

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

TATIANE FELISBERTO DA SILVA

ESTUDO SOBRE DESENVOLVIMENTOS TECNOLÓGICOS E SINAIS
MARCÁRIOS RELACIONADOS À TOXINA BOTULÍNICA A PARTIR DA ANÁLISE
DE DOCUMENTOS DE PATENTES E DE MARCAS

Rio de Janeiro

2022

Tatiane Felisberto da Silva

Estudo sobre desenvolvimentos tecnológicos e sinais marcários relacionados à toxina botulínica a partir da análise de documentos de patentes e de marcas

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

Orientadora: Profa. Dra. Adelaide Maria de Souza Antunes

Coorientadora: Profa. Dra. Iolanda Margherita Fierro

Rio de Janeiro

2022

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca de Propriedade Intelectual e Inovação – INPI
Bibliotecário responsável Evanildo Vieira dos Santos – CRB7-4861

S586 Silva, Tatiane Felisberto da.
Estudo sobre desenvolvimentos tecnológicos e sinais marcários relacionados à toxina botulínica a partir da análise de documentos de patentes e de marcas. / Tatiane Felisberto da Silva. Rio de Janeiro, 2022. Tese (Doutorado Profissional em Propriedade Intelectual e Inovação) – Academia de Propriedade Intelectual Inovação e Desenvolvimento, Divisão de Programas de Pós-Graduação e Pesquisa, Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI, Rio de Janeiro, 2022.

182 f.; figs.; tabs; quadros; apêndices.

Orientadora: Profa. Dra. Adelaide Maria de Souza Antunes.

Coorientadora: Profa. Dra. Iolanda Margherita Fierro.

1. Desenvolvimento tecnológico – Toxina botulínica. 2. Patente – Toxina botulínica. 3. Marca – Toxina botulínica. I. Instituto Nacional da Propriedade Industrial (Brasil).

CDU: 347.77:612.017

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

Assinatura

Data

Tatiane Felisberto da Silva

Estudo sobre desenvolvimentos tecnológicos e sinais marcários relacionados à toxina botulínica a partir da análise de documentos de patentes e de marcas

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 08 de dezembro de 2022.

Orientadora: Profa. Dra. Adelaide Maria de Souza Antunes
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

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

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Alexandre Guimarães Vasconcellos
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

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

Dra. Mônica Fontes Caetano
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Dra. Rafaela Lora Grandó
Fundação Oswaldo Cruz

Profa. Dra. Patricia Pereira Peralta
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

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

Rio de Janeiro

2022

DEDICATÓRIA

Ao meu marido Rodrigo. Aos meus pais Fernando e Maria da Glória. Ao meu irmão Gabriel.

AGRADECIMENTOS

A Deus e a Nossa Senhora das Graças, por iluminarem o caminho e colocarem pessoas maravilhosas nessa jornada junto comigo.

As minhas orientadoras, Profa. Adelaide e Profa. Iolanda, pelo apoio, pela colaboração, pelos ensinamentos e pelas perguntas que me faziam pensar e construir respostas.

Aos membros da banca de qualificação, Alessandra Moreira de Oliveira, Prof. Alexandre Guimarães Vasconcellos e Profa. Patricia Pereira Peralta, pelas valiosas contribuições.

Aos membros titulares da banca de tese, Prof. Alexandre Guimarães Vasconcellos, Jorge Lima de Magalhães, Monica Fontes Caetano, Profa. Patricia Pereira Peralta, Rafaela Lora Grandó, e aos membros suplentes, Prof. Celso Luiz Salgueiro Lage e Maria Simone de Menezes Alencar, por aceitarem o convite para participar da defesa.

Aos professores e professoras da Academia do INPI, pela parceria e pelos ensinamentos.

A Patricia Trotte, pelo auxílio com questões administrativas da pós-graduação.

Aos amigos Luciene Nunes, Julia Fontanella, Fernanda Neumann e Marcos Palomino, pela companhia durante as aulas e pelos momentos de troca de experiências.

Ao meu marido, pelo companheirismo, pelo apoio e pelas renúncias que fez junto comigo. Aos meus pais e ao meu irmão, pela ajuda nos momentos mais difíceis. Obrigada por tudo. Não teria conseguido sem vocês.

A mente pode converter e modificar tudo que impeça sua atividade; o obstáculo à ação torna-se ajuda, e aquilo que está no caminho se torna o caminho.

Marcus Aurelius

RESUMO

SILVA, Tatiane Felisberto. **Estudo sobre desenvolvimentos tecnológicos e sinais marcários relacionados à toxina botulínica a partir da análise de documentos de patentes e de marcas**. 2022. 182 f. Tese (Doutorado em Propriedade Intelectual e Inovação) – Instituto Nacional da Propriedade Industrial, Rio de Janeiro, 2022.

Novos conhecimentos científicos e tecnológicos no setor farmacêutico possibilitaram grandes avanços no processo de desenvolvimento de fármacos e produção de medicamentos. Por outro lado, há ainda interesse em moléculas já conhecidas. A toxina botulínica é uma proteína encontrada na natureza e utilizada tanto para fins terapêuticos quanto para fins estéticos. O objetivo do presente estudo foi analisar novas tecnologias relativas à toxina botulínica e direitos de propriedade industrial relacionados. A pesquisa foi desenvolvida a partir de buscas em bases de dados de patentes e de marcas. As buscas em bases de patentes foram realizadas no Espacenet e no INPI/BR, e as buscas por marcas, no INPI/BR via TMview. A partir da análise de documentos de patentes, observaram-se esforços na identificação de novos usos, novos métodos de obtenção e novas formulações, indicando que há espaço para inovações incrementais envolvendo a toxina botulínica. Não foram encontrados residentes (pessoas físicas, universidades ou empresas nacionais) entre os depositantes de patentes, apesar da relevância da toxina botulínica no mercado brasileiro. No tocante a pedidos e registros de marcas, verificou-se grande atividade em relação a esse ativo, especialmente envolvendo a marca de titularidade do pioneiro no uso da toxina para fins estéticos. Além disso, foram encontrados depósitos de marca em segmentos que não guardam afinidade com a área de fármacos, o que sugere que as empresas estão expandindo suas atividades, baseando a estratégia no uso de uma marca anteriormente registrada em segmento mercadológico distinto. Observou-se ainda que há depositantes de patentes que não figuram como requerentes de marcas. A patente é um mecanismo para proteger invenções e a marca atua como ativo capaz de transmitir significados. A relação de complementariedade entre esses ativos é importante no setor farmacêutico e depende de fatores como características setoriais e estratégias comerciais. Novas ações de pesquisa e desenvolvimento e de construção de marcas relacionadas a produtos e serviços ligados à toxina botulínica podem ser incrementadas a partir dos dados deste trabalho.

Palavras-chave: Indústria Farmacêutica. Toxina botulínica. Patente. Marca.

ABSTRACT

SILVA, Tatiane Felisberto. **Study on technological developments and trademarks related to botulinum toxin from patent and trademark analysis**. 2022. 182 f. Tese (Doutorado em Propriedade Intelectual e Inovação) – Instituto Nacional da Propriedade Industrial, Rio de Janeiro, 2022.

New scientific and technological knowledge in the pharmaceutical field made possible great advances in the process of drug development and drug manufacturing. On the other hand, there is still interest in known molecules. Botulinum toxin is a protein found in nature and used for both therapeutic and aesthetic purposes. The aim of the present study was to analyze new technologies concerning botulinum toxin and related industrial property rights. The research was developed from searches in patent and trademark databases. The searches in patent databases were carried out in Espacenet and INPI/BR, and the searches for trademarks, in INPI/BR via TMview. From the analysis of patent documents, efforts were observed to identify new uses, new methods of obtaining and new formulations, indicating that there is space for incremental innovations involving botulinum toxin. No residents (individuals, universities or national companies) were found among patent applicants, despite the relevance of botulinum toxin in the Brazilian market. With regard to trademark applications and registrations, there was great activity in relation to this asset, especially involving the trademark owned by the pioneer in the use of the toxin for aesthetic purposes. In addition, trademark applications were found in segments that do not have an affinity with the pharmaceutical area, which suggests that companies are expanding their activities, basing their strategy on the use of a previously registered trademark in a different market segment. It was also observed that there are patent applicants who do not appear as trademark applicants. The patent is a mechanism to protect inventions and the trademark acts as an asset capable of conveying meanings. The complementarity relationship between these assets is important in the pharmaceutical field and depends on factors such as sector characteristics and commercial strategies. New actions of research and development and of trademark building related to products and services based on botulinum toxin can be increased from the data of this work.

Keywords: Pharmaceutical industry. Botulinum toxin. Patent. Trademark.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma do processo de desenvolvimento de um novo fármaco e lançamento do medicamento	18
Figura 2 – Papel da IA na descoberta de fármacos	23
Figura 3 – Esquema que ilustra (A) liberação normal do neurotransmissor acetilcolina e (B) bloqueio da liberação do neurotransmissor sob a ação da toxina botulínica.....	43
Figura 4 – Captura de tela da página inicial do Espacenet para busca por documentos de patente. As setas indicam o ícone de busca avançada e os campos para inserção de parâmetros de busca	49
Figura 5 - Captura de tela da página do BuscaWeb do INPI/BR para busca avançada na base de patentes. A seta indica os campos utilizados para busca por palavra-chave (Título e Resumo)	53
Figura 6 – Captura de tela da página inicial do TMview para busca por marcas. Os campos utilizados para busca estão sinalizados por setas	55
Figura 7 - Captura de tela da página de pesquisa avançada do TMview. As setas indicam os campos de busca selecionados ("Territórios" e "Nome do requerente") .	57
Figura 8 – Estrutura da toxina botulínica A com a identificação da cadeia leve (50 KDa) e dos domínios de ligação e translocação da cadeia pesada (100 KDa). Em amarelo, representação esquemática das proteínas acessórias, que somam 750 KDa	66
Figura 9 - Dez maiores depositantes de pedidos de patente na amostra analisada .	73

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Formulações contendo toxinas botulínicas.....	42
Quadro 2 – Indicações de uso da toxina botulínica.....	45
Quadro 3 – Estrutura para busca de patentes.....	50
Quadro 4 – Medicamentos cujo princípio ativo é toxina botulínica A com registros válidos no Brasil	54
Quadro 5 – Classificações mais citadas na lista de 549 documentos de patente	58
Quadro 6 – Documentos de patente relacionados a indicações de uso da toxina botulínica não registradas em bula.....	60
Quadro 7 - Documentos de patente relacionados a uso de frações da toxina	67
Quadro 8 - Documentos de patente relacionados a processos de obtenção da toxina botulínica.....	68
Quadro 9 - Medicamentos à base de toxina botulínica registrados no Brasil e suas composições	70
Quadro 10 - Documentos de patente relacionados a formulações farmacêuticas à base de toxina botulínica.....	71
Quadro 11 – Documentos de patente depositados por brasileiros.....	74
Quadro 12 – Exemplos de pedidos e de registros de marcas associados à toxina botulínica e suas respectivas especificações.....	80
Quadro 13 - Dados dos medicamentos à base de toxina botulínica registrados no Brasil	95

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADMET	Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BNDES	Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CEAF	Componente Especializado de Assistência Farmacêutica
Ceme	Central de Medicamentos
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
Codetec	Companhia de Desenvolvimento Tecnológico
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
CPC	<i>Cooperative Patent Classification</i>
EPO	<i>European Patent Office</i>
EUIPO	<i>European Union Intellectual Property Office</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
Finep	Financiadora de Estudos e Projetos
HTS	<i>High-throughput screening</i>
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
INPI/BR	Instituto Nacional da Propriedade Industrial Brasileiro
IPC	<i>International Patent Classification</i>
Lafepe	Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco Governador Miguel Arraes
LPI	Lei da Propriedade Industrial
OMS	Organização Mundial da Saúde
PDP	Parcerias para o desenvolvimento produtivo
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
QSAR	<i>Quantitative Structure-Activity Relationship</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TRIPS	<i>Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights</i>
USAN	<i>United States Adopted Names</i>
USPTO	<i>United States Patent and Trademark Office</i>

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	12
OBJETIVOS	14
JUSTIFICATIVA	15
1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
1.1 PESQUISA E DESENVOLVIMENTO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA..	16
1.1.1 Desenvolvimento de fármacos	17
1.1.2 Reposicionamento de fármacos	23
1.1.3 Medicamentos à base de produtos encontrados na natureza	25
1.1.4 Desenvolvimento de fármacos no Brasil	26
1.2 PROPRIEDADE INDUSTRIAL NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA.....	29
1.2.1 Patentes	30
1.2.2 Marcas	33
1.2.3 Apropriabilidade e complementariedade envolvendo marcas e patentes no setor farmacêutico	36
1.3 TOXINA BOTULÍNICA.....	39
1.3.1 História	40
1.3.2 Nomenclatura	41
1.3.3 Mecanismo de ação, indicações de uso e P&D	42
1.3.4 Toxina botulínica, patentes e marcas	46
2 METODOLOGIA	49
2.1 BUSCA DE DOCUMENTOS DE PATENTES.....	49
2.1.1 Busca por patentes vigentes ou pedidos pendentes no Brasil	51
2.2 BUSCAS DE MARCAS	53
2.2.1 Busca por medicamentos registrados na Anvisa	53
2.2.2 Buscas por marcas na base do INPI/BR a partir dos medicamentos registrados na Anvisa	54

2.2.3	Buscas por marcas na base do INPI/BR a partir de nomes de depositantes de pedidos de patente	56
3	RESULTADOS E DISCUSSÕES	58
3.1	ANÁLISE DOS DOCUMENTOS DE PATENTE	58
3.1.1	Análise das classificações	58
3.1.2	Análise das reivindicações	59
3.1.3	Novas indicações de uso para toxina botulínica	59
3.1.4	Usos para frações de toxina botulínica	65
3.1.5	Novos processos de obtenção de toxina botulínica	68
3.1.6	Novas formulações à base de toxina botulínica	70
3.1.7	Análise dos depositantes de documentos de patentes	73
3.1.7.1	Depositantes brasileiros.....	74
3.1.8	Patentes vigentes ou pedidos pendentes no Brasil	75
3.1.9	Parcerias para o desenvolvimento produtivo	77
3.2	ANÁLISE DOS DOCUMENTOS DE MARCA.....	79
3.3	CORRELAÇÃO ENTRE DEPOSITANTES DE PATENTES E DE MARCAS.....	88
3.4	OUTROS ACHADOS - NOMENCLATURAS NO ÂMBITO DAS DENOMINAÇÕES COMUNS BRASILEIRAS.....	93
	CONCLUSÃO	97
	REFERÊNCIAS	99
	APÊNDICE A – Documentos de patente relacionados a indicações de uso, formulação e métodos de obtenção de toxina botulínica e encontrados na base de dados do INPI/BR.....	121
	APÊNDICE B – Indicações citadas nas bulas dos medicamentos à base de toxina botulínica registrados no Brasil.....	132
	APÊNDICE C – Novas indicações de uso presentes nas reivindicações dos documentos de patente	133

APÊNDICE D – Métodos de produção da toxina botulínica descritos em bulas
158

APÊNDICE E – Pedidos e registros de marcas depositados no Brasil
encontrados na busca realizada por meio do TMview 159

INTRODUÇÃO

O processo de desenvolvimento de novos medicamentos sofreu grandes mudanças a partir dos anos de 1970, com os avanços científicos e tecnológicos possibilitando a produção de medicamentos biológicos complexos para o tratamento de condições clínicas igualmente complexas.

Esses avanços, tanto no conhecimento científico quanto em tecnologia, forneceram ferramentas importantes para a pesquisa e desenvolvimento (P&D) de fármacos, entretanto, a incorporação das novas tecnologias é um desafio, mesmo para as grandes indústrias farmacêuticas. Além disso, o custo para o lançamento de um medicamento novo é cada vez maior.

Em face destas dificuldades, muitas indústrias têm investido em moléculas conhecidas não protegidas por patentes e em parcerias (investimentos tanto em desenvolvimentos incrementais quanto em marcas). Essas estratégias permitem reduzir o tempo e os custos envolvidos na P&D de um fármaco e são particularmente interessantes para economias menos desenvolvidas.

A toxina botulínica é uma proteína encontrada na natureza, produzida por bactérias do gênero *Clostridium*. Após anos de observações e pesquisas, iniciadas com casos de botulismo alimentar, essa toxina foi aprovada para o tratamento de estrabismo e blefarospasmo em 1989 (FREEMAN; COHEN, 2008). Atualmente, acumula muitas outras indicações aprovadas pelos órgãos regulatórios e há ensaios clínicos em andamento¹ para novas aplicações, como o tratamento de cicatrizes² e de obesidade³.

Embora seja um produto encontrado na natureza, conhecido desde o século XVIII, a toxina botulínica movimentava bilhões de dólares por ano, com projeção de aumento desse mercado em virtude do envelhecimento populacional e da expansão das indicações de uso. Neste trabalho foram analisadas novas tecnologias relativas à toxina botulínica e direitos de propriedade industrial relacionados.

O referencial teórico foi dividido em três capítulos. No primeiro, foi realizada uma revisão sobre o processo de desenvolvimento de fármacos. No segundo, uma

¹ Na página <https://clinicaltrials.gov/>, é possível encontrar diversos ensaios clínicos em andamento envolvendo toxina botulínica.

² Injeção de toxina botulínica tipo A para prevenir a recorrência de quelóide, disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05072821?term=botulinum+toxin&recrs=ad&draw=2&rank=6>.

³ Injeção intragástrica de toxina botulínica A para perda de peso, disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04274608?term=botulinum+toxin&recrs=ad&draw=2&rank=15>.

revisão sobre a propriedade industrial na indústria farmacêutica. Já no terceiro, discutiu-se sobre toxina botulínica e seus aspectos históricos, mecanismo de ação, usos, P&D e propriedade industrial. Posteriormente, são apresentados os capítulos da metodologia, dos resultados e discussões e, por fim, da conclusão.

OBJETIVOS

Objetivo geral

Analisar novas tecnologias relativas à toxina botulínica e direitos de propriedade industrial relacionados.

Objetivos específicos

- 1 Analisar novas aplicações, novos processos de obtenção e/ou novas formulações para toxina botulínica a partir de documentos de patentes.
- 2 Verificar a titularidade de pedidos e registros de marca depositados no Brasil e o segmento mercadológico em que estão inseridos.
- 3 Investigar se há correlação entre depositantes de pedidos de patentes e de marcas no Brasil.

JUSTIFICATIVA

O desenvolvimento de novos medicamentos é um desafio para a indústria farmacêutica, pois é um processo longo e que demanda investimentos muito elevados. Além disso, o avanço tecnológico em ritmo acelerado dificulta a incorporação de novas tecnologias. Esse cenário impõe a necessidade de buscar alternativas, dentre as quais estabelecimento de parcerias, fusões e aquisições e investigação de novos usos e novas formulações a partir de moléculas já conhecidas.

A toxina botulínica é uma molécula versátil, utilizada tanto para fins medicinais quanto para fins cosméticos. Seu mecanismo de ação é baseado na indução de paralisia muscular, e a identificação de novos usos pode beneficiar pacientes sujeitos a distúrbios musculares e dores crônicas sem resposta a tratamentos convencionais. No âmbito da estética, a aplicação de toxina botulínica destaca-se como o procedimento não cirúrgico mais realizado em diversos países, incluindo o Brasil (ISAPS, 2021). No Brasil, o faturamento anual de medicamentos à base de toxina botulínica superou R\$ 500 milhões em 2019 (ANVISA, 2021). O faturamento global do medicamento Botox[®] foi de US\$ 4,7 bilhões no ano de 2021 (ABBVIE, 2022).

A toxina botulínica é produzida naturalmente por bactérias, e a análise de direitos de propriedade industrial pode subsidiar grupos que atuam na gestão da inovação oriunda de produtos à base de ativos encontrados na natureza. Além disso, o segmento de produtos à base de toxina botulínica tem potencial para propiciar retornos relevantes para empresas e indústrias nacionais.

1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1 PESQUISA E DESENVOLVIMENTO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

A história da Farmácia remonta a tempos muito antigos, desde as lendas gregas e os sacerdotes egípcios. Registros datados de milhares de anos, como os tratados médicos egípcios, já recomendavam preparações à base de plantas para o tratamento de dores. Posteriormente, com o desenvolvimento tecnológico, as substâncias com propriedades terapêuticas foram sendo isoladas e sintetizadas (VANE; BOTTING, 1996).

A indústria farmacêutica nasceu do pioneirismo de empresas químicas, especialmente na Alemanha e na Suíça, ao final do século XIX, as quais exploravam suas competências nas áreas de corantes e produtos de química orgânica (MALERBA; ORSENIGO, 2015). Nos Estados Unidos da América (EUA), as indústrias farmacêuticas experimentaram grande avanço após a Primeira Guerra Mundial, com o embargo americano a produtos alemães, e buscaram desenvolver capacidades para melhorar produtos existentes e lançar novos (IEL, 2018).

Após a Segunda Guerra Mundial, quando a pesquisa médico-científica passou a desempenhar papel fundamental na descoberta de novos medicamentos, tanto nos EUA como na Europa, surgiu a indústria farmacêutica moderna, com sua atividade inovativa classificada como baseada em ciência, de acordo com a taxonomia para setores industriais proposta por Keith Pavitt (PAVITT, 1984; MALERBA; ORSENIGO, 2015).

Em relação às suas características, a indústria farmacêutica apresenta aspectos peculiares. Trata-se de uma indústria intensiva em ciência e conhecimento, com vendas globais de mais de US\$ 1 trilhão (IQVIA INSTITUTE, 2022), que emprega recursos humanos altamente qualificados e gera produtos com alto valor agregado. Além disso, provoca grande impacto social atuando no segmento de saúde (IEL, 2018).

A cadeia produtiva farmacêutica pode ser dividida em quatro etapas: 1) P&D de fármacos⁴; 2) produção industrial de fármacos; 3) produção de medicamentos; e

⁴ Fármaco, também chamado princípio ativo ou insumo farmacêutico ativo (IFA), é a substância com propriedades farmacológicas utilizada para diagnóstico, alívio ou tratamento. O medicamento é o produto farmacêutico acabado, a formulação na qual um ou mais fármacos estão inseridos (ANVISA, 2019b).

4) marketing e comercialização. A etapa de P&D de novos princípios ativos envolve riscos e custos elevados além de demandar alta capacitação tecnológica. A etapa de produção de fármacos em escala industrial também demanda capacitação tecnológica elevada, porém, os custos são menores do que a primeira etapa. A produção de medicamentos é uma etapa de menor complexidade quando comparada às etapas P&D e produção de fármacos, pois é nesse ponto que o fármaco já pronto é associado a excipientes⁵ para gerar o produto acabado. A etapa de marketing e comercialização é a etapa final, em que há busca pelo fortalecimento da marca no mercado e pela fidelização de médicos e pacientes ao medicamento. Por se tratar de uma etapa que demanda estratégias de venda específicas e conhecimento técnico, é comum que a própria indústria farmacêutica fique responsável pelo marketing e comercialização (CNQ, 2016; NEUBERGER, 2019).

1.1.1 Desenvolvimento de fármacos

O desenvolvimento de novos fármacos é uma atividade complexa que envolve alto risco e requer longo prazo e elevados investimentos (DIMASI; GRABOWSKI; HANSEN, 2016; SUBRAMANIAN; LÉVESQUE; VRANDE, 2020). Na figura 1, veem-se as etapas entre a pesquisa e o lançamento de um produto novo no mercado. Na etapa de descoberta e testes pré-clínicos, ocorre abordagem do problema, identificação do alvo molecular, seleção dos candidatos a fármaco, triagem de alto rendimento (HTS – *high-throughput screening*)⁶, estudos QSAR⁷ e ADMET⁸ e testes de segurança (para verificar se as moléculas são seguras para testes em humanos). De acordo com o ensaio, é possível utilizar sistemas *in silico*, *in vitro* ou *in vivo*⁹ (CALIXTO; SIQUEIRA JR., 2008; GUIDO; ANDRICOPULO; OLIVA, 2010). As etapas de P&D inicial e de estudos pré-clínicos demoram

⁵ Excipientes são substâncias adicionadas à formulação para constituir a forma farmacêutica final (comprimido, cápsula, solução) e viabilizar a administração do princípio ativo (ANVISA, 2019b).

⁶ A triagem de alto rendimento é uma técnica que permite analisar muitos candidatos a fármacos em curto espaço de tempo, possibilitando uma restrição da amostra antes de ensaios mais complexos (XIA, 2017).

⁷ QSAR (*quantitative structure-activity relationship* - relação quantitativa estrutura/atividade) são estudos relacionados à análise das relações quantitativas entre a estrutura química e a atividade biológica (AMARAL; MONTANARI, 2002).

⁸ ADMET são estudos relacionados à análise de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (AMARAL; MONTANARI, 2002).

⁹ Modelos *in vitro* englobam ensaios fora de organismos vivos, enquanto modelos *in vivo* englobam ensaios baseados em organismos vivos inteiros. Os modelos *in silico* englobam ensaios biológicos realizados via simulação computacional (DIFFERENCES..., 2019).

aproximadamente seis anos para serem concluídas e consomem em torno de 32-46% do investimento para o lançamento de um novo fármaco (BASTOS, 2005; MESTRE-FERRANDIZ; SUSSEX; TOWSE, 2012).

