -2 -1 2 7 -3 0 2 -1 0 -4 -3 0 -3 -4 -1 0 -1 -4 -2 -3 5 1 -1 -5
C -1 -3 -2 -3 12 -3 -3 -3 -3 -3 -2 -3 -2 -2 -4 -1 -1 -5 -3 -1 -2 -3 -2 -5
Q -1 1 0 0 -3 6 2 -2 1 -2 -2 1 0 -4 -1 0 -1 -2 -1 -3 0 4 -1 -5
E -1 0 0 2 -3 2 6 -2 0 -3 -2 1 -2 -3 0 0 -1 -3 -2 -3 1 4 -1 -5
G 0 -2 0 -1 -3 -2 -2 7 -2 -4 -3 -2 -2 -3 -2 0 -2 -2 -3 -3 -1 -2 -1 -5
H -2 0 1 0 -3 1 0 -2 10 -3 -2 -1 0 -2 -2 -1 -2 -3 2 -3 0 0 -1 -5
I -1 -3 -2 -4 -3 -2 -3 -4 -3 5 2 -3 2 0 -2 -2 -1 -2 0 3 -3 -3 -1 -5
L -1 -2 -3 -3 -2 -2 -2 -3 -2 2 5 -3 2 1 -3 -3 -1 -2 0 1 -3 -2 -1 -5
K -1 3 0 0 -3 1 1 -2 -1 -3 -3 5 -1 -3 -1 -1 -1 -2 -1 -2 0 1 -1 -5
M -1 -1 -2 -3 -2 0 -2 -2 0 2 2 -1 6 0 -2 -2 -1 -2 0 1 -2 -1 -1 -5
F -2 -2 -2 -4 -2 -4 -3 -3 -2 0 1 -3 0 8 -3 -2 -1 1 3 0 -3 -3 -1 -5
P -1 -2 -2 -1 -4 -1 0 -2 -2 -2 -3 -1 -2 -3 9 -1 -1 -3 -3 -3 -2 -1 -1 -5
S 1 -1 1 0 -1 0 0 0 -1 -2 -3 -1 -2 -2 -1 4 2 -4 -2 -1 0 0 0 -5
T 0 -1 0 -1 -1 -1 -2 -2 -1 -1 -1 -1 -1 -1 -1 2 5 -3 -1 0 0 -1 0 -5
W -2 -2 -4 -4 -5 -2 -3 -2 -3 -2 -2 -2 1 -3 -4 -3 15 3 -3 -4 -2 -2 -5
Y -2 -1 -2 -2 -3 -1 -2 -3 2 0 0 -1 0 3 -3 -2 -1 3 8 -1 -2 -2 -1 -5
V 0 -2 -3 -3 -1 -3 -3 -3 3 1 -2 1 0 -3 -1 0 -3 -1 5 -3 -3 -1 -5
B -1 -1 4 5 -2 0 1 -1 0 -3 -3 0 -2 -3 -2 0 0 -4 -2 -3 4 2 -1 -5
Z -1 0 0 1 -3 4 4 -2 0 -3 -2 1 -1 -3 -1 0 -1 -2 -2 -3 2 4 -1 -5
X 0 -1 -1 -1 -2 -1 -1 -1 -1 -1 -1 -1 -1 -1 -1 0 0 -2 -1 -1 -1 -1 -5
* -5 -5 -5 -5 -5 -5 -5 -5 -5 -5 -5 -5 -5 -5 -5 -5 -5 -5 -5 -5 -5 -5 1
```

Figura 10 - Exemplo de valores para substituição de aminoácidos no cálculo de similaridade entre sequência: <http://professor.pucgoias.edu.br/SiteDocente/admin/arquivosUpload/18497/material/06.%20Alinhamento%20de%20sequ%C3%Aancias.pdf>

Tais tipos de reivindicação são examinadas de forma diferentes, em diferentes escritórios de patentes pelo mundo, alguns sendo mais flexíveis em relação a tais reivindicações e outros mais restritivos (ZORZAL et al., 2019). No entanto, o posicionamento dos escritórios de patente e das cortes judiciais vem sofrendo constantes mudanças na área de biotecnologia nos últimos tempos (CHATTERJEE, 2017; KARZEWski, 1999; RAI, 2017; KARSHTEDT et al, 2021).

Estas diferenças de entendimento são alvo de questionamento por diferentes atores do sistema de patentes, onde setores que representam os titulares de patentes pressionam pela maior ampliação do escopo de proteção e setores relacionados a políticas públicas de acesso a medicamentos pleiteiam uma interpretação bastante restritiva da invenção.

No INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial), de acordo com as Diretrizes de Exame de Pedido de Patentes na Área de Biotecnologia (INPI, 2020), sequências de nucleotídeos que codificam a mesma proteína e markush de sequência biológicas podem ser passíveis de proteção, obedecendo a certas condições. No entanto, sequências de nucleotídeos ou aminoácidos que apresentem um percentual de identidade ou similaridade com a sequência descrita não são aceitas.

De acordo com esta diretriz, tal tipo de reivindicação não pode ser aceita, pois:

(...) abrange inúmeras sequências diferentes, não especificando, inclusive, em quais locais da sequência de nucleotídeos (ou de aminoácidos) podem ocorrer substituições; portanto, reivindicações desse tipo não podem ser aceitas, uma vez que a caracterização do objeto de proteção não é clara e precisa, em desacordo com o art. 25 da LPI", "(...) a caracterização da sequência de interesse com base na percentagem de identidade é muito abrangente e geralmente inclui em seu escopo sequências não suportadas pelo relatório descritivo ou que não preenchem os requisitos de patenteabilidade", e "(...) nesses casos, em geral o relatório descritivo não traz as informações suficientes que permitiriam a reprodução de todas as inúmeras sequências abrangidas por tal tipo de definição (em desacordo com o art. 24 da LPI)" (INPI, 2020, p. 34 e 35).

Diante de tal cenário, representantes de algumas empresas e instituições de pesquisa relacionadas à Biotecnologia no Brasil têm se manifestado desfavoravelmente às práticas de exame do INPI relacionadas a sequências biológicas (ABBI, 2016).

De acordo com estes representantes, o fato de o INPI não aceitar reivindicações de sequências de nucleotídeos ou aminoácidos que apresentem um percentual de identidade ou similaridade com a sequência descrita, limita excessivamente o escopo de proteção de tais patentes. Tal limitação excessiva facilita a apresentação de produtos equivalentes por terceiros,



estimulando a contrafação por equivalência, dificulta o licenciamento dos produtos, e desestimula o investimento em pesquisas em Biotecnologia no Brasil.

### Objetivo Geral

Investigar o impacto dos critérios de exame adotados pelo INPI do Brasil para análise de pedidos relacionadas à tecnologia do DNA recombinante, na proteção conferida pelas patentes a produtos biotecnológicos, avaliando se o exame do INPI realmente limita excessivamente o escopo de proteção de patentes relacionadas à área da Biotecnologia, na perspectiva de não conferir o escopo adequado para prover vantagem competitiva ao produtor da tecnologia.

### Objetivos Específicos (falta a engenharia de proteínas)

- 1- Avaliar o exame de patentes de matérias relacionadas à biotecnologia numa perspectiva histórica e econômica.
- 2- Avaliar como as tecnologias que envolvem a produção de novos produtos biotecnológicos vem se desenvolvendo, e o impacto que a concessão de patentes com sequências definidas de forma ampla terão no estímulo de desenvolvimento dessas novas tecnologias.
- 3- Analisar a evolução das diretrizes de biotecnologia adotadas pelo INPI do Brasil em relação a reivindicações de gênero em sequências biológicas.
- 4- Fazer um mapeamento das patentes brasileiras relacionadas à tecnologia do DNA recombinante que utilizaram percentual de identidade ou similaridade na reivindicação de suas sequências biológicas.
- 5- Comparar o escopo de proteção destas patentes com patentes da mesma família, concedidas em outros escritórios.
- 6- Investigar a ocorrência de extinções precoces destas patentes contendo tal tipo de reivindicação de gênero no quadro original, comparando com a extinção de patentes da mesma família concedidas em outros países.
- 7- Investigar a ocorrência de contrafação envolvendo estas patentes.

- 8- Avaliar a existência de relações entre possíveis restrições nos quadros das patentes concedidas no Brasil e a extinção precoce da patente, e a ocorrência de contrafação por equivalência.

### Justificativa

O valor da patente é aumentar vantagem competitiva de atores inovadores, sendo um incentivo à dinâmica, à velocidade e à diversidade da pesquisa. Se, pelo contrário, ela estiver criando monopólios dentro do sistema, essa patente está sendo usada contra o seu valor intrínseco que é aumentar a competição. (BARBOSA, 2000)

Neste sentido, o escopo de proteção conferido pela patente deve ser equilibrado de forma que garanta, ao mesmo tempo, a proteção devida à invenção, mas evite a criação de barreiras ao desenvolvimento futuro. Portanto, é de grande importância que seja investigado se o exame do INPI realmente limita excessivamente o escopo de proteção de patentes relacionadas à área da Biotecnologia, na perspectiva de não conferir o escopo adequado para conferir tal vantagem competitiva ao produtor da tecnologia.

A análise da evolução das diretrizes de biotecnologia, bem como a resposta de diversos atores da sociedade, através da consulta pública realizada pelo INPI, pode auxiliar na avaliação deste equilíbrio.

A extinção precoce, ou seja, o abandono de uma patente por falta de pagamento da anuidade, é um indício da falta de interesse do depositante por aquela patente. Este desinteresse pode estar relacionado a um escopo insuficiente para proteção da patente ou a uma dificuldade para o licenciamento da tecnologia, principalmente no caso de patentes cujos titulares sejam universidades e instituições de pesquisa que dependem do licenciamento para colocação de seu produto ou processo no mercado. Assim, tal dado pode ser utilizado como indício para avaliação da ocorrência de uma proteção insuficiente conferida pelas patentes.

Outro dado que pode auxiliar na avaliação do equilíbrio do escopo para proteção adequada das invenções é a ocorrência de ações judiciais relacionadas à contrafação, relativa a produtos e processos patenteados. Patentes com escopo muito amplo tendem a gerar ações judiciais, visto que o escopo de diferentes invenções acaba se sobrepondo, gerando disputas entre inventores. Ao mesmo tempo, patentes com escopo muito restrito, também podem gerar

conflitos, visto que concorrentes tendem a contornar a invenção patenteada com produtos ou processos similares, mas fora do escopo de proteção da patente.

Ao identificar a ocorrência ou não de desequilíbrios, relacionados à restrição do quadro reivindicatório nos produtos e processos biotecnológicos patenteados no Brasil, este estudo poderá subsidiar futuras decisões do INPI, no sentido de adotar critérios mais ou menos rigorosos em seu exame, visando conferir a proteção adequada às invenções de biotecnologia.

## Apresentação dos Capítulos

Este trabalho está estruturado em cinco capítulos, além da introdução e das considerações finais. O capítulo 1 apresenta uma análise histórica do patenteamento no campo da biotecnologia, avaliando as mudanças no sistema de propriedade intelectual, ocorridas a partir dos anos 80, e forças políticas e atores envolvidos nestas mudanças.

O capítulo 2 apresenta uma análise socioeconômica das patentes, levantando as principais teorias relacionadas aos benefícios e custos socioeconômicos do sistema de patentes, e analisando como a ampliação do escopo de proteção das patentes, tal como concedido na forma de reivindicações de gênero, podem afetar o equilíbrio custo/benefício, com ênfase no setor de biotecnologia.

No capítulo 3, será abordado como as tecnologias que envolvem a produção de novos produtos biotecnológicos vem se desenvolvendo nos últimos anos, e o impacto de reivindicações de gênero no estímulo ao desenvolvimento dessas novas tecnologias

A capítulo 4 apresenta as modificações nas diretrizes de biotecnologia do INPI, ao longo de suas diferentes versões, relacionadas a reivindicações de gênero pleiteando sequências biológicas.

No capítulo 5, apresentamos um mapeamento das patentes brasileiras relacionadas à tecnologia do DNA recombinante que utilizaram percentual de identidade ou similaridade na reivindicação de suas sequências biológicas, com foco na observação da relevância desta estratégia em diferentes setores tecnológicos e categorias de depositantes, de forma a melhorar o entendimento sobre o problema, a partir de dados empíricos.

No capítulo 6, será realizado um estudo *ex-post-facto*, comparando o abandono de patentes entre um grupo que utilizou e um que não utilizou percentual de identidade, similaridade ou homologia, e comparando estas patentes com patentes da mesma família concedidas pelo USPTO e pelo EPO (*European Patent Office*), avaliando a ocorrência de uma correlação entre

as restrições nos quadros das patentes concedidas no Brasil e o abandono das patentes. Este capítulo também apresenta uma pesquisa documental para investigar a ocorrência de ações judiciais por contrafação, envolvendo as patentes selecionadas para o estudo *ex-post-facto*.

## 1. ANÁLISE HISTÓRICA E POLÍTICA DAS PATENTES DE BIOTECNOLOGIA

A propriedade intelectual vem sendo interpretada, definida e justificada de diversas formas ao longo da história. Longe de ser um desenvolvimento natural e inevitável, estas mudanças de interpretações e justificativas são derivadas de forças políticas que atuam sobre o pensamento corrente e as legislações nacionais, modelando o sistema de propriedade intelectual conforme interesses próprios (MAY e SELL, 2006).

Estas forças políticas são comumente associadas à hegemonia e ao poder de estados, ao influenciarem o sistema global de propriedade intelectual. No entanto, outras forças políticas não associadas ao poder estatal tem grande influência nas mudanças do sistema. Estas forças atuam através de mudanças nas tecnologias em si, nas ideias e pensamentos correntes e no desenvolvimento das instituições relacionadas à propriedade intelectual (MAY e SELL, 2006).

Após grandes mudanças na área tecnológica, o sistema de propriedade intelectual precisa se adequar. A biotecnologia moderna, área do conhecimento que envolve a manipulação sistemas biológicos, organismos vivos, ou seus derivados pela manipulação genética, surgiu com a descoberta da estrutura da molécula de DNA e do código genético, nos anos 50, por Watson e Crick (1953, vide figura 11), e da determinação de sequências de proteínas e DNA, por Sanger em 1955 e 1975, respectivamente (BROWN e SANGER, 1955; SANGER e COULSON, 1975, vide figura 12), ganhando proporções industriais ao longo dos anos 80.



Figura 11 - Watson e Crick mostrando a primeira maquete da estrutura do DNA - <https://educacaopublica.cecierj.edu.br/artigos/17/16/dna-no-ensino-de-biologia-e-quimica>



**Figura 12 - Fred Sanger** **exibe um filme com resultado de um sequenciamento:**[https://sites.google.com/site/scouseciencealliance/scientist-of-the-month/fred\\_sanger](https://sites.google.com/site/scouseciencealliance/scientist-of-the-month/fred_sanger)

O sistema de propriedade intelectual, tal como configurado no final do século XIX, por ocasião da união de Paris, não era adequado à realidade das novas invenções, e precisava se redefinir para proteger de forma eficiente as novas tecnologias (GALDMAN, 2004).

Neste sentido, este capítulo tem como objetivo uma avaliação das mudanças no sistema de propriedade intelectual, ocorridas a partir dos anos 80, com ênfase no campo da biotecnologia, envolvendo a análise de forças políticas e atores envolvidos nestas mudanças.

### 1.1 Os Ventos da Mudança

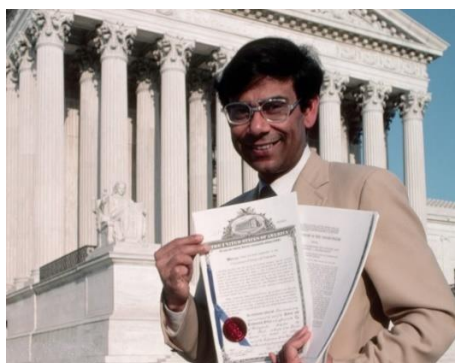
Os anos 80 foram marcados por uma revolução tecnológica causada pelo amplo desenvolvimento das tecnologias de informação, comunicação e biotecnologia. Esta revolução resultou em uma profunda mudança nos mercados internacionais (ZUCOLOTO, 2010). A dinâmica dos fluxos de informação foi profundamente alterada, influenciando o modo de operação das instituições, e facilitando o acesso a novos conhecimentos que estavam sendo gerados.

Simultaneamente a estas mudanças, os Estados Unidos da América (EUA), que se consolidaram como potência econômica e tecnológica após a Segunda Guerra Mundial, passaram a enfrentar um progressivo aumento da concorrência internacional. Japão e tigres asiáticos começaram não somente a comercializar produtos manufaturados a preços competitivos, como a apoiar o investimento tecnológico endógeno. Adicionalmente, outros países em desenvolvimento, como Índia e Brasil começavam a demonstrar uma potencial

liderança regional. O aumento de competitividade destes países fomentou nos EUA o medo da perda da hegemonia norte-americana. Entre os possíveis fatores relacionados a este ganho de competitividade, mencionava-se a fragilidade do sistema de propriedade intelectual até então vigente nestes países, que permitiu a imitação de tecnologias produzidas em nações mais desenvolvidas, através de engenharia reversa, associada a crescentes esforços locais em pesquisa e desenvolvimento (P&D) (ZUCOLOTO, 2010).

Em resposta a ideia da perda da hegemonia, os Estados Unidos adotaram uma série de medidas com objetivo de fortalecer, ampliar e estender a política de propriedade industrial (PI), abrangendo novas áreas e atores, onde a propriedade industrial, anteriormente, era rara. Em 1980, foi criada a Lei Bayh-Dole, autorizando o depósito de patentes por parte de universidades e laboratórios do governo sobre os resultados de pesquisas patrocinadas pelo governo. Esta lei, em conjunto com outras iniciativas legislativas, efetivamente, pressionaram estas entidades a solicitar patentes sobre matérias que anteriormente eram colocadas em domínio público (MAZZOLENI e NELSON, 1998). Neste mesmo ano, a Suprema Corte dos Estados Unidos, decidiu no caso *Diamond v. Chakrabarty* (UNITED STATES, 1980, vide figura 13), que microrganismos vivos geneticamente modificados poderiam ser objeto de proteção por patentes (KARCZEWSKI, 1999), estendendo a proteção patentária a seres vivos, que anteriormente não poderiam ser considerados como produtos feitos pelo ser humano.

Em 1982, foi criado o Tribunal de Apelação do Circuito Federal, para lidar com casos de litígios de patentes. Este tribunal ampliou significativamente a proporção de decisões favoráveis à validade de patentes em relação às decisões anteriores dos tribunais distritais (MAZZOLENI e NELSON, 1998). Em 1991, o Circuito Federal decidiu, no caso *Amgen Inc vs Chugai Pharmaceutical Co* (UNITED STATES, 1991) que a nova sequência purificada e isolada que codificava eritropoietina recombinante (cDNA), era passível de proteção, dando início ao amplo patenteamento de genes (UNITED STATES, 2000).



**Figura 13 - Ananda Chakrabarty exibe sua carta patente em frente a Suprema Corte Americana:**<https://medium.com/lsf-magazine/mr-pseudomonas-198a5eddc47>

## 1.2 Por um fortalecimento global da Propriedade Industrial

Paralelamente ao fortalecimento das políticas de propriedade industrial internas, os EUA passam a pressionar outros países a “aprimorar” seus regimes de propriedade intelectual. No entanto, os EUA não poderiam, realisticamente, esperar reformar o quadro internacional de proteção à propriedade intelectual por meio da agência da OMPI (Organização Mundial de Propriedade Industrial), porque neste fórum ele tinha apenas um voto e era sempre superado pelos países em desenvolvimento, em maior número, e de entendimento contrário. Alguma forma de coerção seria necessária, para que um paradigma protecionista global, de acordo com os interesses americanos, tivesse alguma chance de se tornar realidade. Para resolver esse problema, os EUA reformularam sua lei comercial, alterando a seção 301, do Tariff Act de 1930, para impor retaliações a seus parceiros comerciais cujo nível de proteção à propriedade industrial não fosse satisfatório para os EUA (DRAHOS, 1995; GALDMAN, 2004).

Dentro do seção 301, existem três categorias importantes: país estrangeiro prioritário, lista de observação prioritária e lista de observação. Um país que está na "Lista de Observação" recebe uma mensagem de que possui práticas insatisfatórias quando se trata de propriedade intelectual e de que a Administração dos EUA está prestando atenção especial a essas práticas. Se este país não modificasse estas práticas, ele seria classificado na "Priority Watch List". Os "países estrangeiros prioritários" são os que estão no corredor da morte do comércio, são os países que têm "os atos, políticas ou práticas mais onerosas ou flagrantes" quando se trata de propriedade intelectual (DRAHOS, 1995).

Claramente, o *United States Trade Representative* (USTR), agência americana responsável pela promoção do comércio exterior, não tinha recursos para policiar globalmente os direitos de propriedade intelectual dos EUA. Esse trabalho é amplamente realizado pela comunidade empresarial dos EUA, trabalhando através de seus postos comerciais globais. Cada grande empresa dos EUA com um importante portfólio de propriedade intelectual é membro de uma associação comercial e essas associações comerciais são membros de organizações guarda-chuva como a *International Intellectual Property Alliance* (IIPA), representante de empresas envolvidas com direitos autorais e a *Advisory Committee for Trade Negotiations* (ACTN), um comitê criado para fornecer informações diretas das empresas americanas para política comercial dos EUA (DRAHOS, 1995).

No entanto, estas associações comerciais sabiam que a estratégia bilateral da USTR só funcionaria enquanto os outros países fossem dependentes do comércio com os EUA. Por isso, estas representações queriam que a propriedade intelectual fosse incluída no GATT (*General*



*Agreement on Tariffs and Trade*), um acordo multilateral de comercio (DRAHOS, 1995; GALDMAN, 2004).

O problema era que não havia, no início, nenhum apoio real para esta ideia entre as outras nações desenvolvidas. Quando a ACTN, nos anos 80, começou a sugerir que a propriedade intelectual se tornasse parte da próxima rodada comercial, a USTR informou que não havia muita abertura no QUAD (Diálogo de Segurança Quadrilateral), um grupo dentro do GATT que representava países desenvolvidos, para essa iniciativa. A propriedade industrial simplesmente não era uma questão prioritária para a indústria europeia e japonesa (DRAHOS, 1995, GALDMAN, 2004).

Dado que um consenso entre os membros do QUAD era, em si, um condicionante para qualquer iniciativa bem-sucedida no GATT, as empresas americanas perceberam que precisavam trabalhar na construção do mesmo. Assim, em 1986, foi criado o Comitê de Propriedade Intelectual formado por Bristol-Myers, Du Pout, FMC Corporation, General Elétrica, General Motors, Hewlett-Packard, IBM, Johnson & Johnson, Merck, Monsanto, Pfizer, Rockwell International e Warner Communications. Sua primeira tarefa foi criar um consenso internacional entre as comunidades empresariais dos países do QUAD. Uma vez estabelecido, esse consenso comercial poderia ser usado para convencer os governos dos estados do QUAD a apoiar a inclusão da propriedade intelectual na próxima rodada do GATT, que seria lançada na Reunião Ministerial em Punta del Este, em setembro de 1986 (DRAHOS, 1995).

No GATT, a comissão dos EUA era a mais bem preparada, com a experiência de negociação adquirida nos acordos bilaterais, o que conferia grande vantagem na negociação. Adicionalmente, uma vez que diversos países já tinham assinado acordos bilaterais com os EUA se comprometendo a fortalecer seus sistemas nacionais de propriedade intelectual, estes países não tinham motivos para se opor a um acordo multilateral, enfraquecendo o bloco que opunha resistência (DRAHOS, 1995).

Assim, a Rodada do Uruguai se encerrou em Marrakesh, no Marrocos, em 1994, culminando com a criação da Organização Mundial do Comércio (OMC) e a assinatura de diversos acordos multilaterais, entre os quais o acordo Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights (TRIPS) (ZUCOLOTO, 2010).

O acordo TRIPS, assinado por 111 países, elevava mundialmente os níveis de proteção da propriedade intelectual, tanto em termos de matérias protegidas, como medicamentos, produtos químicos e biológicos, variedades vegetais e softwares, que não tinham proteção em diversos países e passaram a ser obrigatórias, como em termos de duração da proteção que

passou a ser de no mínimo 20 anos, no caso de patentes. Além disso, TRIPS também previa um maior empenho dos governos em administrar e defender a propriedade intelectual e mecanismos de disputa para resolução de conflitos entre os países, com previsão de sanções comerciais aos infratores (DRAHOS, 1995).

E assim, como afirmado por Susan Sell: "doze empresas foram responsáveis pela legislação pública do mundo" (SELL, 2003).

### 1.3 Enquanto isso nos Estados Unidos...

Durante os anos 90, houve uma verdadeira revolução na área tecnológica que passou a ser conhecido como genômica. Com enormes avanços nos equipamentos científicos usados para "ler" o código do DNA, tornou-se possível identificar genes em uma escala de produção em massa. Quando antes um pesquisador levava dez anos de trabalho para sequenciar um único gene, nos anos 90, tornou-se possível identificar milhares de genes mensalmente.

Em 1990, o Projeto Genoma Humano (PGH), um consórcio internacional de pesquisa colaborativa, concebido e coordenado pelo Instituto Nacional de Saúde Americano, o National Institutes of Health (NIH) e pelo Departamento de Energia Americano, foi criado com objetivo de sequenciar todos os genes encontrados no corpo humano (NHGRI, 2019).

O potencial do sequenciamento em massa de genes humanos para pesquisa biomédica era imenso, pela primeira vez, os pesquisadores poderiam explorar as bases genéticas de uma variedade de doenças como câncer, diabetes, Alzheimer, entre outras. O potencial impacto econômico destes genes não passou despercebido pela comunidade financeira. Se os genes eram valiosos para a pesquisa biomédica e para a descoberta de drogas, e se a descoberta de drogas era lucrativa, era lógico que os genes teriam um enorme valor econômico se pudessem se tornar propriedade intelectual. Seguindo essa lógica, o capital de risco financiou dezenas de empresas (por exemplo, Celera, Incyte, Human Genome Sciences, etc.) para explorar o potencial comercial da genômica através da venda de bancos de dados genômicos particulares para empresas farmacêuticas e de biotecnologia (PISANO, 2006).

A possibilidade destas empresas de se apropriarem de genes causou certa preocupação entre agentes públicos e dos círculos jurídicos. Curiosamente, igualmente preocupado com o patenteamento de genes havia um grupo de empresas que normalmente estão entre os mais fortes defensores de fortes direitos de patente: empresas farmacêuticas. A preocupação entre as empresas farmacêuticas era que elas poderiam ser bloqueadas por entidades que reivindicasse a propriedade de um gene ou genes-chave associados a uma doença em que tinham forte interesse comercial (PISANO, 2006).

A Merck, por exemplo, havia estabelecido um programa de pesquisa muito forte em doenças cardiovasculares e medicamentos para baixar o colesterol, em particular. Se outras empresas privadas conseguissem identificar e reivindicar a propriedade intelectual sobre genes associados a estas doenças, isso poderia impedir as suas pesquisas. Além disso, eles tinham construído uma forte posição de ativos complementares relacionados a vendas e marketing desses medicamentos, que poderiam se deteriorar caso ela não pudesse continuar a conduzir determinados programas de pesquisa (PISANO, 2006).

Com receio de bloqueios, algumas das grandes empresas farmacêuticas, como a Pfizer, assinaram acordos caros com as novas empresas de genômica, para acessar seus bancos de dados genéticos privados (PISANO, 2006).

No entanto, a Merck resolveu tentar outro caminho: alterar o regime de apropriabilidade. Assim, em setembro de 1994, a Merck anunciou planos de colaborar com a Universidade de Washington para criar um banco de dados (o Merck Gene Index) das sequências expressas de genes humanos e colocar esses dados em o domínio público (PISANO, 2006).

O objetivo declarado da colaboração, e em particular da decisão de disponibilizar publicamente todos os resultados em 48 horas, era estimular a pesquisa biomédica, o que parecia altamente altruísta. No entanto, é fácil observar o motivo estratégico: ao disponibilizar publicamente sequências expressas de genes humanos, a Merck estava essencialmente impedindo a privatização desses genes que poderiam bloquear seus objetivos futuros de pesquisa. Uma vez que a Merck era detentora dos ativos complementares relacionados a produção de testes clínicos, venda e marketing de medicamentos, se os genes não fossem patenteados, ela estaria numa posição muito mais favorável para se apropriar de medicamentos desenvolvidos a partir das informações genéticas. Adicionalmente, a iniciativa fomentava a ideia de que as sequências deveriam ser públicas, corroendo a visão da sociedade sobre as empresas de genômica e diminuindo o valor dos bancos de dados particulares, desmotivando estas empresas a reivindicarem seus direitos de PI (PISANO, 2006).

Em 14 de março de 2000, após muita polêmica envolvendo o patenteamento de genes do Projeto Genoma Humano, o Presidente Clinton (EUA) e o Primeiro-Ministro Tony Blair (Reino Unido) assinaram uma declaração conjunta de que os cientistas do projeto tinham concordado em não patentear os dados brutos de sequências do genoma humano. (JOINT STATEMENT BY PRESIDENT CLINTON AND PRIME MINISTER TONY BLAIR OF THE U.K., 2000, vide figura 14). Mas a declaração foi cuidadosamente escrita de forma a suportar patentes de produtos médicos baseados em novos genes. (MARSHALL, 2000).



**Figura 14 - Presidente Bill Clinton e Primeiro ministro britânico Tony Blair na Warwick University em Dezembro de 2000: <https://www.foxnews.com/media/bill-clinton-tony-blair-donald-trump-campaign>**

Paralelamente a discussão sobre a patenteabilidade das sequências reveladas pelo PGH, crescia a visão de que o USPTO deveria elevar o rigor na avaliação de reivindicações de genes. Defendia-se que o critério de utilidade deveria ser avaliado mais criteriosamente, baseado na invenção de uma utilidade concreta do gene, e não numa utilidade prospectiva, tal como anteriormente era amplamente aceita. Tal discussão culminou, em 2001, em uma nova diretriz de exame do USPTO, que dispunha que a identificação da sequência de genes sozinha não é patenteável, mas que descobertas direcionadas a genes isolados de seu ambiente natural podem ser patenteáveis se possuírem "utilidade específica, substancial e credível" (ENSERINK, 2000, CHATTERJEE, 2017).

Adicionalmente, o Tribunal de Apelação do Circuito Federal, que desde sua criação em 1982 vinha ampliando a proporção de decisões pró-patentes, também começa a impor limites às proteções concedidas por patentes nos EUA. Em 1999, no caso *Regents of the University of California v. Eli Lilly and Co.* (United States, 1997) este tribunal decidiu que a patente da University of California que descrevia a sequência da insulina de rato, e pleiteava os genes de insulina de rato, humanos e outros mamíferos, não era válida em toda sua extensão pois não descrevia de forma adequada todo o gênero de genes de insulina. De acordo com a decisão, a requerente da patente apenas teria direito aos genes que estava de posse à época do depósito, descritos por sua sequência, ainda que a metodologia descrita pudesse ser usada para futuramente sequenciar as outras sequências. A partir deste caso, em 1999, o USPTO atualizou suas diretrizes de exame, reduzindo drasticamente o escopo de proteção de patentes no campo de biotecnologia (KARCZEWSKI, 1999; SAMPSON, 2000; MCTAVISH, 2001).

Mas recentemente, o caso *Molecular Pathology v. Myriad Genetics* (UNITED STATES, 2013), trouxe uma nova guinada nas decisões sobre patenteamento de genes nos EUA. Após muita polêmica (vide figura 15), em 2013, o Supremo Tribunal decidiu que "um segmento de DNA que ocorre naturalmente é um produto da natureza e não é elegível a patentes apenas porque foi isolado, mas o cDNA é elegível a patentes porque não ocorre naturalmente". Baseado neste caso, o USPTO revisou novamente suas diretrizes de exame, passando a não conceder patentes de produtos de ocorrência natural (CHATTERJEE, 2017; ABOY et al., 2017).



Figura 15 - Manifestantes contrários ao patenteamento de genes:<https://www.nbcnews.com/health/health-news/patent-your-dna-what-supreme-court-ruling-means-you-flna6c10261058>

#### 1.4 O mundo Pós-TRIPS

Apesar da guinada das medidas internas dos EUA no sentido da concessão de direitos de PI mais restritos, esta mudança não foi acompanhada pelas políticas externas de PI americanas.

Os países emergentes, aqueles que o acordo TRIPS visava disciplinar por sua alegada violação injusta da PI, continuaram a corroer a balança comercial dos EUA, Europa e Japão. Embora TRIPS tenha, certamente, servido aos interesses de algumas empresas específicas, este não foi capaz de resolver os problemas pelos quais foi imposto, como manter a hegemonia dos

países desenvolvidos em indústrias intensivas em conhecimento (ARCHIBUGI e FILIPPETTI, 2010).

A culpa pelo declínio da competitividade dos EUA foi deslocada da violação de direitos de PIs para o "outsourcing", terceirização de produtos e serviços, e "offshoring", realocação de processos de negócio em outro país. Em 2004, o senador Joe Lieberman, lançou o relatório "Offshore, Outsourcing and America's Competitive Edge: Losing Out in the High Technology R&D and Services Sectors" denunciando a perda nos setores de P&D e serviços de alta tecnologia, visto que diversas empresas americanas estavam movendo os principais componentes de suas atividades inovadoras para o exterior (ARCHIBUGI e FILIPPETTI, 2010).

As empresas multinacionais que desejavam expandir seu escopo geograficamente precisavam de regimes mais fortes de propriedade industrial nos países anfitriões. O Acordo TRIPS, ao fortalecer o regime de PI em todo o mundo, basicamente contribuiu para tornar a expansão geográfica das grandes corporações mais atraentes. As empresas viram a oportunidade de mudar suas atividades de P&D para o exterior, explorando recursos humanos mais baratos, com grande capacidade tecnológica e um sistema de PI mais confiável. De acordo com uma pesquisa realizada pela UNCTAD (*United Nations Conference on Trade and Development*), em 2005, as empresas transnacionais percebiam a China e a Índia como primeiro e terceiro locais mais atraentes, respectivamente, para investir em atividades de P&D. No entanto, de acordo com o relatório de Lieberman (2004), embora as empresas americanas pudessem melhorar sua competitividade individual no curto prazo, elas estavam minando coletivamente a competitividade dos EUA, e talvez sua própria competitividade, em longo prazo (ARCHIBUGI e FILIPPETTI, 2010).

No entanto, apesar de TRIPS não ter cumprido seus objetivos, e de fato ter contribuído para a perda da hegemonia americana, a USTR, em defesa do empresariado americano, continuou a pressionar diversos países em acordos bilaterais ou acordos "regionais" como o Trans-Pacific Partnership Agreement (TPP) para adoção de uma agenda maximalistas com cláusulas TRIPS plus, isto é, mais rigorosas do que as do acordo TRIPS, repetindo a estratégia de fragmentar e esvaziar os fóruns multilaterais, como OMC e OMPI (MENEZES, 2018).

O crescimento da China no número de depósitos da área de biotecnologia e farmacêutica, a partir de 2010, ultrapassando o número de depósitos americanos a partir de 2014 (vide fig. 16), vem preocupando a indústria americana, e acirrando a guerra comercial estabelecida entre os dois países.

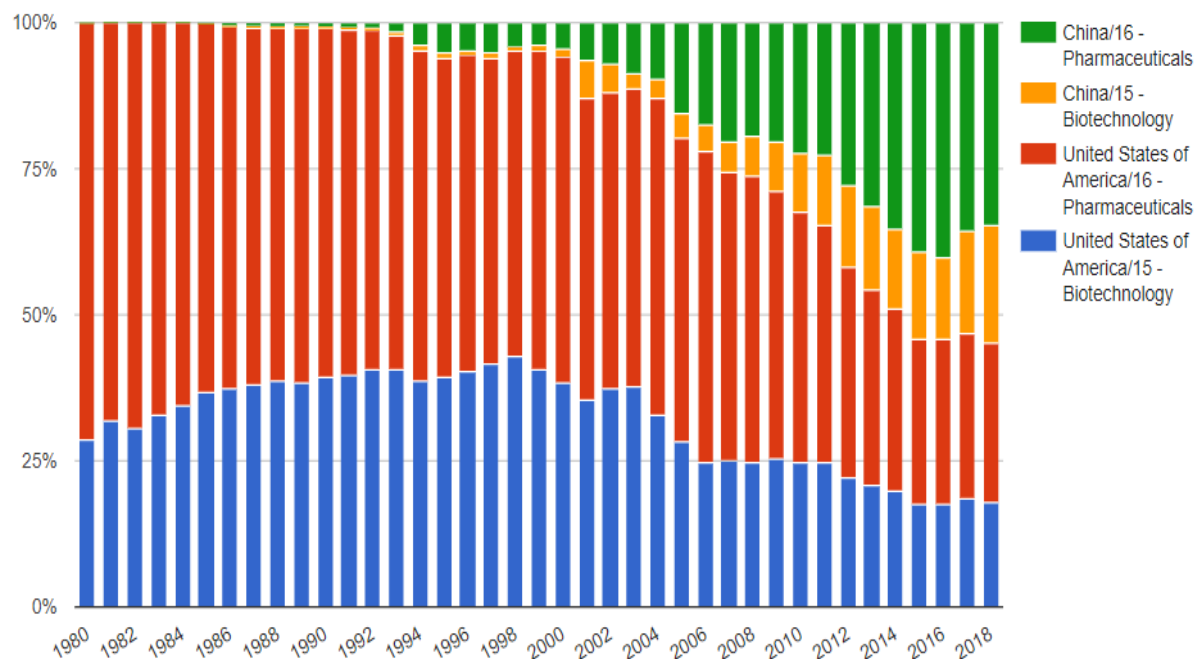


Figura 16 - Publicações de patentes por tecnologia: [www3.wipo.int/](http://www3.wipo.int/)

### 1.5 Mundo Pós-pandêmico

A pandemia de COVID-19 vem trazendo uma nova reviravolta neste cenário relacionado às patentes de produtos biotecnológicos. A batalha em curso por vacinas escassas contra COVID-19 resalta a ausência de mecanismos globais para coordenar o agrupamento e compartilhamento de recursos e a falta de mecanismos juridicamente vinculativos que impessam os atores do mercado de não agirem em prol do bem público (EKSTRÖM et al., 2021).

Em um exemplo recente, Índia e a África do Sul propuseram à Organização Mundial do Comércio que se suspendesse temporariamente os Aspectos Relacionados ao Comércio das regras de direitos de propriedade intelectual, para permitir o acesso oportuno e acessível a produtos para a 'prevenção, contenção ou tratamento' de COVID-19. Esforço que vem sendo criticado por países de alta renda (EKSTRÖM et al., 2021).

Já em 2019, a Comissão Lancet recomendou uma maior utilização de mecanismos legais para promover a saúde global por meio de sistemas de justiça e aproveitar o poder da lei para

promover a saúde global e o desenvolvimento sustentável, conclamando os governos, a OMS e as organizações das Nações Unidas a fazer as reformas legais necessárias para traduzir esta visão em ação (EKSTRÖM et al., 2021).

Há um crescente entendimento da necessidade de se fortalecer a resposta global às próximas pandemias. O que se traduz na recomendação da criação de uma estrutura legal global para regular os atores comerciais da saúde e garantir o acesso justo e universal às tecnologias essenciais à produção de vacinas. Na criação de meios de financiamento para o desenvolvimento dessas vacinas, seja por meio de alianças já existentes (como COVAX, aliança internacional conduzida pela OMS, entre outras organizações, com o objetivo de acelerar o desenvolvimento e a produção de vacinas contra Covid-19, ou Gavi, a Aliança de Vacinas) ou por novos fundos permanentes do G7 ou G20. E na concessão de renúncias, pela Organização Mundial do Comércio, às regras dos Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio, em tempos de emergência, para que os governos produzam suas próprias vacinas ou, se necessário, exerçam poderes de licenciamento compulsório para que um terceiro produza uma tecnologia patenteada. De forma que o risco legal do licenciamento compulsório percebido pela indústria, facilite a negociação de acordos de compra e licenciamento voluntário, comprometendo a indústria com uma justiça global (EKSTRÖM et al., 2021).

Neste sentido, é essencial repensar a função dos sistemas de patentes nos Sistemas de Inovação, tanto em escala global, quanto regional, de forma que este contribua, de fato, para o desenvolvimento social e econômico, promovendo a saúde global e o desenvolvimento sustentável.



## 2. ANÁLISE SOCIO-ECONÔMICA DO SISTEMA DE PATENTES

### 2.1 Porque concedemos patentes?

A função dos sistemas de patentes já foi alvo de amplo debate na literatura. Inúmeros são os argumentos e justificativas da natureza das patentes, bem como inúmeras também são as contra argumentações a tais justificativas. Assim, optamos por iniciar este debate com os argumentos clássicos abordados por Machlup e Penrose (1950).

Para estes autores, era possível distinguir quatro argumentos fundamentais: o direito natural a propriedade da Invenção; a justa retribuição ao inventor; o incentivo a invenção e o incentivo a divulgação dos inventos (MACHLUP E PENROSE,1950).

O argumento do direito natural a propriedade da invenção é baseado na teoria jusnaturalista defendida por diversos filósofos como John Locke (2018), de que a propriedade é um direito natural do homem em relação ao fruto de seu trabalho. De acordo com o argumento, se a propriedade física é um direito natural do homem que trabalha para obtê-lo, a propriedade intelectual, na forma de ideias, invenções e pensamentos é ainda mais peculiarmente conectada com o seu criador. Este argumento foi amplamente difundido durante o século XIX, durante o processo de difusão do sistema patentário. No entanto, já a época do artigo de Machlup e Penrose (1950), este argumento tinha perdido forças. Seus opositores afirmavam que o direito exclusivo a uma ideia se extingue no momento em que o inventor compartilha esta ideia com terceiros. Outros se baseavam no caráter não rival das ideias, ao contrário do que ocorre com a propriedade material, o uso de uma ideia por terceiros, não suprime nem diminui sua utilidade para o inventor. Um terceiro contraponto, era de que as ideias tecnológicas não eram fruto do intelecto de uma única pessoa, eram um acumulado de conhecimentos pertencentes ao estado corrente da civilização. Desta forma, um indivíduo ao se apropriar do conhecimento de todas as gerações anteriores, não poderia pleitear direito exclusivo ao conhecimento por ele acrescentado à técnica. Outra dificuldade a cerca do argumento do direito natural é que sua lógica conferiria ao inventor um direito vitalício, o que poderia atrapalhar a dinâmica do desenvolvimento tecnológico. Assim, uma vez que o argumento parecia dar mais força aos opositores do sistema de patentes do que a seus entusiastas, ele foi sendo aos poucos abandonado.

O argumento de justa retribuição ao inventor se baseia no direito do homem a receber retribuição pelos seus serviços. Neste sentido, a sociedade estaria obrigada moralmente a lhe conceder retribuição proporcional à utilidade destes serviços para a sociedade, e, de acordo com os entusiastas deste argumento, as patentes seriam a melhor forma de se obter tal proporcionalidade. No entanto, como o argumento anterior, muitas ideias se opõem a tal

argumento, a primeira, já apontada acima, é a ideia da invenção como uma construção social dependente do progresso coletivo. Outros acreditavam que o pioneirismo no mercado já seria suficiente para retribuir o inventor, ou que inventor poderia ser recompensado com prêmios e bolsas para pesquisa, sem a necessidade de restringir o acesso da sociedade as novas invenções, ou ainda, que os titulares das patentes muitas vezes não são os inventores de fato, de forma que a justa retribuição não alcança quem realmente merece (MACHLUP E PENROSE,1950).

O terceiro argumento abordado por Machlup e Penrose, de incentivo a invenção, se baseia na ideia de que na ausência de incentivos, pouco ou nenhum esforço seria empregado em inovação, e de que as patentes seriam a forma mais barata de incentivar o inventor. No entanto, para os opositores do sistema de patentes ambas as premissas estariam erradas. Muitos diziam que o ato de inventar era inerente a mente humana e que este não necessitaria de incentivos para ocorrer. Outros argumentavam que, ainda que o inventor precisasse de algum incentivo, o sistema de patentes não seria a forma mais barata de incentivo, devido aos custos da administração da burocracia envolvida no sistema de patentes, ao custo conferido pelo poder de mercado exercido pelos detentores das patentes, e aos custos sociais envolvido na impossibilidade temporária do uso de processos mais eficientes pela maioria dos produtores concorrentes. Os entusiastas das patentes, contra argumentavam que a sociedade não seria privada de nada que já existia, e que sem o sistema tais inovações poderiam não ocorrer. Adicionalmente, os opositores, conforme já discutido no argumento anterior, indicavam que muitas patentes não pertenciam aos inventores, mas a empresários que contratavam inventores ou adquiriam as patentes a preços módicos, de forma que o sistema, além de não retribuir de forma justa ao inventor, dificilmente seria um grande incentivo a invenção. Neste sentido, surge um novo desdobramento, apenas indicado por Machlup e Penrose, mas que será explorado por autores posteriores, onde o incentivo a inventar é substituído pelo incentivo a investir e financiar o desenvolvimento de inovações (MACHLUP E PENROSE,1950).

O último argumento abordado no texto de Machlup e Penrose (1950), se relaciona ao incentivo a divulgação das invenções. De acordo com esta teoria, ainda que o incentivo não seja necessário para uma invenção ocorrer, na ausência de um sistema de patente, um inventor tenderia a manter sua invenção em segredo, privando a sociedade daquela tecnologia. Assim, as patentes seriam uma forma de contrato social, onde o inventor garante a exclusividade temporária em troca da divulgação de toda informação necessária para sua reprodução. Contra tal argumento, opositores afirmavam que poucas invenções eram capazes de se manter em segredo, por tempo considerável. E que, nos poucos casos em que o inventor realmente acreditasse que o segredo poderia ser mantido por tempo superior a duração da exclusividade

conferida pela patente, este ainda optaria pelo segredo industrial como forma de proteção. Outros diziam ainda que caso não houvesse sistema de patentes, os inventores divulgariam mais precocemente suas invenções com objetivo de obter fama e reconhecimento, o que aceleraria o desenvolvimento tecnológico visto que diversos inventores poderiam colaborar cooperativamente para o desenvolvimento (MACHLUP E PENROSE,1950).

Mazzoleni e Nelson (1998) retomam a discussão sobre custo e benefício do sistema de patentes, após as mudanças promovidas pelos Estados Unidos no sistema de patentes pela imposição do acordo TRIPS aos países participantes da OMC. Nota-se que aqui a discussão não é mais focada no inventor como indivíduo, tal como discutido em Machlup e Penrose, mas nas empresas ao realizarem Pesquisa e Desenvolvimento (P&D). Tal mudança se baseia em uma nova realidade de mercado, onde os detentores de patente raramente são inventores individuais, o que reflete no abandono nos dois primeiros argumentos elencados por Machlup e Penrose, focados no direito natural do inventor como indivíduo. Para Mazzoleni e Nelson, além das teorias de incentivo a invenção (teoria 1) e incentivo a divulgação dos inventos (teoria 2), já elencados por Machlup e Penrose, se somam as teorias da indução do desenvolvimento e da comercialização (teoria 3) e a teoria do controle ordenado da exploração (teoria 4).

De acordo com Mazzoleni e Nelson (1998), a teoria 1, de incentivo a invenção, é a mais amplamente difundida, e a única realmente abordada por estudos empíricos. Entretanto, esta teoria depende do pressuposto que quanto mais incentivo, mais as empresas investirão em P&D, e quanto mais investimento mais invenções úteis irão existir, o que só ocorreria de forma linear se não houvesse a duplicação de esforços inventivos por empresas concorrentes. Nas chamadas "corridas por patentes", mais investimento não geram mais invenções úteis. Nestes casos, várias empresas diferentes estariam investindo em pesquisas semelhante, que podem resultar em apenas um único o produto ou processo inovador, que ao ser patenteado inviabilizaria as outras empresas de usufruírem de suas pesquisas. Outra premissa desta teoria é que as patentes são realmente importantes para conferir apropriabilidade, de forma que de fato funcionem como incentivo a invenção. No entanto, de acordo com estudos empíricos apontados pelos autores, esta não é a realidade para a maior parte das tecnologias. Em diversas áreas, o tempo de liderança e ativos complementares são as principais ferramentas de apropriabilidade. As patentes aparecem como principal indutor de P&D, basicamente, na indústria farmacêutica. Os autores apontam ainda que, ao reduzir o custo de transação de licenciamentos, o sistema de patentes propicia que atores que não tenham capacidade de produção, como universidades e centros de pesquisa, participem do processo de inovação, estimulando estes a direcionar suas pesquisas para invenção úteis.

Em relação a teoria 2, Mazzoleni e Nelson (1998) novamente apresentam uma abordagem mais focada em mundo moderno, onde as empresas, e não os indivíduos, são em maior parte os detentores do conhecimento tecnológico específico da invenção. Neste sentido, a questão do incentivo a divulgação é colocada de maneira mais ampla, em termos de velocidade, amplitude e integralidade da divulgação ou vazamento de informações, em contraponto a abordagem mais clássica de acesso à tecnologia após a morte do inventor. Os autores apontam que esta teoria pode se tornar interessante quando nem todos os usos de uma invenção podem ser utilizados pelo detentor. Nestes casos, a divulgação pode facilitar o licenciamento da tecnologia à empresas não concorrentes, o que levaria a um aumento na utilidade da invenção, tanto para sociedade, quanto para o detentor da patente, que poderia lucrar não só com a comercialização da invenção, quanto com o licenciamento da tecnologia.

A teoria 3, se refere a indução do desenvolvimento e da comercialização. De acordo com os autores, ela vem recebendo mais atenção a partir do Bayh-Dole Act de 1980, que autorizou universidades e institutos de pesquisa fomentados pelo governo americano a depositarem patentes dos resultados de suas pesquisas. Esta teoria se trata de uma variação da teoria 1, onde o patenteamento ocorre em uma fase mais inicial da pesquisa, antes da invenção estar realmente pronta para uso. Uma patente nesta fase conferiria segurança para uma empresa em investir no desenvolvimento do produto, visto que se este desenvolvimento tiver sucesso, seu retorno econômico poderá ser apropriado. Uma variação desta teoria coloca a patente como uma garantia para que o inventor consiga financiamento para levar o desenvolvimento do produto adiante. Uma terceira possibilidade, é o caso onde uma instituição é responsável pela pesquisa inicial, tal como um laboratório universitário ou "start up", e outra é responsável pelo desenvolvimento final do produto. Empresas somente investirão dinheiro no desenvolvimento do produto, se tiverem expectativa de apropriação do mesmo. Ao mesmo tempo, os inventores somente terão segurança para procurar parceiros que potencialmente possam desenvolver a invenção, se esta estiver protegida. Nestes casos, as patentes, tal como as depositadas de acordo com o Bayh-Dole Act, viabilizariam a exploração de invenções de universidades e pequenas empresas para o desenvolvimento de produtos úteis por empresas maiores, por possibilitarem a venda da titularidade da invenção para estas empresas. No entanto, esta teoria não é válida para todos os setores industriais. Na realidade, ela é bastante específica para tecnologias baseadas na ciência, na qual a capacidade de criar novos produtos e processos é fortemente influenciada por um contínuo fluxo de novos entendimentos e técnicas científicas, em grande parte a partir da pesquisa universitária (basicamente indústrias relacionadas à saúde, eletrônica e agricultura). Adicionalmente, a teoria também só é válida para áreas onde o desenvolvimento

do produto tem um alto custo, o que desestimularia as empresas a investir em tal desenvolvimento, a menos que invenção possa ser apropriada. Uma terceira premissa, já apontada na teoria 1, é de que as patentes são realmente capazes de conferir apropriabilidade, o que também não se verifica em diversas tecnologias (MAZZOLENI e NELSON ,1998).

A teoria 4 é baseada no controle ordenado da exploração. De acordo com essa teoria, patentes amplas concedidas a fase iniciais de desenvolvimento impediriam que diversas empresas investissem recursos para o desenvolvimento de um mesmo produto (corrida por patentes), evitando o desperdício de recursos. Para os autores, esta teoria é a mais controversa, visto que essas patentes também podem ser capazes de bloquear o desenvolvimento, principalmente no caso de tecnologias de sistemas cumulativos (como aviões, automóveis, computadores e sistemas de telecomunicação), onde o uso das invenções existente é necessário para o desenvolvimento de novas tecnologias, ou quando um longo estágio de desenvolvimento ainda é necessário para a obtenção de um inovação, e diversos atores pesquisando a mesma matéria teriam uma maior expectativa de sucesso. Adicionalmente, as patentes, ao fornecer dados para estudos de prospecção tecnológica, parecem mais estimular a confluência de atores investindo em uma mesma linha de pesquisas, do que evitá-la (MAZZOLENI e NELSON,1998).

As indústrias baseadas na ciência, como as indústrias relacionadas à saúde, eletrônica e agricultura, são as verdadeiras áreas onde há a necessidade de transferência tecnológica entre pesquisadores da universidade e da indústria, onde ocorrem as "corridas de patente" e onde invenções iniciais ainda precisam de muita pesquisa para chegar a um produto. Para estas indústrias, parece válido, o argumento de que as empresas não desenvolverão invenções, a menos que tenham direitos exclusivos em invenções iniciais. Adicionalmente, quando as universidades são capazes de obter patentes, inventores universitários são mais incentivados para chegar à indústria. No caso de novas "start ups" criadas por pesquisadores, as patentes também podem ser essenciais para levantar capital de risco e reduzir os custos de transação de licenciamentos. No entanto, para os autores, faltam estudos empíricos, pois não está claro se as patentes, principalmente as com escopo amplo, contribuem ou dificultam o acesso e a cooperação necessária para o avanço tecnológico em diferentes setores (MAZZOLENI e NELSON, 1998).

Outros dois autores, Archibugi e Filippetti (2010) elencam quatro razões em defesa de fortes direitos de Propriedade Intelectual: incentivo ao investimento em P&D; incentivo a divulgação; retroalimentação do sistema do Sistema de P&D, onde os lucros extraordinários obtidos pela exploração de invenções patenteadas são essenciais para o financiamento de P&D;

e incentivo a novos entrantes a inovar, visto que num ambiente fortemente protegido por patentes, novos entrantes precisam inovar para se inserirem no mercado.

Já Lévêque e Ménière (2004) apresentam uma análise econômica do custo/benefício das patentes. Para estes autores os direitos de propriedade intelectual tentam encontrar um equilíbrio entre dois objetivos de eficiência econômica: a eficiência estática e a eficiência dinâmica. Para obter eficiência estática, a alocação de recursos deve maximizar o excedente. O excedente consiste no lucro do produtor, medido pela área entre o preço e o custo marginal (vide área II, da figura 7), mais o ganho do consumidor, medido pela área entre a curva de demanda e o preço (vide área I, da figura 7). A eficiência dinâmica refere-se à melhoria e renovação de técnicas e bens de produção ao longo do tempo, e é o resultado de investimentos em P&D, design e criação.

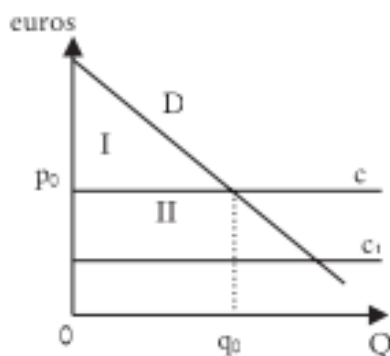


Figura 17 - Efeito da proteção patentária no excedente total: Lévêque e Ménière (2004).

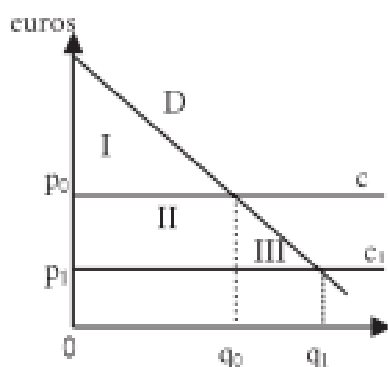


Figura 18 - Excedente total após a expiração da patente: Lévêque e Ménière (2004).

A figura 7 mostra o efeito da proteção de patente. A inovação aqui reduz os custos de um processo de fabricação de  $c$  para  $c_1$ . Antes da invenção, a quantidade de bens produzidos  $q_0$  é vendida ao preço de  $p_0 = c$  (custo de produção), assumindo-se um mercado perfeitamente competitivo, onde o lucro do produtor é igual a zero. O excedente total neste momento é, portanto, apenas o excedente do consumidor, igual à área do triângulo I. Durante a vigência da patente, a quantidade de bens produzidos é sempre  $q_0$  e o preço  $p_0$ . Mas o excedente total é aumentado pela área do retângulo II, que representa a economia gerada pela inovação. Esse excedente é o lucro do inovador, que é apropriado por este, enquanto outras empresas competidoras continuam a ter lucro zero. Nesta fase, o excedente do consumidor também não muda. Nesse estágio, portanto, o inovador é o único que ganha, em relação ao estágio pré-invenção. Quando a patente passa para o domínio público (vide figura 8), o preço cai para  $p_1 = c_1$  e a quantidade produzida sobe para  $q_1$ . O excedente total aumenta na área do triângulo III, porque novos consumidores têm acesso ao bem. Devido à redução de preço, o excedente do consumidor aumenta da área I para a área (I + II + III), enquanto o lucro do inovador cai para zero. Os consumidores agora são os únicos que ganham.