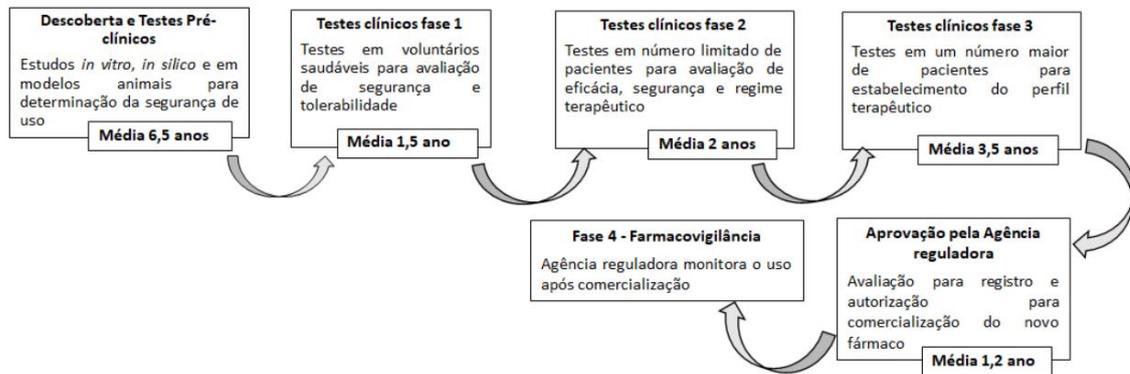


Figura 1 – Fluxograma do processo de desenvolvimento de um novo fármaco e lançamento do medicamento.

Fonte: Grando; Oliveira; Fierro (2020).

No passado, o processo de descoberta de novos fármacos envolvia observações ao acaso (*serendipitous observations*), sem maiores conhecimentos sobre as doenças. O avanço científico e tecnológico possibilitou o desenho racional e a seleção de candidatos a fármaco a partir da identificação e caracterização do alvo terapêutico (conhecimento das condições em que a doença se desenvolve e dos receptores em que se pode atuar) (CALIXTO; SIQUEIRA JR., 2008; TRIST, 2011).

Os testes clínicos de fase 1, fase 2 e fase 3 abrangem as etapas em que o composto é testado em humanos. Na fase 1, a molécula é testada em voluntários saudáveis para avaliar a segurança. Na fase 2, há testes com um grupo pequeno de pacientes a fim de testar eficácia, segurança e regime de dosagem. Na fase 3, os testes são realizados com um grupo maior de pacientes, o que gera maior volume de informações a respeito de segurança, eficácia e tolerância ao medicamento. Após a aprovação na fase 3, as empresas submetem o medicamento para aprovação e autorização para comercialização pela agência reguladora. Na fase 4, os estudos visam monitorar o uso e os eventos pós-comercialização (MESTRE-FERRANDIZ; SUSSEX; TOWSE, 2012).

No processo de desenvolvimento de um fármaco até a comercialização, a busca por proteção via direitos de propriedade industrial ocorre em momentos

distintos justamente em virtude das características do processo (longo prazo e incerteza). Assim, na fase de descoberta e testes pré-clínicos (figura 1), ocorre o depósito de pedidos de patente (incluindo patentes de processo, produto e composição) a fim de garantir a exclusividade sobre a exploração do potencial fármaco e/ou medicamento (GUIDO; ANDRICOPULO; OLIVA, 2010; THOMA, 2015). O depósito ocorre anos antes da aprovação do medicamento pela agência reguladora, assim, o composto protegido pela patente poderá gozar de exclusividade no mercado por tempo menor do que o tempo de proteção conferido pela patente. No caso de pedido de registro de marca, a proteção é requerida ao final do processo de desenvolvimento, quando o produto está mais próximo da solicitação de aprovação pelo órgão responsável e da comercialização (THOMA, 2015). Em termos de investimento, também há diferenças entre marcas e patentes. No caso das patentes, a maior parte dos investimentos é aplicada antes da concessão (investimentos em P&D); já no caso das marcas, a maior parte dos investimentos é aplicada após a concessão (investimentos em marketing) (SANDNER; BLOCK, 2011).

A indústria farmacêutica nasceu a partir de indústrias químicas, portanto, de acordo com sua base teórica e prática e com as tecnologias disponíveis à época (final do século XIX), a produção de medicamentos começou com moléculas pequenas obtidas pela síntese orgânica ou com moléculas maiores obtidas via processo de purificação (MALERBA; ORSENIGO, 2015). Antes dos anos de 1970, o processo de descoberta de novos fármacos era basicamente estruturado em metodologias de tentativa e erro, pois o conhecimento sobre os mecanismos das doenças era muito limitado (AU, 2014; IEL, 2018).

Os avanços na base de conhecimento e na biotecnologia após os anos de 1970 colocaram o processo de descoberta de fármacos em uma nova trajetória tecnológica, na qual a metodologia de tentativa e erro deu lugar à pesquisa baseada em conhecimento científico sobre as doenças e em tecnologia (KRAFFT; QUATRARO; SAVIOTTI, 2014; IEL, 2018).

A expressão "biotecnologia" foi utilizada pela primeira vez pelo cientista húngaro Károly Ereky em 1919, que associou o termo aos processos nos quais bens de consumo são produzidos com a ajuda de organismos vivos (SÓTONYI, 2015). Portanto, a produção de queijos, vinhos, pães, vacinas, desde tempos remotos, já poderia ser classificada como um processo biotecnológico.

Em 1992, na Convenção sobre a Diversidade Biológica, os 168 membros (incluindo o Brasil), juntamente com a Organização das Nações Unidas (ONU) e a Organização Mundial da Saúde (OMS), acordaram que biotecnologia significa "qualquer aplicação tecnológica que utilize sistemas biológicos, organismos vivos, ou seus derivados, para fabricar ou modificar produtos ou processos para utilização específica" (MAHBOUDI; HAMEDIFAR; AGHAJANI, 2012, tradução nossa).

A biotecnologia moderna surgiu após a Segunda Guerra Mundial, e o ponto de partida foi a caracterização do modelo de dupla hélice do DNA (*deoxyribonucleic acid* - ácido desoxirribonucleico) em 1953. Posteriormente, vieram os estudos de regulação da expressão gênica em bactérias em 1961. Em meados dos anos de 1970, surgiu a engenharia genética ou tecnologia do DNA recombinante¹⁰, a qual permitiu a produção de organismos geneticamente modificados para produção de biofármacos¹¹ (STEINBERG; RASO, 1998; VERMA *et al.*, 2011; SALERNO; MATSUMOTO; FERRAZ, 2018).

A insulina recombinante humana foi o primeiro biofármaco produzido através de bactérias modificadas geneticamente (aprovado em 1982 pela Food and Drug Administration - FDA). A aplicação de técnicas de engenharia genética possibilitou a produção da proteína em larga escala e com maior pureza, pois anteriormente era obtida a partir do pâncreas de animais (suínos e bovinos). Posteriormente, vieram diversas outras moléculas recombinantes, como hormônio do crescimento humano, vacina para prevenção de hepatite B, anticorpos monoclonais para tratamento de câncer e de doenças autoimunes, beneficiando milhões de pacientes ao redor do mundo (STEINBERG; RASO, 1998; FERRO, 2010).

A relação entre biotecnologia e o setor farmacêutico, portanto, vem de longa data. A descoberta das vacinas e da penicilina¹² são alguns dos marcos importantes nessa parceria, entretanto, a revolução biotecnológica dos anos de 1970 modificou as bases do desenvolvimento de novos fármacos ao introduzir práticas baseadas em

¹⁰ Engenharia genética, tecnologia do DNA recombinante e manipulação de genes são expressões utilizadas para fazer referência ao processo de "cortar e colar" segmentos de DNA para formar novas sequências e, quando o DNA recombinante é inserido nas células, elas usam este modelo modificado para produzir a proteína codificada por esse DNA. As células que possuem DNA recombinante são conhecidas como células geneticamente modificadas ou transgênicas" (SALERNO; MATSUMOTO; FERRAZ, 2018, p. 11).

¹¹ Biofármacos são obtidos através do emprego industrial de microrganismos (células ou bactérias, por exemplo) ou células geneticamente modificadas. Proteínas (hormônios, enzimas ou anticorpos monoclonais), hemoderivados, soros e vacinas utilizados para fins terapêuticos ou diagnósticos são exemplos de biofármacos (SALERNO; MATSUMOTO; FERRAZ, 2018).

¹² Em 1928, a penicilina foi descoberta quando Alexander Fleming observou uma placa de vidro com cultura de *Staphylococcus* esquecida aberta no laboratório. Ele percebeu que o crescimento de fungos *Penicillium* inibiu o crescimento de bactérias (PATHAK *et al.*, 2020).

engenharia genética e DNA recombinante (KRAFFT; QUATRARO; SAVIOTTI, 2014; IEL, 2018). O impacto desses medicamentos pode ser observado também em termos de faturamento. Por exemplo, em 2016, biofármacos registraram faturamento global de mais de US\$ 250 bilhões (SALERNO; MATSUMOTO; FERRAZ, 2018). No Brasil, em 2019, dos dez princípios ativos com maior faturamento, oito eram biofármacos¹³ (ANVISA, 2021).

A biotecnologia moderna representou um grande avanço no desenvolvimento de fármacos e de métodos de diagnóstico, modificando a estrutura já estabelecida na forma de grandes indústrias farmacêuticas líderes e de poucos entrantes (barreiras à entrada relacionadas aos custos, à base de conhecimento e às barreiras institucionais como marcas e patentes) (IEL, 2018). As pequenas empresas de biotecnologia ganharam espaço, com um papel de destaque no processo de desenvolvimento de fármacos, atuando em áreas muito específicas e participando das etapas iniciais da pesquisa (MALERBA; ORSENIGO, 2015; IEL, 2018).

Além da biotecnologia, as ciências ômicas têm apresentado grande impacto na P&D de medicamentos. Elas podem ser definidas como disciplinas científicas que estudam conjuntos de moléculas biológicas (MICHEEL; NASS; OMENN, 2012), combinando diversas áreas, como bioquímica, genética, fisiologia e computação. Genômica (estudos de genes), proteômica (estudo de proteínas), transcriptômica (estudo de processos de transcrição das informações contidas nos genes), metabolômica (estudo de metabólitos) são exemplos de ciências ômicas (ESPINDOLA *et al.*, 2010).

As ciências ômicas apresentam grande potencial na área da saúde, pois possibilitam a identificação de alvos terapêuticos, de moléculas farmacologicamente ativas, e o desenvolvimento de novas ferramentas para diagnóstico e para medicina de precisão (medicina personalizada) (IEL, 2018). Em relação ao desenvolvimento de novos fármacos, a partir do sequenciamento do DNA, passando pelas estruturas proteicas, até chegar a fármacos, há um longo caminho que envolve diversas áreas do conhecimento (biologia molecular, biologia celular, bioquímica, química, física e computação) (SBBQ, 2014). As ciências ômicas possibilitam o desenvolvimento de medicamentos mais precisos, que podem atuar de acordo com o perfil de cada

¹³ Os princípios ativos com maior faturamento foram toxina botulínica A, trastuzumabe, fator VIII de coagulação, pembrolizumabe, cloreto de sódio, bevacizumabe, vacina pneumocócica 10-valente (conjugada), nivolumabe, infliximabe e ibuprofeno (listados em ordem decrescente de faturamento) (ANVISA, 2021). Dessa lista, apenas cloreto de sódio e ibuprofeno não são biofármacos.

indivíduo, entretanto, esses produtos possuem um alto valor agregado, o que pode dificultar o acesso por parte do grande público (IEL, 2018).

É importante destacar que ciência e tecnologia relacionadas ao desenvolvimento de fármacos estão fortemente interligadas com avanços na área de bioinformática, uma área do conhecimento bastante complexa que abrange diversos campos (computação, estatística, biologia) e que foi desenvolvida originalmente para tratar dados oriundos de sequenciamento genético (SBBQ, 2014; RAMHARACK; SOLIMAN, 2018).

A Sociedade Brasileira de Bioquímica e Biologia Molecular considera que a "bioinformática se refere ao emprego de ferramentas computacionais no estudo de problemas e questões biológicas, abrangendo também as aplicações relacionadas à saúde humana como o planejamento de novos fármacos" (SBBQ, 2014, p. 2-3).

A bioinformática pode ser aplicada em diversas frentes no processo de desenvolvimento de fármacos, como a triagem de alto desempenho e mineração e tratamento de grandes volumes de dados produzidos em diversas áreas do conhecimento em todo o planeta (*big data*) (LOBO, 2018; RAMHARACK; SOLIMAN, 2018). Espindola e colaboradores (2010) afirmam que o próprio desenvolvimento das ciências ômicas foi possível graças aos avanços na área de bioinformática.

Tecnologias relacionadas a algoritmos de inteligência artificial (IA) também têm apresentado grande potencial para auxiliar no processo de desenvolvimento de novos fármacos. Lobo (2018) propõe que IA é um ramo da ciência da computação voltado ao desenvolvimento de sistemas que simulem a capacidade humana na percepção de um problema, identificando seus componentes e, com isso, resolvendo problemas e propondo soluções. Esses sistemas são capazes de realizar tarefas e tomar decisões mesmo na ausência de instruções diretas.

No processo de desenvolvimento de fármacos, os algoritmos de IA podem reduzir o tempo e o custo para o lançamento de um medicamento ao permitir que compostos promissores sejam planejados e testados *in silico* e não mais *in vitro* (IEL, 2018). Na figura 2, estão as diversas etapas do processo de desenvolvimento de um novo fármaco em que pode haver uso da IA. Há espaços para uso da IA tanto em etapas iniciais do desenvolvimento, como desenho de um fármaco a partir de um alvo conhecido, quanto em etapas mais avançadas, em que se conhece a estrutura do fármaco e de potenciais alvos terapêuticos, como é o caso do reposicionamento de fármacos.

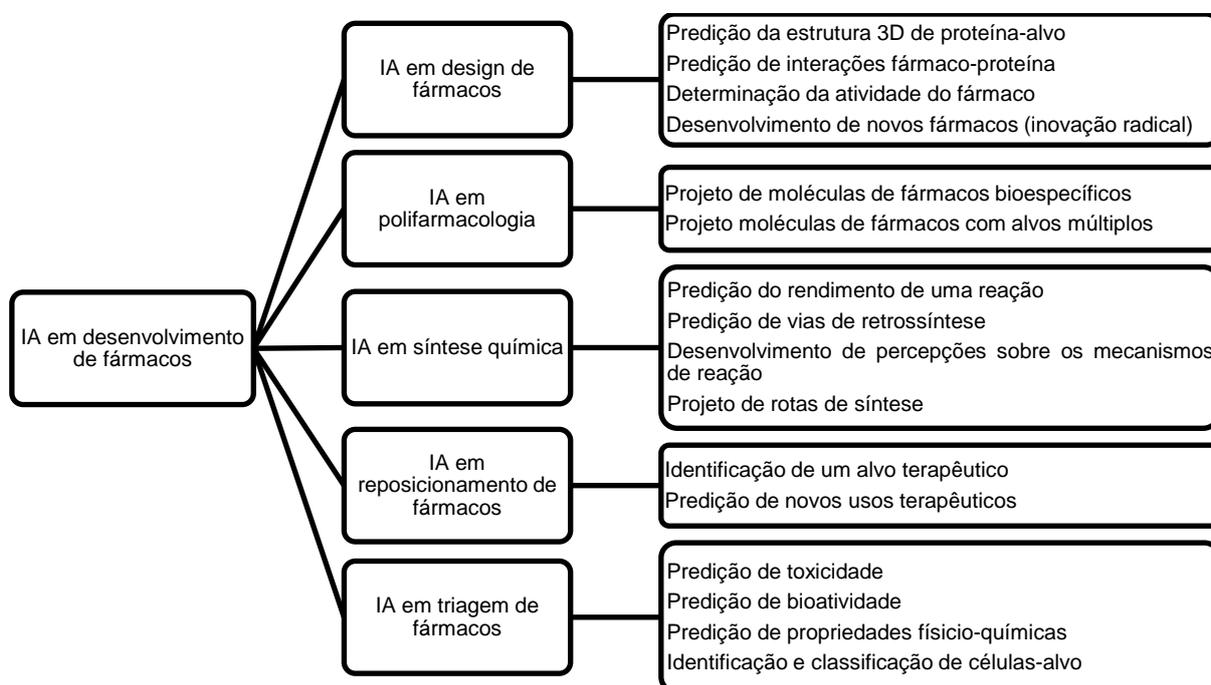


Figura 2 – Papel da IA na descoberta de fármacos.

Fonte: adaptada de Paul *et al.* (2021).

1.1.2 Reposicionamento de fármacos

O reposicionamento de fármacos é uma estratégia que busca identificar novas aplicações para moléculas já conhecidas, possibilitando transpor etapas, como testes de segurança e toxicidade, e reduzir parte dos custos de lançamento de um novo medicamento (XUE *et al.*, 2018; POLAMREDDY; GATTU, 2019).

O uso de tecnologias e de conhecimento científico avançado contribui para o desenvolvimento de fármacos cada vez mais complexos e específicos, entretanto, existe ainda uma enorme gama de doenças e manifestações clínicas sem recursos terapêuticos (RAMHARACK; SOLIMAN, 2018), e o desenvolvimento tradicional de fármacos não é uma alternativa viável para encontrar um tratamento (custo e tempo são proibitivos). Nesse cenário, a busca por novas indicações para fármacos já conhecidos é uma alternativa que não pode ser descartada.

O reposicionamento de fármacos não é uma estratégia recente, porém, tem sido cada vez mais utilizado em virtude da dificuldade para lançar novas entidades

terapêuticas e da dificuldade diante do aparecimento de doenças raras, com número baixo de pacientes acometidos, um pequeno mercado consumidor que inviabiliza o retorno dos investimentos para o desenvolvimento de um novo fármaco. No passado, muitos casos de reposicionamento aconteceram por acaso (sildenafil e finasterida, por exemplo)¹⁴. Entretanto, atualmente a tecnologia (especialmente bioinformática) tem sido utilizada para orientar a identificação de novas indicações para fármacos conhecidos em virtude dos dados já disponíveis (XUE *et al.*, 2018; POLAMREDDY; GATTU, 2019).

Embora seja um campo com grande potencial para o desenvolvimento de novos medicamentos, a identificação de novas aplicações terapêuticas para moléculas já conhecidas enfrenta também dificuldades. O primeiro ponto para reflexão é o custo, pois algumas etapas podem ser removidas do fluxo de desenvolvimento, porém, ainda há gastos elevados com pesquisa e ensaios clínicos. O segundo ponto é a propriedade industrial associada a fármacos reposicionados. O reposicionamento vem sendo estudado principalmente por pesquisadores acadêmicos visto que, para a indústria farmacêutica, não há expectativa de retorno sobre o investimento, pois a utilização da proteção patentária é limitada (VERBAANDERD *et al.*, 2020). Nos países em que a legislação prevê patentes de segundo uso médico¹⁵, a utilização de novas formulações contendo um fármaco conhecido pode ser viável, entretanto, essa nova formulação tende a ser protegida por reivindicações fracas, o que possibilita a atuação de concorrentes genéricos por meio do uso *off-label* (uso de uma formulação para finalidade que não está descrita na bula) desses medicamentos de menor custo (TALEVI; BELLERA, 2020).

Em termos de saúde pública, há controvérsias sobre os benefícios da concessão de patentes de segundo uso. Embora o INPI/BR conceda patentes de segundo uso médico, a Anvisa já se manifestou contrária a esse entendimento, considerando que "o instituto é lesivo à saúde pública, ao desenvolvimento científico e tecnológico do país, podendo dificultar o acesso da população aos medicamentos" (SILVA; BRITTO; ANTUNES, 2010; PINTO, 2012).

¹⁴ Usuários de sildenafil, inicialmente indicado para tratar hipertensão, relataram efeitos colaterais sobre a disfunção erétil. No caso da finasterida, medicamento indicado para hiperplasia benigna de próstata, observou-se resposta positiva para tratamento de alopecia (NOVAC, 2013).

¹⁵ No Brasil, a Resolução INPI/PR Nº 208, de 27 de dezembro de 2017, item 9, aborda particularidades do exame técnico envolvendo invenções de novos usos de produtos já conhecidos (INPI, 2017).

1.1.3 Medicamentos à base de produtos encontrados na natureza

Ferramentas como sequenciamento genético, metabolômica, IA e bioinformática são úteis para o desenvolvimento de fármacos. Esses instrumentos, entretanto, não eliminam a possibilidade de P&D a partir de produtos encontrados na natureza, ao contrário, podem facilitar a descoberta e exploração de moléculas bioativas, especialmente metabólitos secundários¹⁶ de microrganismos (HARVEY; EDRADA-EBEL; QUINN, 2015).

Penicilina, toxina botulínica, morfina, paclitaxel, cloranfenicol, estreptomicina são exemplos de fármacos de origem natural. Os produtos encontrados na natureza, além do potencial relacionado à atividade terapêutica, podem ainda servir de base para o desenvolvimento de novos fármacos, como foi o caso da bradicinina e posterior síntese do captopril¹⁷ (fármaco usado para tratar hipertensão arterial) (BARREIRO; BOLZANI, 2009; TONG; DENG, 2020). As moléculas encontradas na natureza também apresentam potencial para aplicação em sistemas de liberação controlada de fármacos tanto para uso externo como interno. O carreador do fármaco pode atuar tanto no controle da liberação do princípio ativo, disponibilizando-o de forma mais lenta, quanto direcionando-o para um alvo celular específico (GEORGILIS *et al.*, 2020; NGWABEBHOH *et al.*, 2021).

Plantas, insetos, anfíbios e microrganismos (incluindo as espécies de origem marinha) são exemplos de fontes de moléculas naturais passíveis de expressar atividade terapêutica. No caso de microrganismos, há vantagens, pois controlar a reprodução e isolar metabólitos secundários são etapas que podem ser facilitadas pela engenharia genética e pela bioinformática. Mesmo nos casos de culturas de difícil replicação, a tecnologia do DNA recombinante pode permitir a produção em larga escala (HARVEY; EDRADA-EBEL; QUINN, 2015; KATZ; BALTZ, 2016; BEUTLER, 2019).

¹⁶ Metabólitos secundários são moléculas que não são fundamentais para a sobrevivência de um organismo reproduzido em laboratório, entretanto, podem conferir vantagens quando se analisa o ambiente nativo (defesa, comunicação, competição) (KATZ; BALTZ, 2016).

¹⁷ A partir de estudos com veneno de jararaca, pesquisadores brasileiros descobriram a bradicinina, uma substância que faz parte da fisiologia humana e promove vasodilatação reduzindo assim a pressão arterial. Tendo em vista que a duração do efeito da bradicinina é muito curta, pesquisadores direcionaram esforços para descobrir um ativo capaz de prolongar a ação vasodilatadora da bradicinina. Após pesquisas em laboratórios no Brasil, na Inglaterra e nos EUA, surgiu o fármaco para tratamento de hipertensão, o captopril (CASTRO, 2014).

Tratando-se de vantagens e desvantagens da pesquisa de fármacos baseada em produtos naturais, é importante destacar alguns pontos. As vantagens estão relacionadas às conformações tridimensionais complexas desses produtos, difíceis de criar em laboratório, possibilitando a interação com alvos igualmente complexos (interação proteína-proteína, proteína-enzima), à existência dos metabólitos secundários que evoluíram para apresentar atividade biológica, aos conhecimentos prévios derivados do uso popular. Já as desvantagens estão relacionadas à dificuldade em promover triagem de alto desempenho quando comparada à triagem de moléculas sintéticas e à dificuldade em isolar, purificar, caracterizar e produzir uma amostra grande o suficiente de compostos com potencial terapêutico (HARVEY; EDRADA-EBEL; QUINN, 2015; CALIXTO, 2019; TONG; DENG, 2020). Adicionalmente, a impossibilidade de proteger produtos encontrados na natureza por patentes também é vista como desvantagem pelas indústrias (BEUTLER, 2019).

Dentre os países megadiversos, o Brasil é a nação mais rica em biodiversidade, o que representa muitas possibilidades para descobertas de substâncias farmacologicamente ativas. Por outro lado, embora exista grande potencial, há também muitas barreiras como falta de clareza em termos de legislação para acesso ao patrimônio genético e conhecimento tradicional associado e falta de investimentos e políticas de estado voltadas para ciência e tecnologia e P&D de fármacos (MARINHO; SEIDL; LONGO, 2008; BARREIRO; BOLZANI, 2009; CALIXTO, 2019).

1.1.4 Desenvolvimento de fármacos no Brasil

A estruturação de uma indústria farmacêutica brasileira teve início na segunda metade do século XIX capitaneada por boticas familiares que produziam medicamentos a partir de extratos de plantas medicinais. Ao final do século XIX e início do século XX, surgiram laboratórios de pesquisa proeminentes em pesquisa e produção de soros e vacinas, dentre os quais Instituto Bacteriológico (1892), Instituto Vacinogênico (1892), Instituto Butantan (1899), Instituto Soroterápico Federal de Manguinhos (1900) e Instituto Biológico (1927), fundamentais para o desenvolvimento da indústria farmacêutica no país. Os laboratórios farmacêuticos

nacionais propriamente ditos só começaram a ser instalados ao final dos anos de 1920 e início dos anos de 1930 (URIAS, 2009; RADAELLI, 2012).

Nos anos de 1950, o governo brasileiro iniciou uma política de estímulo à entrada de capital estrangeiro. Nesse contexto, as indústrias farmoquímicas e farmacêuticas nacionais sofreram com o impacto da concorrência imposta por estrangeiros, o que gerou um amplo processo de incorporação de empresas nacionais por corporações transnacionais. Observe-se, ainda, que a indústria farmacêutica nacional não conseguiu incorporar inovações tecnológicas impulsionadas pela Segunda Guerra Mundial (BERMUDEZ *et al.*, 2000).

Visando redução da dependência de importações, desenvolvimento de empresas nacionais e produção interna de fármacos, nos anos de 1970-1980, foram adotadas políticas públicas para estimular a criação de competências nas áreas de indústria química e farmacêutica. Dentre as iniciativas, pode-se citar a implantação da Central de Medicamentos (Ceme) (1971) e da Companhia de Desenvolvimento Tecnológico (Codetec) (1976) e os financiamentos disponibilizados pelo Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES) e pela Financiadora de Estudos e Pesquisas (Finep) (URIAS, 2009; PINTO, 2010; RADAELLI, 2012).