Assim, antes da invenção, o excedente total é igual à área I; durante a proteção, é igual a I + II; e após a expiração da patente, é igual a I + II + III. Isso significa que para a sociedade é melhor que uma invenção seja produzida, e ainda melhor que esteja em domínio público. Isso sugere que seria preferível passar diretamente da fase de invenção para o domínio público e ignorar a fase de proteção. No entanto, o problema que surge é que, sem a fase de proteção, a invenção não será produzida: como o inventor sabe que o preço de mercado cairá para  $P_1$  e ele não poderá recuperar suas despesas de P&D, ele não tem incentivo para fazer este investimento.

Em outras palavras, a proteção da invenção por patentes gera um peso morto para a sociedade, correspondente a área do triângulo III, mas esse sacrifício é necessário para incentivar os inventores a investir em P&D.

De acordo com os autores, esse incentivo poderia ser promovido por outros meios como financiamento público para pesquisas ou prêmios. No entanto, a alternativa de subsídio não deixa de ter deficiências em termos de eficiência estática e dinâmica. A perda de peso morto é limitada à custa da tributação de outros bens, o que introduz distorções em outros compartimentos da economia. Em outras palavras, o financiamento público não é gratuito. Além disso, a menos que o governo tenha conhecimento preciso dos custos e benefícios da pesquisa, a quantidade de subsídios será incompatível com o valor social das inovações. Isso significa que prêmios ou subsídios de pesquisa tendem a subcompensar ou supercompensar a inovação.

Ainda de acordo com Lévêque e Ménière (2004), embora o sistema de propriedade intelectual conceda um direito exclusivo aos inventores, não significa que eles obtenham automaticamente o monopólio do mercado. Um novo produto ou processo mais barato pode ser desenvolvido de diferentes maneiras, de forma que mesmo um produto patenteado tenha concorrentes. A teoria econômica faz uma distinção entre inovações drásticas e não drásticas. No caso de uma inovação drástica, a propriedade intelectual monopoliza o mercado, enquanto no caso de uma inovação não drástica, simplesmente fornece poder de mercado. Uma inovação drástica é aquela que reduz o custo de produção ou melhora a qualidade de um produto a tal ponto que o novo preço de monopólio é mais baixo que o custo de produção dos concorrentes. Nestes casos, a empresa que detém o direito de propriedade não precisa se preocupar com a concorrência, e pode se comportar como um monopolista. Por outro lado, se a inovação não for drástica, o preço cobrado pelo inovador não pode ultrapassar o custo dos competidores. Como esse preço ainda é maior que o custo marginal, no entanto, a empresa desfruta de poder de mercado, ou seja, pode cobrar um preço mais alto que o preço competitivo por um período de tempo significativo.

Mesmo em um mercado monopolizado, as distorções de preço afetam a quantidade e a distribuição do excedente gerado pela inovação. Embora o monopolista esteja em posição de estabelecer um preço mais alto do que se estivesse em concorrência, ao fazê-lo, ele exclui alguns consumidores, que comprariam a inovação se fosse vendida a preço de concorrência. Se o monopolista basear seu preço apenas nos consumidores dispostos a pagar mais pela inovação, ele desencorajaria todos os outros consumidores, podendo não reaver seu investimento em P&D no período de vigência da patente. O monopólio deve, portanto, fixar um preço mais baixo e fornecer aos consumidores parte do excedente. Não é necessário que o inovador se aproprie do excedente total criado pela inovação. Para garantir que a inovação seja produzida, é suficiente para ele recuperar seu investimento em P&D (LÉVÊQUE e MÉNIÈRE, 2004).

A transferibilidade é outro benefício da propriedade industrial, apontado por Lévêque e Ménière (2004). Ao permitir o comércio e reduzir os custos de transação de licenciamentos e venda de intangíveis, as patentes permitem o uso das invenções por aqueles que mais as valorizam, aumentando a eficiência do mercado. Quando os custos de transação dos intangíveis caem, devido a diminuição da assimetria de informação conferidos por direitos mais claramente definidos, o inventor pode esperar obter um lucro maior com o licenciamento ou venda do ativo, fortalecendo os incentivos para este inovar.

Assim, de uma forma resumida, para todos os autores, o sistema de patentes possui o objetivo de estimular que inovações cheguem ao mercado, aumentando o bem-estar da sociedade, ao



menor custo de investimento possível. Este estímulo a inovações pode ser obtido de diferentes formas, por exemplo, aumentando o investimento em P&D, habilitando novos atores a participar do sistema, e divulgando informações que facilitarão novas invenções. No entanto, algumas práticas exercidas por detentores de patentes, aumentam o custo do sistema para além do poder de mercado conferido pela exclusividade. Por tal motivo, os custos de tais práticas, conhecidas como externalidade do sistema de patentes, também devem ser considerados, ao avaliar a relação custo/benefício do sistema como um todo.

## 2.2 Externalidades do sistema de patentes

Uma das externalidades mais citadas na literatura é o "modelo de corrida por patentes" ou "fishing problem" onde diferentes empresas duplicam seus esforços em P&D. Em uma corrida de patentes, há o aumento dos custos totais (superinvestimento) em pesquisa para uma única inovação, onde apenas a empresa que depositar primeiro a patente, conseguirá recuperar o seu investimento. O que pode levar pode prejudicar a manutenção das empresas perdedoras no mercado (Bostyn, 2002; Lévêque e Ménière, 2004; Mazzoleni e Nelson, 1998). Adicionalmente, em áreas tecnológicas em que o conhecimento acumulado é essencial para o desenvolvimento de novas tecnologias, as corridas por patentes podem gerar outras externalidades, como as "Blocking Patents" e "hold ups". As "hold ups" ocorrem quando os proprietários de patentes essenciais ao desenvolvimento subsequente de uma tecnologia, (standard-essential patent -SEP), abusam do poder de mercado para o licenciamento da mesma (Lévêque e Ménière, 2004), e as "Blocking patents" ocorrem quando pelo menos duas patentes não podem ser efetivamente praticadas sem uma violar a outra. Ambos os casos são frequentemente alvo de longas disputas judiciais, prejudicando o tempo de desenvolvimento de novas tecnologias e o custo do sistema de patentes.

Para diminuir o risco das "Blocking Patents" e "hold ups", em alguns setores empresas adotam estratégias como "joint ventures" e "Patents Pools". Nestas estratégias, as empresas participantes são obrigadas a compartilhar as tecnologias que desenvolveram com as outras empresas participantes. Embora esta estratégia seja eficiente em evitar que as empresas envolvidas percam sua atuação no mercado, elas geram outras externalidades, pois agem como barreira a novos entrantes, que não são aceitos no pool, agindo com comportamento próximo a de um cartel (MAZZOLENI e NELSON, 1998). Outra externalidade observada em "pools de patentes" é a diminuição do incentivo individual dos participantes a investir em novas inovações, visto que terão que dividir seus lucros extraordinários com os outros participantes,

aumentando comportamentos de "free-riders", num fenômeno conhecido como tragédia dos comuns (ALCHIAN e DEMSETZ, 1973; MAZZOLENI e NELSON, 1998).

Outro efeito das corridas de patentes, é o "path dependence". Quando inicialmente a escolha um dado padrão tecnológico produz rendimentos crescentes, este padrão é seguido por todas as empresas que estão na corrida. Isto torna a mudança do padrão tecnológico extremamente difícil, ainda que se descubra posteriormente que este padrão não é melhor ou mais eficiente (FIANI, 2002).

Quando uma empresa já detém um monopólio de uma tecnologia, ela tem mais condições de investir em P&D, devido ao lucro extraordinário ocasionado pelo monopólio. Nesta condição, ela muitas vezes consegue desenvolver e patentear novas tecnologias que melhoram sua própria invenção. No entanto, muitas vezes tais invenções não são colocadas no mercado, ficam em um estado dormente - "sleeping patents"- até que o monopolista seja ameaçada por um concorrente capaz de competir com o produto que já estava no mercado, privando a sociedade da utilidade dos melhores produtos já desenvolvidos. Em outros casos, monopolistas conseguem manter seus monopólios por tempos muito maiores que o de uma patente ao acrescentar lentamente pequenas melhorias a tecnologia já patenteada, prática conhecida como "ever green" (LÉVÊQUE e MÉNIÈRE, 2004).

Outro fenômeno causado pelo sistema é o comportamento "rent-seeking" or "profit-seeking", onde o investimento em P&D é direcionado para as tecnologias que prometem maiores lucros ou que podem ser melhor protegidas legalmente, em detrimento daquelas com maior probabilidade de gerar resultados socialmente úteis ou onde há mais oportunidades tecnológicas (ARCHIBUGI e FILIPPETTI, 2010). Isto é especialmente crítico na área farmacêutica, onde a pesquisa direcionada a doenças raras ou que afetam populações pobres podem ser negligenciadas devido ao baixo retorno financeiro da invenção.

Uma tendência que vem sendo observada é a de multiplicação de patentes e portfólio de patentes, onde as empresas depositam diversas patentes para mesma tecnologia, com pequenas modificações ou depositam patentes para tecnologias que não pretendem explorar, gerando um alto custo para os escritórios governamentais que examinam e concedem as patentes. (LÉVÊQUE e MÉNIÈRE, 2004). Os portfólios de patentes são utilizados de diversas formas: para aumentar a reputação das empresas em negociações ou no mercado financeiro; para ameaçar concorrentes com disputas judiciais, para barganhar por licenças, para confundir concorrentes em relação a quais tecnologias estão sendo desenvolvidas na empresa; para justificar remessa de royalties de empresas filiais para empresas sede, ou funcionarem com

"troll patents" caso alguma outra empresa resolva desenvolver a tecnologia (MARENGO *et al*, 2012).

Outra externalidade, a "sham litigation" diz respeito a uma ou diversas ações promovida no âmbito do Poder Judiciário que careça de bases objetivas e fundamentadas e de expectativa plausível e razoável de sucesso, com a finalidade disfarçada de prejudicar um concorrente. Em situações mais extremas as "sham litigations" em disputas de patentes podem até tirar o concorrente de menor porte do mercado, por não conseguir arcar com os custos judiciais (BALMER, 1980).

Por tudo, é possível vislumbrar que muitas das externalidades do sistema de patentes aumentam bastante o custo do sistema, por diminuírem a eficiência do estímulo à inovação, por aumentarem o custo de administração do sistema e por fortalecerem práticas anti-competitivas, com claro intuito de barrar qualquer possibilidade de concorrência. Tal aumento, por si só, é capaz tornar bastante delicado o equilíbrio entre os custos e benefícios do sistema. Por tanto, resta analisar qual o efeito do aumento do escopo de proteção de patentes neste equilíbrio.

### 2.3 Efeitos do aumento de escopo de proteção na função e externalidades das patentes

O aumento de proteção conferido por patentes com escopo mais amplo, poderia facilitar a apropriabilidade de invenções, e por consequência estimular o investimento e P&D, levando a mais inovações e, portanto, aumentando os benefícios gerados pelo sistema de patente. No entanto esta teoria se baseia em algumas premissas, a primeira é de que a patente é importante para a apropriabilidade da invenção, conforme já discutido acima, apenas poucas empresa, de poucos setores tecnológicos, consideram a patente uma das principais ferramentas para apropriabilidade de inovações. Pesquisas empíricas demonstram que, para empresas americanas e europeias no ramo manufatureiro, as patentes e outros métodos legais são, de fato, os dois fatores menos importantes de apropriabilidade, os fatores mais importantes são: tempo de liderança, sigilo industrial, periféricos complementares e vendas e serviços complementares (ARCHIBUGI e FILIPPETTI, 2010). A segunda premissa é que o aumento da apropriabilidade aumenta o número de inovações. Em diversos estudos empíricos, nenhum conseguiu demonstrar que sistemas mais fortes de PI, foram capazes de aumentar o número de inovações (DOSI e NELSON, 2013).

Também não é esperado que um escopo mais amplo melhorasse a divulgação de informação tecnológica. Pelo contrário, conceder patentes mais amplas do que o que foi

claramente revelado pela invenção, estimula aos depositantes a não revelarem a invenção em sua totalidade, diminuindo a utilidade da informação para obtenção de novas invenções.

Para Mazzoleni e Nelson (1998), a concessão de patentes amplas para um ator, pode impedir a autuação de outros na mesma área, ainda que a invenção não seja a mesma. No campo da biotecnologia, em particular, grandes empresas titulares de patentes tendem a impedir pequenas empresas de tentar inventar na mesma área. No campo de automóveis e aviação a definição ampla de patentes pioneiras levou a demorados litígios que atrasaram o desenvolvimento tecnológico destes setores.

Para Dosi e Nelson (2013), o debate atual sobre direitos de propriedade em biotecnologia sugere que a concessão de reivindicações muito amplas sobre patentes pode ter um efeito prejudicial sobre a taxa de mudança técnica, na medida em que impede a exploração de aplicações alternativas das invenções patenteadas. Isto é particularmente prejudicial no caso de invenções relacionadas a técnicas de base ou conhecimentos fundamentais, como genes ou o onco-mouse, que são claramente ferramentas para pesquisa fundamental. Na medida em que essas técnicas e conhecimentos sejam críticos para futuras pesquisas que se realizam cumulativamente com base na invenção original, a atribuição de amplos direitos de propriedade poderá prejudicar gravemente novos desenvolvimentos. O que se torna ainda mais grave, se a patente possuir um escopo excessivamente amplo, protegendo não apenas o produto que os inventores alcançaram (como o 'onco-mouse'), mas toda a classe de produtos que poderiam ser produzidos através desse princípio, ou seja, 'todos os mamíferos transgênicos não humanos' ou todos os possíveis usos desta invenção patenteadada (por exemplo, uma sequência de genes), mesmo que eles não sejam mencionados no pedido. De acordo com os autores, em tecnologias acumulativas, como a biotecnologia, é mais provável que os direitos de propriedade industrial sejam um obstáculo do que um incentivo à inovação, com altas chances de ocorrerem "blocking patents", onde uma tecnologia patenteadada bloqueia a utilização da outra, respectivamente.

Para Bostyn (2002), o escopo da proteção deve ser amplo o suficiente para compensar o custo da invenção. Se o escopo da proteção não for amplo o suficiente, melhorias triviais podem ser produzidas pelos concorrentes sem cometer uma violação de patente. Essa situação é prejudicial para o titular da patente original, porque ele investiu uma quantia considerável de dinheiro para criar esta maravilhosa invenção e agora se encontra em uma situação em que é fácil e relativamente barato para os concorrentes fazer uma versão ligeiramente melhorada de sua invenção patenteadada, sem que ele seja capaz de colher qualquer coisa. Por outro lado, se o escopo for muito amplo, o monopólio pode ter um efeito sufocante no desenvolvimento

tecnológico, ou seja, os concorrentes não veem utilidade e não têm incentivos para fazer melhorias.

Para Lévêque e Ménière (2004), quando a definição do escopo de uma invenção é deixada ao próprio inventor, a amplitude dada aos inventores não encontra limites. Embora os requisitos legais de novidade, não-obviedade e viabilidade técnica limitem as possibilidades de reivindicação, os limites máximos permanecem muito imprecisos.

Se os custos de transação fosse zero, a alocação dos direitos iniciais sobre inovações não afetaria a riqueza criada. Se o primeiro inovador obtém um direito amplo, por exemplo, um direito exclusivo sobre a produção de todas as proteínas recombinadas, ou se obtém um direito restrito, por exemplo, sobre insulina humana produzida a partir de bactérias geneticamente modificadas, não faz diferença em termos de eficiência estática. Em um mundo tão perfeito, cada nova palavra ou ideia poderia receber um direito de propriedade e um proprietário, e todo usuário teria que pagar para poder usá-lo (LÉVÊQUE e MÉNIÈRE, 2004).

No entanto, no sistema econômico, é relevante supor que essas transações tenham custos: os direitos de propriedade nem sempre são claramente definidos; a elaboração de um contrato de vendas ou licença requer tempo e conhecimento; e garantir que as partes cumpram seus compromissos requer um sistema de monitoramento e multas. O fator decisivo é se os custos de transação são maiores ou menores que o ganho da transação (LÉVÊQUE e MÉNIÈRE, 2004).

A incerteza sobre os limites de uma patente pode desencorajar empresas mais eficientes de comprar o direito, ou pode fazer com que empresas precisem comprar licenças como medida de precaução, uma vez que o comprador não sabe se seu processo infringe a patente do concorrente ou não (LÉVÊQUE e MÉNIÈRE, 2004).

Uma patente muito restrita é a que não fornece proteção suficiente contra a infração; uma patente muito ampla efetivamente dissuade os concorrentes de contornar a inovação. Enquanto a duração da patente é estabelecida por lei, e é inequívoca, a amplitude do escopo de patentes é definida apenas indiretamente, e é frequentemente interpretada do ponto de vista econômico pelos tribunais, como último recurso (LÉVÊQUE e MÉNIÈRE, 2004).

Titulares de patentes também são mais propícios ao comportamento estratégico. Ao ser o primeiro a patentear, um inventor pode bloquear os concorrentes, forçando-os a mudar para uma linha de pesquisa diferente ou a pagar por uma licença. Assim, a patente desencadeia uma corrida entre inventores, na qual o vencedor leva tudo. Além disso, se a patente inicial for suficientemente ampla, ela também poderá bloquear inovações subsequentes, que poderiam melhorar ou complementar a primeira invenção. Em outras palavras, a patente oferece

perspectivas de renda monopolista, que as empresas rivais disputam (LÉVÊQUE e MÉNIÈRE, 2004).

Uma ampla patente reforça o monopólio do inovador, oferecendo melhor proteção contra a violação. Em particular, oferece uma maneira de excluir do mercado mais produtos que diferem do produto patenteado, mas que o substituem. A ampliação do escopo de uma patente pode fortalecer o monopólio do inovador e aumentar a perda de peso morto, consequentemente, reduzindo o bem-estar total (LÉVÊQUE e MÉNIÈRE, 2004).

Uma patente deveria deixar espaço para outros inovadores competirem com a inovação, usando tecnologias diferentes, de forma que seus produtos não sejam considerados imitações. Em outras palavras, os concorrentes devem poder contornar uma patente e oferecer produtos que podem ser substitutos desta inovação. Quanto mais ampla a patente, mais difícil será contornar a tecnologia e oferecer uma alternativa (LÉVÊQUE e MÉNIÈRE, 2004).

Uma definição de amplitude, que explica seu efeito sobre os concorrentes é que a amplitude ideal pode ser medida pelo custo de P&D necessário para criar uma alternativa à inovação patenteada sem violar a patente. Se a alternativa for muito onerosa, o proprietário da patente não precisará conceder licenças, ele poderá tirar o máximo proveito de seu monopólio. Por outro lado, se a imitação for acessível, o proprietário da patente é obrigado a renunciar a parte de seu lucro concedendo licenças, a fim de dissuadir os imitadores. Este caso é favorável ao bem-estar social. Permite que a sociedade se beneficie de um preço competitivo, economizando em investimentos redundantes em P&D. O único problema é garantir lucro suficiente para incentivar o primeiro inovador. Essa condição é atendida quando o custo de desenvolver uma alternativa é suficientemente próximo do custo da primeira inovação. Esse resultado é particularmente interessante, pois também responde ao problema das corridas de patentes. De fato, o prêmio para o vencedor da corrida, ou seja, o lucro obtido pelo inovador, não é tão grande se o proprietário da patente for obrigado a licenciar sua inovação para dissuadir os imitadores. Isso torna a corrida menos atraente, o que reduz os investimentos redundantes. Assim, uma patente com escopo restrito pode economizar custos de imitação e limitar os custos excessivos das corridas de patentes (LÉVÊQUE e MÉNIÈRE, 2004).

No caso de patentes sobre tecnologias cumulativas, como a invenção de um medicamento, o desenvolvimento inclui diversos atores, incluindo equipes de pesquisa básica e aplicada. Assim, como os lucros gerados pelo medicamento devem ser compartilhados? Uma patente deve ser concedida a cada inovador ou o primeiro inovador deve receber todos os direitos sobre inovações posteriores? Uma distribuição inadequada corre o risco de estragar todo desenvolvimento posterior. Esse é o problema econômico clássico do "hold up", que

relembrando, ocorre quando os proprietários de uma patente essencial ao desenvolvimento de uma tecnologia abusam do poder de mercado para o licenciamento da mesma. Uma patente ampla, permite a criação de "hold up", o que desencoraja o investimento em desenvolvimentos posteriores por terceiros, sendo menos eficiente do que várias patentes restritas (LÉVÊQUE e MÉNIÈRE, 2004).

A cumulatividade na biotecnologia é, potencialmente, mais complicada no caso do patenteamento de ferramentas de pesquisa, como novas técnicas de manipulação genética, que são produtos da pesquisa básica. Embora estimule o desenvolvimento de novas ferramentas, o patenteamento destas técnicas permitiriam o controle de todas as invenções posteriores pelos titulares da patente da ferramenta. Se não puderem ser patenteadas, elas podem ser usadas por todos, estimulando o desenvolvimento de invenções derivadas. Assim, além de um incentivo à inovação, o patenteamento, ou não, é principalmente uma escolha sobre a organização da pesquisa. Como essas inovações são tecnologicamente dependentes umas das outras, não é possível considerar os incentivos ideais considerando cada inovação isoladamente (LÉVÊQUE e MÉNIÈRE, 2004).

Uma posição em relação ao patenteamento de tecnologias cumulativas é defender uma patente ampla, que cubra todas as inovações que se seguem a uma descoberta inicial. Ao conceder à exclusividade do primeiro inovador uma liderança tecnológica, a patente lhe dá o poder de organizar a pesquisa com eficiência. A ameaça de litígio por infração evita corridas de patentes e os investimentos excessivos que os acompanham. Além disso, como a patente é publicada, outras empresas podem identificar novas utilidades, que podem ser solicitadas ao proprietário da patente. O proprietário tem todo o interesse em licenciar a tecnologia ou criar parcerias de pesquisa, quando puder se beneficiar delas. No entanto, a cada desenvolvimento da pesquisa pela outra empresa, é necessário um novo acordo, gerando atrasos na pesquisa. Para evitar esse problema, o proprietário da patente e as outras empresas devem firmar acordos ex ante. Esses acordos estabelecem os termos sob os quais os lucros da inovação serão compartilhados antes do investimento. No entanto, isso não é nada fácil, porque as partes devem chegar a um acordo, em um estágio em que os resultados ainda são altamente incertos. Além disso, experiências empíricas demonstram que estas patentes amplas tendem a impedir a inovação. Observar o papel de patentes na estratégia de firmas, de fato, nos leva a minimizar ou refutar que reivindicações que aumentam o poder da propriedade intelectual encorajem a inovação. O aumento da proteção da propriedade intelectual parece levar ao maior número de depósitos de patente, aumento o custo de administração do sistema, sem, contudo estes estarem associados ao aumento em investimento em P&D (LÉVÊQUE e MÉNIÈRE, 2004).

A posição oposta, é não patentear quando as inovações são cumulativas. Assim, os inovadores são colocados em concorrência direta, o que reduz seu incentivo para investir. Em troca, no entanto, eles podem aproveitar livremente todas as inovações existentes e inovar, por sua vez, sem ter que se preocupar em violar uma patente. A perda de receita dos inovadores, devido ao aumento da concorrência, é compensada pelo ganho em longo prazo de poder compartilhar as tecnologias disponíveis. Um modelo similar vem sendo adotado com sucesso no mercado de softwares conhecido como "Open Souce" (LÉVÊQUE e MÉNIÈRE, 2004).

Uma terceira opção é definir o nível de proteção ideal. Para tal, é preciso entender que o efeito do aumento de escopo de proteção depende da reação dos agentes envolvidos e suas consequências. No caso de patentes com escopo de proteção restrita, o mérito aparece sob a luz da ameaça representada pelos concorrentes e das estratégias que o proprietário da patente pode adotar para combatê-las. Nestes casos, o titular da patente tem mais interesse em licenciar, a fim de desencorajar o desenvolvimento de alternativas por concorrentes, o que reduz as corridas, economizando investimentos inúteis em alternativas e reduz a perda de peso morto, criando concorrência. Adicionalmente, uma vez que a inovação em sistemas acumulativos depende da colaboração de diferentes partes, um nível de proteção que estimule o relacionamento entre sucessivos inovadores, aumentando seu interesse em criar parcerias de pesquisa e desenvolvimento, pode estimular a eficiência do processo inovativo e diminuir litígios (LÉVÊQUE e MÉNIÈRE, 2004).

Assim, para diversos autores escopo de proteção não pode ser tão baixo que não compense os custos de P&D. No entanto, para maior parte dos campos tecnológicos, apenas o tempo de liderança parece ser suficiente para compensar estes custos. Em sistemas cumulativos, a proteção precisa ser suficiente apenas para compensar cada próximo passo. No entanto, para manter o mercado competitivo, o que, diminui o peso morto do sistema de patentes, e previne distorções causadas pelo comportamento estratégico das firmas, o escopo deve ser mantido próximo a este mínimo necessário para garantir o retorno ao investimento em P&D.

A busca por alternativas ao produto patenteado sempre fez parte do desenvolvimento de tecnologias, sendo um passo importante no processo de continuo aperfeiçoamento da técnica, visto que ao buscar alternativas, muitas vezes a empresa concorrente acaba desenvolvendo melhorias nos produtos ou processos. Neste sentido, o bloqueio de todas as alternativas imagináveis, tal como é frequentemente proposto em reivindicações de gênero, pode ser bastante prejudicial para o processo inovativo.

As diretrizes de exame de matérias envolvendo biotecnologia no INPI, assim como em outros países, vem sofrendo constantes alterações, visto que conforme a tecnologia vai se



modificando, percebesse que a forma de examinar certas matérias vão se atualizando, além da necessidade de abarcar novas tecnologias.

Neste sentido, é interessante avaliar como as tecnologias que envolvem a produção de novos produtos biotecnológicos vem se desenvolvendo, e o impacto que a concessão de patentes com sequências definidas por percentual de identidade ou similaridade terão no estímulo de desenvolvimento dessas novas tecnologias, o que será abordado no capítulo 3.

E quais modificações já ocorreram nas diretrizes ao longo dos anos, o que será abordado no capítulo 4.

### 3. ENGENHARIA DE PROTEÍNAS

#### 3.1 Entendendo as proteínas

As proteínas são as macromoléculas mais abundantes e cada célula de um ser vivo pode conter milhares de proteínas, cada uma com uma função única, como catalisar reações bioquímicas ou permitir a contração muscular. A função de uma proteína é definida pelo arranjo dos átomos, presentes na sequência de aminoácidos, em sua estrutura tridimensional. A capacidade de prever ou determinar com precisão o arranjo espacial dos aminoácidos em proteínas pode fornecer uma melhor visão sobre o papel destas proteína e os mecanismos pelos quais essas macromoléculas essenciais funcionam, permitindo criar proposições sobre como afetá-la, controlá-la ou modificá-la. Por exemplo, com a estrutura podemos projetar mutações pontuais em uma região da proteína com a intenção de alterar a função ou tentar prever moléculas que possivelmente se ligam a ela, o que pode ter implicações diretas no design de novas drogas (Al-Janabi, 2022).

Em 1972, o bioquímico Christian Anfinsen ganhou o Prêmio Nobel por seu trabalho sobre a relação entre uma sequência de aminoácidos e sua conformação tridimensional (3D) biologicamente ativa. Anfinsen terminou sua palestra do Prêmio Nobel dizendo que a partir da consideração de uma grande quantidade de dados empíricos disponíveis sobre as correlações entre a sequência e a estrutura tridimensional, juntamente com o crescente desenvolvimento no conhecimento das forças relacionadas com o dobramento da cadeia polipeptídica, poderia se tornar mais realista a ideia de se prever *a priori* a conformação de uma proteína (Al-Janabi, 2022; Baker and Atzori, 2022).

No entanto, no início da década de 1980, um grande obstáculo para o progresso da bioquímica era nossa incapacidade de modificar quimicamente a superfície de macromoléculas de uma maneira que permitisse analisar a relação entre estrutura e atividade de proteínas. Essa limitação foi mais percebida, inicialmente, no campo da enzimologia. Os princípios que governam a catálise enzimática foram compreendidos e o número de estruturas enzimáticas resolvidas por cristalografia de raios-X estava começando a crescer, embora lentamente. Essas estruturas, com sua clareza estereoquímica, forneceram uma base para a formulação de mecanismos de ação nos quais papéis precisos foram atribuídos a grupos funcionais, identificados nos sítios ativos (Brannigan e Wilkinson, 2002).

A maneira natural de testar as hipóteses emergentes era modificar especificamente esses grupos funcionais e explorar os efeitos sobre a atividade, o que só era alcançado por modificação química com alcance limitado e baixa especificidade. Um avanço substancial só foi percebido após a invenção da mutagênese sítio-dirigida, uma técnica que permitia que as

sequências de aminoácidos nas proteínas fossem alteradas à vontade. Os primeiros usos desta técnica, que consiste em mutar os genes que codificam enzimas de mecanismo conhecido e produzir proteínas com substituições definidas de resíduos de aminoácidos, foram relatados para tirosil tRNA sintetase e  $\beta$ -lactamase no final de 1982 (Brannigan e Wilkinson, 2002).

Essas mudanças precisas de apenas um ou dois resíduos de aminoácidos foram posteriormente seguidas por mudanças maiores com modificações de alças inteiras e até mesmo domínios. Essa construção de proteínas modificadas e a análise de suas propriedades se uniram para formar um novo campo – o da engenharia de proteínas.

### 3.2 Diferentes tecnologias em engenharia de proteínas

Como já mencionado, uma das primeiras estratégias utilizadas para geração de novas proteínas foi a mutação sitio-dirigida em enzimas. A partir de dados de cristalografia de raio-X das enzimas, cientistas começaram a formular hipóteses para o papel de grupamentos funcionais e delimitar o sítio ativo de enzimas.

No entanto, a tentativa de se modificar racionalmente estas enzimas eram quase sempre desastrosas em termos de estabilidade e especificidade. Percebeu-se que apesar do local onde ocorre a interação da enzima com seu substrato ser o principal fator na especificidade da ligação, este não era o único fator; e que mesmo mudanças conservativas podiam apresentar resultados inesperados. Enfim, percebeu-se que embora as mutações sítio-dirigidas sejam efetivas para se analisar o papel individual de cada resíduo de aminoácido, esta técnica não era capaz de fornecer um método geral de produzir proteínas com características desejadas (Brannigan e Wilkinson, 2002).

A inviabilidade de testar todas as possibilidades de mutação de uma proteína, e a grande falta de previsibilidade do efeito de cada modificação, levou os cientistas a buscarem por outras estratégias, que não dependem da estrutura da proteína, para produzir novas proteínas modificadas, como mutagênese aleatória e recombinação (Brannigan e Wilkinson, 2002; Bloom et al, 2005).

A técnica de mutagênese aleatória compreende a construção de bibliotecas, mutando aleatoriamente o gene completo que expressa uma proteína com uma função próxima à função desejada, através de vários ciclos de *error-prone* PCR (Polimerase Chain Reaction), e selecionando variantes melhoradas. Essa abordagem não requer informações sobre a estrutura ou mecanismo de ação, e pode revelar mutações benéficas inesperadas. Muitas das mutações benéficas encontradas por mutagênese aleatória estão distantes do sítio ativo e não teriam sido previstas pelos atuais métodos de design “racionais” (Bloom et al, 2005).

Já a técnica de recombinação de proteínas é feito um embaralhamento de partes de proteínas naturais com alta identidade de sequência, gerando uma proteína quimérica, sem qualquer necessidade de informação estrutural. Esta técnica, permite acessar graus maiores de mudança de sequência do que a mutagênese aleatória (Bloom et al, 2005).

As informações derivadas de alinhamentos de sequências de famílias de proteínas também podem ser incorporadas na evolução sítio-dirigida construindo bibliotecas nas quais as posições são mutadas nos resíduos que ocorrem com mais frequência em alinhamentos de sequências múltiplas (Bloom et al, 2005).

### 3.3 O problema do enovelamento de proteínas

Embora o desenho ‘racional’ de macromoléculas tenha se mostrado pouco frutífero inicialmente, a ideia nunca foi totalmente abandonada pelos comunidade científica. No entanto, sabia-se que para que esta técnica se tornasse mais eficiente seria necessário compreender de forma muito mais precisa, a relação entre as sequências de aminoácidos e a estrutura destas moléculas (Baker and Atzori, 2022).

Apesar dos avanços nas metodologias experimentais para elucidação da estrutura tridimensional das proteínas, estes métodos continuam a ser muito lentos e baseados em tentativa e erro, utilizando técnicas como cristalografias de raio X, espectroscopia por ressonância magnética nuclear ou microscopia crio-eletrônica. Devido a esta dificuldade técnica, o número de proteínas com a estrutura tridimensional conhecida é muito pequeno perto do número de sequências proteínas conhecidas. A UniProt (*Universal Protein Resource*) tem cerca de 220 milhões de sequências de proteínas catalogadas. No entanto o Protein Data Bank tem apenas 180 mil estruturas tridimensionais de 55 mil proteínas diferentes. (Al-Janabi, 2022).

Isso se deve, em parte, ao grande número de graus de liberdade em uma cadeia de aminoácidos antes de dobrar, o que significa que existem muitas conformações 3D possíveis. Em 1969, Cyrus Levinthal, um biólogo molecular, estimou que cada proteína poderia se dobrar em  $10^{300}$  conformações diferentes. Adicionalmente, as técnicas usadas para analisar a estrutura de uma proteína requerem que as proteínas sejam cristalizadas, o que não é ideal para proteínas hidrofóbicas de membrana que se agregam em soluções aquosas e são notoriamente difíceis de cristalizar (Al-Janabi, 2022; Baker and Atzori, 2022).

Por isso, modelos computacionais para prever e visualizar com precisão as estruturas de uma proteína são altamente desejados. Para incentivar o desenvolvimento de métodos computacionais para prever estruturas de proteínas, Krzysztof Fidelis (da Universidade da Califórnia CA, EUA) e John Moult (da Universidade de Maryland, MD, EUA) fundaram o

*Critical Assessment of Structure Prediction (CASP)* em 1994. O CASP é um evento bienal onde modelos computacionais são testados (Al-Janabi, 2022; Baker and Atzori, 2022).

De acordo com o fundadores, o evento funciona como um experimento, onde pesquisadores utilizam seus programas para prever a estrutura 3D de proteínas a partir de sua sequência de aminoácidos. Essas estruturas proteicas foram determinadas experimentalmente, mas não foram divulgadas ao público, e são comparadas com a conformação predita computacionalmente. O *Global Distance Test (GDT)* é a principal métrica utilizada para avaliar o sucesso dos modelos computacionais e varia de 0 a 100, obtendo-se uma porcentagem de resíduos de aminoácidos que estão dentro de uma certa distância da posição correta determinada experimentalmente, sendo 90% o percentual similar ao alcançado pelos métodos experimentais, que também tem um certo nível de erro intrínseco a metodologia (Al-Janabi, 2022; Baker and Atzori, 2022).

Nos anos anteriores no CASP, os GDTs atingiram apenas cerca de 60 pontos (vide figura 20). No entanto, em 2020, o DeepMind do Google introduziu o AlphaFold 2.0, que alcançou um GDT médio de 90 no CASP14 (Al-Janabi, 2022; Baker and Atzori, 2022).

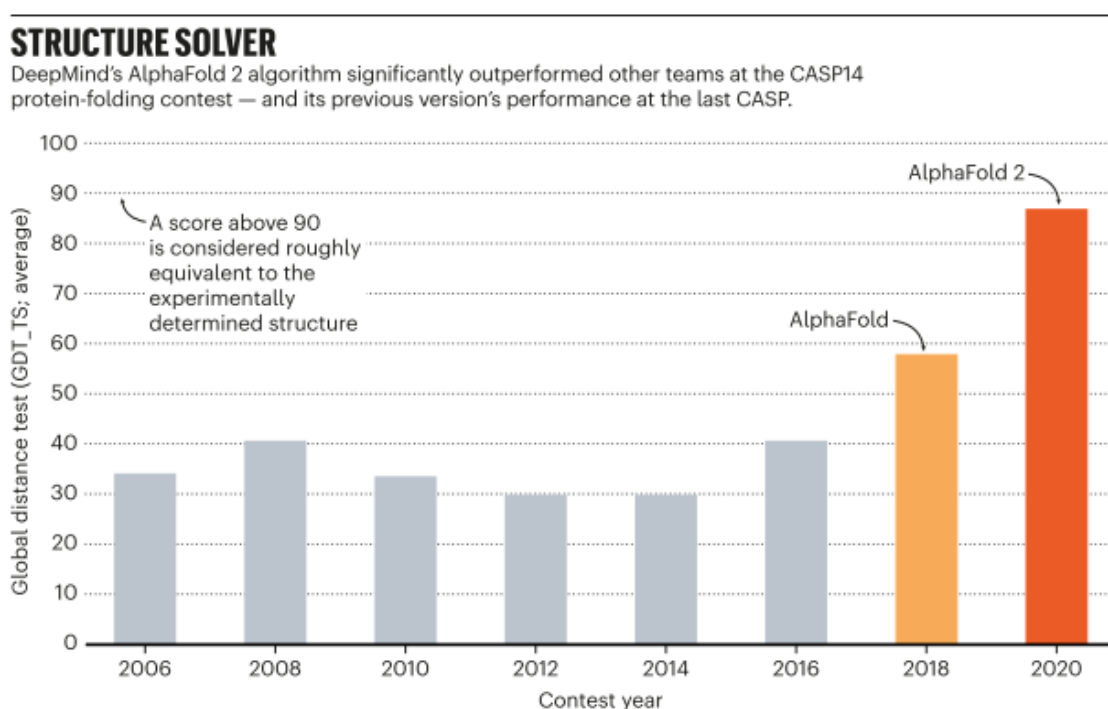


Figura 19 - Desempenho de programas ao longo dos anos no CASP: Callaway, 2020

Ou seja, após 50 anos do desafio lançado por Anfisen, estamos pela primeira vez próximos de tornar realidade a compreensão de como as proteínas se enovelam. AlphaFold 2.0

é o primeiro método computacional que pode prever estruturas de proteínas com precisão próxima a experimental e está sendo chamado de padrão ouro para este tipo de tecnologia (Al-Janabi, 2022).

O DeepMind já havia alcançado uma das pontuações mais altas do GDT desde o CASP13 em 2018 e uma pontuação média de cerca de 70–75 com a primeira versão do AlphaFold. Depois disso, a DeepMind criou um modelo completamente novo para prever estruturas de sequências de aminoácidos resultando em AlphaFold 2.0, um modelo que usa características físicas e evolutivas em suas previsões. O AlphaFold original combinava características físicas locais e reconhecimento de padrões, e muitas vezes superestimava o efeito das interações entre resíduos próximos. Em vez disso, o AlphaFold 2.0 depende exclusivamente do reconhecimento de padrões e é uma arquitetura de rede neural baseada em atenção combinada com uma estrutura de aprendizado profundo (Al-Janabi, 2022).

A rede neural foi inicialmente treinada com 170.000 estruturas de proteínas publicamente disponíveis no Protein Data Bank (PDB). Essa rede treinada foi então usada para fazer previsões estruturais de mais 350.000 sequências do UniClust, um banco de dados de sequências e alinhamentos de proteínas. Previsões de alta confiança do conjunto de dados UniClust foram selecionadas e combinadas com os dados do PDB para criar um novo conjunto de dados. Esse novo conjunto de dados foi usado para treinar novamente a arquitetura AlphaFold, aumentando a precisão das previsões (Al-Janabi, 2022).

Embora a inteligência artificial não possa substituir as técnicas experimentais existentes, ela pode ser usada como uma ferramenta paralela para interpretar dados de baixa resolução (Al-Janabi, 2022).

Apesar da AlphaFold 2.0 ser considerado o padrão-ouro da previsão de proteína, ainda há espaço para melhorias, pois o AlphaFold fornece apenas uma previsão de uma estrutura estável para cada proteína; no entanto, as proteínas são dinâmicas e podem mudar de forma em diferentes locais do corpo, por exemplo, sob diferentes condições de pH. Além disso, o AlphaFold não é capaz de determinar a forma de complexos multiproteicos e não inclui ligantes como cofatores ou metais, o que significa que não há dados disponíveis para tais interações. Apesar dessas deficiências, o AlphaFold é o primeiro passo na tecnologia de previsão de proteínas, e é provável que a solução desses desafios também seja feita usando *deep learning* e inteligência artificial (Al-Janabi, 2022; Baker and Atzori, 2022).

Desde o sucesso do DeepMind no CASP14 em 2020, o código-fonte do modelo de computador foi publicado na Nature, o que significa que outros pesquisadores podem validar independentemente as estruturas previstas do AlphaFold, bem como usá-lo para prever outras

estruturas de proteínas em suas próprias pesquisas e para melhorar o próprio programa (Al-Janabi, 2022; Baker and Atzori, 2022).

A DeepMind também publicou um banco de dados de código aberto com mais de 350.000 estruturas de proteínas de 21 organismos modelos que foram previstos usando AlphaFold em colaboração com o *European Molecular Biology Laboratory* (EMBL, Heidelberg, Alemanha). Este banco de dados inclui as estruturas de 98,5% do proteoma humano, onde 36% são previstos com altíssima precisão e 22% com alta acurácia. Isso apresenta uma grande expansão nos dados, pois anteriormente apenas 17% do proteoma humano possuíam estruturas 3D, obtidas por métodos experimentais (Al-Janabi, 2022, Baker and Atzori, 2022).

Além de realizar a visão de Anfinsen de seu ensaio do Prêmio Nobel de prever a estrutura 3D das proteínas a priori, as tecnologias como AlphaFold têm o potencial de impactar várias áreas da pesquisa científica, pois poderia permitir que os cientistas produzissem proteínas de novo, aquelas que não existem na natureza, com propriedades ajustáveis dependendo da aplicação desejada. Ser capaz de prever computacionalmente como essas proteínas se dobrarão e qual é sua conformação estável pode abrir uma nova área de pesquisa biológica (Al-Janabi, 2022).

O AlphaFold demonstra, enfaticamente, que a inteligência artificial tem potencial para resolver problemas antigos na descoberta de medicamentos. Mas também deixa claro que a realização desse potencial depende de dados subjacentes. O AlphaFold só funciona porque a comunidade científica que estuda estruturas de proteínas tem, há mais de 50 anos, um padrão bem definido de compartilhamento público de dados (Baker and Atzori, 2022).

No entanto, as limitações atuais do AlphaFold, de não conseguir prever a estrutura de complexos proteicos de múltiplos domínios ou de como as cadeias laterais de aminoácidos interagem na presença de outras moléculas, significam que ainda não vimos um resultado final para design de medicamentos. Na verdade o AlphaFold é considerado o início de revolução no desenho de novas moléculas (Baker and Atzori, 2022).

Além disso, embora os dados estruturais obtidos com o AlphaFold possam acelerar os estágios iniciais da pesquisa de novas proteínas e fármacos, é improvável que revolucione a velocidade com que novos medicamentos vão da bancada do laboratório para os pacientes, pois esta depende da fase clínica que correspondem a maior proporção do tempo de desenvolvimento de um fármaco (Al-Janabi, 2022).

### 3.4 Patenteamento de proteínas engenheiradas por reivindicações de gênero

Uma vez que no Brasil proteínas idênticas a proteínas naturais não são consideradas invenções, de acordo com o art. 10(IX) da PLI, novas proteínas são proteínas baseadas em proteínas naturais, mas que tiveram sua sequência alterada pelas técnicas aqui apresentadas: mutações sítio-dirigidas, mutagênese aleatória ou recombinação de proteínas similares.

De uma forma geral, os pedidos descrevem um ou um reduzido número de polipeptídeos mutados, que foram selecionados por apresentarem uma característica desejada. No entanto, estes polipeptídeos representam uma mínima fração das possibilidades de se alterar uma proteína.

Ao conceder reivindicações de percentual em relação as proteínas de fato demonstradas pelo pedido de patente, a invenção estaria protegendo um número enorme de moléculas que não foram produzidas, que não se sabe que características vão apresentar. Por exemplo, em uma proteína pequena contendo 200 aminoácidos, ao se pleitear uma proteína com 99% de identidade, a patente estaria protegendo qualquer proteína com 2 aminoácidos diferentes da proteína descrita. Uma vez que estes aminoácidos poderiam ser substituídos em qualquer posição da proteína e utilizando qualquer um dos outros 19 aminoácidos naturais, o número de moléculas protegidas estaria na casa de milhões.

Adicionalmente, as moléculas apresentadas no pedido normalmente foram produzidas por tentativa e erro ou por métodos aleatórios, de forma que um técnico no assunto não teria como prever que outras alterações poderiam manter as características das moléculas apresentadas. As ferramentas de alinhamento de sequências podem facilmente determinar se uma sequência está dentro do escopo de proteção da patente, ou encontrar sequências conhecidas similares a sequência pleiteada, mas não são capazes de prever quais alterações nesta sequência mantem as características inventivas das proteínas pleiteada.

As novas tecnologias, envolvendo big data e inteligência artificial, só recentemente, começam a trazer ferramentas para se testar *in silico* um grande número de moléculas, e assim, propor novas proteínas de forma mais racional.

Ao se proteger todas as moléculas razoavelmente parecidas com as moléculas de fato apresentadas pelo pedido, que muitas vezes são moléculas com poucas diferenças em relação a proteína natural, se esgotaria, durante a vigência da patente, a possibilidade de se utilizar as novas tecnologias para identificar entre essas milhares de moléculas protegidas, proteínas com características diferenciadas ou superiores em relação as apresentadas pelo pedido de patente.



Neste sentido, o uso de percentual de identidade ou similaridade para pleitear sequências biológicas parece contribuir mais para bloquear estas novas invenções do que para promover a inovação na área da biotecnologia, o que é contrário ao propósito do sistema de patentes.

## 4. AS DIRETRIZES DE BIOTECNOLOGIA DO INPI

### 4.1 Diretrizes de 1996

O patenteamento de produtos biotecnológicos no Brasil se iniciou em 1996, a partir da criação da Lei da Propriedade Industrial - LPI (BRASIL, 1996). Antes da LPI, a CPI (BRASIL, 1971) vedava o patenteamento de substâncias, matérias, misturas ou produtos alimentícios, químico-farmacêuticos e medicamentos, de qualquer espécie, bem como os respectivos processos de obtenção ou modificação, nas quais se incluíam os produtos biotecnológicos.

No entanto, uma primeira versão de diretriz relacionada a produtos biotecnológicos, a “DIRETRIZES PARA O EXAME DE PEDIDOS DE PATENTE NAS ÁREAS DE BIOTECNOLOGIA E FARMACEUTICA DEPOSITADOS APÓS 31/12/1994”, só foi publicada em 06 de agosto de 2002, na RPI 1648. Esta versão, bastante simplificada, de diretriz trazia em seu item 2.3 uma breve explicação de como deveriam ser reivindicados polinucleotídeos e polipeptídeos sintéticos:

#### 2.3 Polinucleotídeos e polipeptídeos sintéticos

2.3.1 Cabem as observações acima para compostos químicos, uma vez que, de fato, são compostos químicos, e o formato de apresentação de tais produtos deve obedecer ao estabelecido em Ato Normativo para tal.

2.3.2 Exemplos de reivindicações possíveis:

- a. Seqüência de DNA caracterizada por apresentar: (seqüência);
- b. Seqüência de DNA caracterizada por ser a Seq. ID no (y);
- c. Proteína recombinante caracterizada por ser a Seq. ID no (w).

2.3.3 Atenção deve ser dada a reivindicações dos tipos a seguir, uma vez que nenhuma delas atende ao disposto no Art. 25. Nos casos (a) a (d) as respectivas características não são suficientes para definir com precisão o objeto a ser protegido. E no caso (e), sequer se teria uma definição, já que se trata de denominação genérica não adotada/conhecida na técnica:

- a. Seqüência de DNA caracterizada por codificar a proteína X.
- b. Seqüência de DNA caracterizada por codificar um polipeptídeo apresentando a seqüência de aminoácidos da proteína X.
- c. Proteína caracterizada por apresentar a atividade Y.
- d. Proteína com atividade Y caracterizada por apresentar a seguinte composição em aminoácidos: (percentuais de cada aminoácido presente).
- e. Plasmídeo caracterizado por ser o pWn (sendo esta uma designação dada pelo próprio inventor) (INPI, 2002, p.8)

Podemos observar, que tal versão traz apenas poucos exemplos, cobrindo apenas as reivindicações claramente adequadas e as claramente inadequadas. De forma que uma grande variedades de reivindicações, incluindo a maioria das reivindicações de gênero, não são claramente abordadas na diretriz. O único tipo de reivindicação de gênero claramente abordado

é a “Sequência de DNA caracterizada por codificar a proteína X”, que não é considerado como uma reivindicação que atenda o Art. 25 da LPI.

## 4.2 Diretrizes de 2015

A dita falta de exemplos gerava uma falta de uniformidade entre a praxe adotada pelos examinadores do INPI, gerando insegurança tanto para os examinadores quanto para os requerentes de patentes. Devido a essa insegurança, em 2009, foi formado um grupo de examinadores na antiga DIBIOTEC, que incluía as atuais DIBIO, DIALP e DIMOL, para reescrever as diretrizes de biotecnologia. Este grupo escreveu uma série de textos, no entanto, se observou que muitos dos aspectos discutidos teriam alcance mais abrangente do que somente a área de biotecnologia, de forma que as diretrizes de biotecnologia ficaram temporariamente suspensas, até a publicação das DIRETRIZES DE EXAME DE PEDIDOS DE PATENTE, em 04/12/2013. Após a publicação das diretrizes gerais, o grupo se reuniu novamente, produzindo o material publicado nas Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente na Área de Biotecnologia, em 12/03/2015. Esta versão trazia no item 6, uma explicação mais extensa (contendo 30 páginas) especificamente sobre as sequências biológicas, como caracterizá-las, principais tipos de sequências biológicas, definições de termos comumente utilizados em patentes relacionadas a sequências biológicas. E definia no item 6.1 como tais sequências devem ser caracterizadas nas reivindicações de patentes:

### 6.1 Como caracterizar

Uma vez observadas as regras estabelecidas no item 2.2.2 como forma de garantir a clareza e precisão da matéria pleiteada, o quadro reivindicatório deverá se referir às sequências biológicas em questão através da SEQ ID NO: correspondente (vide item 2.2.2).

Em alguns casos outras formas de caracterização de sequências biológicas podem ser aceitas:

- a) quando as sequências forem menores que quatro aminoácidos ou dez nucleotídeos, de acordo com a Resolução PR N° 81/2013, devem ser caracterizadas pela própria sequência;
- b) fórmulas estruturais acompanhadas de sua SEQ ID NO: correspondente;
- c) fórmulas Markush acompanhadas de sua SEQ ID NO: correspondente;
- d) n° de depósito (vide item 2.2.1); ou
- e) pelo seu nome ou designação, quando a sequência biológica já for conhecida no estado da técnica e não for o objeto principal da invenção.

Ressalta-se que um DNA deve ser definido por sua sequência de nucleotídeos, enquanto uma proteína, por sua sequência de aminoácidos, de forma a definir com clareza a matéria objeto de proteção.

Além disso, atenção deve ser dada a reivindicações dos tipos a seguir, uma vez que nenhuma delas apresenta clareza (art. 25).

a) Sequência de DNA caracterizada por codificar uma protease. Nesse tipo de reivindicação o produto encontra-se caracterizado apenas por sua função, o que não é suficiente para definir com clareza a que produto se refere. Por outro lado, se este DNA for caracterizado por sua sequência de nucleotídeos, a definição da função poderia ser aceita, como característica adicional do produto.

b) Sequência de DNA caracterizada por codificar um polipeptídeo apresentando a sequência de aminoácidos da proteína representada pela SEQ

ID NO: 1. Essa redação define um DNA pela sequência de aminoácidos, o que não é permitido. No entanto, a reivindicação poderia ser alterada de modo a definir o DNA pela sequência de nucleotídeos, podendo ser aceitas suas degenerações, que geram a mesma proteína. Nessa situação, pelo menos uma sequência de nucleotídeos deve estar presente no pedido conforme depositado, a não ser que seja uma sequência já disponível no estado da técnica e referenciada no relatório descritivo.

c) Proteína caracterizada por apresentar a atividade Y. O produto encontra-se caracterizado somente por sua função, o que não permite definir com clareza o escopo. Por outro lado, se a referida proteína for caracterizada por sua sequência de aminoácidos, a definição da função poderia ser aceita, como característica adicional do produto.

d) Proteína com atividade Y caracterizada por apresentar a seguinte composição em aminoácidos: (percentuais de cada aminoácido presente). Nesse tipo de reivindicação o produto encontra-se caracterizado por sua função e pelo percentual de aminoácidos, o que também não permite definir com clareza o produto reivindicado. A sequência de aminoácidos é necessária.

e) Plasmídeo caracterizado por ser o pWn. Nesse tipo de reivindicação o produto encontra-se caracterizado por uma designação dada pelo próprio inventor, o que não permite definir o produto (INPI, 2015, p. 27 a 29).

Podemos observar, que a versão de 2015 detalha melhor os exemplos positivos e negativos da diretriz anterior, incluindo a possibilidade de reivindicações de gênero, do tipo Markush e de sequências definidas por depósito.

No subitem 6.1.1, a diretriz de 2015 detalha o formato aceitado de fórmulas Markush relacionados a sequências biológicas, deixando mais claro como tais reivindicações poderiam ser pleiteadas:

#### 6.1.1 Sequências na forma de Markush

As sequências biológicas podem ser apresentadas na forma de uma fórmula Markush contendo uma sequência base que é substituída por uma ou mais subestruturas variáveis, as quais são acompanhadas de uma lista de definições dessas porções variáveis, como por exemplo:

Peptídeo de Fórmula I

Xaa1 Xaa2 His Xaa4 Pro Gly Ser Phe Ser Asp Glu Gly Asp Trp Leu;

em que

Xaa1 é His ou Thr;

Xaa2 é Ala, Gly ou D-Cpa (4-cloro-Phe); e

Xaa4 é Gln, Asn ou Pro (INPI, 2015, p. 30).

Além disso a diretriz de 2015 já trazia uma discussão relacionada a homologia e identidade, no subitem 6.2:

#### 6.2 Homologia versus identidade

Ao se alinhar e comparar sequências nucleotídicas ou proteicas entre si, os termos homologia, identidade e similaridade podem ser empregados. Cabe aqui, inicialmente, fazer a correta distinção entre tais termos. Duas sequências (de nucleotídeos ou de aminoácidos) são homólogas apenas quando compartilham um mesmo ancestral comum. Desse modo, não existe o conceito de ser “parcialmente homólogo”: duas sequências são homólogas ou

não, sendo incorreto falar em percentagem de homologia. As proteínas homólogas geralmente compartilham muitas semelhanças no que diz respeito às suas estruturas tridimensionais. Quando duas sequências são homólogas, geralmente compartilham uma significativa identidade, podendo haver também casos contrários: duas moléculas podem ser homólogas sem que compartilhem de identidade estatisticamente significativa entre suas sequências de aminoácidos ou de nucleotídeos (por exemplo, como é o caso da família das globinas). O estabelecimento da homologia entre duas sequências não se dá apenas com base na análise da identidade entre estas sequências, mas também em critérios biológicos, tais como análise da estrutura e função das proteínas, por exemplo. Resultados de comparações de sequências através de algoritmos tais como BLAST, FASTA e SSEARCH não avaliam a homologia entre as sequências: eles mensuram a similaridade e a identidade entre sequências. Enquanto a homologia se refere a uma inferência qualitativa, identidade e similaridade são atributos quantitativos. A identidade entre duas sequências se refere à ocorrência de exatamente os mesmos nucleotídeos ou dos mesmos aminoácidos em uma mesma posição em duas sequências nucleotídicas ou proteicas alinhadas e comparadas entre si. Desse modo, se duas proteínas apresentam 90% de identidade, significa que 90% de todos os resíduos de aminoácidos contidos nas referidas proteínas em posições correspondentes são exatamente iguais. Por outro lado, a percentagem de similaridade entre duas sequências de proteínas se refere à soma dos matches idênticos e similares (por exemplo, os aminoácidos glutamato e aspartato são considerados similares, uma vez que ambos são ácidos). Deve ser observado que a similaridade pode ser medida com base em diferentes definições de quão relacionado (similar) um resíduo de aminoácido é de outro. Aplicando-se esses termos ao exame dos pedidos de patente, os seguintes tipos de reivindicações não são aceitos:

- a) reivindicação do tipo “proteína (ou sequência de DNA) caracterizada por ser a SEQ ID NO: 1 ou qualquer outra sequência de aminoácido com pelo menos x% de homologia com a SEQ ID NO: 1” não é clara (em desacordo com o art. 25 da LPI), uma vez que, tecnicamente, o termo “% de homologia” não é aplicável, tal como acima salientado; e
- b) reivindicação do tipo “sequência de DNA (ou de proteína) caracterizada por apresentar pelo menos 80% de identidade (ou similaridade) com C: 1” não pode ser aceita uma vez que tal como redigida abrange inúmeras sequências diferentes, não especificando, inclusive, em quais locais da sequência de nucleotídeos (ou de aminoácidos) podem ocorrer substituições; portanto, reivindicações desse tipo não podem ser aceitas, uma vez que a caracterização do objeto de proteção não é clara e precisa, em desacordo com o art. 25 da LPI. Adicionalmente, a caracterização da sequência de interesse com base na percentagem de identidade é muito abrangente e geralmente inclui em seu escopo sequências não suportadas pelo relatório descritivo ou que não preenchem os requisitos de patenteabilidade. Por último, deve também ser observado que nesses casos, em geral o relatório descritivo não traz as informações suficientes que permitiriam a reprodução de todas as inúmeras sequências abrangidas por tal tipo de definição (em desacordo com o art. 24 da LPI)” (INPI, 2020, p. 31 a 33).