Na década de 1990, o Brasil experimentou um intenso processo de abertura de mercado. Adicionalmente, foi sancionada a Lei da Propriedade Industrial (LPI - Lei n.º 9279, de 14 de maio de 1996) e a Lei dos Genéricos (Lei n.º 9787, de 10 de fevereiro de 1999). Entre 1945 e 1997 (ano da entrada em vigor da LPI), o Brasil não previa proteção patentária para medicamentos¹⁸ (BERMUDEZ *et al.*, 2000; PAES; AGUIAR; MARTINS, 2020; PRADO, 2011).

Após a adesão ao Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio (TRIPS - *Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights*) e a entrada em vigor da LPI, o Brasil passou a conceder patentes a produtos e a processos farmacêuticos, impactando as indústrias nacionais do setor. Arelado a isso, tem-se a consolidação de China e Índia como fornecedores globais de insumos farmacêuticos, o que virtualmente

¹⁸ Em 1945, alimentos, medicamentos ou outras substâncias obtidas via processos químicos foram considerados invenções não privilegiáveis (BRASIL, 1945). Em 1969, uma alteração do código da propriedade industrial reforçou a proibição de concessão de patentes a produtos farmacêuticos ao considerar que não seriam privilegiáveis "as substâncias, matérias, misturas ou produtos alimentícios, químico-farmacêuticos e medicamentos, de qualquer espécie, bem como os respectivos processos de obtenção ou modificação" (BRASIL, 1969).

inviabilizou a competição por parte das indústrias farmoquímicas nacionais (IEL, 2018).

TRIPS representou uma grande mudança em termos de proteção à propriedade intelectual especialmente para os países em desenvolvimento e dificultou a via de aprendizado pela cópia (PARANHOS; MERCADANTE; HASENCLEVER, 2020). Em virtude do impacto das adequações propostas no acordo, países em desenvolvimento tiveram a possibilidade de adiar a adesão para se ajustar à harmonização pretendida. Diferentemente do que ocorreu com China e Índia, o Brasil não utilizou o período de transição, fato que guarda relação com a pressão baseada em sobretaxação de exportações brasileiras pelos EUA¹⁹ (KUBRUSLY, 2010). A adesão imediata do Brasil ao acordo elevou ainda mais as dificuldades impostas à indústria farmacêutica nacional. Por outro lado, países como China e Índia utilizaram esse período de carência para fortalecer suas indústrias (ABIFINA, 2007).

A indústria farmacêutica brasileira encontra-se essencialmente dedicada às etapas finais de produção de medicamentos, isto é, o preparo das formulações a partir de insumos importados e envase e marketing e comercialização, que são as etapas finais da cadeia produtiva. Os insumos farmacêuticos ativos (IFAs) são importados em quase totalidade da demanda nacional e, no caso de medicamentos biológicos, muitos deles são importados já como produto acabado (IEL, 2018).

Em termos de P&D, observa-se que a atuação das indústrias nacionais é discreta, pois sua produção é mais voltada a medicamentos cuja patente já expirou (produtos genéricos de menor valor agregado). Por outro lado, as indústrias multinacionais estrangeiras instaladas no país desenvolvem as atividades de P&D em unidades no exterior e importam a tecnologia desenvolvida na matriz ou em outras subsidiárias (BASTOS, 2005; IEL, 2018). As universidades e os centros de pesquisa governamentais desempenham papel importante no processo de inovação brasileiro, entretanto, as parcerias com instituições privadas para a conversão de ciência em produtos inovadores ainda são modestas e concentradas em algumas poucas indústrias farmacêuticas e laboratórios governamentais (FELIPE *et al.*, 2019; HASENCLEVER *et al.*, 2020; PARANHOS; MERCADANTE; HASENCLEVER, 2020).

¹⁹ Conforme Kubrusly (2010), entre meados de 1980 e 1990, o Brasil sofreu pressão comercial dos EUA, que acusaram o Brasil de condutas não razoáveis com relação a fármacos e propuseram sanções baseadas em sua lei de comércio (Seção 301) a produtos brasileiros das áreas de papel, de têxteis e de alguns produtos químicos e artigos eletrônicos. Maiores informações estão disponíveis em Kubrusly (2010), página 30.

Um caso de parceria de sucesso entre universidade-empresa resultou no medicamento para náuseas e vômitos Vonau Flash[®] (comprimidos de desintegração oral contendo ondansetrona), fruto de uma parceria entre a Universidade de São Paulo (USP) e o laboratório Biolab. Em 2018, a USP recebeu mais de R\$ 3 milhões em royalties oriundos desse projeto (ARRUDAS, 2019; VITORIO, 2020).

Dentre os medicamentos desenvolvidos por empresas brasileiras, é possível citar o Acheflan[®] (Aché Laboratórios Farmacêuticos), o Syntocalmy[®] (Aché Laboratórios Farmacêuticos) e o Imunomax[®] (Herbarium Laboratório Botânico Ltd) (CALIXTO, 2019; SIMONETTI, 2019). Observa-se nesses casos que a P&D foi baseada em extratos de plantas, estando, portanto, ainda distante dos processos biotecnológicos complexos aplicados ao desenvolvimento de biofármacos.

1.2 PROPRIEDADE INDUSTRIAL NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

A incerteza inerente à P&D na indústria farmacêutica faz com que as ferramentas legais de proteção e apropriação dos lucros da inovação sejam importantes aliadas no processo de desenvolvimento de novos medicamentos.

Teece (1986) propôs que regimes de apropriabilidade são estratégias que permitem capturar os lucros oriundos de uma inovação. Um regime de apropriabilidade é considerado forte quando a proteção de uma inovação pode ser obtida de maneira eficaz por meios jurídicos ou conhecimento tácito. Por outro lado, um regime de apropriabilidade fraco acontece quando a inovação está relacionada a mecanismos legais de proteção ineficientes ou a conhecimento codificável. Os ativos de propriedade intelectual (marcas, patentes, desenhos industriais, direitos autorais) são mecanismos de apropriação formais baseados em instrumentos legais. Neste tópico, a análise será voltada para dois ativos de propriedade industrial²⁰ na indústria farmacêutica, a saber, patentes e marcas. Além disso, o tópico abordará apropriabilidade e complementariedade envolvendo marcas e patentes no setor farmacêutico.

²⁰ Patentes, marcas, desenhos industriais e indicações geográficas são ativos de propriedade industrial. A propriedade intelectual abrange a propriedade industrial, o direito autoral (direito de autor, software), a proteção *sui generis* (cultivares, conhecimentos tradicionais associados) e o segredo industrial.

1.2.1 Patentes

Patentes são monopólios temporários concedidos pelo Estado, isto é, conferem ao seu titular o direito de explorar uma invenção com exclusividade e também o direito de impedir terceiros de utilizá-la. O primeiro registro de concessão desses monopólios data de 1474 na República de Veneza. Em 1623, o sistema de patentes ganhou aspecto formal por meio do Estatuto dos Monopólios na Inglaterra (BARBOSA, 2005).

A LPI define que uma invenção é patenteável se atender aos requisitos de novidade, de atividade inventiva e de aplicação industrial e se não estiver compreendida no estado da técnica (BRASIL, 1996). O prazo de vigência das patentes é definido no Artigo 40 da LPI²¹, o qual estabelece que patentes de invenção têm vigência de 20 anos a contar da data do depósito, e patentes de modelo de utilidade, 15 anos.

Pedidos de patente são classificados de acordo com a área tecnológica em que estão inseridos para permitir a organização desses documentos e a busca direcionada por informações (WIPO, c2022). A Classificação Internacional de Patentes (IPC - *International Patent Classification*) é um sistema de classificação internacional criado em 1971, com áreas tecnológicas divididas em classes de A a H. As classes possuem subclasses, grupos principais e grupos, organizados em uma série hierárquica. A Classificação Cooperativa de Patentes (CPC - *Cooperative Patent Classification*) é um sistema de classificação criado em conjunto pelo Escritório Europeu de Patentes (EPO - *European Patent Office*) e pelo Escritório de Patentes e Marcas dos EUA (USPTO - *United States Patent and Trademark Office*) e entrou em vigor em 1º de janeiro de 2013. A CPC é baseada na IPC, porém, é mais detalhada (a IPC possui aproximadamente 70 mil grupos e a CPC, aproximadamente 200 mil grupos) (INPI, 2022b; USPTO, 2022)²²

De acordo com a teoria econômica, as patentes visam a corrigir uma falha de mercado associada ao conceito de bem público. O conhecimento é um bem público,

²¹ Em 13 de maio de 2021, o Parágrafo 1º do Artigo 40 da LPI foi extinto após decisão em uma ação direta de inconstitucionalidade (ADI 5529) (INPI, 2021). A Lei nº 14.195, de 26 de agosto de 2021 revogou o parágrafo único do Art. 40 e o Art. 229-C (extinção da anuência prévia de patentes farmacêuticas).

²² O Brasil adota a IPC e, desde 2014, a CPC (INPI, 2022b). Maiores informações sobre classificação de patentes estão disponíveis na página <https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/classificacao/classificacao-de-patentes>.

portanto, seu consumo é não-rival, ou seja, ao compartilhar conhecimento, o indivíduo não perde aquele conhecimento cedido. Por outro lado, essa característica pode provocar desinteresse à produção de novos conhecimentos. A fim de corrigir essa falha, o Estado confere monopólio temporário a inventores que, em troca, concedem acesso ao conhecimento produzido (STIGLITZ, 2008).

Tendo em vista que as patentes conferem aos seus titulares a exclusividade para explorar uma invenção por tempo determinado e, em contrapartida, o titular compartilha as informações de sua invenção, documentos de patente representam uma fonte importante para acessar informação tecnológica, pois fornecem dados sobre tecnologias atuais, estado da técnica, grupos econômicos atuantes em determinado campo tecnológico (dados sobre inventores e depositantes) e tendências no desenvolvimento tecnológico de uma área industrial (FRANÇA, 1997; ANTUNES; CANONGIA, 2006; PIRES; RIBEIRO; QUINTELLA, 2020).

No processo de inovação, o papel das patentes ainda é controverso: alguns consideram que elas representam um estímulo à inovação (incentivo por meio da concessão de monopólio), enquanto outros entendem que esses ativos, na verdade, representam uma barreira à inovação (restrição à livre concorrência) (NUNES; FONSECA, 2009). Entretanto, há certa concordância de que, no setor farmacêutico, as patentes possuem influência positiva sobre a atividade inovativa, pois a proteção surge como uma recompensa e como incentivo ao processo de inovação (MANSFIELD, 1986; MALERBA, 2003; MELLO, 2009; MALERBA; ORSENIGO, 2015).

A utilização de patentes pela indústria farmacêutica como ferramenta para apropriação dos benefícios oriundos da inovação conta com literatura abrangente (PAVITT, 1984; ARCHIBUGI; FILIPPETTI, 2010; STERNITZKE, 2013; AJAY; SANGAMWAR, 2014). De acordo com Carlaw e colaboradores (2006), patentes são úteis para tecnologias em que existe uma relação única entre a combinação de conhecimentos tecnológicos e a tecnologia gerada, como é o caso das áreas de farmácia e de química fina²³. Além disso, os custos e os riscos para o

²³ A indústria da química fina abrange produtos complexos, de alto nível tecnológico, e que são produzidos em muitas etapas. Os compostos são obtidos em pequenas quantidades e apresentam elevado valor agregado (COMASSETO; SANTOS, 2008). Essa indústria engloba fármacos (sintéticos, biológicos, fitoterápicos), medicamentos, vacinas, intermediários de síntese, catalisadores, corantes e pigmentos, aditivos, aromas e fragrâncias e defensivos agrícolas (ABIFINA, 2009).

desenvolvimento de um produto farmacêutico são elevados enquanto a cópia desse produto é relativamente simples e fácil de obter (MOIR, 2015).

Os produtos biológicos, diferente do que ocorre com moléculas sintéticas pequenas, geralmente estão associados a múltiplas patentes. Isso se deve à complexidade das etapas envolvidas no processo e à própria complexidade do ambiente da propriedade industrial, no qual há grande volume de depósitos de patentes tanto com vistas à proteção de uma potencial inovação quanto com vistas à monetização do portfólio (AL-AALI; TEECE, 2013; BERMUDEZ; COSTA; NORONHA, 2020). Conforme proposto por Cimoli e Primi (2007), na configuração de mercado voltada para conhecimento e para ativos intangíveis, as patentes são utilizadas não apenas para proteger uma inovação e comercializá-la, mas também como uma ferramenta em estratégias de defesa (por exemplo, *blocking patents* - patentes para bloquear concorrentes - e *sleeping patents* - patentes que não são utilizadas em negociações comerciais ou em estratégias de bloqueio. *Sleeping patents* podem incluir patentes ainda limitadas pela infraestrutura disponível, sendo avaliadas pelo seu valor potencial futuro).

Após a vigência da patente, medicamentos inovadores podem vir a compartilhar mercado com eventuais concorrentes, o que gera queda significativa dos lucros (CONLEY; BICAN; ERNST, 2013; STERNITZKE, 2013). O impacto da entrada de concorrentes no mercado foi abordado no relatório IQVIA Institute for Human Data Science (IQVIA INSTITUTE, 2019), em que os autores argumentam que a redução nos gastos com medicamentos de 2018 para 2019²⁴ pode estar associada à entrada de competidores no mercado. Esse fator estaria compensando os gastos mais altos com produtos novos.

A fim de minimizar as perdas esperadas com o fim da proteção patentária, muitas indústrias farmacêuticas buscam patentes de inovações incrementais (combinação de fármacos, liberação controlada, novas rotas de síntese, alterações na estrutura molecular do princípio ativo) (LOURENÇO *et al.*, 2010; AL-AALI; TEECE, 2013). A proteção patentária de inovações incrementais, portanto, é também uma estratégia para apropriação de lucros no setor farmacêutico, porém

²⁴ A indústria farmacêutica registrou vendas de US\$ 1,2 trilhão em 2018 (IQVIA INSTITUTE, 2019) e US\$ 955 bilhões em 2019 (IQVIA INSTITUTE, 2020).

essa tendência pode elevar os custos sociais²⁵, já que as indústrias tendem a permanecer na rota tecnológica estabelecida. Tratando-se de economias menos desenvolvidas, as inovações incrementais são uma via interessante para a P&D de fármacos, pois os custos, embora ainda elevados, são inferiores quando comparados ao desenvolvimento de um medicamento totalmente novo (IEL, 2018).

1.2.2 Marcas

Marcas são sinais distintivos capazes de diferenciar a origem de produtos ou serviços e de distingui-los em relação a outros semelhantes. Elas conferem ao seu titular o direito exclusivo de utilizar o sinal em território nacional (BRASIL, 1996). A importância de tais sinais cresceu de maneira acentuada com a Revolução Industrial, que promoveu o comércio por longas distâncias de artigos produzidos em massa, fazendo com que o consumidor perdesse a referência do produtor (RAMELLO, 2006).

A LPI estabelece que marcas são sinais distintivos visualmente perceptíveis utilizados para "distinguir produto ou serviço de outro idêntico, semelhante ou afim, de origem diversa" (BRASIL, 1996, art. 123). Assim, para que possa exercer a função de identificar e diferenciar, a marca deve ter distintividade em relação aos produtos ou serviços que visa a assinalar (distintividade absoluta) e deve ter distintividade em relação a outros sinais marcários utilizados por terceiros (distintividade relativa) (BARBOSA, 2006)²⁶.

A fim de classificar produtos e serviços em pedidos de registro de marca, o INPI/BR adota, desde 1º de janeiro de 2000, a Classificação Internacional de Produtos e Serviços de Nice²⁷. A Classificação de Nice (NCL) organiza produtos e

²⁵ Os custos sociais de uma patente estão relacionados às restrições de uso associadas ao poder de monopólio e à permanência em uma rota tecnológica estabelecida. Os textos de Mazzoleni e Nelson (1998a) e Mazzoleni e Nelson (1998b) abordam teorias sobre os benefícios e os custos das patentes.

²⁶ Maiores informações sobre distintividade estão disponíveis no Manual de Marcas, item 5.9 (Análise do requisito de distintividade do sinal marcário). O Manual de Marcas pode ser acessado por meio da página <http://manualdemarcas.inpi.gov.br/>.

²⁷ Desde julho de 2022, está em vigor a 11ª edição [NCL(11)], versão 2022. Antes da Classificação de Nice, os produtos e serviços eram classificados de acordo com a Classificação Nacional, a qual era organizada em classes e subclasses. Os produtos eram listados entre as classes 1 e 35, e os serviços eram listados entre as classes 36 e 41. Maiores informações sobre a classificação em pedidos de registro de marca podem ser

serviços em 45 classes. Produtos são listados entre as classes 1 e 34, e serviços são listados entre as classes 35 e 45. As preparações farmacêuticas, medicinais e veterinárias estão listadas na classe 5.

As marcas de medicamentos são sinais fantasiosos ou evocativos utilizados para identificar um medicamento novo ou distinguir medicamentos compostos pelo mesmo princípio ativo. Uma marca pode ter seu registro prorrogado indefinidamente mediante recolhimento da retribuição devida a cada dez anos (BRASIL, 1996). Assim como no caso das patentes, as marcas registradas são um direito que se configura como exclusivo e excludente²⁸ (LASTRES, 2009). O titular de uma marca registrada possui o direito exclusivo de utilizar o sinal para os produtos ou serviços especificados no registro e também o direito de impedir terceiros de utilizar sinal igual ou semelhante para assinalar produtos ou serviços do mesmo segmento mercadológico.

As marcas são importantes para o setor farmacêutico, pois funcionam como ferramentas de diferenciação e como instrumentos para facilitar a competição não baseada em preço (CHUDNOVSKY, 1983). Nesse contexto, bancos de dados de marcas de escritórios de propriedade intelectual representam uma fonte valiosa de informações sobre uso do sistema de propriedade industrial, criação e escolha de sinais marcários, dinâmicas setoriais e comerciais, perfil de titulares, detecção de estratégias empresariais (como diversificação de negócios) e atuação de concorrentes (SANDNER; BLOCK, 2011; THOMA, 2015; SARAIVA, 2017).

Economides (1987), em seu texto intitulado "The economics of trademarks", destaca que os símbolos são fundamentais para a comunicação, pois são capazes de representar objetos e ideias de maneira simples e concreta. A legislação permite que sinais e palavras sejam apropriados a título exclusivo para identificar uma origem e para identificar produtos ou serviços e diferenciá-los dos demais. Assim, o signo marcário se torna propriedade do titular e passa a compor sua carteira de ativos.

encontradas na página Classificação de Produtos e Serviços, disponível em <https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/marcas/classificacao-marcas/classificacao>.

²⁸ A noção de exclusivo e excludente, elaborada por Otero Lastres (2009), serve para contrapor o direito de propriedade industrial ao direito de autor, sendo este apenas um exclusivo. Diferente do direito de autor, na propriedade industrial, há necessidade de requerer o direito em uma repartição pública, que dará publicidade àquilo que se pleiteia, bem como fará a análise de requisitos (novidade, originalidade, atividade inventiva, ato inventivo ou distintividade) para aferir se há mérito para a concessão do direito, seja este incidente sobre uma patente, uma marca ou um desenho industrial. Nada disso ocorre no direito de autor, no qual a criação é momento determinante e a obra deve ser resultado de uma criação independente do espírito e não uma cópia de obra de terceiro.

Em termos econômicos, as marcas reduzem a assimetria de informações entre compradores e vendedores e auxiliam o consumidor a identificar características não observáveis de um bem antes da compra (ECONOMIDES, 1987; LANDES; POSNER, 1987). Ao contrário do que se observava no passado, a partir do século XX, as marcas passaram a transmitir muito mais um conjunto de informações sobre os produtos, deixando a questão de identificação de origem em segundo plano na decisão de compra do consumidor (ECONOMIDES, 1997).

As marcas reduzem os custos de informação e de comunicação ao reduzir a incerteza do consumidor em relação aos produtos que adquire (LANDES; POSNER, 1987). Por outro lado, podem prolongar o poder de um produto no mercado, até mesmo de um medicamento, a ponto de constituir verdadeira barreira à entrada de concorrentes (inércia do consumidor), o que eleva o custo social (RAMELLO, 2006).

No setor farmacêutico, caracterizado por elevados investimentos em P&D e por aproveitamento da ciência produzida nas universidades através da relação universidade-empresa (especialmente em países desenvolvidos), frequentemente o saber-fazer e as patentes são apontados como os meios de apropriação mais utilizados (PAVITT, 1984; MELLO, 2009; ARCHIBUGI; FILIPPETTI, 2010). Entretanto, no mercado, os produtos precisam de mecanismos capazes de gerar diferenciação e fidelizar consumidores (vantagem competitiva), papel desempenhado pela marca, que é um ativo que gera visibilidade (CARVALHO, 2009; KOTLER; KELLER, 2012). Conforme Buainain e Souza (2018), as marcas são importantes para empresas que implementam inovações em função da necessidade de se posicionar estrategicamente em mercados altamente competitivos.

Em relação à influência da marca sobre o consumidor, esse efeito será maior para medicamentos isentos de prescrição (MIP), pois são passíveis de propaganda direta ao público consumidor²⁹. Nos casos de medicamentos comercializados sob prescrição, a influência da marca será maior sobre o profissional da saúde que prescreve a medicação³⁰ (CHUDNOVSKY, 1983; FILIPINO; FIERRO; PERALTA, 2017). Assim, além de identificar um produto e diferenciá-lo de outros semelhantes, as marcas também possuem a capacidade de fidelizar clientes e de possibilitar que

²⁹ A legislação que regulamenta a propaganda de medicamentos varia de um país para o outro. No Brasil, a propaganda de medicamentos diretamente ao consumidor somente é permitida para MIP (ANVISA, 2008).

³⁰ Em 2007, a Anvisa definiu regras para prescrição. No âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), profissionais devem utilizar, obrigatoriamente, a Denominação Comum Brasileira (DCB), ou, se não houver DCB, a Denominação Comum Internacional (DCI). Já no setor privado, as prescrições podem utilizar a DCB (ou DCI se for o caso) ou o nome comercial (ANVISA, 2007).

seus titulares pratiquem preços superiores àqueles observados em medicamentos concorrentes genéricos, aumentando o prêmio sobre o produto (DAVIS, 2006).

Diante da dificuldade cada vez maior de lançar medicamentos inovadores no mercado, a indústria farmacêutica tem investido em medicamentos já conhecidos (HERNANDEZ *et al.*, 2017). A importância da marca, então, se torna mais evidente, pois há apropriação dos lucros por meio de estratégias de marketing para fortalecimento da marca (tanto a marca do produto quanto a marca do laboratório).

Nos casos de medicamentos de referência que concorrem com genéricos ou similares³¹, a transferência de reputação, baseada na marca, de um produto para outro é também uma estratégia muito importante. Diante da assimetria de informação entre consumidor e vendedor, o usuário busca referência em outras experiências, transferindo a avaliação positiva de um medicamento para o outro por meio da identificação da marca institucional (ECONOMIDES, 1987; CONLEY; BICAN; ERNST, 2013).

1.2.3 Apropriabilidade e complementariedade envolvendo marcas e patentes no setor farmacêutico

No passado, era comum que produtos fossem protegidos apenas por uma patente, entretanto, hoje, o gerenciamento integrado e sistemático da propriedade industrial é necessário, ou seja, os ativos são gerenciados em conjunto, e essa abordagem deve estar integrada ao modelo de negócios e às estratégias corporativas (AL-AALI; TEECE, 2013). A gestão estratégica dos ativos de propriedade industrial é importante também pelo fato desses ativos possuírem valor em si mesmos (ativos intangíveis representam uma fonte de vantagem competitiva) (DAVIS, 2004; AL-AALI; TEECE, 2013).

³¹ Medicamento referência é o medicamento inovador registrado e comercializado no país. O medicamento genérico, por outro lado, é aquele semelhante ao medicamento referência, com o qual é intercambiável (passível de troca com medicamento equivalente), e é designado pela DCB ou, na ausência da DCB, é designado pela DCI. Já o medicamento similar é equivalente ao medicamento inovador, "podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca" (ANVISA, 2007). Para ser considerado intercambiável com o medicamento referência, o similar deve passar por testes definidos pela Anvisa e, caso seja aprovado, ele é incluído na lista de medicamentos similares intercambiáveis (ANVISA, 2014a).

Um regime de apropriabilidade é influenciado pela natureza da tecnologia (se envolve produto ou processo, se envolve conhecimento tácito ou codificado) e pela eficácia dos mecanismos legais de proteção (se pode ser coberto por patentes, direitos autorais, segredo industrial) (TEECE, 1986). Ademais, a apropriabilidade dos benefícios oriundos de inovações é altamente dependente de características setoriais (DOSI; MARENCO; PASQUALI, 2006). No setor farmacêutico, a gestão estratégica da propriedade industrial e dos ativos complementares (por exemplo, manufatura competitiva e marketing) deve estar integrada à gestão da P&D para que se possa extrair todo o potencial de uma inovação.

A depender do cenário em que a inovação está inserida, se há possibilidade de estabelecer um regime de apropriabilidade fraco ou forte, a gestão da propriedade industrial pode ser responsável por apontar a direção a ser seguida pela P&D. Além disso, conforme apontado por Pisano (2006), as indústrias podem moldar o regime de apropriabilidade tornando-o forte ou fraco de acordo com seus interesses, ou seja, os regimes podem ser influenciados de forma endógena.