Assim, desde 2015, a diretriz de biotecnologia já apresentava de forma detalhada a forma de examinar uma variedade de reivindicações de gênero, sendo que sequências apresentadas na forma de Markush e sequências de nucleotídeos degeneradas de uma SEQ ID No X (sequência de nucleotídeos), que geram uma mesma proteína, poderiam ser concedidas; enquanto que sequências de nucleotídeos caracterizadas por codificar uma proteína SEQ ID No

X (sequência de aminoácidos) ou uma sequência de nucleotídeos ou aminoácidos definida por homologia ou identidade a uma sequência de referência, não poderiam ser concedidas, por não definirem de forma clara a sequência pleiteada.

#### 4.3 Diretrizes de 2020

Apesar disso, ainda persistiram dúvidas em relação a aplicação das diretrizes, tanto para alguns examinadores quanto para os requerentes de patentes. Zorzal (2019) aponta, por exemplo, que a fórmula Markush é a única opção dada pela diretriz do INPI para reivindicações de gênero de sequências biológicas:

Através das fórmulas Markush é possível apresentar uma definição básica de sequência de aminoácidos ou nucleotídeos e fornecer alternativas de unidades variáveis ou opcionais em diferentes posições, acompanhadas de uma lista de definições desses grupos. Como resultado, uma pluralidade de sequências pode ser protegida de uma única representação de fórmula. Essa fórmula vale especialmente quando um gênero amplo e/ou características funcionais devem ser protegidas, pois em geral as unidades variáveis têm propriedades semelhantes, como características físico-químicas. No entanto, a fórmula Markush não é completamente adequada como alternativa às reivindicações de sequências biológicas, uma vez que é necessário que todos os possíveis substituintes representativos na fórmula Markush reivindicada sejam suportados na Descrição, definida de forma clara e precisa. Portanto, no Brasil, fornecer uma fórmula Markush pode ser uma opção como uma reivindicação de gênero aceita pelo INPI, mas não resolverá o problema de reivindicações restritas sobre sequências biológicas (ZORZAL, 2019, p 96.).



**Figura 20 - ABBI e entidades parceiras entregam ao INPI proposta de ajuste nas normas de patenteamento de sequências biológicas: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/central-de-conteudo/noticias/>**

Adicionalmente, representantes de algumas empresas e instituições de pesquisa relacionadas à Biotecnologia no Brasil têm se manifestado desfavoravelmente às práticas de exame do INPI relacionadas a sequências biológicas. Em 14 de julho de 2017, a ABBI (Associação Brasileira de Biotecnologia Industrial) apresentou uma carta ao Presidente do INPI Dr. Luiz Otávio Pimentel (vide figura 19) , que aborda o estudo sobre as práticas de exame de

pedidos de patente que envolvem sequências biológicas em nove jurisdições, em comparação com a prática brasileira, conforme abaixo reproduzido:

“1. Entendimento e prática de exame do INPI

O procedimento de avaliação dos requisitos de patenteabilidade de objetos caracterizados por uma sequência biológica adotado pelo INPI se encontra descrito nas Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente na Área de Biotecnologia, publicada em 12.03.2015, cujas fundamentações são encontradas na Lei de Propriedade Industrial nº 9279 de 1996 (LPI).

Particularmente, de acordo com as diretrizes de biotecnologia, os pedidos de patente cujos objetos de proteção são caracterizados por sequências de aminoácidos e/ou nucleotídeos, devem observar os seguintes aspectos:

I. suficiência descritiva (artigo 24), que tem sido entendida como a descrição de todas as sequências cuja proteção está sendo pleiteada;

II. diferenciação do objeto pleiteado daqueles encontrados na natureza (art. 10(IX));

III. fundamentação no relatório descritivo, de modo claro e preciso (artigo 25), na forma como tais sequências são pleiteadas;

IV. novidade (artigo 11); atividade inventiva (artigo 13); e

V. aplicação industrial (artigo 15). \_

Os principais aspectos a serem discutidos neste parecer são voltados para suficiência descritiva, bem como clareza e precisão (itens (I) e (iii) acima), visto que tais requisitos têm sido os principais pontos de questionamento do INPI durante o exame de pedidos de patente desta natureza.

1.1. Artigos 24 e 25 da LPI

Para pronta referência, seguem as transcrições dos artigos 24 a 25 da LPI.

"Art. 24 - O relatório deverá descrever clara e suficientemente o objeto, de modo a possibilitar sua realização por um técnico no assunto e indicar, quando for o caso, a melhor forma de execução."

"Art. 25 - As reivindicações deverão ser fundamentadas no relatório descritivo, caracterizando as particularidades do pedido e definindo, de modo claro e preciso, a matéria objeto da proteção."

1.2. Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente na Área de Biotecnologia

A Resolução N°144/2015 instituiu as Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente na Área de Biotecnologia.

Mais especificamente, o capítulo 6 da referida Resolução, descreve sobre a forma de caracterização de sequências biológicas, sejam estas sequências de nucleotídeos ou de aminoácidos.

Dentro deste tema, é ainda abordado na Resolução sobre as definições dos termos homologia, identidade e similaridade, estes amplamente utilizados por técnicos no assunto quando da comparação de duas ou mais sequências biológicas. São também descritos os motivos pelos quais o INPI entende que estes termos não poderiam ser aceitos no Brasil.

Segue abaixo a transcrição dos itens 6.1 e 6.2 das referidas Diretrizes de Biotecnologia, referente ao entendimento do INPI sobre a definição de uma

sequência biológica através de sua função ou utilização dos termos homologia, identidade e similaridade.

#### "6.1 Como caracterizar

Além disso, atenção deve ser dada a reivindicações dos tipos a seguir, uma vez que nenhuma delas apresenta clareza (art. 25).

c) Proteína caracterizada por apresentar a atividade Y.

O produto encontra-se caracterizado somente por sua função. O que não permite definir com clareza o escopo. Por outro lado, se a referida proteína for caracterizada por sua sequência de aminoácidos, a definição da função poderia ser aceita. Como característica adicional do produto. (Grifos nossos).

(...)

#### 6.2 Homologia versus identidade

Ao se alinhar e comparar sequências nucleotídicas ou proteicas entre si, os termos homologia, identidade e similaridade podem ser empregados. Cabe aqui, inicialmente, fazer a correta distinção entre tais termos.

Dois sequências (de nucleotídeos ou de aminoácidos) são homólogas apenas quando compartilham um mesmo ancestral comum. Desse modo, não existe o conceito de ser "parcialmente homólogo": duas sequências são homólogas ou não, sendo incorreto falar em porcentagem de homologia. As proteínas homólogas geralmente compartilham muitas semelhanças no que diz respeito às suas estruturas tridimensionais. Quando duas sequências são homólogas, geralmente compartilham uma significativa identidade, podendo haver também casos contrários: duas moléculas podem ser homólogas sem que compartilhem de identidade estatisticamente significativa entre suas sequências de aminoácidos ou de nucleotídeos (por exemplo, como é o caso da família das globinas).

O estabelecimento da homologia entre duas sequências não se dá apenas com base na análise da identidade entre estas sequências, mas também em critérios biológicos, tais como análise da estrutura e função das proteínas, por exemplo.

Resultados de comparações de sequências através de algoritmos tais como BLAST, PASTA e SSEARCH não avaliam a homologia entre as sequências: eles mensuram a similaridade e a identidade entre sequências. Enquanto a homologia se refere a uma inferência qualitativa, identidade e similaridade são atributos quantitativos.

A identidade entre duas sequências se refere à ocorrência de exatamente os mesmos nucleotídeos ou dos mesmos aminoácidos em uma mesma posição em duas sequências nucleotídicas ou proteicas alinhadas e comparadas entre si. Desse modo, se duas proteínas apresentam 90% de identidade, significa que 90% de todos os resíduos de aminoácidos contidos nas referidas proteínas em posições correspondentes são exatamente iguais.

Por outro lado, a porcentagem de similaridade entre duas sequências de proteínas se refere à soma dos matches idênticos e similares (por exemplo, os aminoácidos glutamato e aspartato são considerados similares, uma vez que ambos são ácidos). Deve ser observado que a similaridade pode ser medida com base em diferentes definições de quão relacionado (similar) um resíduo de aminoácido é de outro.

Aplicando-se esses termos ao exame dos pedidos de patente, os seguintes tipos de reivindicações não são aceitos:

a) reivindicação do tipo 'proteína (ou sequência de DNA) caracterizada por ser a SEQ ID NO: 1 ou qualquer outra sequência de aminoácido com pelo menos x% de homologia com a SEQ ID NO: 1" não é clara (em desacordo com o art.



25 da LPI), uma vez que, tecnicamente, o termo "% de homologia" não é aplicável, tal como acima salientado; e

b) reivindicação do tipo 'sequência de DNA (ou de proteína) caracterizada por apresentar pelo menos 80% de identidade (ou similaridade) com a SEQ ID NO: 7" não pode ser aceita uma vez que tal como redigida abrange inúmeras sequências diferentes, não especificando, inclusive, em quais locais da sequência de nucleotídeos (ou de aminoácidos) podem ocorrer substituições, portanto, reivindicações desse tipo não podem ser aceitas, uma vez que a caracterização do objeto de proteção não é clara e precisa, em desacordo com o art. 25 da LPI.

Adicionalmente, a caracterização da sequência de interesse com base na porcentagem de identidade é muito abrangente e geralmente inclui em seu escopo sequências não suportadas pelo relatório descritivo ou que não preenchem os requisitos de patenteabilidade. Por último, deve também ser observado que nesses casos, em geral o relatório descritivo não traz as informações suficientes que permitiriam a reprodução de todas as inúmeras sequências abrangidas por tal tipo de definição (em desacordo com o art. 24 da LPI)." (Grifos nossos).

Em suma, de acordo com a legislação brasileira, tem-se que:

I. Reivindicações de uma sequência biológica caracterizadas apenas por sua função não são aceitas por falta de clareza, conforme o artigo 25 da LPI;

II. Reivindicações caracterizadas pela "% de homologia" não são aceitas por falta de clareza e também por se tratar de uma inferência qualitativa; e

III. Reivindicações caracterizadas somente pela "% de identidade" ou "% de similaridade" não são aceitas por falta de clareza/precisão e suficiência descritiva, conforme os artigos 24 e 25 da LPI.

Portanto, conforme pode ser observado acima, o INPI entende que a caracterização de uma sequência biológica baseada na porcentagem de identidade e/ou similaridade não pode ser aceita por estar em desacordo com os artigos 24 e 25 da LPI, uma vez que o objeto reivindicado não seria dotado de clareza e precisão bem como não traria suficiência de modo a não permitir a reprodução de todas as "inúmeras" sequências abrangidas por tal caracterização.

De outro lado, o item 6.1 das diretrizes sugere que uma molécula biológica (no caso a proteína) possa ser caracterizada por sua sequência de aminoácidos e a definição de sua função.

## 2. Cenário na Indústria

Como se pode observar, de acordo com a prática do INPI, os objetos que envolvem uma sequência biológica devem ser caracterizados através da SEQ ID NO: X correspondente.

Porém, como é de conhecimento de um técnico no assunto, quando se trata de sequências biológicas, é amplamente possível, e até mesmo muito provável, que pequenas alterações pontuais na sequência de nucleotídeos ou aminoácidos gerem produtos funcionalmente idênticos. Em outras palavras, apesar de duas sequências serem diferentes entre si e possuírem uma Listagem de sequência moderadamente distinta uma da outra, em termos biológicos, elas podem ser funcionalmente equivalentes.

O estreitamento do escopo das reivindicações segundo prática do INPI permite que um terceiro possa, a partir de uma amostra do objeto reivindicado, obter

uma mínima alteração da sequência biológica e vir a cometer um ato de infração por equivalência.

Por exemplo, considere a seguinte situação: um terceiro ao adquirir uma amostra retirada de um fermentador, amostra esta obtida por imersão de um papel filtro no dito fermentador, poderá obter uma sequência que poderá ser modificada ou sofrer variações, alcançando-se o mesmo efeito técnico e sem infringir literalmente uma patente, caso a restrição hoje prevista pelas diretrizes seja aplicada. Deste modo, este terceiro pode se beneficiar de todo o desenvolvimento empregado para a obtenção da sequência original (ou seja, objeto que foi protegido de forma restrita) sem que haja um investimento na pesquisa e desenvolvimento deste objeto.

Por esse motivo, com o intuito de trazer maior clareza, precisão e suficiência descritiva ao objeto reivindicado envolvendo sequências biológicas, seria desejável a sua caracterização por meio de porcentagens de identidade e/ou similaridade, devidamente justificada, e também pelas suas funções. Cabe notar que são conhecidos casos em que mais de 50% dos aminoácidos de uma sequência proteica podem ser modificados e substituídos, sem alteração de sua função biológica.

No entanto, observa-se que de acordo com a prática de exame no INPI, as sequências biológicas definidas por um percentual de identidade e/ou similaridade não são aceitas independentemente de estarem relacionadas a uma função.

Assim sendo, a atual prática de exame brasileira pode ser um fator desestimulante na área de pesquisa e desenvolvimento biotecnológicos visto que a proteção conferida se mostra bastante restritiva.

Diante deste cenário, a ABBI procedeu com um estudo envolvendo a prática de exame em diferentes jurisdições a fim de obter um cenário sobre a aceitação de sequências biológicas caracterizadas pela porcentagem de similaridade e/ou identidade, considerando-se também a sua função. Neste sentido, verificou-se que existem práticas mais flexíveis que a brasileira na aceitação de um objeto reivindicado com base na porcentagem de similaridade e/ou identidade, sendo que a aceitação aumenta quando o objeto reivindicado caracterizado pela porcentagem está atrelado à função.

É importante destacar que as sequências biológicas aqui mencionadas não necessariamente constituem um gene ou proteína de forma integral, mas sim segmentos de sequência de DNA, RNA ou proteína aos quais são atribuídas funções específicas, como por exemplo domínios funcionais, motivos de ligação a cofatores e/ou substratos, sequências de direcionamento, elementos reguladores em cis e trans, resíduos de aminoácidos necessários para a formação das estruturas secundárias e terciárias das proteínas, além de outras sequências não codificadoras.

A definição do percentual a ser pleiteado deverá ocorrer caso a caso, observando critérios técnicos como por exemplo o grau de conservação de determinada sequência biológica em comparação aos seus homólogos na natureza. Sequências biológicas com alto grau de conservação permitem proteção suficiente com percentuais mais elevados, enquanto sequências menos conservadas, desempenhando mesma função biológica, demandam percentuais de proteção numericamente menores para garantir a proteção intelectual adequada. O grau de conservação pode ser facilmente auferido através da utilização de ferramentas de bioinformática de fácil utilização e disponíveis gratuitamente ao público interessado.

Portanto, com o intuito de promover um estímulo da pesquisa e desenvolvimento neste segmento e também prover uma maior segurança

jurídica aos titulares de patentes, torna-se cada vez mais importante a necessidade de se avaliar a aceitação de reivindicações envolvendo a porcentagem de similaridade e/ou identidade e atrelada à sua função biológica.

### 3. Posicionamento da Associação Brasileira de Biotecnologia Industrial - ABBI

Por todo o exposto acima, a Associação Brasileira de Biotecnologia Industrial ABBI - entende que a não aceitação do percentual de identidade como um dos critérios de caracterização de uma sequência biológica revela-se como um entendimento restritivo do INPI. Tal entendimento acaba gerando um desestímulo para a pesquisa e desenvolvimento e, conseqüentemente, proteção de invenções no campo da biotecnologia no Brasil.

Do ponto de vista prático de nossos associados, tem-se observado que um alto percentual de similaridade e/ou identidade pode fornecer sequências com funções similares, ao passo que um baixo percentual de similaridade e/ou identidade pode fornecer sequências com funções diferentes.

Deste modo, a exigência do INPI para que o depositante restrinja o escopo de proteção sem o devido suporte na legislação, gera para os depositantes uma insegurança jurídica que desestimula o investimento no mercado brasileiro. Tal insegurança é gerada pela expectativa frustrada do depositante que submete seu pedido de patente observando práticas amplamente aplicadas em outras jurisdições, e se depara com o posicionamento contrário do INPI.

Ou seja, de um lado é exigido uma restrição que não é expressamente prevista na lei e nem a partir dela se pode interpretar, e de outro lado, esta prática acaba desestimulando o investimento no mercado brasileira.

Por esta razão, a ABBI entende que a caracterização pela sequência biológica a partir da combinação dos parâmetros " porcentagem de similaridade/identidade atrelada à função" seria adequado para melhor definir uma sequência biológica não contrariando ao disposto nos artigos 24 e 25 da LPI.

Diante desse cenário, a ABBI entende que este objeto merece atenção por parte do INPI e vem apresentar propostas, visto que a posição atual compromete a atração de novas tecnologias ao Brasil e conseqüentemente gera perda de competitividade.

### 4. Proposta de Adequação

Tendo em vista o cenário acima, a ABBI traz como proposta uma revisão do item 6.2 das Diretrizes de Biotecnologia, no sentido de que as sequências biológicas possam ser caracterizadas através dos percentuais de similaridade e/ou identidade e função, conforme DOC. A em anexo.

#### 4.1. Fundamentação

A ABBI acredita que a proposta de aceitação de sequências biológicas definidas por uma porcentagem de identidade e/ou similaridade quando atrelada a uma função é plausível pelos motivos abaixo pontuados.

I. O atrelamento da porcentagem da similaridade e/ou identidade a uma função já confere uma proteção mais restritiva;

II. Há banco de dados e ferramentas de bioinformática que permitem identificar as sequências reivindicadas pela porcentagem, bem como avaliar seu grau de conservação; e

III. Comparação do exame técnico em relação às demais áreas técnicas aparentemente mostra um maior rigor na área biotecnológica.

Adicionalmente, segue ilustrado no documento anexo DOC. B o resultado de um breve estudo realizado em países com diferentes perfis de exame

(reconhecidamente mais e menos rigorosos), sobre a aceitação da definição de uma sequência biológica por meio de sua porcentagem de similaridade, identidade ou homologia, e função.

Como resultado, observou-se uma aceitação nitidamente maior da definição de sequências biológicas por meio de suas porcentagens de similaridade, identidade ou homologia quando a função da referida sequência também é definida, corroborando entendimento da ABBI de que o atrelamento de uma função à uma sequência biológica possui caráter restritivo.

Queiram gentilmente considerar nossos comentários sobre cada item acima a seguir:

4.1.1. Atrelamento da porcentagem da similaridade e/ou identidade a uma função já confere uma proteção mais restritiva

Primeiramente, no entendimento do ABBI, a combinação da "porcentagem de similaridade e/ou identidade atrelada à função" consiste em um escopo mais restrito do que somente "porcentagem de similaridade e/ou identidade".

Conforme pode ainda ser observado no item 6.1 das diretrizes de biotecnologia, a inserção da função em um objeto a ser reivindicado compreende em uma característica adicional do produto, que consiste em um aspecto restritivo. Deste modo, a ABBI vem pleitear seu interesse em uma revisão do item 6.2 das diretrizes envolvendo a caracterização de um objeto reivindicado pela combinação da porcentagem de similaridade e/ou identidade com a função, conforme será discutido adiante.

Ao se tratar sobre a definição de uma sequência biológica somente pela porcentagem de identidade e/ou similaridade, uma grande preocupação é que "a caracterização da sequência de interesse com base na porcentagem de identidade é muito abrangente e geralmente inclui em seu escopo sequências não suportadas pelo relatório descritivo ou que não preenchem os requisitos de patenteabilidade".

No entendimento da ABBI, tal problema poderá ser superado caso uma função seja atrelada à sequência reivindicada. A partir de então, apenas as moléculas abrangidas pela porcentagem reivindicada e que exerçam uma função específica estariam cobertas pelo escopo de proteção pleiteado.

Ainda, conforme as diretrizes de exame na área de biotecnologia, é possível verificar que o INPI entende que reivindicações caracterizadas pela porcentagem de similaridade e/ou identidade não poderiam ser aceitas pois "abrange inúmeras sequências diferentes, não especificando, inclusive, em quais locais da sequência de nucleotídeos (ou de aminoácidos) podem ocorrer substituições".

Tal ponto também se encontra superado pela presente proposta. Mais especificamente, uma vez que é atrelada uma função à uma sequência, um técnico no assunto seria capaz de prever ou determinar, sem necessitar de experimentação indevida, as porções da sequência reivindicada que seriam responsáveis por sua atividade. Assim sendo, um técnico no assunto seria capaz de determinar diversas variantes possíveis mantendo-se a mesma função.

Deste modo, consiste no entendimento da ABBI que, quando uma sequência biológica definida por meio de uma porcentagem de identidade e/ou similaridade é reivindicada em combinação com a função, os requisitos de

clareza, precisão e suficiência descritiva estariam plenamente atendidos e, portanto, o pedido de patente estaria de acordo com os artigos 24 e 25 da LPI.

4.1.2. Banco de dados e ferramentas de bioinformática para detectar sequências biológicas a partir de sua porcentagem.

Um dos principais argumentos utilizados pelo INPI para a não aceitação de sequências biológicas definidas pela porcentagem de identidade e/ou similaridade consiste no fato de que, "em geral o relatório descritivo não traz as informações suficientes que permitiriam a reprodução de todas as inúmeras sequências abrangidas por tal tipo de definição".

A ABBI não concorda com esse posicionamento pelas seguintes razões:

I. Atualmente existem várias ferramentas de análise comparativa de sequências e diversos bancos de dados internacionais disponíveis online que permitem que um técnico no assunto tenha condições de determinar o grupo das sequências biológicas que estejam dentro da porcentagem de identidade e/ou similaridade reivindicada; e

II. Tais ferramentas e bancos de dados são mundialmente aceitos e cotidianamente utilizados por profissionais da área. Assim sendo, não se pode considerar que um técnico no assunto não teria condições de determinar as sequências reivindicadas a partir de uma determinada porcentagem de identidade e/ou similaridade.

Tendo em vista que um técnico no assunto possui as ferramentas necessárias para reproduzir as sequências abrangidas a partir de uma sequência caracterizada pela porcentagem de identidade e/ou similaridade, a ABBI entende que não haveria motivos para se questionar a ausência de suficiência descritiva para este tipo de reivindicação.

Portanto, a ABBI entende que a aceitação de uma sequência biológica pela porcentagem de identidade e/ou similaridade deve ser reconsiderada pelo INPI.

#### 4.1.3. Comparação com demais áreas técnicas

É ainda possível observar que o atual posicionamento de INPI no que tange a exame de pedidos de patente envolvendo uma sequência biológica mostra-se significativamente mais restrito em comparação com as demais áreas técnicas.

Na área mecânica, por exemplo, temos observado que há um rigor adequado no exame de pedidos de patente, especialmente na questão de clareza, precisão bem como na avaliação de suficiência descritiva, de modo que existe a possibilidade de utilizar uma definição geral para alguns termos técnicos (componentes de peças, por exemplo), pois estes são tidos como corriqueiros para um técnico no assunto. Mais especificamente, verifica-se que usualmente não é necessário especificar ou detalhar todos os elementos que representam um determinado componente em uma reivindicação independente. Já na área química, não biológica, citamos como exemplo o caso de uma fórmula Markush, que são formas de reivindicar diversos compostos através de uma mesma estrutura base, variando-se os radicais. Cada radical pode conter inúmeras possibilidades, quantas forem possíveis, alcançando-se uma imensa variedade de compostos reivindicados que são plausíveis de patenteamento. Desde que o relatório descritivo demonstre a um técnico no assunto como alcançar todos eles, ilustrando, pelo menos, um exemplo de cada classe de radical.

Em verdade, o número de variantes possíveis para cada radical de uma fórmula Markush, muitas vezes supera em muito o número de variantes possíveis dentro de uma sequência biológica, visto que esta última está restrita

a apenas 20 aminoácidos naturais ou 4 nucleotídeos, a depender de tipo de sequência reivindicada. Nem por isso fórmulas Markush não são aceitas.

Assim, aparentemente há um maior rigor na análise de pedidos da área de biotecnologia, rigor este que, além de tudo, mostra-se em desacordo com o Artigo 27.1 de Acordo Sobre Aspectos Dos Direitos De Propriedade Intelectual Relacionados Ao Comércio (Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights - TRIPS), que define:

"1. Sem prejuízo de disposto nos parágrafos 2 e 3 abaixo, qualquer invenção, de produto ou de processo, em todos os setores tecnológicos, será patenteável, desde que seja nova, envolva um passo inventivo e seja possível de aplicação industrial. Sem prejuízo do disposto no parágrafo 4 do Artigo 65, no parágrafo 8 do Artigo 70 e no parágrafo 3 deste Artigo, as patentes serão disponíveis e os direitos patentários serão usufruíveis sem discriminação quanto ao local de invenção, quanto o seu setor tecnológico e quanto ao fato de os bens serem importados ou produzidos localmente" (Grifos nossos)

#### 4.1.4. Adequação do texto das Diretrizes

A ABBI sugere como proposta de adequação a realização de debates envolvendo diferentes stakeholders para discutir o tema.

A ABBI já está tomando medidas para promover este debate e vem, per meio deste trazer uma proposta de revisão do item 6.2 das Diretrizes de Biotecnologia, no sentido de que as sequências biológicas possam ser caracterizadas através dos percentuais de similaridade e/ou identidade e função, conforme e Anexo 1.

Por fim, no entendimento da ABBI, tal proposta de adequação visa trazer e presente cenário para diferentes stakeholders com o intuito de obter sugestões e propostas conjuntamente com o INPI e, conseqüentemente, promover a pesquisa e desenvolvimento bem como atrair novas tecnologias para o Brasil." (ABBI, 2016, p 3 a 10).

Assim, com objetivo de analisar essas demandas externas e internas, foi formado novamente um grupo de trabalho para revisar as diretrizes de biotecnologia em 2017, que culminou em uma nova versão das diretrizes publicada em 01 de dezembro de 2020 (INPI, 2020).

A nova versão apresenta uma série de modificações, com o sentido de melhorar a clareza do entendimento do INPI a respeito de reivindicações de gênero, incluindo mais exemplos, tanto de reivindicações aceitas, como de não aceitas, em diversas partes das diretrizes, conforme será demonstrado a seguir.

A nova diretriz introduz um parágrafo 20, no item 2.2.2, clarificando que as sequências de nucleotídeos degeneradas que geram a mesma proteína podem ser aceitas, sem que seja necessária a apresentação de cada uma das possibilidades na listagem de sequência

[20] Para o caso de sequências de nucleotídeos degeneradas, as mesmas podem ser aceitas, desde que gerem a mesma proteína (vide item 6.1, § [68] ), sem que seja necessária a apresentação de cada uma das possibilidades de sequências de nucleotídeos na seção de listagem de sequências. (INPI, 2020, p. 12)

É destacado, no item 6.1 que um DNA ou RNA deve ser definido por sua sequência de nucleotídeos, enquanto uma proteína, por sua sequência de aminoácidos, de forma a definir com clareza a matéria objeto de proteção, conforme acrescido no paragrafo 66. Além disso, são acrescidos nesse item os parágrafos 68 a 71 onde é reforçado a possibilidade de reivindicações de sequências de nucleotídeos degeneradas que geram a mesma proteína desde que a SEQ ID de nucleotídeos de referência esteja revelada no pedido conforme depositado. As modificações apresentam ainda exemplos de reivindicações aceitáveis, conforme demonstrado a seguir:

[66] Ressalta-se que um DNA ou RNA deve ser definido por sua sequência de nucleotídeos, enquanto uma proteína, por sua sequência de aminoácidos, de forma a definir com clareza a matéria objeto de proteção.