A apropriabilidade baseada em marcas e patentes já foi apontada na literatura como positiva no setor farmacêutico, ou seja, os custos de se utilizar essas ferramentas são compensados pelo retorno obtido por meio da relação complementar entre elas. No período de exclusividade em que a patente está em vigor, uma gestão estratégica promoverá a associação entre a marca e o medicamento, o que leva à fidelização do consumidor. Depois de expirada a patente, a marca perpetuará o valor construído durante o período de monopólio e a relação de confiança com o consumidor (RUJAS, 1999; CONLEY; BICAN; ERNST, 2013).

No âmbito da teoria econômica, a principal diferença entre marcas e patentes está na falha de mercado que esses ativos se propõem a corrigir (WIPO, 2013). Como dito anteriormente, marcas visam a reduzir a assimetria de informações entre compradores e vendedores. Já as patentes visam a reduzir a problemática associada à disponibilização de conhecimento. Em uma estratégia de apropriabilidade dos benefícios oriundos de inovações farmacêuticas, há complementariedade positiva no par patente-marca especialmente quando a marca identifica um produto inovador e aumenta o valor da P&D patentada (THOMA, 2015).

Nos casos em que o fármaco não é passível de proteção por patentes, a gestão estratégica de ativos como marketing (fortalecimento da marca), canais de

distribuição e logística elevam as chances de apropriação dos ganhos com a inovação (PERALTA *et al.*, 2014). Adicionalmente, mesmo que o fármaco em si não seja protegido por patentes, a P&D pode ser orientada para a busca de uma formulação específica ou de um dispositivo inovador para administração.

Assim como regimes de apropriabilidade são dependentes de características setoriais, a relação entre marcas e patentes também difere de acordo com o segmento em que esse par está inserido. A relação de complementariedade entre esses dois ativos será mais evidente em setores intensivos em P&D e em setores cuja produção possui elevada complexidade técnica. Por outro lado, em setores de menor intensidade de P&D e de atividades tecnológicas pouco complexas, pode haver relação de substituição, em que marcas substituem patentes como ferramentas de apropriabilidade (CASTALDI, 2019).

O desenvolvimento tecnológico trouxe benefícios, mas também desafios para a gestão da propriedade industrial no setor farmacêutico. Diante da dificuldade de incorporar novas tecnologias e do custo cada vez mais alto para desenvolver novos produtos, as empresas precisam estabelecer parcerias, inclusive por meio de inovação aberta. A gestão da propriedade industrial, então, é fundamental para que acordos sejam firmados (ALLARAKHIA; STEVEN, 2011).

A gestão do conhecimento também é um fator que merece destaque nesse contexto de apropriabilidade. As inovações na indústria farmacêutica são muito pautadas em cumulatividade, assim, a gestão do conhecimento (e do capital humano associado a ele) é importante para que se tenha retorno sobre os esforços intelectuais e financeiros aplicados.

Adentrando no conceito de economia baseada em conhecimento (produção e serviços com base em atividades intensivas em conhecimento, maior dependência de capacidades intelectuais, economia em que o conhecimento é o recurso chave), o conhecimento passa a ter valor de mercado, e quem o cria também é valorizado (CARLAW *et al.*, 2006). Assim, os ativos intangíveis passam a ser considerados até mais importantes do que os ativos tangíveis, e recebem grande parcela de investimentos. Portanto, a gestão da propriedade industrial torna-se central para o desempenho e para a sobrevivência das organizações (DOSSO; VEZZANI, 2020).

1.3 TOXINA BOTULÍNICA

A toxina botulínica é uma proteína com atividade neurotóxica e uma das substâncias mais tóxicas já identificadas. De acordo com o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC – *Centers for Disease Control and Prevention*) dos EUA, o agente causador do botulismo é um dos compostos biológicos classificados como Categoria A³² quanto ao risco à segurança nacional (ZHANG *et al.*, 2017). Por outro lado, a toxina botulínica é também um princípio ativo de grande relevância tanto para fins terapêuticos quanto para fins cosméticos.

Diferentes cepas de bactérias do gênero *Clostridium* (*Clostridium botulinum*, *Clostridium butyricum*, *Clostridium barati* e *Clostridium argentinenses*) produzem toxinas botulínicas (PIRAZZINI *et al.*, 2017). A bactéria anaeróbica *C. botulinum* produz naturalmente sete sorotipos clássicos³³ de toxina botulínica (A, B, C, D, E, F e G), sendo a mais potente a toxina tipo A (ZHANG *et al.*, 2017; BERG *et al.*, 2019). A diferença entre os sorotipos é determinada por neutralização com um anticorpo específico para cada sorotipo, pois as sequências de aminoácidos dessas proteínas variam. Além disso, os tipos de toxina botulínica apresentam diferentes propriedades toxicológicas e farmacológicas. Toxinas dos tipos A, B, E e F podem causar botulismo em humanos e em animais, enquanto toxinas dos tipos C e D não causam botulismo em humanos. Em relação à toxina tipo G, ela já foi obtida a partir de microrganismos isolados do solo, mas não há relatos de que tenha sido causadora de botulismo (CHOUDHURY *et al.*, 2021).

A produção industrial de toxina botulínica se inicia com um processo de fermentação. Posteriormente, há etapas de precipitação, dissolução, purificação e estabilização e cada laboratório conduz o processo de acordo com sua própria metodologia (FREVERT, 2015; DRESSLER, 2020). Por se tratar de uma molécula muito potente, comercializada em baixíssima concentração, esse processo de produção é um desafio para a indústria farmacêutica tanto nas etapas de obtenção quanto nas etapas analíticas (FONFRIA *et al.*, 2018).

³² Os outros agentes classificados como Categoria A são aqueles causadores de antraz, peste, varíola, tularemia e febres hemorrágicas virais (por exemplo, ebola e febre de lassa). Maiores informações sobre esses agentes estão disponíveis nas páginas <https://emergency.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp#catdef> e <https://www.selectagents.gov/sat/list.htm>.

³³ O avanço das técnicas de sequenciamento permitiu identificar novos sorotipos, os quais são chamados de mosaicos, pois são compostos por partes de outros sorotipos (BERG *et al.*, 2019).

Nesse tópico da revisão bibliográfica, serão comentados aspectos relacionados à toxina botulínica e sua história, nomenclatura, mecanismo de ação, indicações de uso, P&D, patentes e marcas.

1.3.1 História

O botulismo alimentar é uma intoxicação ocasionada pelo consumo de alimentos conservados de forma inadequada, que propicia condições para o crescimento de bactérias *Clostridium spp.* Os principais sintomas da doença são visão dupla, dificuldade para falar, boca seca e fraqueza muscular generalizada, que pode evoluir para insuficiência respiratória e morte (ERBGUTH, 2008).

Acredita-se que a relação entre consumo de alimentos mal conservados e morte por paralisia não era facilmente reconhecida no passado. Documentos associavam mortes a envenenamento por *Atropa belladonna*, porém, o tipo de paralisia descrito era mais condizente com os efeitos causados pela toxina botulínica, uma vez que a atropina, alcaloide presente na *A. belladonna*, causa paralisia acompanhada de alterações de consciência (delírios, alucinações), o que não ocorre nas intoxicações por toxina botulínica (ERBGUTH, 2008). Relatos antigos apontam indícios de que os primeiros a reconhecer a associação entre alimentos contaminados e morte por paralisia foram xamãs indianos, que preparavam peixes secos em condições anaeróbicas, transformavam a carne em pó (sem sabor) e misturavam a alimentos, os quais eram oferecidos aos inimigos em festas ou reuniões (ERBGUTH, 2008; AMARNATH *et al.*, 2014).

Os primeiros estudos envolvendo toxina botulínica surgiram na Alemanha com publicações de J.G. Steinbuch e Justinus Kerner. Em 1815, Steinbuch publicou um extenso relatório sobre pacientes que adoeceram ou vieram a óbito após ingerir salsichas de fígado e ervilhas. Entre 1817 e 1822, Kerner descreveu o botulismo alimentar após estudar diversas mortes causadas pelo consumo de salsichas. Em 1817, ele descreveu casos de botulismo alimentar e, em 1820, publicou uma monografia sobre um veneno letal associado ao consumo de salsichas (*sausage poison* – veneno de salsicha). Em sua segunda monografia, publicada em 1822, Kerner fez uma ampla análise na qual relatou casos de botulismo em 155 pacientes,

descreveu sintomas e propôs o uso terapêutico da substância, que na época chamou de "ácido graxo", para tratar desordens musculares, hiperidrose e hipersalivação (ERBGUTH, 1998; ERBGUTH, 2008; AMARNATH *et al.*, 2014).

Em 1895, o professor Emile Pierre van Ermengem isolou o patógeno *C. botulinum* na Bélgica após um surto que causou três mortes. Em 1920, a toxina botulínica pura foi isolada por Hermann Sommer e colaboradores da Universidade da Califórnia e foi objeto de intensas pesquisas devido ao potencial de uso como arma biológica durante a Segunda Guerra Mundial. O primeiro lote da toxina purificada foi produzido em 1946 por Edward J. Schantz e sua equipe no Fort Detrick³⁴ (SPOSITO, 2004; ERBGUTH, 2008).

As primeiras pesquisas para uso clínico de toxina botulínica tiveram início com o médico Alan B. Scott, na década de 1970, para tratamento de estrabismo, após contato com pesquisadores do Fort Detrick (SPOSITO, 2004; PIRAZZINI *et al.*, 2017). Em 1987, a oftalmologista Jean Carruthers descobriu o efeito da toxina botulínica em rugas faciais quando uma paciente, que fazia tratamento para espasmos na musculatura ao redor dos olhos, solicitou que fossem feitas aplicações na região da testa, pois havia observado uma melhora do aspecto da pele naquela região. Aí se iniciou o uso estético da toxina botulínica (GART; GUTOWSKI, 2016).

1.3.2 Nomenclatura

As expressões "toxina botulínica" ou "neurotoxina botulínica" são utilizadas para fazer referência a neurotoxinas produzidas por bactérias *Clostridium spp.*, entretanto, apenas dois sorotipos foram aprovados para uso em humanos, a toxina botulínica tipo A e toxina botulínica tipo B (PIRAZZINI *et al.*, 2017; DRESSLER, 2020). No Brasil, há registros apenas para medicamentos contendo toxina do tipo A³⁵.

Em 2009, a FDA adotou nomes para formulações contendo toxina botulínica a fim de evitar confusão entre os produtos e prevenir erros de medicação (Quadro 1)

³⁴ O Fort Detrick, nos EUA, era o local onde os estudos com toxina botulínica eram conduzidos. Após a assinatura da Convenção sobre as Armas Biológicas (*Biological Weapons Convention*), em 1972, o forte foi fechado. Posteriormente, as pesquisas continuaram na Universidade de Wisconsin (SPOSITO, 2004).

³⁵ Conforme consulta à base de medicamentos da Anvisa no dia 26 de abril de 2022 mostrada no quadro 4.

(WILLIAMS; LEUWER, 2011; BRIN *et al.*, 2014; GART; GUTOWSKI, 2016). Os medicamentos podem ser diferenciados pela marca e pela denominação comum adotada pelos EUA.

Quadro 1 – Formulações contendo toxinas botulínicas.

Titular	Marca Registrada	Denominação comum adotada pelos EUA
Allergan-AbbVie (EUA)	Botox [®]	OnabotulinumtoxinA
Ipsen/Medicis (França)	Dysport [®]	AbobotulinumtoxinA
Merz Pharmaceuticals (Alemanha)	Xeomin [®]	IncobotulinumtoxinA
Solstice Neurosciences (EUA)	Myobloc [®]	RimabotulinumtoxinB

Nota: de acordo com a OMS, as denominações comuns adotadas pelos EUA (USAN - *United States Adopted Names*) são idênticas às denominações comuns internacionais para a grande maioria dos fármacos, porém, no caso de toxinas botulínicas, não há denominações comuns internacionais correspondentes aos nomes adotados nos EUA (OMS, 2021).

Fonte: Brin *et al.* (2014); Gart; Gutowski (2016); Dressler (2020).

A diferenciação entre os produtos pela denominação comum é relevante, pois não há um medicamento genérico de toxina botulínica uma vez que produtos biológicos não são intercambiáveis como ocorre com moléculas sintéticas. Os medicamentos à base de toxina botulínica podem variar em sua formulação, dosagem, resposta clínica e imunogenicidade (BRIN *et al.*, 2014; SMALL, 2014; DRESSLER, 2020).

A lista das denominações comuns brasileiras apresenta duas denominações relacionadas à toxina botulínica, "toxina botulínica A" e "toxina onabotulínica A" (BRASIL, 2021), entretanto, não faz distinção entre toxinas botulínicas tipo A produzidas por diferentes fabricantes.

1.3.3 Mecanismo de ação, indicações de uso e P&D

A toxina botulínica é classificada como um agente paralisante da função neuromuscular (BRASIL, 2014a) e seu mecanismo de ação é baseado no bloqueio da liberação do neurotransmissor acetilcolina pelos neurônios, o que impede a sinalização para contração muscular, causando relaxamento (paralisia). O mecanismo de ação da neurotoxina botulínica pode ser visto na figura 3. No

processo normal de contração muscular, proteínas receptoras na membrana celular e na membrana da vesícula contendo acetilcolina se fundem para que o neurotransmissor seja liberado (figura 3A). A toxina botulínica bloqueia a liberação do neurotransmissor acetilcolina (figura 3B).

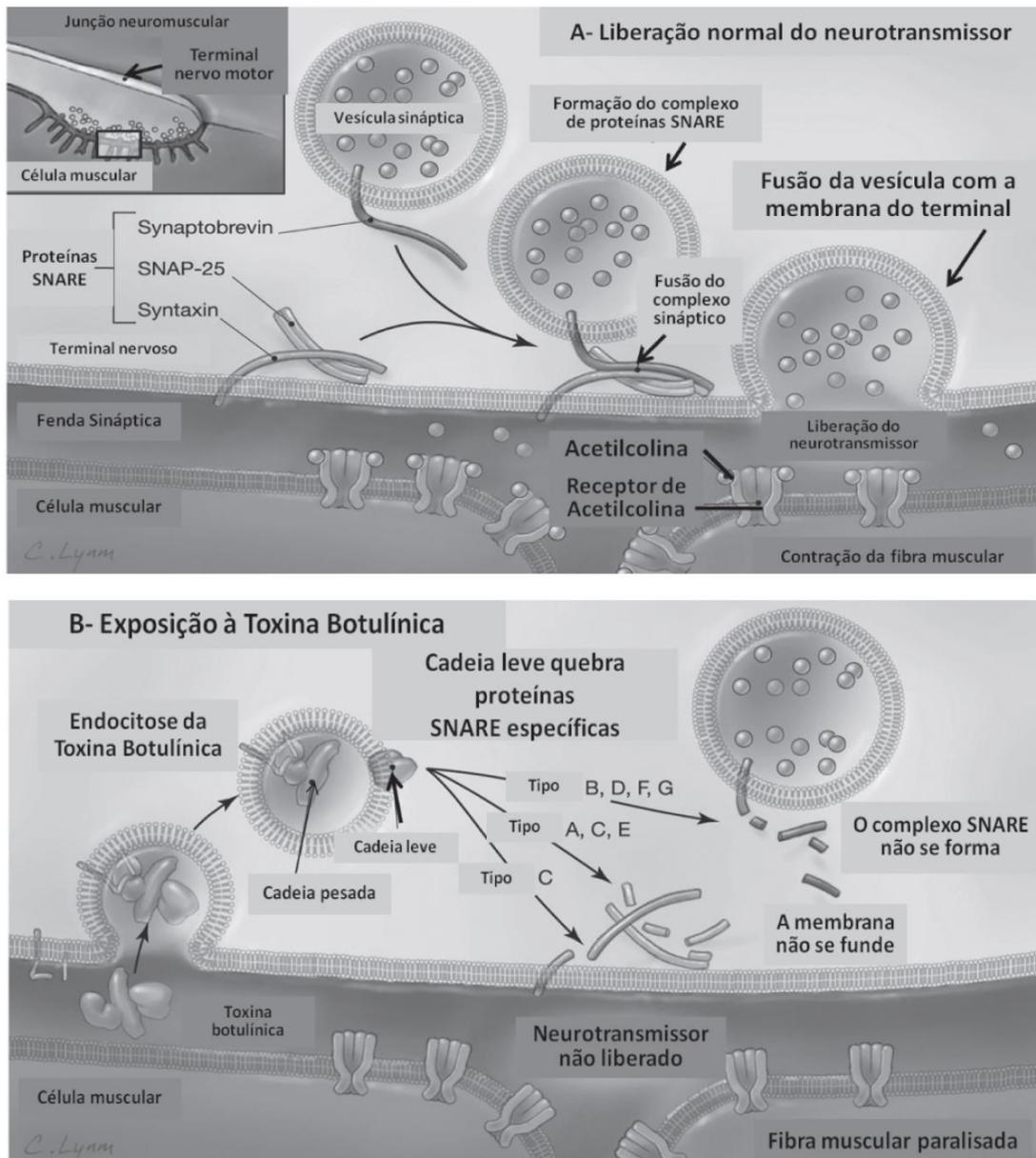


Figura 3 – Esquema que ilustra (A) liberação normal do neurotransmissor acetilcolina e (B) bloqueio da liberação do neurotransmissor sob a ação da toxina botulínica.

Nota₁: proteínas SNARE (*soluble N-ethylmaleimidesensitive factor attachment protein receptor* - proteínas receptoras ao fator sensível à N-etilmaleimida) são proteínas envolvidas na exocitose do neurotransmissor, atuando na ancoragem das vesículas e fusão das membranas da vesícula e da célula. Sinaptobrevina (*synaptobrevin*), SNAP-25 e sintaxina (*syntaxin*) são tipos de proteína SNARE.

Nota₂: os diferentes sorotipos de toxina botulínica atuam clivando proteínas distintas. Os sorotipos B, D, F e G quebram proteínas SNARE do tipo sinaptobrevina, enquanto os sorotipos A e E quebram SNAP-25. Já o sorotipo C quebra sintaxina e SNAP-25.

Nota₃: a toxina botulínica é uma proteína composta por uma cadeia leve e uma cadeia pesada. A cadeia pesada é responsável pela ligação com a célula e internalização da toxina, e a cadeia leve é responsável por clivar proteínas e inibir a liberação de acetilcolina.

Fonte: Sposito (2009)

O bloqueio provocado pela toxina botulínica não é permanente, e os efeitos no terminal nervoso são revertidos entre dois e três meses (NIGAM; NIGAM, 2010; AMARNATH *et al.*, 2014). Além da ação sobre os músculos, a neurotoxina botulínica também pode afetar a liberação de outros neurotransmissores, como aqueles envolvidos na percepção de dor (SPOSITO, 2009; AMARNATH *et al.*, 2014).

Nas aplicações para fins estéticos, o uso da toxina botulínica também está baseado na capacidade de induzir paralisia conforme mecanismo demonstrado na figura 3B. Nesses casos, o uso da toxina visa induzir a paralisia de músculos especialmente em áreas ao redor dos olhos e da boca, suavizando linhas hiperkinéticas (rugos) (AMARNATH *et al.*, 2014).

Medicamentos à base de toxina botulínica foram aprovados pela FDA pela primeira vez em 1989 (SPOSITO, 2004). A indicação para uso da toxina para fins cosméticos foi aprovada em 2002 (PIRAZZINI *et al.*, 2017). Em 2018, as vendas anuais mundiais chegaram a US\$ 4,5 bilhões, sendo 50% referentes ao uso medicinal e 50% ao uso cosmético (DRESSLER, 2020). Em 2021, apenas o medicamento Botox[®], obteve faturamento de US\$ 4,7 bilhões (US\$ 2,45 bilhões para *Botox Therapeutic* e US\$ 2,23 para *Botox Cosmetic*) (ABBVIE, 2022)³⁶. No Brasil, o faturamento anual de medicamentos à base de toxina botulínica superou os R\$ 500 milhões em 2017, em 2018 e em 2019 (ANVISA, 2018; ANVISA, 2019a; ANVISA, 2021). Conforme dados da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), a toxina botulínica foi o princípio ativo que registrou o maior faturamento no Brasil no ano de 2019³⁷ (ANVISA, 2021).

A toxina botulínica é um fármaco versátil, pois pode ser utilizado para uma ampla gama de indicações, atendendo a um público bastante diversificado, de diferentes idades e condições clínicas. No segmento da estética, seu uso é o

³⁶ Na FDA, ao obter aprovação do uso estético, o medicamento foi registrado como "Botox Cosmetic".

³⁷ O ranking enumera vinte princípios ativos em ordem decrescente de faturamento, sendo o número 1 o ativo de maior faturamento. O ranking é baseado em informações sigilosas recebidas pela CMED, por isso a tabela não traz valores exatos, mas sim uma faixa de faturamento (R\$) ("maior do que 500 milhões", "entre R\$ 250 milhões e R\$ 500 milhões") (ANVISA, 2018).

procedimento não-cirúrgico mais realizado no mundo, e a diversidade em relação ao público que busca esse tratamento tem aumentado (gênero, idade e etnia) (KAMINER *et al.*, 2020; ISAPS, 2021).

Devido à sua capacidade de provocar relaxamento muscular, a neurotoxina botulínica tem sido utilizada em diversas especialidades e acumula uma série de indicações (DRESSLER, 2012; PADDA; TADI 2021). No quadro 2, estão listadas algumas indicações de uso da toxina botulínica, com aplicações para tratar regiões de face, pescoço, membros superiores e inferiores.

Quadro 2 – Indicações de uso da toxina botulínica.

Indicações terapêuticas		Indicações estéticas
Blefarospasmo	Estrabismo	Correção de assimetrias faciais
Bruxismo	Enxaqueca	Elevação de sobrancelha
Disfunção na articulação temporomandibular	Epicondilite	Hiperidrose palmar, plantar e axilar
Distonias	Dor miofascial	Linhas hiperkinéticas em face e pescoço
Espasmo hemifacial	Neuropatia diabética	Sorriso gengival

Fonte: adaptado de Sposito (2004); Maas *et al.* (2012); Gart; Gutowski (2016); Padda; Tadi (2021).

No Sistema Único de Saúde (SUS), duas formulações à base de toxina botulínica (toxina botulínica tipo A 100 UI injetável, frasco-ampola, e toxina botulínica tipo A 500 UI injetável, frasco-ampola) constam na Relação Nacional de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) e são disponibilizadas pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2022) para tratamento de blefarospasmo, distonias, sequelas de hemorragia intracerebral, espasmo hemifacial clônico, entre outras indicações³⁸. A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) disponibiliza os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas baseados em toxina botulínica para tratamento de espasticidade, de distonias e espasmo hemifacial e de complicações esofágicas em portadores de doença de Chagas³⁹.

Ptose de pálpebra e de sobrancelha, dor local, hematomas, dores de cabeça, boca seca são os principais efeitos adversos relatados e podem ocorrer quando o

³⁸ A lista de indicações está disponível para consulta na tabela unificada do DATASUS, nas páginas <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/exibir/0604550014/07/2021> e <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/exibir/0604550022/07/2021>, opção CID (Classificação Internacional de Doenças).

³⁹ Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas estão disponíveis na página <http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>.

indivíduo é intolerante à toxina botulínica. Nesses casos, há difusão para tecidos próximos ao alvo da aplicação ou há efeitos em pontos distantes da aplicação, quando a neurotoxina é transportada pela circulação sanguínea (AMARNATH *et al.*, 2014). De acordo com Coté e colaboradores (2005), observa-se uma maior incidência de efeitos adversos no uso terapêutico em comparação ao uso cosmético, o que pode estar relacionado à aplicação de doses mais altas e a doenças subjacentes. Esses autores também observaram que muitos relatos de efeitos adversos estavam associados a inadequações quanto à armazenagem, manuseio, dosagem e local de aplicação.

Na área de P&D, há pesquisas visando a utilização da neurotoxina como plataforma para carrear outros fármacos (moléculas pequenas ou grandes, como anticorpos) até alvos celulares específicos, como alternativa para tratamento de depressão e como agente anti-inflamatório (KANE; NUSS; BAVARI, 2015; FONFRIA *et al.*, 2018; DRESSLER, 2020). Para melhorias da formulação, há pesquisas voltadas para aplicação transdérmica a fim de eliminar o uso de agulhas, para extensão da duração dos efeitos de paralisia muscular, para produção de formulações sem proteínas adjuvantes (reduz os riscos de resposta imune) (PIRAZZINI *et al.*, 2017; FONFRIA *et al.*, 2018; DRESSLER, 2020).

De acordo com Fonfria e colaboradores (2018), a produção industrial de toxina botulínica ocorre a partir de bactérias *C. botulinum* nativas, entretanto, há pesquisas em desenvolvimento para a produção de toxina recombinante em *Escherichia coli* geneticamente modificada.

1.3.4 Toxina botulínica, patentes e marcas

De acordo com a LPI, a toxina botulínica não pode ser patenteada, pois se trata de um produto isolado da natureza, sendo considerada, portanto, mera descoberta e não invenção. A LPI veda também a proteção de métodos terapêuticos. O Artigo 10, incisos VIII e IX, da LPI traz as seguintes bases legais:

Art. 10. Não se considera invenção nem modelo de utilidade:

VIII - técnicas e métodos operatórios ou cirúrgicos, bem como métodos terapêuticos ou de diagnóstico, para aplicação no corpo humano ou animal;

IX - o todo ou parte de seres vivos naturais e materiais biológicos encontrados na natureza, ou ainda que dela isolados, inclusive o genoma ou germoplasma de qualquer ser vivo natural e os processos biológicos naturais. (BRASIL, 1996).

As Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente na Área de Biotecnologia (INPI, 2020) definem que produtos isolados da natureza são "toda e qualquer matéria extraída e submetida a um processo de isolamento ou purificação, i.e. que retira do contexto natural".

No Brasil, portanto, é possível patentear processos de purificação da toxina botulínica, dispositivos de aplicação, como seringas pré-preenchidas, formulações diversas para melhorar a estabilidade, entretanto, fica vedado o patenteamento da neurotoxina em si. As composições caracterizadas por conter somente um produto não patenteável também não são passíveis de proteção, pois é necessário que sejam apontados parâmetros ou características que determinem tratar-se efetivamente de uma composição (INPI, 2020).

O primeiro medicamento à base de toxina botulínica foi desenvolvido por Alan B. Scott e chamado de Oculinum. Em 1989, a FDA aprovou o medicamento para tratamento de estrabismo e blefarospasmo (FREEMAN; COHEN, 2008). Em 1991, o laboratório Allergan, Inc adquiriu a empresa de Alan B. Scott, a Oculinum, Inc, e substituiu a marca Oculinum pela marca Botox[®] (Allergan, EUA) (AMARNATH *et al.*, 2014; DRESSLER, 2016). Posteriormente, foram desenvolvidos Dysport[®] (Ipsen, França), Myobloc[®] (Solstice Neurosciences, EUA), Xeomin[®] (Merz Pharmaceuticals, Alemanha), Hengli (Lanzhou Institute of Biological Products Co., China), dentre outros (DRESSLER, 2020). Todos esses medicamentos contêm toxina botulínica como princípio ativo, mas as formulações podem apresentar diferenças quanto ao tipo de toxina, à concentração do fármaco e aos excipientes.

Em relação à formulação, é possível destacar algumas diferenças entre os medicamentos citados. Por exemplo, Botox[®], Dysport[®], Xeomin[®] e Hengli são compostos por toxina botulínica tipo A, já o Myobloc[®] é composto por toxina botulínica tipo B. Quanto ao conteúdo proteico, o Xeomin[®] difere dos demais, pois é

o único cuja toxina botulínica não está associada a proteínas adjacentes, sem função terapêutica⁴⁰ (DRESSLER, 2020).

As marcas registradas possuem a propriedade de identificar um produto ou serviço e de reduzir a assimetria de informação. Embora a marca permita identificar uma origem, essa característica desempenha papel secundário em diversos segmentos (ECONOMIDES, 1997). Ao analisar medicamentos que contêm toxina botulínica, entretanto, nota-se que a identificação da origem é um ponto importante, já que os medicamentos biológicos não são considerados intercambiáveis.

Adicionalmente, a proteção às marcas ganha papel relevante nesse mercado, pois a toxina botulínica em si não é protegida por patente. Através do fortalecimento da marca e da fidelização dos profissionais envolvidos na utilização do produto (seja para fins terapêuticos ou cosméticos), os laboratórios têm a possibilidade de proteger os ativos de marketing e de elevar as margens de lucro (TEECE, 1986; SANDNER; BLOCK, 2011).

⁴⁰ Bactérias produzem toxina botulínica associada a um complexo de outras proteínas. O Xeomin[®] é o único medicamento cuja toxina botulínica é submetida a uma etapa adicional de purificação para remover essas proteínas acessórias (FREVERT, 2015; DRESSLER, 2020).

2 METODOLOGIA

2.1 BUSCA DE DOCUMENTOS DE PATENTES

A busca por documentos de patente foi realizada no Espacenet⁴¹, um sistema de busca gratuito, administrado pelo EPO e lançado em 19 de outubro de 1998 (EPO, 2018). O Espacenet possibilita acesso a documentos de patentes de mais de 90 países, além de escritórios regionais como a Organização Regional Africana da Propriedade Intelectual⁴². Através dessa plataforma, é possível buscar por dados a partir de 1782 (EPO, 2022) e filtrar resultados entre depositantes, países, classificação principal e subgrupos, entre outras funcionalidades, como acesso a documentos citados dentro dos documentos de patente. A captura da tela de busca avançada do Espacenet está mostrada na figura 4.

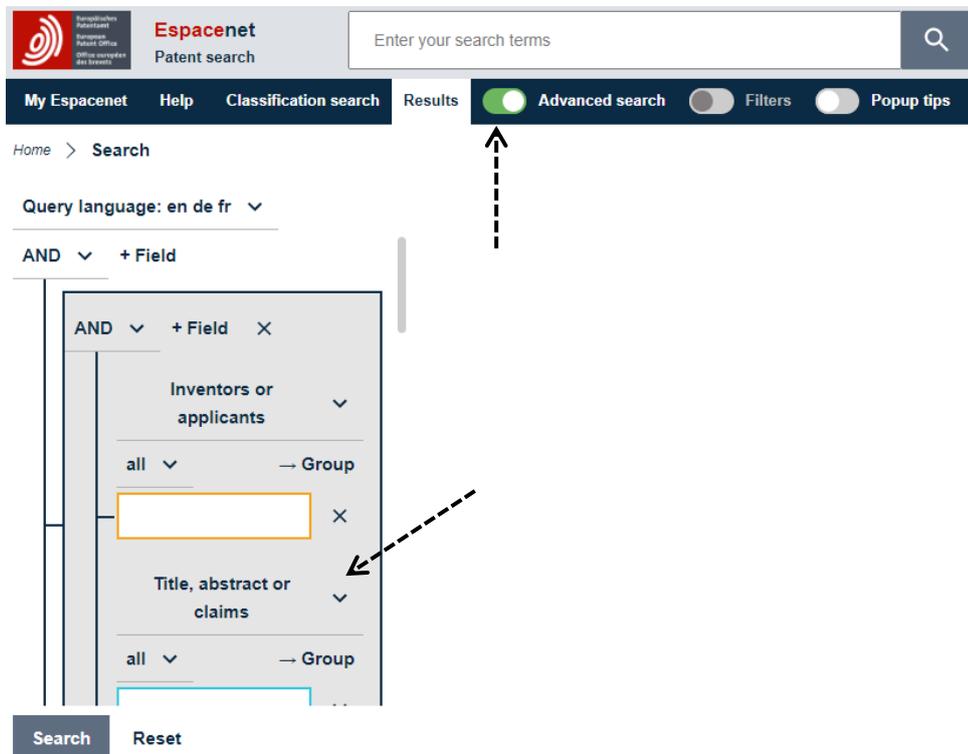


Figura 4 – Captura de tela da página inicial do Espacenet para busca por documentos de patente. As setas indicam o ícone de busca avançada e os campos para inserção de parâmetros de busca.

Fonte: adaptada de <https://worldwide.espacenet.com/patent/search>.

⁴¹ O Espacenet pode ser acessado por meio da página <https://worldwide.espacenet.com/>.

⁴² As informações sobre cobertura da base estão disponíveis na página do Espacenet, no campo "Help".

A estratégia de busca foi organizada de acordo com os parâmetros mostrados no quadro 3. A seleção de palavras-chave foi baseada na expressão "botulinum" ("botulínica" em inglês). Após revisão da literatura, observou-se que há também denominações comuns para diferenciar toxinas botulínicas de acordo com os laboratórios de origem (maiores informações no item 1.3.2, página 411). Assim, foram incluídos na busca cinco radicais relacionados à toxina botulínica. A fim de reduzir o risco de perder informações devido à justaposição de palavras, utilizou-se asterisco como operador de truncagem após os radicais selecionados como palavras-chave.

Quadro 3 – Estrutura para busca de patentes.

Parâmetros de busca				
Palavras-chave	Campo	Recorte temporal (filtro)	Idioma	Família de patentes
botulin* ou onabotulin* ou abobotulin* ou incobotulin* ou rimabotulin*	Título ou Resumo ou Reivindicações	Data de prioridade do primeiro documento da família até 02.05.2022	Inglês	Membro de família único
Estratégia compilada gerada no Espacenet				
(ctxt any "botulin*" OR ctxt any "onabotulin*" OR ctxt any "abobotulin*" OR ctxt any "incobotulin*" OR ctxt any "rimabotulin*")				

Fonte: elaboração própria.

O campo destinado à classificação não foi utilizado nessa estratégia de busca para não excluir documentos que eventualmente foram classificados fora do subgrupo A61K38/48 (preparações medicinais contendo peptídeos de mais de 20 aminoácidos e atuando nas ligações peptídicas) da IPC, que abarca as preparações medicinais à base de toxina botulínica.

No campo de busca das palavras-chave, optou-se por restringir a pesquisa a documentos em que tais termos estejam presentes no título, no resumo ou nas reivindicações. Adicionalmente, considerando que os estudos clínicos com toxina botulínica iniciaram nos anos de 1970, optou-se por não restringir a data inicial para busca. Em relação à data limite, 02 de maio de 2022 foi o parâmetro utilizado, pois a busca foi realizada nessa data. Considerando que as patentes passam por um período de sigilo de 18 meses, há uma margem adequada para que a busca não exclua informações indexadas.

Com o intuito de evitar documentos sobre a mesma matéria, a busca ficou restrita a um membro de família único. A expressão "família de patentes" refere-se a um grupo de documentos de patente baseados em um único pedido original, que foi depositado primeiro (WIPO, 2015).

A busca por documentos de patente retornou 3715 resultados. Tendo em vista que o escopo do estudo contempla novas aplicações, novos processos de obtenção e/ou novas formulações de toxina botulínica, os documentos encontrados foram submetidos à triagem a fim de excluir documentos duplicados e não relacionados ao tema da tese. Dentre os processos excluídos estão documentos duplicados (documentos requeridos pelo mesmo depositante e que tratam da mesma matéria) e documentos sem reivindicações e sem resumo. Além desses, documentos relacionados a procedimentos de desinfecção ou de conservação, a tratamento ou prevenção de botulismo, a formulações em que a toxina botulínica é utilizada em associação com outras substâncias farmacologicamente ativas, a dispositivos, aparelhos e agulhas, a métodos de detecção de atividade da toxina e à enzima C3 produzida por bactérias *Clostridium botulinum* também foram excluídos.

Em relação aos documentos redigidos no sistema de escrita ideográfico (japonês, coreano) ou em alfabeto cirílico (russo), esses textos não foram analisados diretamente. Nesses casos, a análise foi realizada por meio de consulta a documentos em inglês dentro da família. Documentos escritos em ideogramas ou em alfabeto cirílico que eram únicos dentro da família foram excluídos da análise. Após triagem, obteve-se uma amostra de 549 documentos de patente.

2.1.1 Busca por patentes vigentes ou pedidos pendentes no Brasil

A fim de verificar se há pedidos de patente ou patentes em vigor relacionados aos medicamentos registrados na Anvisa, realizou-se busca na base do INPI/BR para analisar o cenário patentário desses medicamentos e se há liberdade para operar no Brasil. A análise de liberdade de operação visa identificar patentes vigentes ou pedidos pendentes depositados no mercado de interesse e assim detectar eventual patente que possa ser violada no caso de introdução de uma invenção nesse mercado e evitar futuros litígios.

As buscas para analisar a situação patentária de uma invenção e verificar se há liberdade para operar devem ser realizadas na base de dados do país de interesse, pois assim será possível acessar informações atualizadas quanto à situação dos documentos de patente relevantes. O BuscaWeb é o repositório que permite acessar as bases de dados de patentes, marcas e desenhos industriais do INPI/BR⁴³.

As buscas foram realizadas na base de dados do INPI/BR entre os dias 17 e 19 de julho de 2022. Em virtude de limitações da ferramenta, foram realizadas duas buscas independentes, uma para identificar a palavra-chave no título e outra para identificar a palavra-chave no resumo (o BuscaWeb não permite busca por palavra-chave no campo de reivindicações). Posteriormente, a amostra foi tratada a fim de excluir os processos repetidos, pedidos arquivados e patentes extintas. Processos cujas reivindicações estavam fora do escopo deste estudo também foram excluídos da análise (documentos incluíam invenções sobre métodos de detecção e métodos para determinar a atividade da toxina, modelos de utilidade, vacinas, dispositivos e seringas, composições contendo outros ativos, processo de conservação e desinfecção, protocolo de tratamento cosmético). A palavra-chave utilizada na busca foi "**botulin***", com operador de truncagem asterisco antes e depois do radical. A página de busca para acessar a base de patentes está mostrada na figura 5.

⁴³ Além de Espacenet e BuscaWeb, a base de dados do INPI/BR pode ser acessada via Latipat. Latipat é uma ferramenta de busca que retorna documentos em português e espanhol da América Latina e da Espanha. Tendo em vista que a busca de liberdade de operação é voltada para o país de interesse, acessar diretamente a base do INPI/BR via BuscaWeb é a melhor estratégia.

Figura 5 - Captura de tela da página do BuscaWeb do INPI/BR para busca avançada na base de patentes. A seta indica os campos utilizados para busca por palavra-chave (Título e Resumo).

Fonte: adaptada de <https://busca.inpi.gov.br/pePI/jsp/patentes/PatenteSearchAvancado.jsp>.

Após a busca na base de dados do INPI/BR, obteve-se um total de 254 processos (108 processos com a palavra-chave no título, e 146 processos com a palavra-chave no resumo). Depois de tratar a amostra, restaram 47 processos, sendo nove patentes vigentes e 38 pedidos pendentes (Apêndice A).

2.2 BUSCAS DE MARCAS

2.2.1 Busca por medicamentos registrados na Anvisa

Inicialmente, a fim de identificar medicamentos à base de toxina botulínica registrados no Brasil, foi realizada consulta na base de medicamentos registrados da

Anvisa⁴⁴ no dia 26 de abril de 2022. No campo "Princípio Ativo", efetuou-se busca pela expressão "botulínica". Em seguida, selecionou-se a opção "toxina botulínica A". No quadro 4, estão os dados encontrados; a busca retornou sete medicamentos registrados cujo princípio ativo é a toxina botulínica A.

Quadro 4 – Medicamentos cujo princípio ativo é toxina botulínica A com registros válidos no Brasil.

Nome comercial	Registro	Empresa Detentora do Registro	Data do registro na Anvisa	Vencimento
BOTOX	101470045	Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA - 43.426.626/0001-77	21/08/2000	09/2027
BOTULIFT	106460180	Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo LTDA - 61.282.661/0001-41	25/01/2010	01/2030
BOTULIM	116370143	Blau Farmacêutica S.A. - 58.430.828/0001-60	06/02/2017	02/2027
DYSPORE	169770001	Beaufour Ipsen Farmacêutica LTDA - 07.718.721/0001-80	27/04/2009	04/2029
NABOTA	164250006	Moksha 8 Brasil Distribuidora e Representação de Medicamentos LTDA. - 07.591.326/0001-80	17/02/2020	02/2030
PROSIGNE	102980317	Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos LTDA. - 44.734.671/0001-51	20/03/2003	03/2028
XEOMIN	188020001	Merz Farmacêutica Comercial LTDA - 11.681.446/0001-45	19/08/2019	12/2029

Nota: a coluna Data do registro na Anvisa refere-se à data em que a decisão de deferimento foi publicada no Diário Oficial da União pela primeira vez. No decorrer dos anos, os registros de medicamentos passam por processos de renovação de acordo com prazos estabelecidos pela Anvisa.

Fonte: elaboração própria a partir de consulta ao portal de medicamentos da Anvisa em 26 de abril de 2022.

2.2.2 Buscas por marcas na base do INPI/BR a partir dos medicamentos registrados na Anvisa

⁴⁴ O portal de consulta a medicamentos registrados pode ser acessado por meio da página <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>.

As buscas por marcas (pedidos pendentes, marcas registradas ou processos arquivados) relacionadas a medicamentos à base de toxina botulínica foram realizadas no acervo do INPI/BR por meio do TMview⁴⁵, um sistema de busca gratuito mantido pelo Instituto da Propriedade Intelectual da União Europeia (EUIPO – *European Union Intellectual Property Office*).

Embora a base de marcas do INPI/BR possa ser acessada pelo BuscaWeb, essa plataforma apresenta limitações em termos de estratégias de buscas para levantamento de informações (SARAIVA, 2017) e não permite exportar resultados para planilhas editáveis. Por esse motivo, as buscas por marcas foram realizadas por meio do TMview.

O TMview foi disponibilizado pela primeira vez em 2010 (EUIPO, 2020) e reúne dados de marcas de 71 institutos de propriedade intelectual⁴⁶. Na figura 6, vê-se captura de tela da página inicial do TMview, na qual é possível realizar a busca simples ou selecionar a opção de busca avançada para abrir mais campos de busca como nome do requerente e número do processo.

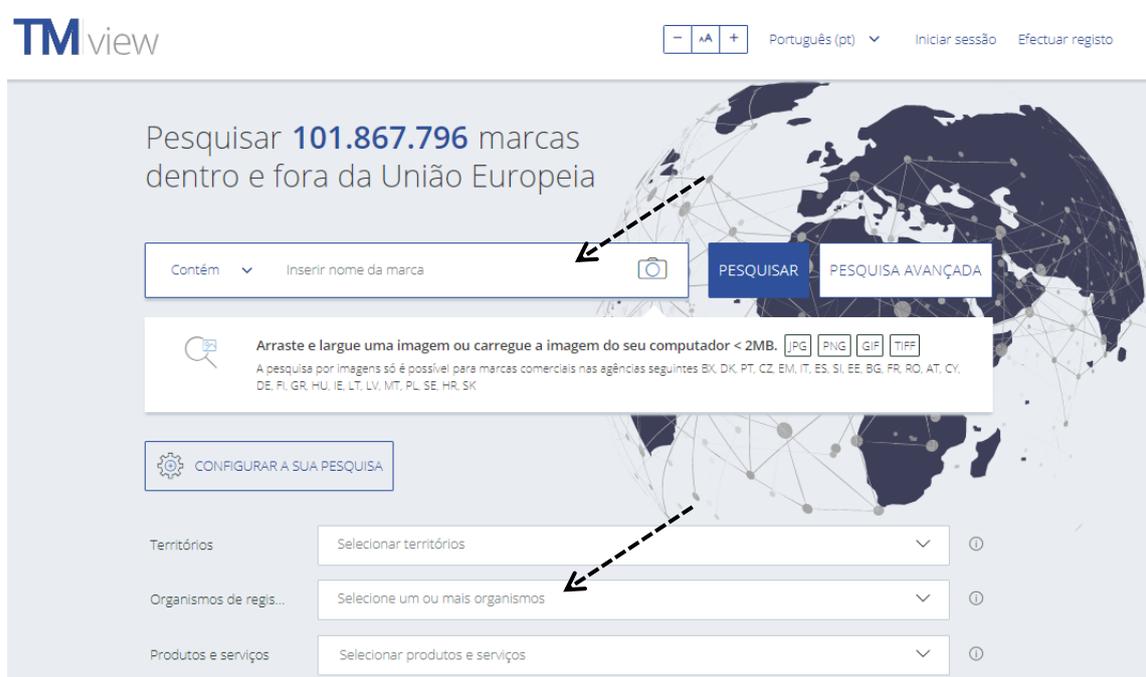


Figura 6 – Captura de tela da página inicial do TMview para busca por marcas. Os campos utilizados para busca estão sinalizados por setas.

Fonte: adaptada de <https://www.tmdn.org/tmview/#/tmview>.

⁴⁵ O acesso ao TMview está disponível na página <https://www.tmdn.org/TMview/#/TMview>.

⁴⁶ A lista de institutos participantes pode ser consultada na página <https://www.tmdn.org/TMview/welcome#/TMview/participating>.

Nos processos de marca disponibilizados na página do TMview, é possível encontrar informações relacionadas ao tipo de apresentação (nominativa, mista, figurativa, tridimensional), à especificação, à data de depósito, ao nome do requerente, à situação do processo, entre outros dados.

As buscas por marcas foram estruturadas a partir dos nomes de medicamentos registrados na Anvisa listados no quadro 4. No TMview, foi utilizado o campo "Inserir nome da marca" (opção "Contém", truncagem com asteriscos) para buscar os termos *bo*tox*, *bo*tu*lift*, *bo*tu*lim*, *dys*port*, *na*bo*ta*, *pro*sig*ne* e *xe*o*min*. No campo "Territórios", foi selecionada a opção BR BRAZIL para restringir os resultados a marcas depositadas no Brasil.

A busca por marcas, realizada no dia 26 de abril de 2022, retornou 121 processos, os quais foram analisados em termos de titularidade e classe em que foram depositados.

2.2.3 Buscas por marcas na base do INPI/BR a partir de nomes de depositantes de pedidos de patente

A partir dos documentos de patente encontrados na base do INPI/BR (item 2.1.1 da Metodologia; Apêndice A), foi realizada consulta à base de marcas utilizando-se o nome dos depositantes como parâmetro de busca para verificar se há correlação entre depositantes de patente e de marca.

A busca por marcas foi realizada utilizando o TMview. A página de pesquisa avançada para a busca pelo nome do depositante está mostrada na figura 7.

Figura 7 - Captura de tela da página de pesquisa avançada do TMview. As setas indicam os campos de busca selecionados ("Territórios" e "Nome do requerente").

Fonte: adaptada de <https://www.tmdn.org/tmview/#/tmview>.

As palavras-chave, extraídas do Apêndice A e utilizadas no campo "Nome do requerente", foram: allergan; bonti; children; stenmark; daewoong; eirion; fastox; galderma; ipsen; hugel; huons; jetema; medytox; medy tox; merz; obi; harvard; procell; atgc; protox; revance; toxotech; massachusetts; lowell; binder. Os processos duplicados (pedido internacional listado duas vezes, uma como organismo BR e outra como organismo WIPO) foram contabilizados como um processo único.

As buscas foram realizadas no dia 28 de julho de 2022 e retornaram um total de 1519 processos, sendo 67 deles sinais ligados à toxina botulínica.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1 ANÁLISE DOS DOCUMENTOS DE PATENTE

A análise de documentos de patente é uma ferramenta importante para tomadores de decisão em P&D, pois auxilia no planejamento das pesquisas ao permitir monitorar tendências tecnológicas, tecnologias relevantes, além de concorrentes e mercados (RIBEIRO, 2018).

Conforme mencionado na Metodologia, item 2.1, a busca por documentos de patente retornou 3715 resultados. Após triagem da amostra para adequá-la ao escopo do estudo, obteve-se um conjunto de 549 documentos.

3.1.1 Análise das classificações

De acordo com a IPC, preparações medicinais contendo peptídeos estão listadas no grupo A61K38 (INPI, 2022b). As cinco classificações mais citadas dentre os 549 documentos da amostra estão listadas no quadro 5. O elevado número de documentos relacionados a preparações medicinais é compatível com o escopo do estudo, que abarca novas indicações de uso, novos métodos de obtenção e novas formulações ligadas à toxina botulínica.

Quadro 5 – Classificações mais citadas na lista de 549 documentos de patente.

Classificação	Descrição da classificação	Número de documentos em que a classificação aparece
A61K38/48	Preparações medicinais contendo peptídeos de mais de 20 aminoácidos e atuando nas ligações peptídicas	283
A61K39/08	Preparações medicinais contendo antígenos bacterianos de <i>Clostridium</i> , por exemplo, <i>Clostridium tetani</i>	175
C07K14/33	Peptídeos de bactérias <i>Clostridium</i> tendo mais de 20 aminoácidos	121
A61K38/16	Preparações medicinais contendo peptídeos de mais de 20 aminoácidos	106
A61K38/00	Preparações medicinais contendo peptídeos	104

Fonte: elaboração própria a partir da amostra de 549 documentos de patente.

3.1.2 Análise das reivindicações

Após analisar as reivindicações dos documentos de patente, vê-se que a toxina botulínica em si não é patenteável, porém, estratégias de apropriabilidade envolvendo patentes podem ser utilizadas em diversas frentes. Os documentos analisados retornaram novas indicações de uso, novos métodos de obtenção e novas formulações. Além disso, os processos apontaram composições de toxina botulínica com indicação para uso veterinário e composições à base de toxina botulínica D para uso como raticida.

Indicações de uso aparecem em diversos documentos. Em alguns casos, a nova indicação está baseada numa formulação já conhecida (Botox[®] ou Dysport[®] por exemplo). Em outros casos, a reivindicação inclui nova formulação e/ou novo método de obtenção e cita também nova indicação de uso.

A seguir, são apresentados tópicos sobre novas indicações de uso para toxina botulínica, usos para frações de toxina botulínica, processos de obtenção e formulações à base de toxina botulínica.

3.1.3 Novas indicações de uso para toxina botulínica

A fim de identificar novos usos para toxina botulínica, as bulas dos medicamentos registrados foram utilizadas como parâmetro de indicações já aprovadas no Brasil (Apêndice B). Há diversos documentos de patente relacionando a toxina botulínica ao tratamento de condições não listadas nas bulas. No quadro 6, há exemplos dessas condições. A lista das novas indicações encontradas nos documentos de patente está disponível no Apêndice C.

Quadro 6 – Documentos de patente relacionados a indicações de uso da toxina botulínica não registradas em bula.

Número da publicação	Depositante	Título	Situação
WO2019068888	Danièle Ranoux (França)	Uso de toxina botulínica para tratamento de tinnitus subjetivo ⁴⁷	Pedido pendente
US2019183987	Bonti Inc (EUA)	Neurotoxinas para uso na minimização de cicatriz	Pedido pendente no Canadá, na Austrália, no EPO, no Japão, na Federação Russa, em Singapura; pedido arquivado no Brasil, na China, na República da Coreia, nos EUA; pedido indeferido no Chile
US10478478	National University Corporation Gunma University (Japão)	Tratamento do fenômeno de Raynaud ⁴⁸ utilizando toxina botulínica tipo B (reivindicação de método e composição)	Patente vigente no Japão e nos EUA
US2004213812	Allergan Inc (EUA)	Métodos para o tratamento da tricotilomania ⁴⁹	Patente vigente nos EUA
CA2397030	Allergan Inc (EUA)	Métodos para tratamento de distúrbios pancreáticos ⁵⁰ (reivindicação de método e composição)	Patente expirada na Austrália, no Canadá, no EPO; patente vigente nos EUA; pedido indeferido no Japão, no Brasil (Artigos 8º, 10, VIII, e 13 da LPI)
CN113559250	General Hospital of Nuclear Industry (China)	Aplicação de toxina botulínica A na preparação de medicamento para tratamento de alopecia	Pedido pendente na China

Nota: a situação de cada processo foi consultada no Espacenet e nos escritórios de patente de cada país no dia no dia 04/07/2022.