[68] Ressalta-se que Além disso, sequências degeneradas de um DNA deve serou RNA definido por uma SEQ ID de nucleotídeos podem ser aceitas, desde que gerem a mesma proteína e que tal proteína seja definida com precisão (vide tipos de redação aceitáveis abaixo). Nessa situação, a SEQ ID de nucleotídeos de referência deve estar revelada no pedido conforme depositado. [69] De modo geral, os códons preferencialmente utilizados na maioria dos organismos de interesse já são bem estabelecidos na técnica (Escherichia coli, Saccharomyces cerevisiae, Arabidopsis thaliana, Zea mays, Glycine max, Drosophila melanogaster, Caenorhabditis elegans etc). Assim, não se considera experimentação indevida a determinação de quais seriam as sequências degeneradas para expressão em cada um desses organismos.

[70] Por outro lado, nos casos em que o pedido envolve a determinação dos códons preferenciais em espécies pouco estudadas, ou a otimização da expressão em organismos específicos, a reivindicação de sequências degeneradas não seria aceitável. Entende-se que nessas situações o técnico no assunto não teria como determinar quais sequências utilizar para a expressão da proteína sem incorrer em experimentação indevida.

[71] Convém ressaltar que sequências biológicas não reveladas no pedido conforme depositado não poderão ser incluídas posteriormente (mesmo que tais sequências possam ser deduzidas por um técnico no assunto), por incorrer em acréscimo de matéria cf. art. sua 32 da LPI. Entretanto, quando a sequência de nucleotídeos ou aminoácidos é conhecida no estado da técnica e, ainda, está

devidamente referenciada no relatório descritivo, a sua apresentação posterior é aceitável (vide também item 2.2.2, enquanto uma proteína, por sua).

Tipos de redação aceitáveis

- Molécula de ácido nucleico caracterizada pela sequência de aminoácidos, de forma a definir com clareza a matéria objeto de proteção nucleotídeos de SEQ ID NO: X.
- Proteína caracterizada pela sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: Y.
- Molécula de ácido nucleico caracterizada pela sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: X, e sequências degeneradas da mesma, que codificam a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: Y. (INPI, 2020, p. 27 a 29)

Outra modificação apresentada na versão de 2020, é relacionada a sequências na forma de Markush (subitem 6.1.1), onde foi melhor definido como caracterizá-las e o nível de fundamentação necessário para apresentação de alternativas cuja concretização não é apresentada no relatório descritivo, como é possível observar no trecho a seguir:

[73] As sequências biológicas podem ser apresentadas na forma de uma fórmula Markush contendo uma ou mais subestruturas variáveis, as quais são acompanhadas de uma lista de definições dessas porções variáveis, como por exemplo: Peptídeo de Fórmula I Xaa1 Xaa2 His Xaa4 Pro Gly Ser Phe Ser Asp Glu Gly Asp Trp Leu; em que Xaa1 é His ou Thr; Xaa2 é Ala, Gly ou D-Cpa (4-cloro-Phe); e Xaa4 é Gln, Asn ou Pro.

[74] Adicionalmente, para Markush de nucleotídeos pode ser utilizado um código padrão para alternativas de bases, que pode ser consultado na Tabela I do Anexo da Resolução que dispõe sobre a apresentação de “Listagem de sequências” em meio eletrônico (atualmente INPI/PR N° 187/2017).

[75] Para maior detalhamento sobre fórmulas Markush, vide as Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente, Bloco II.

[76] Na análise de reivindicações desse tipo, deve-se atentar para os critérios de unidade de invenção específicos para os grupamentos Markush, conforme Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente, Bloco I; bem como a possibilidade de ocorrência de alternativas existentes na natureza (vide item 4.2.1).

[77] Em relação à fundamentação de alternativas em uma reivindicação contendo uma fórmula Markush de sequências de aminoácidos, é necessário avaliar (i) as características físico-químicas (polaridade, tamanho, carga, etc.) dos aminoácidos pleiteados para cada posição, frente ao que foi concretizado no relatório descritivo; e (ii) a região em que ocorrem as modificações, visto que em áreas críticas para a função do polipeptídeo, mesmo modificações conservativas podem gerar resultados muito diferentes. Assim, como exemplos não exaustivos de substituições de aminoácidos aceitáveis temos: ácido aspártico para ácido glutâmico; asparagina para glutamina; leucina para valina. Como exemplos não aceitáveis (sem a devida concretização) temos: leucina para arginina; alanina para triptofano; valina para prolina.

[78] Já em relação à Markush de sequências de nucleotídeos, é necessário avaliar se a sequência é uma sequência codificadora de uma proteína, ou não. No caso de sequências codificadoras, são aceitáveis alternativas que gerem a mesma proteína (vide também § [68] ). Caso a sequência pleiteada não seja codificadora, a avaliação das alternativas deve levar em consideração as



informações presentes no Relatório Descritivo. Por exemplo, no caso de promotores, uma vez que as semelhanças/diferenças nas características físico-químicas das bases não são suficientes para que um técnico no assunto possa prever quais modificações seriam equivalentes, apenas as sequências concretizadas podem ser aceitas (INPI, 2020, p. 30 a 31).

Já em relação a homologia, identidade e similaridade de sequências (subitem 6.2, parágrafos 84 a 90), apenas uma pequena correção na definição de similaridade foi apresentada na nova versão de 2020:

[88] Por outro lado, a percentagem de similaridade entre duas sequências de proteínas se refere a um cálculo que leva em consideração os matches idênticos e similares (por exemplo, os aminoácidos glutamato e aspartato são considerados similares, uma vez que ambos são acídicos). Deve ser observado que a similaridade pode ser medida com base em diferentes definições de quão relacionado (similar) um resíduo de aminoácido é de outro (INPI, 2020, p. 34).

O grupo de trabalho manteve a posição da diretriz de 2015, de que a caracterização da sequência de interesse com base na percentagem de identidade é muito abrangente e geralmente inclui em seu escopo sequências não suportadas pelo relatório descritivo (Art 25) ou que não preenchem os requisitos de patenteabilidade, tais como aplicação industrial (visto que várias sequências abrangidas serão disfuncionais) e atividade inventiva (uma vez que não solucionam o problema técnico atribuído a invenção).

No período de 06 de fevereiro de 2019 a 06 de abril de 2019, a diretriz foi alvo de uma consulta pública, na qual diferentes entidades se manifestaram em relação as modificações apresentadas.

Entre os grupos que se manifestaram, em relação as modificações das Diretrizes de Biotecnologia estão ABAPI (Associação Brasileira dos Agentes da Propriedade Industrial), ABBI, ABIFINA (Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina), ABPI (Associação Brasileira da Propriedade Intelectual), AGROBIO, ANPEI (Associação Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento das Empresas Inovadoras), ASPI (Associação Paulista da Propriedade Intelectual), BIO, BRASKEM, ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), Cristália, Di Blasi, Parente & Associados, Eli Lilly and Company, Fiocruz, Fortec, I9PI, INTERFARMA, Associação Brasileira das Indústrias de Medicamentos Genéricos, Departamento de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia da Universidade Federal do Paraná e Zoetis Services LLC.

Destes, ABAPI, ABBI, ABPI, AGROBIO, ANPEI, ASPI, BIO, BRASKEM, Di Blasi, Parente & Associados, INTERFARMA defendem a posição já apresentada pela ABBI de que uma reivindicação não deve ser objetada apenas pelo fato de descrever uma porcentagem de identidade e/ou similaridade, visto que há diversas ferramentas de bioinformática disponíveis

para um técnico no assunto que permitem que a extrapolação da sequência descrita seja realizada, alcançando-se todas as possibilidades englobadas dentro da porcentagem pleiteada. Para o grupo, pedidos reivindicações de sequências biológicas definidas por percentual de identidade ou similaridade associados a uma função deveriam ser aceitos pelo INPI.

Já outras entidades que apresentaram resposta defendem a posição do INPI, e/ou sugerem práticas de exame ainda mais restritivas para o patenteamento de sequências biológicas, tais como a limitação estrita as moléculas concretizadas nos exemplos descritos.

Todos os comentários e respostas estão disponíveis no site do INPI (vide [https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/pagina\\_consultas-publicas/consultas-publicas](https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/pagina_consultas-publicas/consultas-publicas)).

O INPI apresentou junto com a resposta da consulta pública, um documento anexo à Análise da CGPAT II sobre a discussão sobre a definição de sequências por homologia e função, em resposta a carta da ABBI, explicando as razões pelo qual a reivindicação destes grupos não foi considerada pertinente:

A ABBI em sua carta, de forma resumida, elencou os seguintes pontos:

- 1) quando se trata de sequências biológicas é muito provável que pequenas alterações pontuais gerem produtos funcionalmente idênticos. Isso permite que um terceiro possa modificar a sequência patenteada e alcançar o mesmo efeito técnico sem infringir literalmente uma patente;
- 2) a ABBI entende que a não aceitação de “% de identidade ou similaridade” na caracterização de uma sequência biológica revela-se como um entendimento restritivo da área de biotecnologia do INPI, comparando-se com outras jurisdições e com outras áreas tecnológicas do próprio INPI, além de não encontrar suporte na LPI;
- 3) a ABBI propõe que o INPI passe a aceitar sequências biológicas definidas por porcentagem de identidade e/ou similaridade quando atrelada a uma função biológica pelos seguintes motivos: o atrelamento da porcentagem da similaridade e/ou identidade a uma função confere uma proteção restritiva; há bancos de dados e ferramentas de bioinformática que permitem identificar as sequências reivindicadas pela porcentagem, bem como avaliar seu grau de conservação; e
- 4) a ABBI entende que o atrelamento da função biológica à porcentagem da similaridade e/ou identidade superaria a falta de fundamentação das inúmeras sequências abrangidas pela dita porcentagem, porque apenas moléculas abrangidas pela porcentagem reivindicada e que exerçam uma função biológica específica estariam cobertas pelo escopo de proteção pleiteado. Uma vez que é associada uma função a uma sequência, um técnico no assunto seria capaz de determinar diversas variantes possíveis mantendo-se a mesma função.

Tomando a carta da ABBI, em relação à argumentação presente nesta, que sequências moderadamente distintas podem ser funcionalmente equivalentes, este INPI entende que o argumento procede apenas parcialmente. Por exemplo, a modificação de resíduos de aminoácidos fora do sítio catalítico de

uma enzima pode de fato manter a mesma função. Entretanto, não há como determinar de antemão quais os casos em que tais modificações interferem com as estruturas terciária ou quaternária da proteína. A especificação de uma “% de identidade ou similaridade” não indica em quais posições as alterações serão realizadas e, portanto, não há qualquer previsibilidade em relação à manutenção da função da proteína resultante. Nesse caso, apenas atrelar uma função na reivindicação não supera a falta de fundamentação, pois seria necessária experimentação indevida, além do que é rotineiro, para determinar quais modificações provocam perda ou manutenção da função. Além disso, podem-se citar os casos de CDRs de anticorpos e de regiões promotoras: modificações em sequências que exercem esses papéis, ainda que mínimas, normalmente promovem alterações na função.

A ABBI também argumenta que mínimas alterações em sequências estreitamente definidas podem permitir um ato de infração por equivalência. Inicialmente, cabe ressaltar que tais casos estão previstos como crime contra as patentes, no art. 186 da LPI. O art. 186 da LPI abarca situações em que ocorrem violações da patente por meios equivalentes ao objeto patentado. Sobre a equivalência nessa situação, o INPI entende que ainda que um percentual fosse determinado, o potencial infrator poderia utilizar um percentual minimamente distinto daquele concedido para praticar infração. Não definir a molécula a ser protegida no quadro reivindicatório, salvo melhor juízo, torna incerto o cenário para o julgamento da infração por equivalência, uma vez que o objeto da proteção torna-se difuso. Ou seja, em nossa visão, a concessão de “% de identidade ou % de similaridade” no quadro reivindicatório promoveria a insegurança jurídica, à medida que o objeto da invenção a ser protegido torna-se imprecisamente definido.

Nesse contexto, vale a pena ressaltar, não se questiona a possibilidade de comparar sequências utilizando ferramentas de bioinformática. Porém, a decisão “caso a caso” da “% de identidade ou similaridade” pode gerar diferentes interpretações quanto ao percentual de identidade adequado a ser concedido para cada invenção, novamente promovendo, ou no mínimo contribuindo para insegurança jurídica nas decisões exaradas pelo próprio INPI.

Sobre o entendimento atual do INPI, a ABBI cita em sua carta (item 4.1.1) que “no item 6.1 das diretrizes de biotecnologia, a inserção da função em um objeto a ser reivindicado compreende em uma característica adicional do produto, que consiste em um aspecto restritivo”. Ao que este INPI acredita ser necessário esclarecer que esta é uma interpretação equivocada do entendimento das práticas atuais deste órgão.

O item 6.1 (c) da Resolução INPI/PR nº 144/2015 apresenta o texto que segue: “c) Proteína caracterizada por apresentar a atividade Y.

O produto encontra-se caracterizado somente por sua função, o que não permite definir com clareza o escopo. Por outro lado, se a referida proteína for caracterizada por sua sequência de aminoácidos, a definição da função poderia ser aceita, como característica adicional do produto.”

No entendimento atual da área de biotecnologia do INPI, a função pode ser aceita na reivindicação como característica meramente adicional, que não restringe o produto à aplicação em determinada função. Porém, vale a pena ressaltar que a definição por função já é aceita na construção de reivindicações de produto, mas exclusivamente para o caso em que é necessário construir reivindicações de produtos com “partes modulares”, em que o “módulo” definido pela função não é o objeto da invenção. Em outras palavras, quando é necessário descrever partes acessórias de um determinado produto. Toma-

se como exemplo o caso de uma proteína de fusão com “linker”: dependendo do objeto da invenção, pode não ser necessário limitar o linker a uma sequência específica, como se pode verificar no item 6.4.5.4 das Diretrizes de Biotecnologia (“Definição de apenas uma das sequências presentes na proteína de fusão”).

Logo, a prática de exame na área de biotecnologia assemelha-se ao que é praticado na área de química. As reivindicações que pleiteiam fórmulas tipo Markush também são aceitas na área de biotecnologia, porém uma função diferente não confere novidade a um composto ou sequência que já está presente no estado da técnica. Do mesmo modo, uma nova função (novo uso) de um composto não confere novidade a esse composto ou sequência. O texto proposto para atualização das Diretrizes de Biotecnologia foi modificado para esclarecer e conferir maior segurança jurídica nas decisões sobre a patenteabilidade de pedidos que pleiteiam reivindicações com fórmulas tipo Markush para sequências biológicas, inclusive, com aspectos relacionados à fundamentação de matérias reivindicadas no Relatório Descritivo (vide item 6.1.1).

Vale a pena mencionar que, embora a LPI não vede explicitamente a concessão de “% de identidade ou % de similaridade” em quadros reivindicatórios, os critérios para definição da matéria objeto da proteção com clareza e precisão são passíveis de interpretação diante de diferentes áreas técnicas. Além disso, para a área de biotecnologia, há particularidades na LPI, especificamente o inciso IX do art. 10. No pleito de sequências usando “% de identidade/similaridade” pode haver infração ao art. 10 (IX) da LPI, já que na maioria dos casos de pedidos de patente analisados as sequências pleiteadas são variações de sequências pré-existentes na natureza.

Por fim, o INPI observa que em outras jurisdições há práticas mais flexíveis, porém também há práticas mais restritivas. Nesse sentido, é importante notar que nas outras jurisdições tais práticas são também dinâmicas. Como exemplo, pode-se citar que as práticas do USPTO foram modificadas após a jurisprudência decorrente da decisão do caso *Association for Molecular Pathology v. Myriad Genetics, Inc.*, tornando-as de certa forma mais similares ao entendimento adotado no Brasil – vedando o patenteamento de ácidos nucleicos de ocorrência natural (INPI, 2018).

Assim, a posição do INPI, mesmo após a consulta pública, permanece que reivindicações pouco amplas já são capazes de proteger a invenção de contrafação indevida. A possibilidade de se contornar a invenção, modificando a sequência sempre existirá, ainda que certo percentual de identidade seja concedido. A contrafações por equivalência já é prevista pela legislação de forma que moléculas muito similares podem ser alvo de ação judicial, ainda que não incluídas no quadro reivindicatório. A delimitação clara da invenção, a partir das sequências descritas confere mais segurança jurídica a patente concedida, facilitando entendimento da matéria em um eventual processo de contrafação por equivalência, sendo a equivalência analisada caso a caso.

Conforme já abordado anteriormente, a busca por alternativas ao produto ou processo patentado sempre fez parte do desenvolvimento de tecnologias, em todas as áreas do

conhecimento, sendo, inclusive, um passo importante no processo de continuo aperfeiçoamento da técnica, visto que ao buscar alternativas, empresas concorrentes podem desenvolver melhorias nos produtos ou processos.

Contudo, ao se avaliar a necessidade de modificação nas diretrizes de exame do INPI, no sentido de flexibilizar o uso de reivindicações de gênero na área de biotecnologia, é necessário observar a existência de evidências empíricas, de que o escopo, atualmente já concedido, não é suficiente para proteger as invenções, e por tanto, para garantir o retorno ao investimento em P&D.

Nesse sentido, faz-se necessário o mapeamento dessas patentes, cujos quadros foram restringidos por conterem sequências descritas por percentual de identidade e similaridade, bem como a análise de indícios de desequilíbrio no escopo de proteção conferido pelo INPI, que serão apresentados nos capítulos 4 e 5.

## 5. MAPEAMENTO DE PATENTES BRASILEIRAS QUE UTILIZAM PERCENTUAL DE IDENTIDADE E SIMILARIDADE PARA CARACTERIZAÇÃO DE SEQUENCIAS BIOLÓGICAS

### 5.1 Metodologia

Os documentos de patentes foram buscados na base de dados Worldwide do Escritório Europeu de Patentes (EPO). A busca foi realizada em 23/10/2018, e os termos utilizados na busca foram “BR and B1” no campo “Publication number” e “C12N 15/09/low” no campo “IPC” (*International Patent Classification*), de forma a levantar todas as patentes concedidas pelo INPI que incluíssem a classificação de tecnologia do DNA recombinante. Dez pedidos foram excluídos por se tratarem de patentes *pipeline* cujos quadros não foram alvo de exame substancial pelo INPI.

As patentes recuperadas pela busca foram triadas pela presença de reivindicações de sequências biológicas caracterizadas por percentual de identidade, similaridade ou homologia a uma sequência de referência, em seu quadro reivindicatório inicial.

Com o objetivo de compreender o perfil dos depositantes que utilizam esta estratégia, as patentes que utilizaram percentual de identidade, similaridade ou homologia foram classificadas em relação ao perfil dos depositantes (nacional ou estrangeiro; e empresas, universidades, institutos de pesquisa, inventor individual ou coparticipações). Também foram comparados os dez maiores depositantes patentes que utilizaram ou não percentual de identidade, similaridade ou homologia.

Com o objetivo de avaliar tendências de concentração em campos tecnológicos e a uniformidade do uso desta estratégia ao longo do tempo, foram comparados às datas de depósito e os campos tecnológicos de patentes que utilizaram ou não percentual de identidade, similaridade ou homologia. Para tal, os pedidos foram classificados em seis categorias de campo tecnológico com base na sua classificação IPC, e no conteúdo do resumo e quadro reivindicatório do pedido, quando não foi possível classificar o campo tecnológico baseado apenas na IPC do pedido:

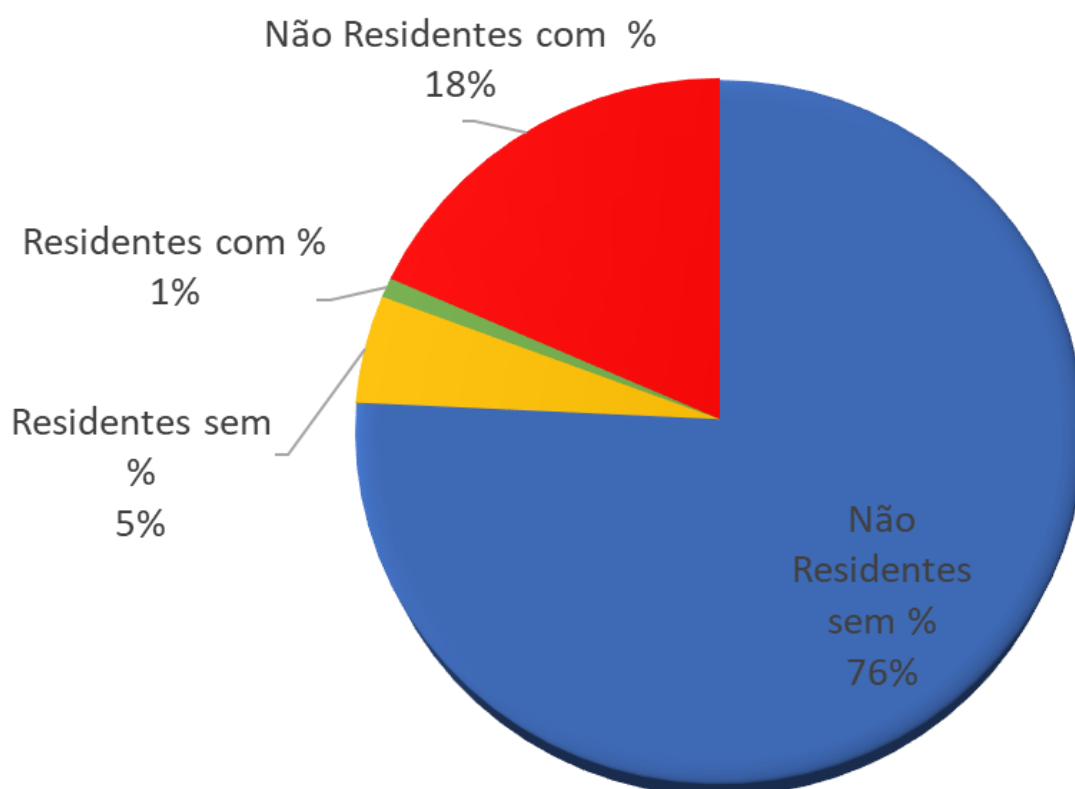
- a) Plantas, pedidos com classificação A01H;
- b) Medicamento a base de peptídeo, pedidos com classificação A61K38;
- c) Vacinas ou anticorpos, pedidos com classificação A61K39
- d) Enzimas, pedidos com classificação C12N9 ou C12N11
- e) Micro-organismos e fermentação, pedidos com classificação C12N1
- f) Outras tecnologias, tecnologias que apresentaram um n menor que cinco em um dos grupos da pesquisa.

A homogeneidade da distribuição das patentes por ano de depósito e a ocorrência de concentração das patentes por campo tecnológico foram avaliados estatisticamente, através do teste do Qui-quadrado, para duas ou mais amostras com dados nominais, de distribuição não paramétrica.

## 5.2 Resultados e Discussão

Foram recuperadas 664 patentes na busca na plataforma Espacenet. Destas, 128 (aproximadamente 19,3%) utilizaram % de identidade/similaridade/homologia na reivindicação de suas sequências biológicas (vide gráfico 1). Destas 128 patentes, apenas 6 possuíam depositantes nacionais (2 coparticipações universidade/empresas e 4 empresas) e 122 eram de depositantes estrangeiros (4 coparticipações universidade/empresas, 9 universidades, 1 instituto de pesquisa, 108 empresas).

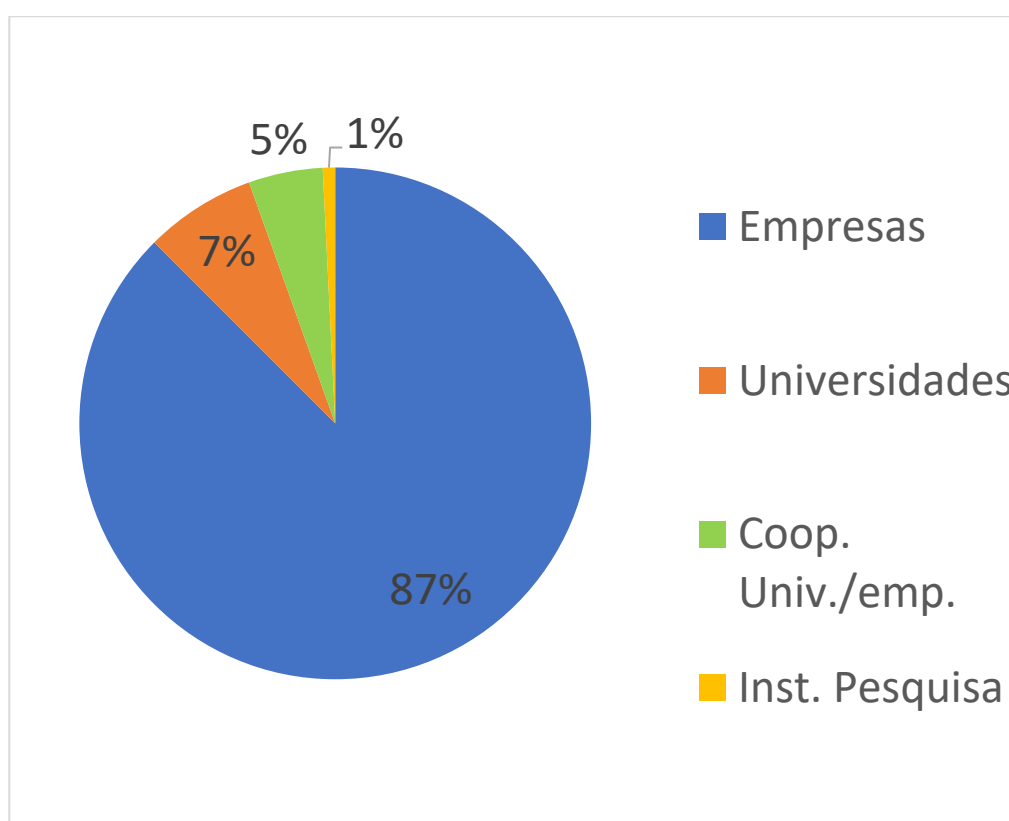
Gráfico 1 – Distribuição das patentes por origem do depositante



Fonte: Elaboração própria (2020)

A distribuição por perfil do depositante, das 128 patentes que utilizaram % de identidade/similaridade/homologia, pode ser visualizada no Gráfico 2. Pode-se observar que ocorre uma grande predominância de patentes depositadas por empresas.

Gráfico 2 – Distribuição das patentes por perfil do depositante



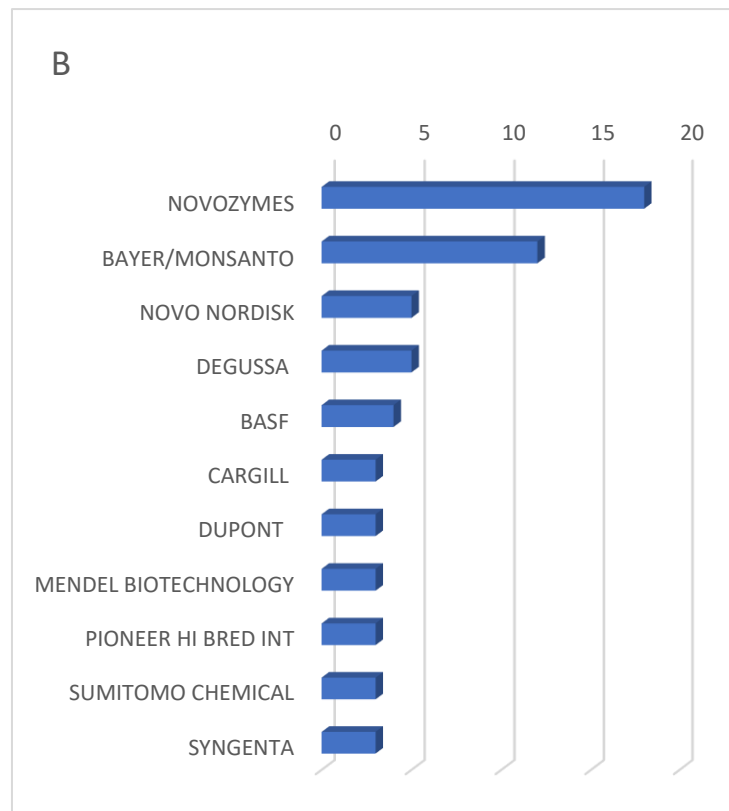
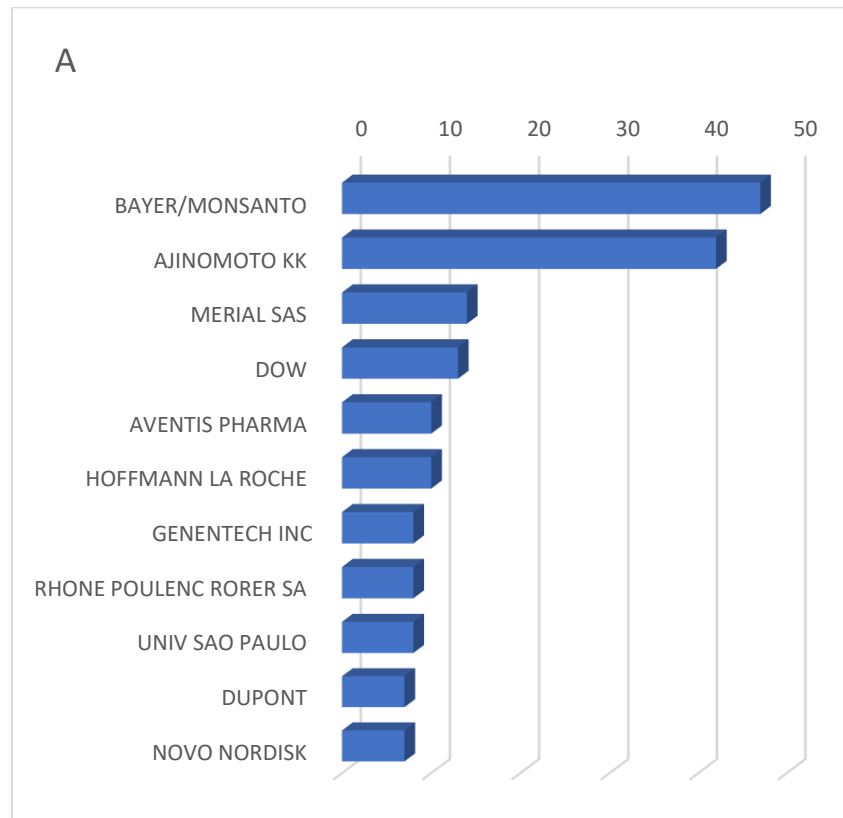
Fonte: Elaboração própria (2020)

No Gráfico 3, podemos observar os principais depositantes, tanto do grupo que não utilizou % de identidade/similaridade/homologia na reivindicação, quanto do grupo que utilizou esta estratégia. Pode-se notar que o maior depositante do grupo que utilizou % de identidade/similaridade/homologia é a Novozymes, uma empresa do setor de enzimas, que se quer aparece entre os maiores depositantes, do grupo que não utiliza tal estratégia. Adicionalmente, há uma predominância de empresas que atuam no setor de agricultura, como Monsanto, Basf, Cargil, DuPont, Pioneer e Syngenta, enquanto no grupo que não utilizam a estratégia figuram mais empresas do setor farmacêutico, a Ajinomoto que atua na área de



microrganismos e fermentação, e a USP, representando o setor acadêmico, pouquíssimo presente no grupo que utiliza a estratégia de % de identidade/similaridade/homologia.