Fonte: elaboração própria a partir dos resultados obtidos na busca por documentos de patente conforme procedimento descrito na Metodologia, item 2.1.

Diversas indicações de uso da toxina botulínica para distúrbios relacionados à hipersecreção de glândulas foram identificadas. Botox[®], Dysport[®] e Prosigne[®] são indicados para tratamento de hiperidrose (produção excessiva de suor pelas glândulas sudoríparas) (Apêndice B). Partindo dessa indicação, é possível vislumbrar a aplicação de toxina botulínica para outros transtornos envolvendo

⁴⁷ Tinnitus subjetivo é um tipo de zumbido no ouvido.

⁴⁸ Fenômeno de Raynaud é uma condição de contração excessiva de artérias nos dedos, orelha, nariz em resposta a frio ou estresse.

⁴⁹ Tricotilomania é um transtorno psiquiátrico caracterizado pelo desejo compulsivo de arrancar cabelos e pelos do corpo.

⁵⁰ Dentre as reivindicações, há indicação de uso da toxina botulínica para tratamento de pancreatite e de hipersecreção de insulina.

processos de secreção disfuncionais (SPOSITO, 2009). Na busca, foram encontrados pedidos de patente reivindicando o uso da toxina botulínica para tratamento de distúrbios relacionados à tireoide e à paratireoide, à hipersecreção de muco em vias aéreas, à secreção hormonal exacerbada pela ocorrência de certos tipos de câncer, entre outros (Apêndice C).

Esses dados vêm ao encontro com o levantado por Justinus Kerner desde 1822, quando ele projetou o potencial para uso terapêutico da toxina botulínica (que ainda não havia sido identificada), citou justamente hiperidrose e hipersalivação como distúrbios passíveis de tratamento, pois o botulismo provoca, dentre outros sintomas, boca seca.

Além dos distúrbios glandulares, transtornos psiquiátricos, como transtorno obsessivo compulsivo, depressão, distúrbios do sono, ansiedade, transtorno de estresse pós-traumático também aparecem como passíveis de tratamento com a toxina botulínica.

A OMS define que saúde é "um estado de completo bem-estar físico, mental e social, e não apenas a ausência de doença ou enfermidade" (OMS, 2019), entretanto, a saúde mental é um ponto que necessita de atenção especial, pois é cercada de estigma e de discriminação. Ainda de acordo com a OMS, mais de 80% dos indivíduos que sofrem de problemas de saúde mental não têm acesso a tratamento adequado. Além disso, em termos financeiros, condições mentais geram perdas econômicas de mais de US\$ 1 trilhão por ano (OMS, 2019).

A fim de melhorar as perspectivas quanto ao cuidado da saúde mental, a OMS preconiza que é importante investir em conscientização sobre saúde mental, em disponibilização de acesso a tratamento e em identificação de novos tratamentos (OMS, c2022). Como foi visto, há potencial para que a toxina botulínica seja utilizada como uma alternativa para o manejo de condições relacionadas à saúde mental.

Outro uso da toxina botulínica revelado nos documentos de patente está relacionado aos distúrbios de dor crônica. Botox[®] está indicado para profilaxia de enxaqueca crônica (Apêndice B). Essa é a única indicação relacionada diretamente a distúrbio de dor dentre os medicamentos registrados no Brasil. Indiretamente, quadros de dor causados por contração muscular excessiva podem apresentar melhora com o uso da toxina botulínica. Entretanto, a toxina botulínica pode atuar no tratamento de dor ao inibir a liberação de moléculas envolvidas na sinalização da dor

e inflamação, como o CGRP (*Calcitonin Gene Related Peptide* - Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina) (JARPE; HASAN, 2020).

A dor aguda é uma resposta fisiológica importante, pois indica a existência de processo inflamatório ou infeccioso em curso. Por outro lado, a dor crônica (dor que persiste por mais de três meses) é uma condição prejudicial, representando uma doença em si e podendo desencadear outros problemas como depressão e dependência de medicamentos (SBED, c2018). De acordo com o encontrado nos documentos de patente, o uso da toxina botulínica para tratamento da dor pode ser um aliado no atendimento a pacientes acometidos por dores crônicas, como dores relacionadas a câncer ósseo e cefaleias.

Novas indicações de uso da toxina botulínica foram encontradas tanto em documentos cujas reivindicações estavam baseadas em composições farmacêuticas (por exemplo, JP2013107904, que trata de composição terapêutica com uma neurotoxina botulínica e cita indicação de uso para enxaqueca, dor lombar, asma, aprisionamento de nervo) quanto em pedidos e patentes para tratamento terapêutico (por exemplo, AU2012283968, cujas reivindicações estão relacionadas à método para tratamento de obesidade). O Artigo 27, 3a, de TRIPS define que métodos terapêuticos podem ser considerados matéria não patenteável pelos países membros. Na LPI, o Brasil estabeleceu que método terapêutico é matéria não patenteável. O mesmo entendimento é adotado, por exemplo, na China, no Japão e na Comunidade Europeia. Austrália e EUA são exemplos de países em que métodos terapêuticos são passíveis de proteção por patente (INPI, 2007; ZUCOLOTO; FREITAS, 2013).

Tanto a legislação brasileira (LPI, Artigo 8º) quanto a legislação europeia (Convenção Europeia de Patentes, Artigo 52) definem que as invenções que sejam novas, que envolvam atividade inventiva e que sejam susceptíveis de aplicação industrial podem ser patenteadas. Já nos EUA, o critério de patenteabilidade engloba os conceitos de novo e útil, excluindo a aplicação industrial.

Esse conceito de invenções que atendam a um propósito útil está previsto no Artigo 27, 1, de TRIPS:

Sem prejuízo do 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 passível de aplicação industrial.⁵

⁵ Para os fins deste Artigo, os termos "passo inventivo" e "passível de aplicação industrial" podem ser considerados por um Membro como sinônimos dos termos "não óbvio" e "útil", respectivamente. (WTO, 1994, tradução nossa)

Na Convenção Europeia de Patentes de 1973, Artigo 53, os métodos de tratamento de seres humanos e animais não eram passíveis de proteção por patentes por não serem suscetíveis de aplicação industrial. Após revisão da referida convenção nos anos 2000, o Artigo 53 foi alterado. A exclusão dos métodos terapêuticos da proteção por patentes passou a ficar desvinculada do critério de aplicação industrial (EPO, 2020). De acordo com Basheer e colaboradores (2010), essa alteração sinaliza preocupação em termos de políticas públicas sobre a importância de manter os tratamentos médicos e cirúrgicos livres de monopólios.

Nos EUA, embora a legislação permita o patenteamento de método terapêutico, o titular da patente não pode exercer seu direito de exclusividade quando o método é utilizado por médicos ou entidades de assistência médica em caso de qualquer possível violação (United States Code Title 35, § 287) (USA, 2021).

A toxina botulínica é um medicamento e seu uso deve ser supervisionado por profissional habilitado. Assim, é possível supor que, no caso dos EUA, as patentes de método não poderiam exercer efeitos exclusivos e excludentes contra eventuais infratores. Entretanto, o papel das patentes vai além da possibilidade de exercer monopólio temporário. Podem-se enumerar pelo menos três fatores importantes além do direito exclusivo e excludente: 1) o conhecimento tem valor e quem produz conhecimento é valorizado; 2) portfólio de patentes maior confere vantagens em relações de licenciamento; 3) maior número de patentes amplia a área de atuação de determinada empresa e consome espaço que poderia ser ocupado por outras (barreira à entrada).

Na legislação brasileira, não há previsão para patentes de método terapêutico, diagnóstico ou cirúrgico. Ainda assim, é possível encontrar depósitos de pedidos de patente para tais métodos (por exemplo, WO2007143410/BRPI0712511 e US2003202990/BR0111698, citados no Apêndice C), entretanto, muitos deles constam como arquivados ou indeferidos com base nos Artigos 8º e 10º da LPI.

Entende-se que grandes corporações farmacêuticas já habituadas a utilizar os sistemas de proteção de direitos de propriedade industrial não depositam pedidos de patente de método terapêutico no Brasil por mero desconhecimento. Por outro lado, os benefícios derivados do depósito de tais pedidos ainda não são completamente compreendidos. Uma possibilidade que pode advir dessa prática é a concessão de patente de segundo uso, e essa patente de segundo uso pode levar ao chamado *evergreening* (SOUZA; ZUCOLLOTO; PORTO, 2014).

A expressão *evergreening* é utilizada para se referir aos mecanismos utilizados por indústrias farmacêuticas para minimizar perdas de lucros após o fim da vigência de uma patente. Dentre as estratégias utilizadas pelas empresas estão modificação da estrutura química do princípio ativo, alteração na formulação, formulações que combinam dois ou mais ativos, proteção para novas indicações e fortalecimento da marca (HITCHINGS; BAKER; KHONG, 2012; GRANSTRAND; TIETZE, 2014). Tais estratégias visam estender a proteção e reservar parcela de mercado, uma vez que a margem de lucro diminui consideravelmente depois de expirada a patente de um medicamento inovador à medida que surgem os concorrentes (GRANSTRAND; TIETZE, 2014).

As maiores críticas à prática do *evergreening* estão relacionadas à perda do potencial inventivo, pois laboratórios passam a inovar a partir de moléculas já conhecidas, elevando o investimento em inovações incrementais e não em inovações radicais (LOURENÇO *et al.*, 2010), e à barreira à entrada de medicamentos genéricos no mercado (THOMAS, 2009). De fato, se há uma profusão de patentes numa mesma área, protegendo o mesmo ativo, a entrada de concorrentes vai ser afetada, assim como pesquisas em inovações radicais (serão reduzidas, pois o foco estará em inovações incrementais).

No Brasil, a Resolução INPI/PR Nº 169, de 15 de julho de 2016 (INPI, 2016), apresenta definições para métodos terapêuticos, cirúrgicos e diagnósticos e fornece exemplos de invenções não protegidas por patentes. Por outro lado, na área farmacêutica, as reivindicações redigidas sob o formato de fórmula suíça ("Uso de um composto de fórmula X, caracterizado por ser para preparar um medicamento para tratar a doença Y") são passíveis de proteção. Conforme Resolução INPI/PR Nº 124, de 04 de dezembro de 2013 (INPI, 2013), a reivindicação sob fórmula suíça confere proteção para o uso e não para o método.

Os métodos puramente cosméticos, isto é, dissociados de efeito terapêutico (INPI, 2016), e os novos usos para produtos já conhecidos (INPI, 2017) podem ser protegidos por patentes.

Tendo em vista que a concessão de patentes de segundo uso pode gerar desdobramentos negativos, é importante que os procedimentos de exame sejam capazes de manter uma relação custo/benefício adequada nos casos de concessão dessas patentes. Vedar a proteção de inovações incrementais pode trazer prejuízos ao desenvolvimento tecnológico nacional, porém, a concessão desses direitos desvinculada de critérios bem definidos pode elevar os custos sociais.

3.1.4 Usos para frações de toxina botulínica

O avanço na área de biotecnologia possibilitou a produção de toxinas modificadas e de formulações aprimoradas, gerando pedidos de patente que abrangiam apenas frações da toxina.

A toxina botulínica é uma proteína composta por uma cadeia leve e uma cadeia pesada. A cadeia leve é o sítio catalítico, isto é, responsável por quebrar proteínas e inibir a liberação de acetilcolina. A cadeia pesada tem dois domínios, o domínio de ligação responsável por ligar a proteína à célula, e o domínio de translocação responsável pelo processo de internalização da toxina (CHOUDHURY *et al.*, 2021) (Figura 8). As cadeias estão ligadas por uma ponte dissulfeto, representada pelas letras "S".

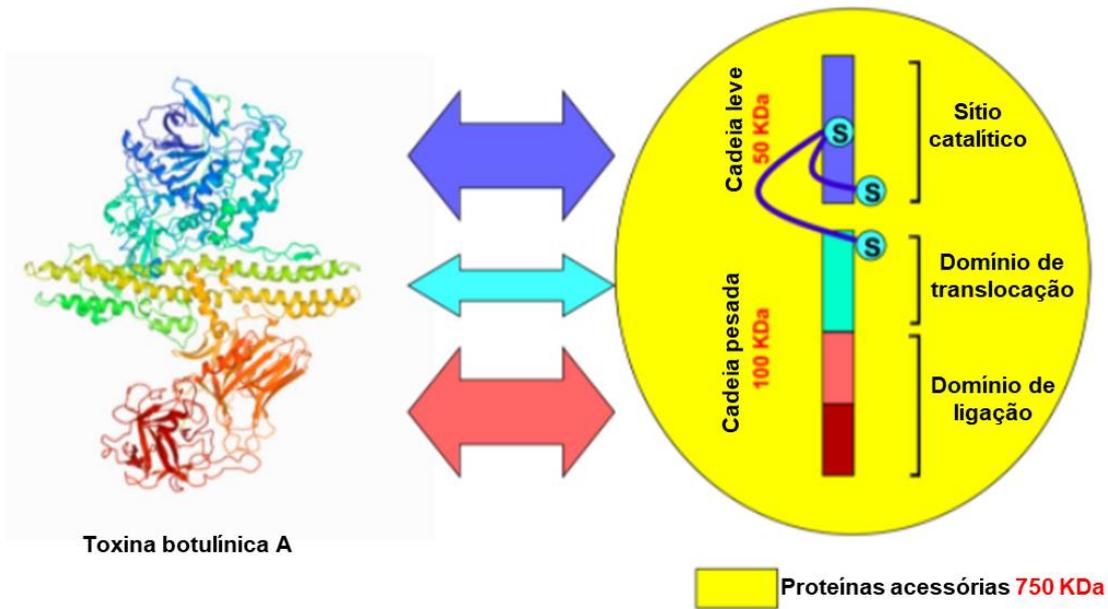


Figura 8 – Estrutura da toxina botulínica A com a identificação da cadeia leve (50 KDa) e dos domínios de ligação e translocação da cadeia pesada (100 KDa). Em amarelo, representação esquemática das proteínas acessórias, que somam 750 KDa.

Nota: Dalton é uma unidade de medida de massa simbolizada por Da. 1 kDa (um quilodalton) equivale a 1000 Da.

Fonte: adaptada de Choudhury *et al.*, 2021.

A conjugação de frações de toxina botulínica com outros ativos oferece um amplo campo de estudos em transporte de fármacos e de biofármacos, pois pode viabilizar a internalização de moléculas que por si só não seriam capazes de entrar na célula e desempenhar o efeito terapêutico.

A análise dos documentos de patente pode contribuir para direcionar ações de P&D e também revelar estratégias de apropriação dos benefícios de inovações à base de produtos encontrados na natureza. Além disso, a pesquisa por novos usos para a toxina botulínica pode trazer contribuições a agentes de saúde brasileiros, pois tais bases são uma fonte de conhecimento técnico e podem ser utilizadas, por exemplo, em conjunto com bases de artigos científicos.

Nos documentos de patente analisados nesta tese, foram encontradas invenções baseadas em frações da toxina botulínica, ou seja, utilização apenas da cadeia leve ou da cadeia pesada, ou ainda utilização apenas do domínio de translocação ou do domínio de ligação (Quadro 7).

Quadro 7 - Documentos de patente relacionados a uso de frações da toxina.

Número da publicação	Depositante	Título	Situação
WO2020206375	Technical University of Denmark (Dinamarca); Sira Pharmaceuticals Inc (EUA)	Conjugados de proteína de fator neurotrófico e modalidades relacionadas (cadeia pesada utilizada para transporte de outras moléculas)	Pedido pendente nos EUA e no EPO
WO03101484	Lance Simpson, Andrew Maksymowych e Jong-Beak Park (EUA)	Composições e métodos para transporte molecular transepitelial (cadeia pesada para transporte de outras moléculas)	Patente concedida na Austrália e na África do Sul; pedido pendente no EPO, no Japão, na Nova Zelândia e nos EUA
US2011190216	Florida State University Research Foundation (EUA)	Materiais e métodos para tratamento de atrofia muscular espinhal e neuropatia periférica induzida por taxanos (TIPN) (cadeia pesada para transporte de outras moléculas)	Pedido arquivado nos EUA
WO2022071671	LG Household & Health Care Ltd (República da Coreia)	Composição contendo cadeia leve recombinante de toxina botulínica com estabilidade melhorada	Pedido pendente na República da Coreia
CN101340932	Biotecon Therapeutics GMBH (Alemanha)	Transportador para medicamentos para obtenção de biodisponibilidade oral (cadeia pesada para transporte de outras moléculas)	Pedido arquivado (Austrália, Brasil, Canadá, China, EPO, Japão, República da Coreia, México, Noruega e Federação Russa)
US2019185837	Allergan Inc (EUA)	Polipeptídeos de domínio de ligação a células de toxina botulínica e métodos de uso para tratamentos de transtornos associados à fibrose (domínio de ligação como princípio ativo)	Pedido arquivado na Austrália, no Brasil, no Japão; pedido pendente no Canadá, na China, no EPO, na República da Coreia, na Federação Russa, em Singapura; patente abandonada nos EUA; pedido indeferido no Chile

Nota: situação dos processos de acordo com consulta realizada no Espacenet e nos escritórios de patente de cada país no dia no dia 01/07/2022.

Fonte: elaboração própria a partir dos resultados obtidos na busca por documentos de patente conforme procedimento descrito na Metodologia, item 2.1.

3.1.5 Novos processos de obtenção de toxina botulínica

A toxina botulínica é uma proteína naturalmente expressa por bactérias *Clostridium spp.* Para fins desse estudo, considerou-se "novos processos de obtenção" toda invenção relacionada a processos de produção da toxina botulínica diferente dos processos de obtenção descritos nas bulas dos medicamentos à base de toxina botulínica registrados no Brasil (Apêndice D). Essa análise ampla possibilitou identificar estratégias voltadas para o melhoramento do produto final, que é a composição farmacêutica. Dentre os documentos de patente analisados, há diversos processos relacionados a métodos de obtenção da toxina botulínica, por exemplo, utilizando técnica do DNA recombinante para produzir a neurotoxina geneticamente modificada (Quadro 8).

Quadro 8 - Documentos de patente relacionados a processos de obtenção da toxina botulínica.

Número da publicação	Depositante	Título	Situação
US2019381153	Biomadison Inc (EUA)	Neurotoxinas botulínicas com especificidade de cadeia leve modificada e métodos para produção das mesmas (cadeia leve geneticamente modificada para ter afinidade com sítios de ligação diferentes de proteínas SNARE)	Patente vigente na Austrália, nos EUA; pedido pendente no EPO, na República da Coreia, na China
AU2012201521	Allergan Inc (EUA)	Toxinas clostridiais modificadas com capacidades de direcionamento aprimoradas para sistemas de receptores de toxina clostridial endógenos (domínio de ligação geneticamente modificado para apresentar maior afinidade aos receptores)	Pedido arquivado na Austrália
WO2018081282	Cellsnap LLC (EUA)	Neurotoxinas e seus usos (toxina botulínica quimérica composta por cadeia leve de um sorotipo e cadeia	Patente vigente nos EUA

		pesada de outro)	
RU2663586	Daewoong CO Ltd (República da Coreia)	Composição do meio e método de obtenção de toxina botulínica (meio de cultura para <i>Clostridium botulinum</i> livre de produtos de origem animal)	Patente vigente na Austrália, no Japão, na República da Coreia, no México, nos EUA, em Taiwan; pedido pendente na Argentina, no Brasil, no Canadá, na China; patente concedida no EPO e arquivada em alguns países designados, patente concedida na Arábia Saudita
CA2632696	Allergan Inc (EUA)	Neurotoxinas clostridiais modificadas com persistência biológica alterada (toxina botulínica geneticamente modificada para apresentar maior tempo de duração do efeito)	Patente expirada na Austrália; patente europeia cancelada; pedido indeferido no Japão; pedido arquivado no Canadá, nos EUA
WO2010094905	Syntaxin Ltd, John Andrew Chaddock e Keith Alan Foster (Reino Unido)	Proteases não-citotóxicas modificadas (toxina botulínica modificada para sofrer degradação se atingir circulação sanguínea)	Patente vigente nos EUA; patente concedida pelo EPO; patente expirada no Japão, na Austrália; pedido pendente no Canadá

Nota: situação dos processos de acordo com consulta realizada no Espacenet e nos escritórios de patente de cada país no dia 03/07/2022.

Fonte: elaboração própria a partir dos resultados obtidos na busca por documentos de patente conforme procedimento descrito na Metodologia, item 2.1.

A busca por novos métodos de obtenção da toxina botulínica é uma estratégia interessante para gerar formulações diferenciadas quanto à indução de resposta imunológica e ao tempo de inibição neuromuscular. A modificação da estrutura da toxina botulínica possibilita a produção de moléculas específicas para atender pacientes que já não respondem à toxina botulínica tipo A. Além disso, é possível produzir neurotoxinas cujo tempo de ação é muito curto, ideal para bloqueio muscular temporário em procedimentos cirúrgicos.

3.1.6 Novas formulações à base de toxina botulínica

Além de documentos que descrevem usos e formas de obtenção da toxina botulínica, foram analisadas invenções relacionadas a formulações farmacêuticas. No Brasil, todos os medicamentos à base de toxina botulínica registrados na Anvisa (Quadro 9) estão sob forma farmacêutica de frasco-ampola de pó liofilizado⁵¹, ou seja, medicamento injetável que deve ser diluído antes de ser administrado. Na análise das formulações contidas nos documentos de patente, foram consideradas "novas formulações" as combinações diferentes daquelas que aparecem no quadro 9.

Quadro 9 - Medicamentos à base de toxina botulínica registrados no Brasil e suas composições.

Medicamento	Princípio ativo	Excipientes
Botox	Toxina botulínica A	Albumina humana e cloreto de sódio
Botulift	Toxina botulínica A	Albumina humana, cloreto de sódio e água para injetáveis
Botulim	Toxina botulínica A	Albumina humana e cloreto de sódio
Dysport	Toxina botulínica A	Albumina humana e lactose
Nabota	Toxina botulínica A	Albumina humana e cloreto de sódio
Prosigne	Toxina botulínica A	Gelatina, dextrana 20 e sacarose
Xeomin	Toxina botulínica A (150 kDa) isenta de complexos proteicos	Albumina humana e sacarose

Fonte: adaptado de Toxina Botulínica A (2019); Toxina Botulínica A (2021a); Toxina Botulínica A (2021b); Toxina Botulínica A (2022a); Toxina Botulínica A (2022b); Toxina Botulínica A (2022c); Toxina Botulínica A (2022d).

Os medicamentos injetáveis são necessários para administração de moléculas grandes, que não seriam absorvidas pela via oral ou pela via tópica. Insulina, toxina botulínica, anticorpos, fatores de crescimento são exemplos de moléculas que precisam ser administradas pela via injetável. Por outro lado, essa via

⁵¹ Pó liofilizado é uma forma sólida obtida a partir do processo de congelamento da amostra e posterior sublimação do gelo.

lesiona a pele e provoca dor. Nesse sentido, a busca por vias de administração menos dolorosas é importante, pois podem melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Nos documentos de patente, também foi possível identificar diversos processos cujas invenções estão relacionadas a formulações líquidas. As formulações sob forma líquida, sem a necessidade de reconstituição, são interessantes, pois contribuem para reduzir os erros de dosagem que podem ocorrer em processos de diluição inadequados e para facilitar a armazenagem do produto sob forma líquida. De acordo com informações presentes nas bulas dos medicamentos à base de toxina botulínica registrados no Brasil, após preparo da solução, os produtos devem ser utilizados em prazo bastante curto, podendo variar de prazo máximo de quatro horas (Prosigne[®]) até sete dias (Botulift[®]).

Exemplos de composições não injetáveis e líquidas à base de toxina botulínica estão descritas no quadro 10.

Quadro 10 - Documentos de patente relacionados a formulações farmacêuticas à base de toxina botulínica.

Número da publicação	Depositante	Título	Situação
WO2020069222	Global Health Solutions LLC (EUA)	Composições tópicas de neurotoxina	Pedido pendente
KR101876177	Catholic Kwandong University (República da Coreia)	Adesivo transdérmico de toxina botulínica	Patente vigente na República da Coreia
US11185503	Daewoong CO Ltd (República da Coreia)	Composição líquida estável compreendendo toxina botulínica e método para estabilizar uma toxina botulínica	Patente vigente na Austrália, na China, no Japão, na República da Coreia, em Taiwan e nos EUA; pedido pendente no Brasil, no Canadá, no EPO, na Rússia e no México
EP2985039	Revanche Therapeutics Inc	Composições e métodos para a aplicação tópica e liberação transdérmica de toxinas botulínicas	Pedido arquivado na Austrália, na Costa Rica; pedido pendente em Singapura; patente vigente no Brasil, no Canadá, na China, na Europa, em Israel, no Japão, na República da Coreia, no México, na Nova Zelândia, nos EUA
RU2014144727	Theracoat Ltd (Israel)	Preparações de hidrogel térmico reverso para uso no	Patente concedida no EPO e arquivada em alguns países

		tratamento de distúrbios do urotélio (hidrogel mucoadesivo para tratamento de distúrbios da bexiga)	designados; patente vigente em Israel, na Federação Russa; pedido pendente na China
EP3144013	University Of Massachusetts Lowell	Nanoemulsões botulínicas	Patente vigente na Austrália, no Brasil, no Canadá, na China, em Israel, em Hong Kong, no Japão, na República da Coreia, no México, nos EUA; patente concedida no EPO e arquivada em alguns países designados

Nota: situação dos processos de acordo com consulta realizada no Espacenet e nos escritórios de patente de cada país no dia 03/07/2022.

Fonte: elaboração própria a partir dos resultados obtidos na busca por documentos de patente conforme procedimento descrito na Metodologia, item 2.1.

As invenções de novas formulações também incluem moléculas que atuam como estabilizadoras para a toxina botulínica. A albumina é amplamente utilizada como estabilizante para a toxina botulínica, porém, formulações com menor conteúdo proteico tendem a apresentar menor grau de imunogenicidade. Identificar estabilizantes que não sejam proteínas de origem animal poderia contribuir para o desenvolvimento de novas formulações à base de toxina botulínica. Polímeros originários da biodiversidade brasileira poderiam ser pesquisados como estabilizante de proteínas. Além disso, há pesquisas em andamento buscando a aplicação de toxina botulínica pela via tópica, entretanto, por ser uma molécula grande, ela não passa pela pele sem a atuação de agentes promotores de permeabilidade. Moléculas da biodiversidade também poderiam ser pesquisadas como adjuvantes para essa finalidade.

O Manual de Oslo define que inovação é um produto novo disponibilizado a usuários em potencial ou processo novo colocado em uso (OCDE, 2018), isto é, inovação engloba a etapa de colocar no mercado à disposição dos usuários. Embora a busca por patentes tenha retornado uma série de invenções relacionadas a formulações melhoradas de toxina botulínica, a formulações de uso tópico, a adesivos biocompatíveis, os medicamentos registrados no Brasil estão todos sob a mesma forma farmacêutica (pó liofilizado), mesma via de administração (injetável) e apresentam apenas pequenas variações quanto aos excipientes.

3.1.7 Análise dos depositantes de documentos de patentes

Dentre os 549 documentos analisados no presente estudo, destaca-se o elevado número em nome do grupo Allergan (Allergan Inc, Allergan Sales Inc, Allergan Botox LT), seguido pelo Grupo Ipsen (Ipsen Bioinnovation Ltd, Ipsen Biopharm Ltd, Ipsen Ltd) e Merz Pharma GMBH & CO KGAA (Figura 9). Embora essas três indústrias farmacêuticas respondam por 38,4% da amostra de documentos de patentes, tal percentual não é surpreendente, visto que essas empresas são pioneiras nesse segmento e, portanto, grandes produtoras de conhecimento. Os depositantes citados na figura 9 aparecem em 291 processos (seja como único depositante seja em cotitularidade), o que representa 53,0% da amostra de 549 documentos.

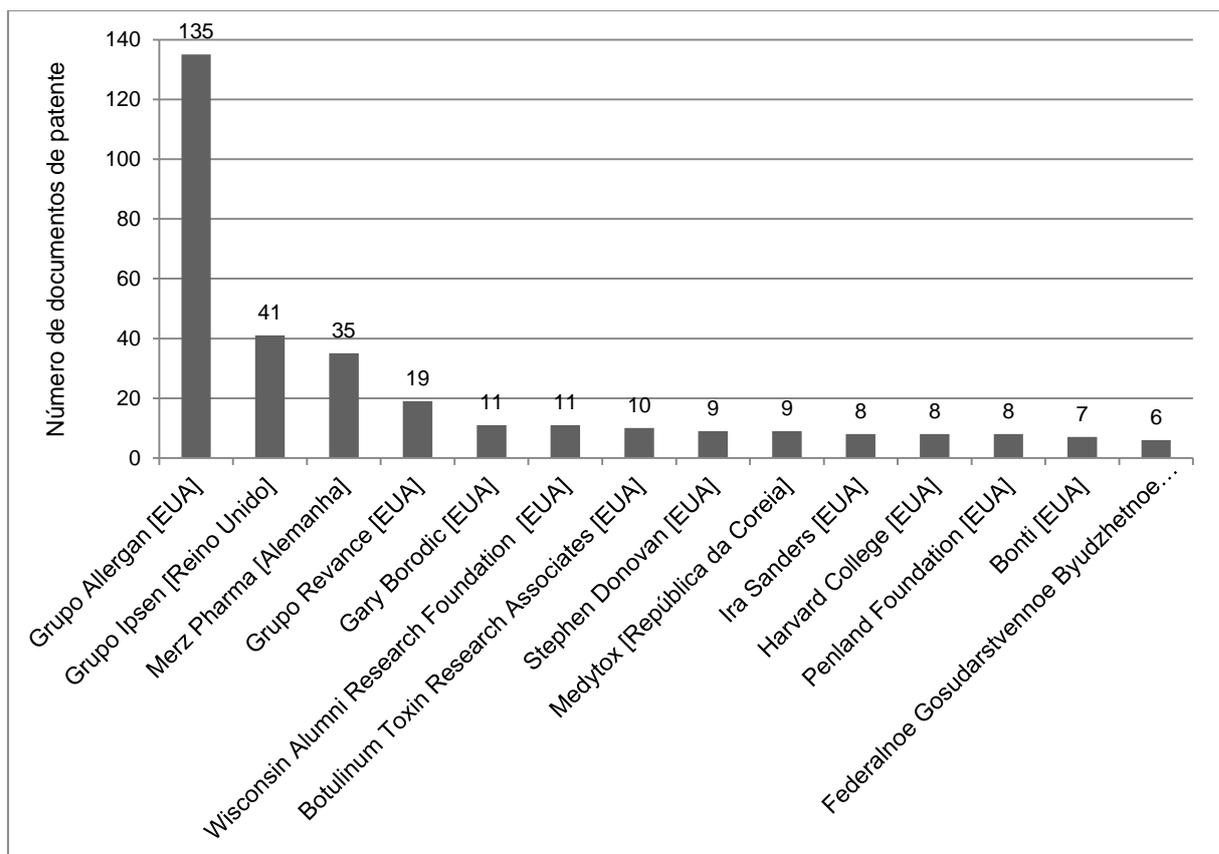


Figura 9 - Dez maiores depositantes de pedidos de patente na amostra analisada.

Nota₁: "Grupo Allergan" engloba os depositantes Allergan, Inc; Allergan Sales, Inc; Allergan Botox LT. "Grupo Ipsen" engloba os depositantes Ipsen Biopharm LTD; Ipsen Bioinnovation LTD; Ipsen Pharma SAS; Ipsen LTD. "Grupo Revance" engloba os depositantes Revance Therapeutics, Inc; Revance Therapeutic, Inc.

Nota₂: Federalnoe Gosudarstvennoe Byudzhetnoe Uchrezhdenie Natsionalnyj Meditsinskij Issledovatel'skij Tsentr é um órgão vinculado ao governo da Federação Russa.

Fonte: elaboração própria a partir da amostra de 549 documentos obtidos conforme procedimento descrito na Metodologia, item 2.1.

O conhecimento possui caráter não-rival, porém, excludente, pois há um componente tácito envolvido; é preciso certa capacidade para decodificar o conhecimento disponível. Já a aprendizagem possui características de concentração local e de cumulatividade, estando embutida na rotina das organizações. Essas características explicam as assimetrias de capacidades tecnológicas entre países e firmas mesmo havendo mecanismos legais de apropriabilidade (CIMOLI; PRIMI, 2007). Em setores fortemente pautados em P&D, a experiência operacional e o aprender fazendo e usando são fundamentais para a aquisição de conhecimento tecnológico (DOSI; NELSON, 2013).

3.1.7.1 Depositantes brasileiros

Em relação a depositantes brasileiros, foram encontrados oito processos, cinco deles requeridos por pessoa física, um requerido por universidade, um depositado por universidade em parceria com empresa privada e um pedido depositado por indústria voltada para produtos destinados à saúde animal. Os processos estão listados no quadro 11. Tendo em vista que nenhum desses documentos está dentro do escopo do presente estudo, eles foram excluídos após a triagem dos resultados.

Quadro 11 – Documentos de patente depositados por brasileiros.

Número da publicação	Depositante	Título	Resumo das reivindicações
WO2013067607	Ivo Sternick	Moldes individuais que simulam o efeito cutâneo da injeção intramuscular de toxina botulínica atenuada	Modelo de utilidade. Moldes que simulam efeito da injeção de toxina botulínica na pele
BRMU8903121	Ivo Sternick	Moldes avulsos simuladores do efeito cutâneo da injeção intramuscular de toxina	Modelo de utilidade. Moldes que simulam efeito da injeção de toxina botulínica na

		botulínica atenuada	pele
CN110891651	Maurício De Maio Domingos	Métodos e sistemas para prevenir, corrigir, transformar e modificar o rosto, a estética e consultar pacientes com relação aos mesmos	Método de tratamento estético utilizando códigos que indicam locais de injeção em face ou pescoço
US10722586	Universidade Federal de Pelotas	Composições filmogênicas para bioadesivos anestésicos tópicos (bats) para liberação controlada de princípios ativos e bioadesivos anestésicos tópicos	Composição para liberação controlada de anestésicos tópicos composta por matriz de polímeros naturais e por anestésicos do grupo benzocaína, tetracaína, procaína, lidocaína, ropivacaína, bupivacaína, prilocaína, articaína, e suas combinações
BRPI0803047	Vetnil Indústria e Comércio de Produtos Veterinários LTDA	Vacina contra o carbúnculo sintomático, gangrena gasosa, enterotoxemia, edema maligno, tétano e botulismo	Composição vacinal multivalente contra carbúnculo sintomático, gangrena gasosa, enterotoxemia, edema maligno, tétano e botulismo
BRPI0801053	Pascoal Sante Caruso; Juan Carlos Berisso Egana; Gabriel Berisso; José Flávio Ramos	Processo de produção e conservação de alimentos com validade de até quatro anos	Processo para esterilizar e obter alimentos livres de <i>Clostridium botulinum</i> via tratamento térmico
WO2016154693	GDC Alimentos S/A	Método para conservar peixes de água doce	Processo de fabricação de conservas de pescado de água doce desde o recebimento da matéria-prima até a embalagem do produto final
CA2772292	Braskem S/A; Unicamp - Universidade Estadual de Campinas	Microrganismos e processo para produção de n-propanol	Método para produzir álcoois a partir da fermentação por microrganismos

Fonte: elaboração própria a partir da amostra de 3715 documentos obtida conforme descrito na Metodologia, item 2.1.

3.1.8 Patentes vigentes ou pedidos pendentes no Brasil

Além de fornecer informações de cunho técnico, documentos de patente são úteis para realização de buscas com o intuito de verificar se há liberdade para operar

em determinado país ou se há patente em vigor (ou pedido pendente) com potencial para impedir que terceiros explorem uma invenção no território de interesse.

No caso de medicamentos, identificar se há liberdade de operação é importante, pois pode gerar grande economia para o sistema de saúde e permitir a ampliação do portfólio de produtos em uma indústria. Quando a patente de um produto farmacêutico expira, não há garantias de que o fármaco ou a composição serão produzidos dentro do país. No caso de produtos biológicos, as chances de produzir o medicamento são pequenas e as de produzir o princípio ativo são praticamente inexistentes. Nesse cenário, depois de expirada a patente de um produto inovador, a tendência é importar o medicamento de fornecedores como China e Índia para reduzir os custos de aquisição quando comparado ao produto de referência (IEL, 2018). No caso de medicamentos à base de toxina botulínica, a República da Coreia se apresenta como local em que há maior atividade de empresas voltadas para esse ativo (por exemplo, Daewoong, Hugel, Medytox) (DRESSLER, 2020).

A busca na base de dados do INPI/BR retornou nove patentes vigentes e 38 pedidos pendentes (Apêndice A). A atuação da República da Coreia no ramo de toxina botulínica pode ser observada nessa busca, pois depositantes sul-coreanos respondem por 15 dos 47 processos encontrados (31,9%).

Dentre os processos encontrados na base do INPI/BR, há indicativos de que a patente BR1120120249207⁵² (Apêndice A) guarda relação com o medicamento Botox[®] no que tange à prevenção de enxaqueca crônica. De acordo com as reivindicações, a patente protege formulação idêntica ao medicamento Botox[®] (composição liofilizada de toxina botulínica A, albumina e cloreto de sódio) para uso na profilaxia de enxaquecas. Os pedidos BR1120160017307, BR1120190165851 e BR1120210154809, depositados pela Merz Pharma GMBH & CO. KGAA, também merecem atenção, pois há reivindicação de composição baseada em toxina botulínica livre de proteínas acessórias. Os demais documentos de patente encontrados na base do INPI/BR estão relacionados a formulações, métodos de tratamento e métodos de obtenção da toxina botulínica que não guardam relação com os medicamentos registrados na Anvisa.

⁵² Uso de toxina botulínica para profilaxia de enxaqueca crônica e composição para tratar profilaticamente pacientes com enxaqueca crônica.

A identificação de novos usos pode ocorrer em experimentos de P&D ou em monitoramento de ensaios clínicos e pode gerar benefícios ao titular do medicamento inovador. Europa, EUA e Japão possuem dispositivos legais de proteção complementar (*supplementary protection certificate* ou *patent term restoration*) que estendem a exclusividade do produto no mercado em até cinco anos depois de expirada uma patente, como uma forma de compensação pelo período entre o depósito do pedido de patente e a aprovação do medicamento pelo órgão regulatório (SONG; HAN, 2016).

Há ainda a possibilidade de designação de medicamento órfão, em que, ao obter aprovação para novas indicações, os laboratórios podem conseguir designar o medicamento como medicamento órfão, alcançando assim benefícios fiscais e exclusividade no mercado. A FDA possui autoridade para designar medicamentos órfãos e conceder exclusividade no mercado por até sete anos. Na Europa, essa exclusividade pode chegar a dez anos (SONG; HAN, 2016).

Medicamentos órfãos são aqueles usados na prevenção, diagnóstico ou tratamento de doença ou condição rara e grave. A definição de doença rara pode variar de um país para outro. No Brasil, considera-se doença rara aquela que atinge até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos e é a mesma definição utilizada pela OMS. O *Orphan Drug Act* considera que doença rara é aquela que afeta até 200.000 pessoas nos EUA. Na Europa, entende-se que doença rara não atinge mais que cinco em 10.000 indivíduos (GIUGLIANI *et al.*, 2019).

A Anvisa não possui mecanismos para estender a exclusividade de um medicamento no mercado, porém, possui ferramentas que facilitam o registro de medicamentos para doenças raras. Na Resolução Nº 205, de 28 de dezembro de 2017 (ANVISA, 2017b), há procedimentos especiais para anuência de ensaios clínicos a serem realizados no Brasil, para certificação de boas práticas de fabricação e para registro sanitário de novos medicamentos para doenças raras⁵³.

3.1.9 Parcerias para o desenvolvimento produtivo

⁵³ A lista de medicamentos registrados para doenças raras na Anvisa está disponível na página <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/medicamentos/doencas-raras/medicamentos-registrados-para-doencas-raras>.

As Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) representam uma iniciativa governamental brasileira para ampliar o acesso a medicamentos e a produtos de saúde por meio do fortalecimento do complexo industrial, buscando promover a produção nacional e o desenvolvimento de novas tecnologias relacionadas aos produtos estratégicos para o SUS (VARRICHO, 2017).

A Portaria Nº 2.531, de 12 de novembro de 2014 (BRASIL, 2014b), define que os produtos que constarem na lista de produtos estratégicos para o SUS serão passíveis de participar de PDP e estabelece diretrizes e requisitos para os projetos a serem submetidos. Em 2017, foi publicada lista de produtos estratégicos na Portaria Nº 704, de 8 de março de 2017 (BRASIL, 2017a), e a toxina botulínica aparece como produto estratégico para o SUS e elegível para apresentação de propostas de projetos de PDP e outras formas de transferência de tecnologia.

Em 2010, foi assinado termo de compromisso para a PDP composta pelo Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco Governador Miguel Arraes (Lafepe), laboratório vinculado à Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco, e pelo laboratório Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda, porém, a PDP foi extinta em 2015. O Lafepe alegou inviabilidade técnica para continuar a PDP após publicação da Portaria Nº 2.531/2014⁵⁴ (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

Embora seja um ativo relevante no mercado nacional e um produto estratégico para o SUS, não há agentes brasileiros atuantes no segmento de P&D de toxina botulínica e, conforme identificado no caso da PDP extinta entre o Lafepe e o laboratório Cristália, existem barreiras técnicas que inviabilizam estudos nessa área. De fato, a própria característica do setor, intensivo em ciência e conhecimento, constitui barreira à entrada de novos atores. Assim, caso haja interesse em desenvolver produtos e processos relacionados à toxina botulínica para reduzir a dependência de importações, se faz necessária a implementação de política de incentivo dedicada a criar e manter parcerias para P&D e para transferência de tecnologia nesse segmento.

⁵⁴ Conforme contato com a Coordenação-Geral do Complexo Industrial da Saúde no dia 21 de julho de 2022, o processo administrativo relacionado à PDP entre Lafepe e Cristália possui acesso restrito devido a sigilo industrial, assim, não foi possível obter detalhes sobre as razões que levaram à extinção da parceria.

3.2 ANÁLISE DOS DOCUMENTOS DE MARCA

As buscas por marcas retornaram 121 processos (Apêndice E), distribuídos em dez classes (Tabela 1).

Tabela 1 – Percentual de depósitos de pedido de registro de marca de acordo com a classe.

Classe	Número de processos	Percentual
44 (a classe inclui essencialmente serviços médicos e estéticos)	35	28,9%
3 (a classe inclui essencialmente produtos de toailete e de limpeza)	33	27,3%
5 (a classe inclui essencialmente preparações farmacêuticas de uso medicinal e veterinário)	29	24,0%
35 (a classe inclui essencialmente serviços de comércio, de gestão de negócios, de publicidade e propaganda)	9	7,4%
41 (a classe inclui essencialmente serviços de educação e entretenimento)	6	5,0%
10 (a classe inclui essencialmente aparelhos e instrumentos médicos, odontológicos e veterinários)	3	2,5%
16 (a classe inclui essencialmente papel, papelão, artigos de escritório)	3	2,5%
29 (a classe inclui essencialmente produtos alimentícios como carnes, peixes, laticínios)	1	0,8%
30 (a classe inclui essencialmente produtos alimentícios como farinhas, massas, café, chocolate)	1	0,8%
38 (a classe inclui essencialmente serviços de telecomunicações)	1	0,8%
Total	121	100%

Nota: a classe 5 inclui classes nacionais 05:10, 05:11 e 05:12, e a classe 10 inclui classes nacionais 09:15 e 09:80.

Fonte: elaboração própria a partir dos resultados obtidos após busca por marcas por meio do TMView de acordo com o procedimento descrito na Metodologia, item 2.2.2.

Na tabela 1, vê-se que as classes 44, 3 e 5 concentram os pedidos de registro de marca relacionados à toxina botulínica. A classe 44 abrange serviços médicos e veterinários, serviços de higiene e beleza (para seres humanos ou animais) e serviços de agricultura, de horticultura e de silvicultura. Na classe 3, estão incluídos

produtos cosméticos e de toalete não medicinais, artigos de perfumaria, óleos essenciais, preparações para uso em lavanderia e em limpeza. A classe 5 inclui preparações farmacêuticas, medicinais e veterinárias, preparações higiênicas para fins medicinais, alimentos dietéticos, suplementos alimentares, materiais para curativos, materiais para obturações dentárias, desinfetantes, fungicidas e herbicidas. As listas completas de produtos e serviços de cada classe estão disponíveis no portal do INPI/BR, na página de Classificação de Produtos e Serviços.

No quadro 12, há exemplos de especificações encontradas nos pedidos e registros de marcas listados no Apêndice E. Observa-se que há processos depositados por indústrias farmacêuticas fora do segmento de medicamentos. Conforme apontado por Peralta e colaboradores (2014), esse movimento pode indicar desenvolvimento de competências dentro da empresa, fusão com empresas de outros setores e/ou aquisição de empresas pertencentes a outros segmentos. Por outro lado, assim como visto por Saraiva (2017), há sinais depositados de forma equivocada no INPI/BR. No quadro 12, é possível observar, por exemplo, pedidos contendo marca registrada de terceiro (BOTOX).

Quadro 12 – Exemplos de pedidos e de registros de marcas associados à toxina botulínica e suas respectivas especificações.

Depositante	Número do processo	Marca / Situação do processo	Especificação
Sublime Comercio Atacadista e Varejista de Cosméticos Ltda-Me	921319703	 (Pedido indeferido. Não houve recurso)	NCL(11) 3 - Condicionador [cosmético]; Cosméticos; Loções para uso cosmético; Produtos para dar brilho [cabelo]; Produtos para o cuidado do cabelo; Preparações para brilho nos cabelos
Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda	825482518	PROSIGNE (Registro em vigor)	NCL(8) 5 - Medicamento agente paralisante neuromuscular
Ipsen Biopharm Limited	910233802	 (Registro em vigor)	NCL(10) 10 - Seringas para injeções
Allergan, INC.	823225941	 (Registro em vigor)	NCL(7) 16 - Materiais educacionais impressos
Merz Pharma GmbH & Co.	827114834	XEOMIN (Registro em vigor)	NCL(8) 29 - Produtos dietéticos, incluindo alimentos

KGAA.			dietéticos para fins não medicinais, com base em carne, peixe, aves e caça; extratos de carne; verduras e legumes em conserva, secos e cozidos; gelatinas (geleias), marmeladas, molhos de fruta; ovos, leite e produtos lácteos; óleos e gorduras comestíveis; produtos aditivos de alimento para fins não medicinais com base em proteína do ovo
Merz Pharma Gmbh & Co. KGAA.	827114842	XEOMIN (Registro em vigor)	NCL(8) 30 - Produtos dietéticos, incluindo alimentos dietéticos, para fins não medicinais, com base em café, chá, cacau, açúcar, arroz, tapioca, sagu, substitutos do café; farinhas e preparados de cereal, pão, confeitados finos, confeitados, sorvetes; mel, xarope de melado, fermentos, fermento em pó; sal, mostarda; vinagre, molhos (temperos); condimentos; adoçantes e produtos adoçantes naturais e artificiais, especialmente açúcar, açúcar de fruta, açúcar de uva; produtos aditivos de alimento para fins não-medicinais com base em carboidratos
Life Natural Import Ltda-EPP	919395937	 (Pedido indeferido. Decisão mantida em sede de recurso)	NCL(11) 35 - Apresentação de produtos em meios de comunicação para fins de comércio varejista; Comércio (através de qualquer meio) de cosméticos
LC Franciscatti Com Comestico Ltda	919597327	BOTOX (Pedido indeferido (sem interposição de recurso))	NCL(11) 38 - Provimento de acesso a lojas eletrônicas [telecomunicação]
Allergan, INC.	840323689	 (Pedido arquivado por falta de pagamento da concessão)	NCL(10) 41 - Provimento de eventos, conferências e seminários sobre educação e treinamento

Dra Botox Odontologia e Estetica Ltda	917644310	 <p>(Pedido indeferido. Não houve recurso)</p>	NCL(11) 44 - Serviços de clínica médica; Serviços de odontologia; Estética facial e corporal; Odontologia [cirurgião-dentista] - [Consultoria em]; Odontologia [cirurgião-dentista] - [Assessoria em]; Odontologia [cirurgião-dentista]; Perícia odontológica/Perito odontologista; Serviços de raio-x; Serviços odontológicos prestados a título de assistência social; Serviços ortodônticos; Assessoria, consultoria e informação odontológica
---	-----------	---	---

Nota: situação dos processos foi consultada na base de dados no INPI/BR no dia 30 de setembro de 2022.

Fonte: elaboração própria a partir de exemplos coletados no Apêndice E.

A toxina botulínica é princípio ativo encontrado em medicamentos indicados para tratar contração neuromuscular indesejada e hiperidrose e para prevenir enxaqueca. Assim, seria esperado encontrar pedidos de registro de marca na classe 5 para assinalar o "produto" medicamento. Entretanto, de acordo com a tabela 1, o número de processos de registro de marca é maior nas classes 44 e 3 quando comparados à classe 5. Esse fenômeno se deve ao cenário de disputa envolvendo o termo "Botox", e que não ocorre para as demais marcas de medicamentos com registros válidos no Brasil (Apêndice E).

No Brasil, a empresa Allergan, Inc enfrentou um longo processo judicial⁵⁵ envolvendo a marca Botox[®] (registrada sob o número 820627925). Por ser pioneiro no mercado, o nome "Botox" passou a ser associado ao procedimento estético para redução de rugas faciais. O fenômeno em que uma marca se torna sinônimo do próprio produto ou serviço que visa a distinguir chama-se degenerescência. Em um processo de degenerescência clássico, o nome do produto inovador, protegido por patente, passa a ser utilizado como sinônimo desse produto (BARBOSA, 2006). No caso da marca Botox[®], houve uma situação diferente, pois o nome passou a ser utilizado como sinônimo do serviço de estética. Essa associação fez com que pedidos de registro de marca fossem depositados na classe 44 para proteger sinais em que a expressão "Botox" aparece como elemento descritivo ou sugestivo do

⁵⁵ Ação Ordinária de Nulidade - Décima Nona Vara Federal (SP) Nº 2006.61.00.000616-9.

serviço, por exemplo, "FaceLook Botox e Harmonização facial" (processo 923794948) e "Cia do Botox Estética Integrada" (processo 919940137) (Apêndice E).

Além da associação com serviço de estética, a expressão "Botox" também vem sendo utilizada para fazer referência a produtos cosméticos para tratamento dos cabelos⁵⁶. Daí, pedidos de registro de marca contendo a expressão "Botox" (e variações) para assinalar produtos cosméticos para cuidado dos cabelos foram requeridos na classe 3, por exemplo, "Lola Hair Botox" (processo 904181855) (Apêndice E). A marca, portanto, passou a ser associada a produto cosmético que não tem nenhuma relação com o produto original (medicamento à base de toxina botulínica) ou com os tratamentos médicos e estéticos a ele relacionados.