Gráfico 3 – Principais depositantes de patentes que não utilizaram % de identidade/similaridade/homologia (A) e que utilizaram % de identidade/similaridade/homologia (B)

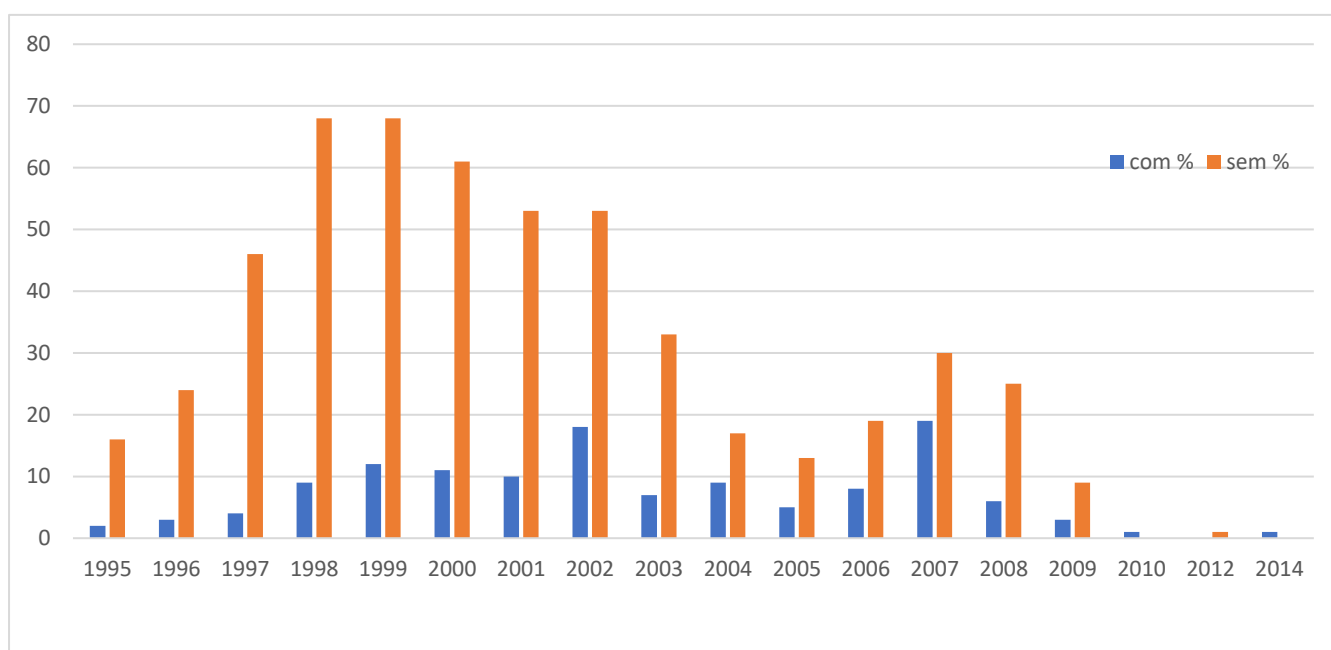


Fonte: Elaboração própria (2020)

A distribuição das 664 patentes de acordo com o ano de depósito, pode ser visualizada no Gráfico 4. As patentes mais antigas foram depositadas em 1995, após a assinatura do acordo TRIPS, quando o Brasil passou a aceitar patentes nesta área tecnológica. Após o ano de 2008, apenas poucos pedidos de patentes já tiveram seus exames finalizados, sendo a maioria pedidos prioritários, de forma que o número de patentes não pode ser considerado representativo. Não foi verificada uma heterogeneidade na distribuição das patentes que utilizam % de identidade/similaridade/homologia ao longo dos anos.

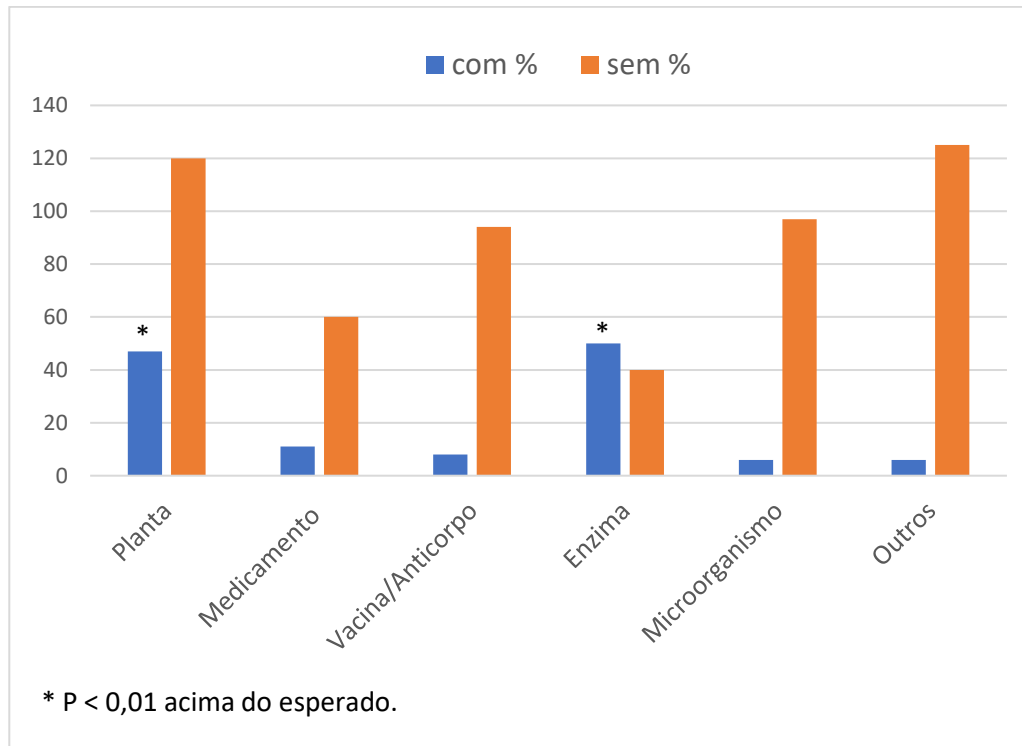
A distribuição das patentes por área tecnológica pode ser observado no Gráfico 5. Essa distribuição apresentou-se bastante heterogênea, sendo que apenas as áreas de plantas e enzimas tiveram um maior número observado de patentes que utilizam % de identidade/similaridade/homologia, do que o resultado esperado, corroborando o que já havia sido observado em relação aos principais depositantes. Já nas áreas de vacinas ou anticorpos, microrganismos e outras tecnologias, o valor observado para esta estratégia é inferior ao esperado, de acordo com o teste do Qui-quadrado. Este resultado pode significar que esta estratégia tem uma importância maior para a proteção das invenções nos setores de plantas e enzimas, enquanto outros setores apresentam menos dificuldade em proteger suas invenções por outros tipos de reivindicação.

Gráfico 4 – Distribuição das patentes por ano de depósito



Fonte: Elaboração própria (2020)

Gráfico 5 – Distribuição das patentes por área tecnológica



Fonte: Elaboração própria (2020)

## 6. ESTUDO *EX-POST-FACTO*

### 6.1 Metodologia

Foi realizado um estudo *ex-post-facto*, comparando patentes entre o grupo que utilizou e o que não utilizou percentual de identidade, similaridade ou homologia. Para tal, foram selecionados aleatoriamente, a partir das 664 patentes mapeadas no capítulo 4, o mesmo número de patentes, por ano de depósito e por campo tecnológico, para cada grupo, de forma a manter o maior número de patentes possível, em cada categoria (vide tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição das patentes selecionadas para o estudo *ex-post-facto* por área tecnológica

Campo tecnológico	COM%	SEM%
Plantas	46	46
Medicamento a base de peptídeo	10	10
Vacinas ou anticorpos	7	7
Enzimas	35	35
Micro-organismos e fermentação	5	5

As patentes incluídas no estudo foram pesquisadas na base de patentes do INPI para investigar a ocorrência de extinção da patente por falta de pagamento da anuidade, antes do prazo total concedido pelo INPI. Adicionalmente, o escopo concedido e a ocorrência de extinção antes do prazo concedido, também foi pesquisada no USPTO e na EPO para as 35 patentes da mesma família das patentes incluídas neste estudo, pertencentes ao campo tecnológico de enzimas.

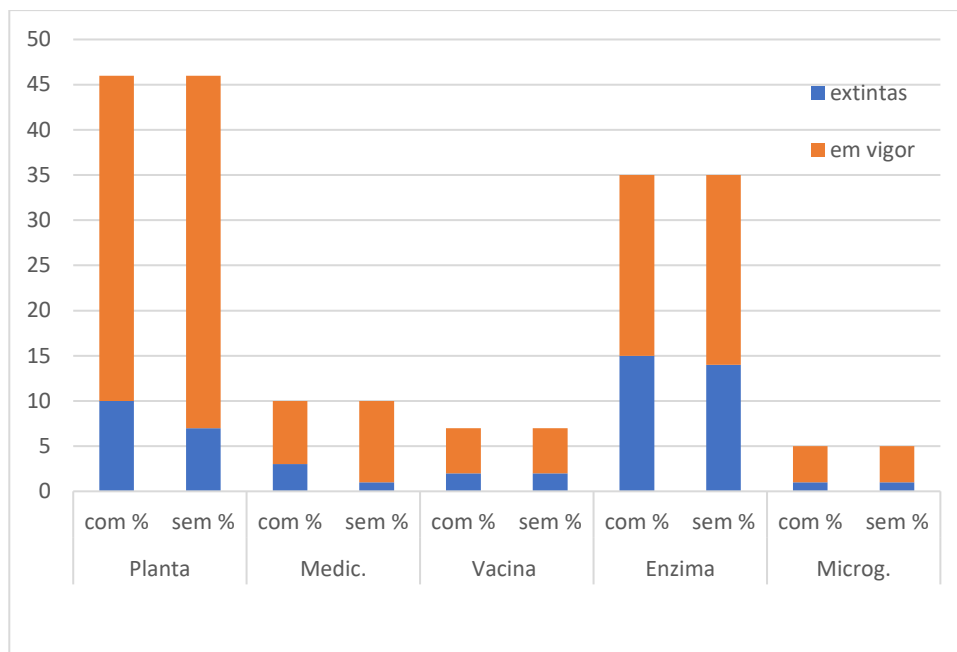
E a ocorrência de ações judiciais por contrafação, para os pedidos selecionados neste estudo foram pesquisadas no banco de dados do Portal Jusbrasil.

### 6.2 Avaliação do abandono de patentes

Não foi possível constatar uma diferença na taxa de abandono entre patentes que utilizam ou não % de identidade, similaridade ou homologia em nenhum campo tecnológico (Vide Gráfico 6).

Pedidos envolvendo enzimas apresentaram uma taxa de abandono maior do que outras áreas tecnológicas, o que pode estar relacionado a uma dificuldade em proteger adequadamente as invenções neste campo tecnológico.

Gráfico 6 – Ocorrência de extinção por área tecnológica



Fonte: Elaboração própria (2021)

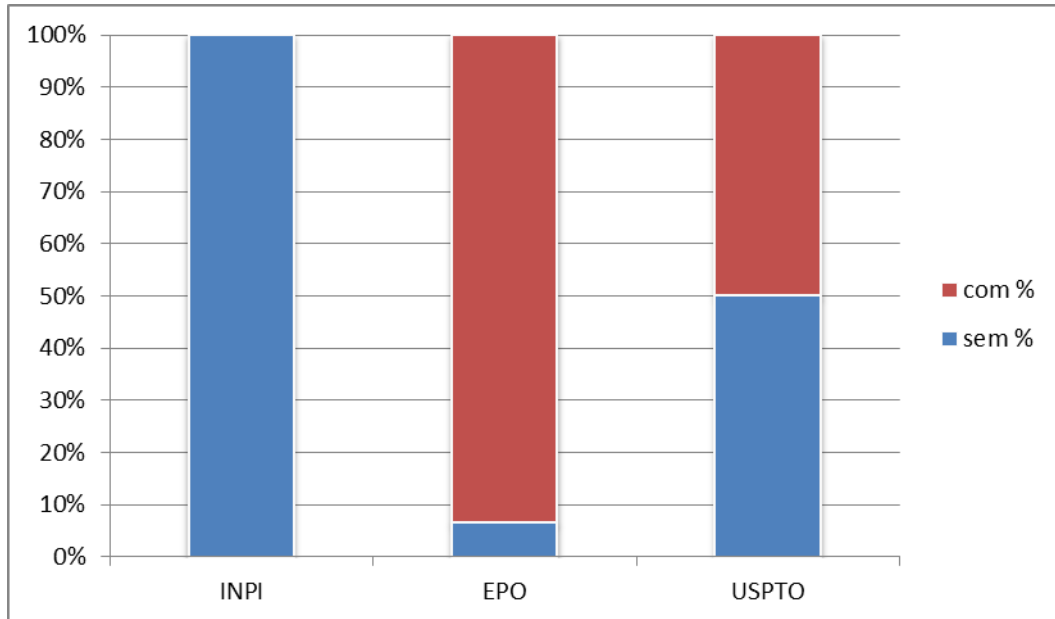
Neste sentido, é importante avaliar se este abandono de patentes nesta área também é observado em outros países, e se o escopo de proteção concedido parece estar relacionado ou não a este abandono.

### 6.3 Análise comparativa do abandono de patentes de enzimas no INPI, EPO e USPTO

As trinta e cinco patentes do estudo *ex-post-facto* relacionadas a enzimas foram analisadas, de forma a comparar o quadro concedido pelo INPI, com o quadro da patente correspondente da mesma família concedida pelo USPTO e pelo EPO. Também foi observada a ocorrência de abandono da patente, ou seja, a extinção da patente antes do prazo total concedido, por falta de pagamento da anuidade, nestes três escritórios. Os dados obtidos foram analisados em relação à correlação entre um quadro mais restrito e o abandono de patentes, utilizando o teste do Qui-quadrado para avaliar homogeneidade dos grupos.

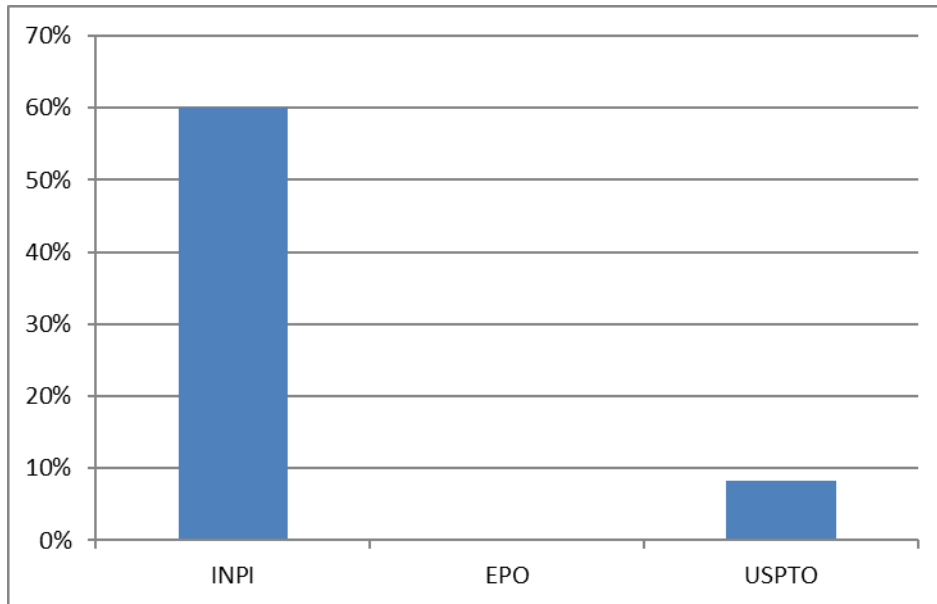
Podemos observar no Gráfico 7, que o EPO concedeu a maior parte das patentes incluída no estudo na forma de reivindicações de gênero contendo percentual de identidade ou similaridade. Já o escritório americano restringiu o escopo de metade das patentes incluídas no estudo. Não foram observadas nos escritórios americano e europeu as altas taxas de abandono observadas nas patentes concedidas pelo INPI (vide Gráfico 8).

Gráfico 7 – Patentes concedidas com ou sem reivindicações utilizando % de identidade ou similaridade por diferentes escritórios de patentes



Fonte: Elaboração própria (2021)

Gráfico 8 – Patentes abandonadas antes do prazo total concedido em diferentes escritórios de patentes



Fonte: Elaboração própria (2021)

Não foi possível encontrar uma correlação entre a redução do escopo da patente e a taxa de abandono ( $p=0,49$  em um teste de qui-quadrado). No entanto, foi possível observar que a maior parte das patentes concedidas pelo INPI extintas precocemente foram concedidas com base no art. 40 da LPI, com prazos bem além dos concedidos para as patentes da mesma família

no EPO e USPTO. A partir deste dado, uma possível explicação para o alto índice de abandono nesta área, é que a vida útil da tecnologia é inferior ao prazo concedido a tais patentes (em média 24,5 anos de duração total das patentes concedidas pelo INPI). Tal hipótese explicaria a diferença de abandono observado nesta área em comparação a tecnologias de medicamentos e plantas transgênicas, que sabidamente possuem uma vida útil mais longa, ou seja, se mantêm economicamente interessantes por bem mais do que os vinte anos de prazo habitual de vigência das patentes. Desta forma, tais patentes mesmo que concedidas com prazos mais longos, ainda se manteriam economicamente interessantes até o final do prazo concedido da vigência, gerando um menor número de abandonos.

#### 6.4 Mapeamento da ocorrência de ações judiciais relacionadas à contrafação

Não foi encontrada nenhuma ação judicial envolvendo as patentes do estudo, impossibilitando a comparação entre os dois grupos pesquisados. No entanto, a ausência de judicialização, relacionada a pedidos concedidos pelo INPI, enfraquece a hipótese de que o escopo concedido não fornece proteção adequada às invenções em biotecnologia.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES

O sistema de propriedade intelectual se modificou amplamente, a partir dos anos 80. Algumas destas mudanças foram ocasionadas por alterações dos padrões de tecnologia em si, que se baseiam cada vez mais na informação, como podemos observar em sequências genéticas, programas de computador e outras tecnologias baseadas na análise de grande volume de dados (big data), e na velocidade que esses dados podem ser processados e transferidos a longas distâncias.

O sistema de propriedade intelectual, tal como configurado no final do século XIX, foi idealizado para proteção de equipamentos e processos industriais. A proteção das novas invenções teve que passar por uma série de ajustes, relacionados à quais matérias poderiam ser protegidas (seres vivos, moléculas naturais, softwares embarcados em equipamentos, bancos de dados), a melhor forma de proteção desta matéria (patentes, direitos autorais, outras formas “sui generis”), a forma adequada de descrever estas matérias (depósito de microrganismos, listagens de sequências genéticas, depósito de códigos fonte de software), a amplitude do escopo de proteção desses direitos de PI, assim como a administração do sistema como um todo.

No entanto, não existe uma forma de proteção ideal. Dependendo do nível de desenvolvimento tecnológico de cada país e das características da tecnologia, sistemas de PI mais fortes ou mais brandos, podem ser mais favoráveis à inovação e à escalada tecnológica. Muitos setores têm se beneficiado muito com estratégias de inovação aberta. Desta forma, cada país deveria ser livre para definir qual melhor estratégia de PI adotar.

Incentivados por alguns de seus grandes grupos empresariais, os EUA resolveram impor a outros países uma estratégia de forte proteção a PI. No entanto, ceder a pressão de setores industriais, muitas vezes pode não ser a melhor estratégia para os Estados a longo prazo. No caso de TRIPS, por exemplo, os grandes vencedores foram as empresas transnacionais, que puderam diminuir seus custos de produção e de P&D, transferindo atividades para países com mão de obra mais barata.

Na disputa interna entre grandes grupos farmacêuticos e novas empresas de biotecnologia, os EUA novamente favoreceram os setores industriais de maior peso, limitando o pleno desenvolvimento da nova indústria de biotecnologia, com menos força política. As empresas de biotecnologia acabaram por ter que se unir a grandes farmacêuticas através de aquisições e “joint ventures”, para conseguirem inovar no setor de biofármacos, diminuindo sua competitividade e abrindo espaço a concorrência internacional.



Ao final, nenhuma das mudanças foi capaz de deter a temida perda da hegemonia americana. O crescimento da China em setores de biotecnologia, telecomunicação e tecnologia da informação nos últimos dez anos, superou qualquer expectativa, mesmo em vista de outros “catching ups” bem sucedidos, como da Coreia do Sul.

A “guerra comercial” entre China e EUA, e o enfraquecimento dos mecanismos de solução de controvérsias da OMC, devido à recusa dos EUA em participar da nomeação de novos juízes de apelação, são um novo capítulo desta história, que aparentemente caminha de volta para um mundo menos aberto ao livre comércio. Neste novo mundo de barreiras comerciais, talvez seja hora de repensar o uso estratégico da PI.

A pandemia de Covid-19 evidenciou ainda mais alguns problemas relacionados ao acesso a medicamentos e a cumulatividade das patentes em determinadas tecnologias. Mas também evidenciou a importância dos acordos de transferência tecnológica e criação de parcerias para desenvolvimento de medicamentos estratégicos, que poderiam ser prejudicados com a ausência de proteção adequada, uma vez que as empresas tenderiam a utilizar o segredo industrial para proteger suas invenções.

Neste sentido é importante avaliar a relação custo-benefício, sobre o aspecto econômico e social, da amplitude de escopo ideal para proteção das invenções de biotecnologia, no contexto da realidade de cada país.

As empresas vêm adotando diversas formas de redigir reivindicações de patentes, de forma a aumentar ao máximo o escopo de proteção objetivado pela patente. Nas áreas tecnológicas nas quais a patente tem um importante papel na apropriabilidade da invenção, destacadamente no setor farmacêutico, este comportamento é ainda mais generalizado.

Na biotecnologia, incluindo os setores de biofármacos e de agricultura, onde invenções tem um caráter altamente acumulativo, e onde muitas vezes a invenção depositada ainda necessita de grande desenvolvimento para chegar a um produto pronto para ir para o mercado, requerentes pleiteiam reivindicações progressivamente mais amplas, com o claro intuito de bloquear qualquer alternativa ou melhoramento dentro daquela trajetória tecnológica.

Desta forma, se faz necessário um critério para determinação do escopo ideal destes pedidos de patentes. Para todos os autores consultados, o escopo mais eficiente, economicamente, é mínimo para garantir o retorno do investimento em P&D. No entanto, uma vez que o valor de investimento em P&D e o retorno financeiro do produto patenteado não são conhecidos, tal abordagem não é muito útil para determinação do escopo de proteção adequado para um examinador de patentes ou para um juiz.

Um caminho indicado por Lévêque e Ménière (2004), é que o escopo ideal é atingido quando o custo de P&D para desenvolver o produto patenteado é equivalente ao custo de P&D necessário para criar uma alternativa à inovação patenteada sem violar a patente. Aqui novamente não temos ideia do investimento em P&D para ambos os casos, no entanto podemos comparar o esforço inventivo despendido em cada situação. Embora seja impossível a determinação de um escopo ideal exato, podemos descartar excessos que se distanciam deste ideal. Neste sentido, uma patente que bloqueia todas as alternativas, certamente possui um escopo demasiadamente amplo. Assim como, a patente que limita a invenção a apenas uma única molécula exemplificada no pedido, quando para um técnico no assunto, seria óbvio utilizar outras moléculas com o mesmo resultado, é restrita demais.

Esta relação, para ser melhor compreendida deve levar em consideração as particularidades de cada setor tecnológico. Conforme já mencionado, em alguns setores, a maioria das invenções depositadas ainda necessita de grande desenvolvimento para chegar a um produto pronto. Este é o caso, em diversas invenções relacionadas à biotecnologia.

De acordo com o Guia da Interfarma (Interfarma, 2019), as etapas pré-clínicas (que são desenvolvidas até a patente) correspondem a cerca de 20% do orçamento para o desenvolvimento de um medicamento, no caso de biofármacos, onde os custos de desenvolvimento em escala são maiores do que na química fina, este percentual é ainda menor. Assim, o custo de desenvolvimento de uma alternativa é altíssimo, o que justificaria um escopo bastante restritivo. Ademais, é no setor de fármacos onde custo social da escassez é maior, visto que a falta de acesso a novos produtos pode custar vidas.

No setor de biotecnologia para agricultura, a proteção de eventos de transformação bem sucedidos também estão longe do produto final, no caso a planta transgênica que é protegida pela lei de cultivares. Desta forma a patente relacionada ao evento de transformação, teria como função a proteção da tecnologia durante as etapas de desenvolvimento subsequentes, até a obtenção da cultivar, ou ainda a facilitação do licenciamento da tecnologia para outra empresa mais habilitada em desenvolver a cultivar. As etapas de obtenção da cultivar são longas e incertas, visto que o titular tem que demonstrar a estabilidade da característica diferencial ao longo de várias gerações da planta, e que a maioria das plantas tendem a perder a característica. Tal dificuldade é refletida no relativamente pequeno número de cultivares transgênicos bem estabelecidas, sendo quase todas estas cultivares transgênicas pertencem a três espécies: soja, milho e algodão. Aqui, novamente, o custo de desenvolvimento de uma alternativa é altíssimo, e o desenvolvimento de uma cultivar transgênica não diminui muito a dificuldade de obtenção

de outras cultivares transgênicas com tecnologias semelhantes, o que justificaria um escopo bastante restrito, para não limitar o uso de tecnologias por novos atores.

O patenteamento de técnicas básicas de biologia molecular é outra preocupação do setor. Estas técnicas são tecnologias altamente cumulativas, e são essenciais para o desenvolvimento futuro.

Recentemente, o patenteamento da tecnologia CRISPR-Cas9, de modificação de genomas, vem gerando polêmica. As patentes fundamentais, depositadas em 2012, que cobrem o CRISPR-Cas9 provocaram uma disputa agora canônica entre a Universidade da Califórnia e o Broad Institute. Um dos grupos desenvolveu a base da técnica em bactérias, e o outro conseguiu aplicar a técnica a células eucariontes. A presente disputa não interrompeu o amplo licenciamento destas patentes críticas, que levaram a uma explosão de pesquisas dos setores acadêmico e comercial. No entanto, se essa ampla disponibilidade persistirá no futuro, permanece incerto (SHERKOW, 2018). Uma gama de tecnologias baseados em CRISPR-Cas9 já foi desenvolvida desde então, incluindo diferentes melhoramentos na técnica CRISPR-Cas9 (ZHANG, 2016, KNOTT, 2018), e aplicações da técnica, como a terapia celular CAR-T, que vem apresentando ótimos resultados no tratamento de câncer (JUNE, 2018), e a associação de CRISPR-Cas9 com a tecnologia Laser Art, com resultados promissores na cura do HIV (DASH, 2019).

A possibilidade de a comercialização dos frutos destas pesquisas serem postergados, devido a dificuldades na distribuição de royalties, é enorme. A concessão de várias patentes bem delimitadas, evitando a generalização de elementos utilizados nas etapas do processo, pode trazer mais segurança jurídica, no sentido de melhor diferenciar o escopo de cada melhoria incremental. Adicionalmente, neste caso, há grande possibilidade de outro tipo de compensação, de forma que a concessão de uma patente bem restrita, não prejudicará os inventores e suas instituições, no sentido de não recuperarem o investimento da pesquisa. Os autores já ganharam diversos prêmios internacionais, incluindo o Prêmio Nobel em 2020 (ABBOT, 2016; STRZYZ, 2020).

Contudo, nos diversos campos tecnológicos examinados, a ampliação do escopo de patentes, tende a aumentar os custos do sistema de patentes, sem um aumento correspondente nos benefícios do sistema, quer seja o estímulo à inovação e o, conseqüente, aumento do bem-estar social. A generalização de aspectos fundamentais da invenção, tal como pleiteado na forma de reivindicações de gênero, levam a um grande aumento no escopo de proteção das patentes. Ainda que alguma generalização seja aceitável, de forma a comportar variações óbvias da invenção. A ampla generalização que vem sendo apresentada e defendida pelos depositantes

de patentes, além de dificultar a compreensão da matéria protegida, elevando o custo de administração do sistema de patentes, contribui para externalidades negativas do sistema e estimula práticas anti-competitivas dos titulares do direito. Assim, de uma forma geral, as reivindicações de gênero em pedidos de patentes devem ser avaliadas com cautela, e o excesso de generalização deve ser evitado.

Os estudos empíricos desenvolvidos no presente trabalho podem ajudar a compreender se o escopo atualmente adotado pelo INPI em relação a sequências biotecnológicas parece proteger de forma suficiente as invenções de biotecnologia no Brasil.

A partir dos resultados do mapeamento, foi possível observar que dois setores tecnológicos, enzima e plantas transgênicas, utilizam significativamente mais a estratégia de reivindicações de gênero do tipo percentual de identidade ou similaridade na reivindicação de suas sequências biológicas. No entanto, esses setores apresentam características bem diferentes, o que pode influenciar no impacto das restrições impostas pelo INPI no escopo de suas patentes sobre a proteção de inovações nestes setores.

Conforme já mencionado acima, no setor de plantas, os principais produtos de inovação, as plantas e sementes transgênicas, não são protegidos por patentes. Estes produtos são protegidos pela Lei de cultivares (BRASIL, 1997), única forma de proteção de cultivares e de direito que poderá obstar a livre utilização de plantas ou de suas partes de reprodução ou de multiplicação vegetativa, no País. As patentes no setor de plantas transgênicas protegem principalmente o método de transformação, e as construções genéticas utilizadas para obtenção da planta, que representa a primeira etapa do desenvolvimento de cultivar transgênica, bem como métodos e produtos para identificação destas plantas transgênicas. Conforme já mencionado, o processo de obtenção da cultivar representa a maior parte do investimento, o custo de desenvolvimento de uma alternativa é altíssimo, pois o desenvolvimento de uma cultivar transgênica não diminui consideravelmente a dificuldade de obtenção de outras cultivares transgênicas com tecnologias semelhantes. Assim, a função das patentes neste setor, é principalmente evitar a multiplicação de esforços, por diferentes empresas, para se obter o mesmo produto final. Para tal, a concessão de patentes restritas às sequências selecionadas para o desenvolvimento das cultivares parece ser suficiente para garantir o retorno, no caso de sucesso. Ademais, o mercado de sementes é extremamente fechado, com constantes fusões e aquisições, sendo 3 empresas: Bayer-Monsanto, Corteva (subsidiária agro da DowDuPont) e Syngenta-ChemChina, responsáveis por mais de 60% do mercado total de sementes, e 70 % do mercado agroquímico (MOONEY, 2017). Estas empresas apresentam estratégias bastante agressivas de uso patentes e litígios, exercendo fortemente seu poder de mercado (MATSON,

2012), de forma que o maior uso de estratégias que ampliam o escopo de proteção pode estar mais relacionado a essas estratégias agressivas, do que a real dificuldade de proteção de suas invenções. No Brasil, os principais depositantes (dados não mostrados) no setor são a EMBRAPA, a UNICAMP e a Alellyx, comprada pela Monsanto em 2008. Destes, apenas a Alellyx foi identificada neste estudo por utilizar identidade e similaridade para caracterização de sequência biológicas. Contudo, é pouco provável que a restrição do escopo de proteção esteja coibindo o desenvolvimento tecnológico nacional deste setor.

Já no setor de enzimas, o principal produto de inovação, a enzima, é protegido basicamente pela patente. O custo de desenvolvimento de uma alternativa, a partir de pequenas modificações da enzima patenteada, é relativamente baixo, e com maior expectativa de sucesso. Assim, a capacidade das patentes em promover a apropriabilidade das invenções neste setor precisa ser examinada com maiores detalhes. O dado de que mais da metade dos pedidos de patentes do setor utilizam reivindicações de gênero do tipo percentual de identidade ou similaridade, sugere uma maior dificuldade de caracterizar adequadamente estas invenções de outra forma. Não foram identificados, neste estudo, atores brasileiros com destaque na área, sendo a Universidade Federal de Viçosa a única depositante brasileira do setor, com apenas uma patente, que não utilizou identidade e similaridade para caracterização de sequência biológicas. No entanto, a maior parte das empresas de biotecnologia brasileiras (63%) foi criada depois do ano 2000 (BIANCHI, 2013), de forma que é necessária a avaliação de mudanças neste cenário.

As altas taxas de abandono de patentes identificadas no estudo *ex-post-facto* para o setor de enzimas, assim como a baixa participação de empresas nacionais, pode ser um indício de que a proteção patentária atual não é suficiente para proteção de invenções no setor. No entanto, conforme mostrado no presente estudo, a redução do escopo em boa parte das patentes concedidas pelo USPTO não teve o mesmo efeito observado aqui em relação ao abandono. Assim podemos pensar que o desinteresse nas patentes pode estar relacionado a outros fatores como baixo interesse mercadológico, por exemplo. Outro fato constatado é que devido ao Art. 40, muitas das patentes brasileiras foram concedidas com prazo superior aos concedidos pelos outros escritórios pesquisados. Assim, o abandono também pode estar relacionado à obsolescência das invenções, no período concedido pelo INPI (em média 24,5 anos). O que poderia explicar a diferença em relação a outros setores como de fármacos e plantas transgênicas, já que a vida útil comercial destes produtos tende a ser maior do que na área de enzimas, uma vez que o tempo de desenvolvimento de novos produtos também é mais lento.

A ausência de ações judiciais envolvendo as patentes incluídas no estudo nos traz um bom indício de que o escopo atualmente concedido pelo INPI não é insuficiente para proteção de invenções na área de biotecnologia. As patentes com escopo muito amplo tendem a gerar ações judiciais, visto que o escopo de diferentes invenções acaba se sobrepondo, gerando disputas entre inventores. Ao mesmo tempo, patentes com escopo muito restrito, também podem gerar conflitos, visto que concorrentes tendem a contornar a invenção patenteada com produtos ou processos similares, mas fora do escopo de proteção da patente. Assim, se o escopo concedido não fosse suficiente, seria esperada a ocorrência de contrafações por equivalência, quando concorrentes colocam no mercado produtos com efeito técnico equivalente ao produto patenteado, mas fora do escopo de proteção. Tais produtos geram disputas judiciais visto que a LPI prevê, em seu art. 186, que é crime contra a patente de invenção a violação dos direitos de patentes, ainda que a violação se restrinja à utilização de meios equivalentes ao objeto da patente. Como a interpretação do que é considerado um meio equivalente ao objeto da patente não muito claro, é esperado que a oferta de produtos muito similares a uma patente concedida com o quadro restrito, gere disputas baseadas na teoria da equivalência. Nenhum dos dois casos foi evidenciado empiricamente no presente estudo.

Como visto no capítulo 3, uma vez que no Brasil proteínas idênticas a proteínas naturais não são consideradas invenções, de acordo com o art. 10 (IX) da PLI, novas proteínas ou polipeptídeos são em geral, proteínas baseadas em proteínas naturais, mas que tiveram sua sequência alterada pelas técnicas como mutações sítio-dirigidas, mutagênese aleatória ou recombinação de proteínas similares.

De uma forma geral, os pedidos descrevem um ou um reduzido número de polipeptídeos mutados, que foram selecionados por apresentarem uma característica desejada. Esses polipeptídeos são produzidos por tentativa e erro ou por métodos aleatórios, de forma que para um técnico no assunto que desejasse produzir outros novos peptídeos com as mesmas características a dificuldade seria equivalente a produção dos peptídeos já descritos, pois não seria possível se prever que outras alterações poderiam manter as características das moléculas apresentadas. As ferramentas de alinhamento de sequências podem facilmente determinar se uma sequência está dentro do escopo de proteção da patente, ou encontrar sequências conhecidas similares a sequência pleiteada, mas não são capazes de prever quais alterações nesta sequência mantêm as características inventivas das proteínas pleiteadas.

As novas tecnologias, envolvendo big data e inteligência artificial, só recentemente, começam a trazer ferramentas para se testar *in silico* um grande número de moléculas, e assim, propor novas proteínas de forma mais racional. A partir do desenvolvimento dessas tecnologias,

pode-se acreditar que futuramente será possível fazer previsões, com alto índice de sucesso, de quais modificações produzirão moléculas equivalentes. No entanto, esta ainda não é a realidade atual.

Zorzal (2017) propõe em seu trabalho o patenteamento de sequências nucleotídicas degeneradas de um DNA que codificam uma mesma proteína e a proteção de sequências de aminoácidos por pontuação de similaridade.

Conforme abordado no capítulo 4 desta tese, a possibilidade de patenteamento de sequências nucleotídicas degeneradas de um DNA que codificam uma mesma proteína já era prevista no item 6.1 das diretrizes de biotecnologia, desde a versão de 2015.

Já a proposta de proteger sequência de aminoácidos por pontuação de similaridade, não supera os problemas já mencionados acima. A pontuação por similaridade, difere do percentual de identidade, por pontuar diferentes mudanças conservativas e não conservativas. Tal diferença apresenta a desvantagem de diferentes algoritmos apresentarem diferentes pontuações na comparação de duas moléculas, o que teria que ser padronizado pelo examinador do INPI. Além disso, permanece que um técnico no assunto não é capaz de definir em quais posições, do polipeptídeo mesmo mudanças conservativas levariam a uma alteração da molécula, e consequentemente a alteração de sua função. Permanece outros problemas já apontados acima para o percentual de identidade, como a dificuldade de se estabelecer qual seria a pontuação justa, a proteção de um número muito grande de moléculas de propriedades não conhecidas, e desproporcional ao revelado pelo pedido de patente.

Ao se proteger, na forma de reivindicação de gênero utilizando percentual de identidade ou pontuação de similaridade, todas as moléculas razoavelmente parecidas com as moléculas de fato descritas nos pedidos de patente, estaria se prejudicando o uso dessas novas tecnologias para identificar novas proteínas com características superiores como afinidade, estabilidade e biodisponibilidade, ou mesmo outras características ainda não abordadas.

A disponibilização do código fonte do AlphaFold e das estruturas por ele previstas de forma pública, aponta para um futuro de inovação aberta, que possibilite a utilização ampla de ferramentas por pesquisadores do mundo inteiro. A partir deste modelo de inovação é esperado um intenso movimento de inovação no setor de moléculas biológicas engenheiradas nos próximos anos. Tais moléculas novas quando forem identificadas por propriedades inovadoras podem ser patenteadas individualmente, ou na forma de sequências “Markush”, ambas formas já reconhecidas na atual Diretriz de Biotecnologia (INPI, 2020).

Por fim, não foi evidenciado uma necessidade de alteração das diretrizes de exame atuais. O escopo hoje concedido pelo INPI define as moléculas biológicas de forma clara e

precisa, já abrangendo possibilidades de variações nestas moléculas, como as Markush de sequências e as sequências degeneradas. O uso de percentual de identidade e similaridade, além de ampliar o escopo de proteção das patentes de forma não proporcional à matéria desenvolvida, geraria uma maior complexidade no exame, podendo dificultar o alcance das metas de redução de backlog neste setor, o que seria desfavorável ao desenvolvimento tecnológico nacional. Além disso, conforme discutido acima, meios equivalentes ao objeto da patente já possuem uma proteção, conferida pelo Art. 186 da LPI, sendo desnecessário que o próprio escopo do quadro abranja todos os possíveis equivalentes. Tal proteção acabaria por incluir produtos não equivalentes, que poderiam ser objetos de inovações futuras.



## REFERÊNCIAS

- ABBI. Minuta do Position Paper da Associação Brasileira de Biotecnologia Industrial – ABBI sobre patenteabilidade de sequências. 2016
- ABBOTT, Alison. The quiet revolutionary: How the co-discovery of CRISPR explosively changed Emmanuelle Charpentier's life. *Nature News*, v. 532, n. 7600, p. 432, 2016.
- ABOY, Mateo et al. After Myriad, what makes a gene patent claim 'markedly different' from nature?. *Nature biotechnology*, v. 35, n. 9, p. 820, 2017.
- ALCHIAN, Armen A.; DEMSETZ, Harold. The property right paradigm. *The journal of economic history*, v. 33, n. 1, p. 16-27, 1973.
- AL-JANABI, Aisha. Has deepmind's alphafold solved the protein folding problem? *BioTechniques*, v. 72, nº3, p.73 a 76, 2022.
- ARCHIBUGI, Daniele; FILIPPETTI, Andrea. The globalisation of intellectual property rights: four learned lessons and four theses. *Global Policy*, v. 1, n. 2, p. 137-149, 2010.
- BAKER, Christopher M.; ATZORI, Alessio. AlphaFold: Deep Learning, Drug Discovery and the Protein Structure Revolution: Medicinal Chemistry and Chemical Biology Highlights. *Chimia*, v. 76, n. 4, p. 364-364, 2022.
- BALMER, Thomas A. Sham litigation and the antitrust laws. *Buff. L. Rev.*, v. 29, p. 39, 1980.
- BARBOSA, Denis Borges. Valor político e social da patente de invenção. *Anais do III Encontro de Propriedade Intelectual e Comercialização de Tecnologia*, Rio de Janeiro, p. 24-26, 2000. Disponível em: < <http://denisbarbosa.addr.com/39.rtf>>. Acesso em: 01 nov. 2020.
- BIANCHI, Carlos. A Indústria Brasileira de Biotecnologia: montando o quebra-cabeça. *Revista Economia & Tecnologia*, v. 9, n. 2, 2013. Disponível em: < <https://revistas.ufpr.br/ret/article/viewFile/30907/20977>>. Acesso em: 01 nov. 2020
- BIO. What is Biotechnology? Disponível em: <<https://www.bio.org/what-biotechnology>>. Acesso em: 01 nov. 2020.
- BOSTYN, Sven JR. A European Perspective on the Ideal Scope of Protection and the Disclosure Requirement for Biotechnological Inventions in a Harmonised Patent System: The Quest for the Holy Grail. *J. World Intell. Prop.*, v. 5, p. 1013, 2002.
- BRASIL. Lei nº 5.772, de 21 de dezembro de 1971. Institui o Código da Propriedade Industrial, e dá outras providências.. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil*. Brasília, DF, 31 dez. 1971. Disponível em: < [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/L5772.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L5772.htm)>. Acesso em 29 set. 2022.

BRASIL. Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996. Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial.. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. Brasília, DF, 15 mai. 1996. Disponível em: < [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/19279.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19279.htm)>. Acesso em 29 set. 2022.

BRASIL. Lei nº 9.456, de 25 de abril de 1997. Institui a Lei de Proteção de Cultivares e dá outras providências. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. Brasília, DF, 8 abr. 1997. Disponível em: < [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/19456.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19456.htm)>. Acesso em 02 nov. 2020.

BROWN, H.; SANGER, Frederick; KITAI, Ruth. The structure of pig and sheep insulins. *Biochemical Journal*, v. 60, n. 4, p. 556, 1955.

CALLAWAY, Ewen. 'It will change everything': DeepMind's AI makes gigantic leap in solving protein structures. *Nature*, v. 588, n. 7837, p. 203-205, 2020.

CHATTERJEE, Tuhin. Patenting Genomics Innovations: Post-Myriad Challenges and Possibilities. *International Journal of Advanced Research (IJAR)*, v. 5, n. 2, p. 769-773, 2017.

DASH, Prasanta K. et al. Sequential LASER ART and CRISPR treatments eliminate HIV-1 in a subset of infected humanized mice. *Nature communications*, v. 10, n. 1, p. 1-20, 2019.

DOSI, Giovanni; NELSON, Richard R. The evolution of technologies: an assessment of the state-of-the-art. *Eurasian business review*, v. 3, n. 1, p. 3-46, 2013.

DRAHOS, Peter. Global property rights in information: the story of TRIPS at the GATT. *Prometheus*, v. 13, n. 1, p. 6-19, 1995.

EKSTRÖM, Anna Mia et al. The battle for COVID-19 vaccines highlights the need for a new global governance mechanism. *Nature Medicine*, v. 27, n. 5, p. 739-740, 2021.

ENSERINK, Martin. Patent office may raise the bar on gene claims. *Science*, v. 287, n. 5456, p. 1196-1197, 2000. Acessado em: <<https://doi.org/10.1126/science.287.5456.1196>>

FIANI, Ronaldo. Crescimento econômico e liberdades: a economia política de Douglass North. *Economia e sociedade*, v. 11, n. 1, p. 45-62, 2002.

GANDELMAN, Marisa. Poder e conhecimento na economia global: o regime internacional da propriedade intelectual da sua formação às regras de comércio atuais. Editora Record, 2004.

GARDNER, Steve; VINTER, A. Beyond Markush—Protecting Activity not Chemical Structure. *Innov Pharm Technol*, v. 30, p. 42-46, 2009.

HOLMAN, Christopher M. Protein Similarity Score: A Simplified Version of the BLAST Score as a Superior Alternative to Percent Identity for Claiming Genuses of Related Protein Sequences. *Santa Clara Computer & High Tech. LJ*, v. 21, p. 55, 2004.

INPI, Diretrizes para o exame de pedidos de patente nas áreas de biotecnologia e farmacêutica depositados após 31/12/1994. Revista da Propriedade Industrial nº1648, p. 7 a 18, 06 de agosto de 2002.

INPI (Brasil). Resolução nº 144, de 12 de março de 2015. Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente na Área de Biotecnologia. Revista da Propriedade Industrial, Disponível em: <[https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/legislacao/legislacao/InstrucaoNormativa118\\_DIRPABiotecnologia\\_01122020.pdf](https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/legislacao/legislacao/InstrucaoNormativa118_DIRPABiotecnologia_01122020.pdf)>

INPI. Consultas Públicas - Documento anexo à Análise da CGPAT II - discussão sobre a definição de sequências por homologia e função, de 17/12/2018. Disponível em: [https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/pagina\\_consultas-publicas/arquivos/copy\\_of\\_3\\_Diretrizesde\\_Biotecnologia\\_resposta\\_para\\_ABBI\\_17122018.pdf](https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/pagina_consultas-publicas/arquivos/copy_of_3_Diretrizesde_Biotecnologia_resposta_para_ABBI_17122018.pdf)  
Acesso em: 02 nov. 2020.

INPI (Brasil). Instrução Normativa, nº 118, de 12 de novembro de 2020. Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente na Área de Biotecnologia. Disponível em: <[https://www.gov.br/inpi/pt-br/assuntos/patentes/consultas-publicas/arquivos/resolucao\\_144-2015\\_-\\_diretrizes\\_biotecnologia.pdf](https://www.gov.br/inpi/pt-br/assuntos/patentes/consultas-publicas/arquivos/resolucao_144-2015_-_diretrizes_biotecnologia.pdf)> Acesso em: 27 set. 2022.

INTERFARMA—Associação, Da Indústria Farmacêutica de Pesquisa. Guia 2019.. Disponível em <<https://www.interfarma.org.br/wp-content/uploads/2021/04/guia-interfarma-2019-interfarma2.pdf>> Acesso em 27 ste. 2022.

JOINT STATEMENT BY PRESIDENT CLINTON AND PRIME MINISTER TONY BLAIR OF THE U.K., 14/03/2000. Acessado em: [https://clintonwhitehouse4.archives.gov/textonly/WH/New/html/20000315\\_2.html](https://clintonwhitehouse4.archives.gov/textonly/WH/New/html/20000315_2.html) Acesso em: 02 nov. 2020.

JUNE, Carl H. et al. CAR T cell immunotherapy for human cancer. Science, v. 359, n. 6382, p. 1361-1365, 2018.

KARCZEWSKI, Lisa A. Biotechnological Gene Patent Applications: The Implications of the USPTO Written Description Requirement Guidelines on the Biotechnology Industry. McGeorge L. Rev., v. 31, p. 1043, 1999.

KARSHTEDT, Dmitry and Lemley, Mark A. and Seymore, Sean B., The Death of the Genus Claim (August 5, 2020). Harvard Journal of Law & Technology, Forthcoming, Disponível em: <<https://ssrn.com/abstract=3668014> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3668014>> Acesso em: 10 jan. 2021.

KHAN, Suliman et al. Role of recombinant DNA technology to improve life. International journal of genomics, v. 2016, 2016. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/ijg/2016/2405954/>>. Acesso em: 01 nov. 2020.

- KNOTT, Gavin J.; DOUDNA, Jennifer A. CRISPR-Cas guides the future of genetic engineering. *Science*, v. 361, n. 6405, p. 866-869, 2018.
- LÉVÊQUE, François; MÉNIÈRE, Yann. The economics of patents and copyright. 2004.
- LIEBERMAN, Joseph I. Offshore outsourcing and America's competitive edge: Losing out in the high technology R&D and services sectors. White paper by office of senator, Washington DC, v. 20510, 2004.
- MACHLUP, Fritz; PENROSE, Edith. The patent controversy in the nineteenth century. *The Journal of Economic History*, v. 10, n. 1, p. 1-29, 1950.
- MANUEL LEYVA, Juan et al. Bioinformatic analysis of the flagellar system of the rickettsia-like alphaproteobacteria *Candidatus Hepatobacter penaei*. *REVISTA DE BIOLOGIA MARINA Y OCEANOGRAFIA*, v. 52, n. 1, p. 121-130, 2017.
- MARENGO, Luigi et al. Appropriability, patents, and rates of innovation in complex products industries. *Economics of Innovation and New Technology*, v. 21, n. 8, p. 753-773, 2012.
- MARSHALL, Eliot. Clinton and Blair back rapid release of data. *Science*, v. 287, n. 5460, p. 1903-1903, 2000.
- MATSON, James; TANG, Minli; WYNN, Sarah. Intellectual property and market power in the seed industry: the shifting foundation of our food system. University of Wisconsin Law School, Government and Legislative Clinic, 2012. Disponível em: <[https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=2153098](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=2153098)>. Acesso em: 01 nov. 2020.
- MAY, Christopher; SELL, Susan K. Intellectual property rights: A critical history. Boulder: Lynne Rienner Publishers, 2006.
- MAZZOLENI, Roberto; NELSON, Richard R. Economic theories about the benefits and costs of patents. *Journal of economic issues*, v. 32, n. 4, p. 1031-1052, 1998.
- MCTAVISH, Hugh. Enabling Genus Patent Claims to DNA. *Minn. Intell. Prop. Rev.*, v. 2, p. i, 2001.
- MENEZES, Henrique Zeferino de. South-South Collaboration for an Intellectual Property Rights Flexibilities Agenda. *Contexto Internacional*, v. 40, n. 1, p. 117-138, 2018.
- MOONEY, Pat. Too big to feed: exploring the impacts of mega-mergers, consolidation and concentration of power in the agri-food sector. 2017. Disponível em: <[http://www.ipes-food.org/\\_img/upload/files/Concentration\\_FullReport.pdf](http://www.ipes-food.org/_img/upload/files/Concentration_FullReport.pdf)>
- NHGRI (NATIONAL HUMAN GENOME RESEARCH INSTITUTE). The Human Genome Project. Disponível em: <<https://www.genome.gov/human-genome-project>>. Acesso em: 27 dez. 2019.

PEREIRA, Rogério Cintra. A inserção da reivindicação de gênero no sistema de patentes e seu desdobramento proeminente: o invento de seleção. 2018. 164 f. Tese (Doutorado em Propriedade Intelectual e Inovação) – Programa de Doutorado em Propriedade Intelectual e Inovação – Academia de Propriedade Intelectual, Inovação e Desenvolvimento, Divisão de Pós-Graduação e Pesquisa, Instituto Nacional da Propriedade Industrial - INPI, Rio de Janeiro, 2018.

PISANO, Gary. Profiting from innovation and the intellectual property revolution. *Research policy*, v. 35, n. 8, p. 1122-1130, 2006.

RAI, Arti K.; COOK-DEEGAN, Robert. Racing for academic glory and patents: Lessons from CRISPR. *Science*, v. 358, n. 6365, p. 874-876, 2017.

SAMPSON, Margaret. The evolution of the enablement and written description requirements under 35 USC § 112 in the area of biotechnology. *Berkeley Technology Law Journal*, p. 1233-1274, 2000.

SANGER, F.; COULSON, A. R. A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase. *Journal of Molecular Biology*, v. 94, n. 3, p. 441–448, 25 maio 1975.

SELL, Susan K. Private power, public law: The globalization of intellectual property rights. Cambridge University Press, 2003.

SHERKOW, Jacob S. The CRISPR patent landscape: Past, present, and future. *The CRISPR journal*, v. 1, n. 1, p. 5-9, 2018.

SHIMBO, Itsuki et al. Patent protection for protein structure analysis. jan. 2004.

STRZYZ, Paulina. CRISPR–Cas9 wins nobel. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, v. 21, n. 12, p. 714-714, 2020.

UNITED STATES. *Diamond v. Chakrabarty*, 447 U.S.303,308, 1980.

UNITED STATES. *Amgen Inc vs Chugai Pharmaceutical Co*, 927F.2d 1200, 1991. Acessado em: <<https://openjurist.org/927/f2d/1200/amgen-inc-v-chugai-pharmaceutical-co-ltd>>

UNITED STATES. *Regents of the University of California v. Eli Lilly and Co*. 119 F.3d 1559, Fed. Cir. 1997. Acessado em: <<https://openjurist.org/119/f3d/1559/regents-of-the-university-of-california-v-eli-lilly-and-company>>

UNITED STATES. *Association for Molecular Pathology v. Myriad Genetics, Inc*. 133 S. Ct. 2107, 2013.

UNITED STATES. CONGRESS. HOUSE. COMMITTEE ON SCIENCE. SUBCOMMITTEE ON ENERGY. HR 2819, Biomass Research and Development Act of 1999 and HR 2827, National Sustainable Fuels and Chemicals Act of 1999: Hearing Before the Subcommittee on

Energy and Environment of the Committee on Science, House of Representatives, One Hundred Sixth Congress, Second Session, April 6, 2000. US Government Printing Office, 2000.

WATSON, James; CRICK, Francis. A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*, v. 171, n. 737-738, p. 3, 1953.

ZHANG, Feng et al. Optimized crispr-cas double nickase systems, methods and compositions for sequence manipulation. U.S. Patent Application n. 14/972,523, 2 jun. 2016.

ZORZAL, Poliana Belisário. Invenções biotecnológicas no Brasil: proteção de sequências biológicas por reivindicações de gênero em patentes. 2017. 280 f. Tese de doutorado (Programa de Pós-graduação em Biotecnologia) - Rede Nordeste de Biotecnologia, UFES, Vitória, 2017.

ZORZAL, Poliana Belisário et al. Sufficiency of disclosure and genus claims for protection of biological sequences: a comparative study among the patent offices in Brazil, Europe and the United States. *Biotechnology Research and Innovation*, v. 3, n. 1, p. 91-102, 2019.

ZUCOLOTO, Graziela Ferrero. Propriedade intelectual, origem de capital e desenvolvimento tecnológico: a experiência brasileira. Texto para Discussão, Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA), 2010.