Uma das causas para a degenerescência é o "excesso de fama", que traz um efeito destrutivo que o titular da marca não é capaz de prever (BARBOSA, 2006; MORO, 2012). No caso da marca Botox[®], a disputa sobre o sinal precisou ser decidida no âmbito do poder judiciário. Após o fim da disputa judicial, iniciada pelo laboratório Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda, Botox[®] foi reconhecido como marca registrada, notoriamente conhecida, de titularidade de Allergan, Inc.

As alegações do laboratório Cristália foram baseadas na LPI, Artigo 124, Incisos VI e XVIII, por entender que a expressão "Botox" feria o princípio da distintividade. O Artigo 124, Inciso VI, define que não são registráveis como marca os sinais de caráter comum, genérico, necessário em relação aos produtos ou serviços que o sinal visa a assinalar, por exemplo, "Vestuário" para assinalar roupas. Já o Artigo 124, Inciso XVIII, define que o termo técnico que guarde relação com o produto ou serviço assinalado não é passível de registro como marca.

A Allergan, Inc depositou seu primeiro pedido de registro para a marca "BOTOX" no INPI/BR em 13 de agosto de 1991 (processo 816359628, disponível para consulta no Apêndice E), entretanto, o processo foi indeferido por imitar marca registrada (BUTOX) de titularidade de terceiro. Posteriormente, o registro impeditivo foi extinto e a empresa obteve registro para a marca ALLERGAN BOTOX[®] para assinalar "medicamentos que atuam no sistema nervoso central" e "aparelhos e instrumentos científicos, médicos, odontológicos e veterinários. Partes e

⁵⁶ De acordo com o Google Trends, no ano de 2021, no Brasil, as cinco principais pesquisas relacionadas ao termo "botox" foram "botox cabelo", "botox capilar", "botox no cabelo", "botox rosto" e "botox de cabelo". A consulta ao Google Trends pode ser realizada por meio da página <https://trends.google.com.br/trends/?geo=BR>.

componentes de aparelhos e instrumentos" (registros 817019812 e 817153489 respectivamente).

Em 24 de março de 1998, a Allergan, Inc depositou pedido de registro de marca para "BOTOX" (apresentação nominativa) para assinalar "produtos farmacêuticos para o tratamento terapêutico de disfunções neurológicas e distonias musculares" (registro 820627925). Esse pedido foi objeto de intensa disputa conforme se observa nas publicações associadas a ele e disponíveis na base de dados do INPI/BR.

Inicialmente, o processo 820627925 foi indeferido com base no Artigo 124, Inciso VI, da LPI. Houve recurso contra o indeferimento, e a decisão foi reformada. O registro para marca Botox[®] foi então concedido em 2003. Após a concessão, houve dois procedimentos administrativos de nulidade, interpostos por Adcos Indústria e Comércio Ltda e por Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Em 2006, o INPI/BR decidiu pelo não provimento dos procedimentos administrativos de nulidade e manteve a concessão do registro para a marca Botox[®]. Ainda em 2006, o laboratório Cristália protocolou ação de nulidade contra o registro 820627925, e a ação transitou em julgado em 2020. No parecer da decisão judicial, entre outras informações, consta:

Afirmam ainda os peritos que a repercussão pública do termo "Botox" como sinônimo do produto químico decorre de sua notoriedade e da intensa propaganda empregada. O produto Botox é evocativo da toxina botulínica para a população como "produto para tratamento de rugas ou rejuvenescimento". Isto não é sinal de degeneração da marca, uma vez que o consumidor direto é um profissional habilitado e deve distinguir as origens, a qualidade e a responsabilidade do fabricante do produto que vai aplicar em seus pacientes, que são os consumidores finais. Após 20 anos aproximadamente, os meios científico e comercial distinguem o princípio ativo isolado, de uma preparação farmacêutica, com formulação específica, contendo diversos outros ingredientes.

E, mais à frente, esclarecem os peritos que:

A confusão gerada pelo consumidor comum, entre marca e produto, resulta do lançamento de mercadorias pioneiras ou polêmicas, de grande repercussão na mídia em geral, que acabam por se confundir/fundir com a própria marca que os identifica. Isto, claramente ocorreu com a marca "Botox". Estas marcas são facilmente reconhecidas pelo público consumidor como sendo notórias, reiterando que algumas, embora não possuam o selo de notoriedade concedido pelo INPI, são de fato notórias. (...) devido à alta veiculação da marca, pode-se verificar ignorância da população

sobre sua natureza, fato absolutamente natural por se tratar de um produto complexo de especialidade farmacêutica ou médica, sendo que não por isto pode-se banalizar o nome comercial Botox, descaracterizando-se a ORIGEM DO PRODUTO, isto é, quem é o fabricante e qual a formulação empregada. Produto a base de toxina botulínica não é um produto de escolha livre do consumidor final e nem deve sê-lo. O Botox é um produto reconhecido mundialmente como de fabricação da Allergan e notoriamente conhecido no Brasil.

Nesse contexto, conclui-se que o termo "Botox" não é signo designativo da substância química "toxina botulínica", sendo certo que o termo foi inaugurado por cientista vinculado à empresa ré, e que a notoriedade da marca decorre do desenvolvimento pioneiro dos estudos formulados pela empresa ALLERGAN.

Outrossim, é perfeitamente possível sua diferenciação em relação a outros produtos que se utilizam da mesma substância química em sua composição, não fazendo alusão ao conteúdo, mas sim à empresa produtora.

Tem-se, portanto, que o ato administrativo praticado pelo INPI, concedendo o registro da marca "Botox", é perfeitamente válido, na medida em que preenche os requisitos de competência, licitude do objeto, forma, finalidade e motivo, não se verificando nenhum impedimento legal para que produza todos os seus efeitos jurídicos, mesmo porque não ficaram evidenciadas as hipóteses impeditivas previstas no art. 124, VI e XVIII da Lei 9.279 /96.

A decisão judicial, além de apontar que o sinal "Botox" não viola o Artigo 124, Incisos VI e XVIII, da LPI, indica status de marca notoriamente conhecida ao sinal. Conforme Barbosa (2006), a degenerescência é justamente um fenômeno relacionado a excesso de fama, uma "patologia da fama". Segundo o autor, marcas famosas estão mais suscetíveis à perda de distintividade devido ao excesso de significado. O fortalecimento da marca por meio da construção de uma série de significados subjetivos associados ao sinal é uma ferramenta na estratégia de apropriabilidade que pode funcionar na potencialização dos ganhos, mas também dos riscos de perder a exclusividade. Nos casos de produtos inovadores protegidos pelo instituto da patente, o vínculo produto-marca (sem concorrentes) tende a elevar o risco da degenerescência.

Na decisão judicial, há ainda referência ao "consumidor direto" e ao "consumidor comum". Por se tratar de um medicamento complexo, que deve ser manipulado por profissionais, o julgador considerou que o profissional habilitado é o consumidor direto, isto é, o consumidor médio, o público relevante. De acordo com as diretrizes de exame de marcas registradas do EUIPO (EUIPO, 2022), o grau de atenção do público relevante, em particular os profissionais que prescrevem

medicamentos, é elevado. No caso de marcas relacionadas à toxina botulínica, o público relevante é composto pelo profissional especializado cujo grau de atenção é maior e, portanto, não incorre em assimetria de informação como um consumidor não-profissional.

Em suas diretrizes, o EUIPO considera que o consumidor médio "é considerado razoavelmente bem informado e razoavelmente atento e avisado, e que o grau de atenção do público relevante pode variar consoante à categoria de bens ou serviços em questão" (EUIPO, 2022, Part C, Section 2, Chapter 3, tradução nossa). De acordo com as diretrizes, a identificação apropriada do público relevante e do grau de atenção é importante na análise de violação de marca, podendo pesar a favor ou contra o risco de confusão.

Enquanto estava pendente, a ação judicial junto ao registro 820627925 gerou uma imensa cadeia de sobrestamentos⁵⁷ na fila de pedidos de registro de marca, pois o andamento de diversos processos posteriores precisou ser suspenso até a decisão final junto ao referido registro.

O entendimento da população de que a expressão "Botox" se traduz em tratamento de rugas ou rejuvenescimento resultou em pedidos de registro de marca em que a expressão aparece como descritiva para produtos cosméticos, produtos farmacêuticos e serviços de estética. Esses depósitos ocasionaram, além da disputa judicial, intensa disputa em sede administrativa, uma vez que a empresa Allergan, Inc apresentou oposições e procedimentos administrativos de nulidade contra os processos que carregavam o termo "Botox" ou suas variações. A busca retornou 91 processos contendo o radical "Botox", sendo 14 processos requeridos por Allergan, Inc e 77 requeridos por terceiros, dentre os quais há empresas de diferentes portes e pessoas físicas (Apêndice E). As marcas dos demais medicamentos à base de toxina botulínica registrados no Brasil não vivenciam esse cenário de disputa, havendo entre os depositantes apenas as partes envolvidas na fabricação e na importação do medicamento (dados disponíveis no quadro 13, que será comentado mais adiante, e no Apêndice E).

As marcas registradas podem ser ferramentas para apropriação dos lucros da inovação, e marcas pioneiras podem ter vantagens em relação às entrantes posteriores (MILLOT, 2012). Por outro lado, o pioneiro pode ter de enfrentar o

⁵⁷ O sobrestamento é um despacho preliminar em que a análise de um pedido de registro de marca fica suspensa aguardando decisão definitiva em processo anterior (INPI, 2022a, item 5.19.2).

fenômeno de degenerescência, em que o consumidor passa a conhecer o produto ou serviço pela marca (BARBOSA, 2006).

Conforme Teece (1986), as estratégias de apropriabilidade são fortemente influenciadas por características setoriais. Depois de expirada a patente de um medicamento, os ativos complementares, como marketing para fortalecimento da marca, são muito importantes para continuar a extrair benefícios do produto ora inovador. A busca por marcas demonstrou que há intensa atividade por parte do titular da marca Botox[®] nas ações para defender o sinal e manter seu registro, tanto em sede administrativa (oposição a pedidos, procedimentos de nulidade em registros) quanto em sede judicial. Esse fato se deve à estratégia de apropriabilidade pautada na marca, que é o ativo capaz de identificar e de transmitir uma mensagem.

Sandner e Block (2011) avaliaram o valor de mercado das marcas partindo do entendimento de que o valor das empresas inclui os ativos tangíveis e os intangíveis. Os autores analisaram marcas europeias e consideraram as marcas como uma classe semelhante aos ativos de conhecimento (patentes e P&D). A metodologia foi baseada na análise de quatro indicadores de valor para as marcas, a saber, as classes de Nice reivindicadas, a *seniority* (isto é, o número de registros nacionais anteriores), o número de oposições depositadas contra a marca e o número de oposições depositadas contra os rivais. Os autores analisaram diversos setores e observaram uma vigorosa atividade em relação a marcas por parte das empresas de biotecnologia e de produtos farmacêuticos e concluíram que essa característica pode estar relacionada à maturidade das indústrias e à familiaridade com o sistema de marcas.

No presente estudo, verificou-se que a empresa Allergan, Inc, por exemplo, interpôs oposições e procedimentos de nulidade contra os processos que reproduziam a marca Botox[®] em diversas classes. E a própria titular depositou pedidos para a marca "BOTOX" em classes diferentes da classe 5. As empresas Ipsen Biopharm Limited, titular da marca Dysport[®], e Merz Pharma GmbH & Co. KGAA, titular da marca Xeomin[®], por outro lado, depositaram pedidos de registro de marca em classes diferentes da classe 5 mesmo sem haver disputa pelos sinais. Esses achados sugerem que as empresas estão expandindo suas atividades baseando a estratégia em uma marca anterior registrada em um segmento mercadológico distinto.

A base de dados de marca do INPI/BR é uma ferramenta importante para aqueles que desejam utilizar o sistema de propriedade industrial, especialmente micro e pequenos empresários que não dispõem de recursos em abundância. Diversos pedidos de registro de marca foram indeferidos com base no registro de marca Botox[®] e, mesmo após decisão judicial, há pedidos de terceiros contendo a expressão "Botox" sendo depositados. Esse fato mostra que existe associação entre o nome "Botox" e produtos e serviços no segmento de estética, e que é importante conhecer o sistema de proteção de direitos de propriedade industrial e as ferramentas que estão à disposição do público. Uma breve consulta à base de dados do INPI/BR poderia evitar despesas financeiras com pedidos de registro de marca em que há reprodução de marca registrada de terceiro. Ademais, um pedido de registro de marca indeferido gera perda de tempo e de recursos financeiros investidos no sinal.

3.3 CORRELAÇÃO ENTRE DEPOSITANTES DE PATENTES E DE MARCAS

Documentos de patente fornecem informações sobre aspectos técnicos e documentos de marca fornecem informações sobre aspectos comerciais (RUJAS, 1999; THOMA, 2015), e tais informações podem contribuir na construção de estratégias de apropriabilidade.

A fim de verificar se os requerentes que depositam pedidos de patente cujas invenções estão relacionadas à toxina botulínica também depositam pedidos de registro de marca, foi realizada busca por marcas a partir dos nomes dos depositantes de patentes que aparecem no Apêndice A (Metodologia, item 2.1.1). A busca por pedidos pendentes e patentes vigentes apontou 23 depositantes, dos quais 13 possuem pedidos ou registros de marca depositados no INPI/BR. A lista de depositantes encontrados tanto na base de patentes quanto na base de marcas está na tabela 2, organizados em ordem decrescente em relação ao número de documentos de marca relacionados à toxina botulínica.

Tabela 2 - Depositantes encontrados nas bases de patentes e de marcas.

Depositantes	Número de processos de marcas	Marcas relacionadas à toxina botulínica
Grupo Ipsen (Reino Unido)	338	28 processos DYSPORT (10) CREATING YOUR SOLUTION DYSPORT (4) SHARING YOUR EXPERTISE DYSPORT (4) ALLUZIENCE (3) C.L.I.M.B. (2) C.L.I.M.B. HIGHER CONTINUUM OF LEARNING TO IMPROVE MANAGEMENT WITH BOTULINUM TOXIN (2) DYSPORT BOTULINUM TOXIN TYPE A (2) DYSPORT - A STEP FORWARD (1)
Grupo Allergan (EUA)	522	15 processos BOTOX (7) BOTOX BOTULINUM TOXIN TYPE A PURIFIED NEUROTOXIN COMPLEX (2) ACADEMIA BOTOX (1) ALLERGAN BOTOX (1) FROM THE CREATORS OF BOTOX (1) IT'S NOT MAGIC, IT'S BOTOX (1) MEDYTOXIN (1) OCULINUM (1)
Galderma Holding SA (Suíça)	345	6 processos ABOBONT (2) ABONT (2) AZZALURE (2)
Grupo Merz (Alemanha)	213	6 processos XEOMIN (3) BOCOUTURE (2) BONT (1)
Medy-Tox, Inc. (República da Coreia)	9	4 processos NEURONOX (2) CORETOX (1) CUNOX (1)
Jetema CO., LTD. (República da Coreia)	13	3 processos BOTULIZ (1) JETEMA THE TOXIN (1) TOXSTA (1)
Revance Therapeutics, Inc. (EUA)	24	2 processos DAXXIFY (1) DAXXIFY. IT'S ABOUT TIME. (1)
Grupo Daewoong (República da Coreia)	9	1 processo NABOTA (1)
Hugel Inc. (República da Coreia)	4	1 processo LETYBO (1)

Grupo Huons (República da Coreia)	4	1 processo HUTOX (1)
Children's Medical Center Corporation (EUA)	4	0
President And Fellows Of Harvard College (EUA)	31	0
Procell Therapeutics Inc. (República da Coreia)	3	0

Nota: Grupo Allergan inclui os depositantes Allergan-Lok Produtos Farmacêuticos Ltda.; Allergan, Inc.; Allergan Holdings Unlimited Company; Allergan Limited; Allergan Pharmaceuticals International Limited; Allergan Holdings France SAS; Allergan Pharmaceuticals International Limited; Allergan Gi Corp.; Allergan LOA S.A.; Allergan Sales, LLC; Allergan Therapeutics LLC; Allergan Pharmaceuticals (Ireland) LTD. INC; Grupo Daewoong inclui os depositantes Daewoong Pharmaceutical CO., LTD.; Daewoong CO., LTD.; Grupo Huons inclui os depositantes Huons Medical Co., Ltd; Huons Medicare Co., Ltd.; Huons Global CO., LTD.; Huons Bio Pharma CO., LTD.; Grupo Ipsen inclui os depositantes Beafour Ipsen Farmaceutica LTDA – EPP; Ipsen Biopharm Limited; Ipsen Pharma S.A.S; Ipsen Consumer Healthcare; Ipsen SA; Ipsen Biopharmaceuticals, Inc.; Ipsen Limited; Grupo Merz inclui os depositantes Merz Pharma GmbH & Co. KGaA; Merz North America, Inc.; Merz Dental GmbH; Merz Aesthetics, Inc.

Fonte: elaboração própria a partir de busca na base de marcas conforme descrito na Metodologia, item 2.2.3.

Na tabela 2, vê-se que apenas parte dos depositantes de patente busca proteção da marca. Essa tendência está relacionada à própria natureza desses ativos. A patente protege uma invenção e a marca identifica produto ou serviço. No contexto de invenções disponibilizadas no mercado, as inovações de processo terão pouca ou nenhuma ligação com marcas registradas. Já as inovações de produto terão relação significativa com marcas registradas (MILLOT, 2012). A difusão da inovação é um processo de construção social que envolve transmitir informações subjetivas relacionadas a uma nova ideia. Os aspectos de comunicação e reputação desempenham um papel crítico na transição bem-sucedida da invenção para inovação, e as marcas desempenham papel fundamental nesse processo (MILLOT, 2012).

Na busca a partir de nomes de depositantes, foi possível identificar depósitos para marca relacionada a medicamentos à base de toxina botulínica ainda em fase de testes para distonia cervical. Esse é o caso do Daxxify[®], conforme dados

disponíveis no sítio eletrônico do laboratório Revance⁵⁸. A pesquisa permitiu identificar também produtos aprovados no exterior que não estão no mercado brasileiro, como o Alluzience (laboratório Ipsen), aprovado na União Europeia (EMA, c2022) sob forma farmacêutica líquida (solução injetável) para uso na suavização de linhas faciais. Tendo em vista a grande relevância do mercado brasileiro, as empresas buscam proteger suas marcas com antecedência a fim de reservar o direito ao uso exclusivo do sinal, retirando-o do domínio comum.

Marcas de medicamentos tendem a ser requeridas nas etapas finais do processo de aprovação do medicamento, em um momento mais próximo da comercialização (THOMA, 2015). E esses ativos de propriedade industrial podem orientar investigações sobre quais produtos e serviços empresas planejam colocar no mercado (SARAIVA, 2017).

Análises de estrutura societária das empresas e de parcerias comerciais não estavam no escopo da presente pesquisa, porém, um aprofundamento nesse campo pode revelar estratégias para entrada no mercado brasileiro e concentração de processos de marca sob a titularidade de um mesmo conglomerado.

A busca por marcas apontou também pedidos e registros como "ALLERGAN AESTHETICS", "MERZ AESTHETICS", "MERZ INSTITUTE OF ADVANCED AESTHETICS", "INSPIRED IPSEN'S NEUROTOXINS PLATFORM IN RESEARCH EXPERTISE AND DEVELOPMENT". Esses processos são indicativos de iniciativas dedicadas ao fortalecimento da marca dos laboratórios. Há diversos concorrentes no mercado, e a estratégia de apropriabilidade não pode ser baseada em patentes. Assim, diante do regime de apropriabilidade fraco (conhecimento codificado, mecanismo de proteção por patente ineficiente), as empresas precisam expandir as ações de marketing, fortalecer a marca e fidelizar os consumidores. Processos de marca nas classes 16 e 41 sugerem, por exemplo, expansão da atuação comercial e estratégias de comunicação ligadas a serviços de educação e treinamento (PERALTA *et al.*, 2014).

A marca do laboratório é um ativo importante no mercado farmacêutico. Através da marca institucional é possível transferir reputação de um produto para outro, o que também faz parte da estratégia de apropriabilidade das empresas (ECONOMIDES, 1987; CONLEY; BICAN; ERNST, 2013; PERALTA *et al.*, 2014). A

⁵⁸ Disponível em <https://www.revance.com/therapeutics/cervical-dystonia/>.

peculiaridade em relação a marcas de produtos farmacêuticos (marca específica) e marcas de laboratório (marca genérica) chegou a ser explicitada no antigo Código da Propriedade Industrial (Lei n.º 5.772, de 21 de dezembro de 1971, revogada pela LPI). Os artigos 61, 80 e 81 traziam a seguinte redação:

Art. 61. Para os efeitos dêste Código, considera-se:

....

4) marca genérica aquela, que identifica a origem de uma série de produtos ou artigos, que por sua vez são individualmente, caracterizados por marcas específicas.

Parágrafo único. A marca genérica só poderá ser usada quando acompanhada de marca específica.

....

Art. 80. Poderão ser registradas como marcas, denominações semelhantes destinadas a distinguir produtos farmacêuticos ou veterinários com a mesma finalidade terapêutica, salvo se houver flagrante possibilidade de êrro, dúvida ou confusão para o consumidor.

Art. 81. A marca destinada a distinguir produto farmacêutico ou veterinário só poderá ser usada com a marca genérica a que se refere o artigo 61, e com igual destaque. (BRASIL, 1971, revogada por BRASIL, 1996).

A complementariedade entre patentes e marcas é bastante relevante para a indústria farmacêutica. Conforme visto na figura 9, Allergan, Ipsen e Merz são grandes depositantes de patentes. Entretanto, é por meio de suas marcas que essas empresas podem construir uma estrutura simbólica para difundir suas inovações. As marcas identificam e informam sobre origem, porém, também veiculam significados subjetivos e emocionais que podem estar associados aos produtos ou serviços que assinalam (BARBOSA, 2006; MILLOT, 2012).

A fim de evitar que os benefícios oriundos de uma inovação migrem para concorrentes, o inovador precisa adotar uma estratégia adequada em relação aos ativos complementares, como fabricação e marketing. A estrutura adequada de controle sobre esses ativos críticos varia e pode se dar por meio de contratos, parcerias estratégicas, integração. O controle dos ativos complementares é fundamental especialmente em regimes de apropriabilidade fracos. E a importância desses ativos, tanto nas empresas como a nível governamental, demonstra que a promoção da inovação não deve focar apenas em P&D, mas também em infraestrutura subjacente (TEECE, 1986).

Investidores valorizam marcas registradas, pois elas estabelecem uma relação de confiança entre a empresa e seus consumidores, o que pode congelar estruturas de mercado e constituir barreira à entrada de concorrentes baseada na lealdade dos consumidores (SANDNER; BLOCK, 2011). Nesse sentido, há certa ambiguidade no papel desempenhado pela marca, uma vez que reduz a assimetria de informação, porém, pode ser usada como ferramenta para estender artificialmente o monopólio conferido por uma patente. A ausência da marca pode gerar falhas de mercado, pois concorrentes ocupariam espaço daqueles que investem na qualidade de um bem e obter ganhos desses investimentos⁵⁹. Por outro lado, a marca pode produzir ineficiência ao exercer um poder de mercado capaz de dificultar a participação de novos entrantes e, portanto, capaz de estender o monopólio de uma patente. A marca pode ser revestida por uma grande carga de significados e a força da apropriabilidade fortalece o poder de monopólio (RAMELLO; SILVA, 2006).

Os direitos de propriedade industrial possuem aspectos positivos (estímulo à inovação, redução dos custos de transação) e negativos (restrição da concorrência), porém, no setor farmacêutico, os benefícios tendem a superar os custos. Os instrumentos jurídicos no âmbito da defesa da concorrência podem ser ferramentas úteis para resolução de conflitos envolvendo abuso do poder de mercado por parte do titular de direitos de propriedade industrial, já que permitem combater práticas anticompetitivas sem anular os efeitos positivos desses ativos (MELLO, 2009).

3.4 OUTROS ACHADOS - NOMENCLATURAS NO ÂMBITO DAS DENOMINAÇÕES COMUNS BRASILEIRAS

A Anvisa estabelece duas denominações comuns para toxina botulínica, "toxina botulínica A" e "toxina onabotulínica A". Nesse contexto, há um inconveniente em relação à identificação de produtos contendo toxina botulínica.

A toxina botulínica é um produto administrado a pacientes por profissionais de saúde capacitados, assim, a assimetria de informações não é tão evidente quanto a

⁵⁹ A falha de mercado gerada pela ausência de marcas registradas é amplamente discutida por George Akerlof na obra *A Market for Lemons*, de 1970. O autor afirma que a ausência da marca registrada poderia gerar falhas de mercado uma vez que produtos de qualidade (preço mais elevado) poderiam não encontrar espaço para serem comercializados mesmo havendo oferta e demanda potencial para eles (AKERLOF, 1970).

que se percebe em medicamentos isentos de prescrição médica. Por outro lado, é importante que o paciente saiba exatamente o que está sendo administrado durante o tratamento.

A Portaria Nº 1.820, de 13 de agosto de 2009 (BRASIL, 2009), dispõe sobre os direitos e deveres dos usuários da saúde. De acordo com essa portaria, é direito do paciente receber receitas e prescrições terapêuticas contendo o nome genérico das substâncias prescritas e a clara indicação da dose e do modo de usar. No SUS, os profissionais devem utilizar a denominação comum nas prescrições e não a marca.

As formulações à base de toxina botulínica não são intercambiáveis e diferem entre si em termos de potência, portanto, a dosagem de uma composição pode ser diferente de outra para tratar a mesma condição. Por exemplo, de acordo com indicações descritas em bula, a dose recomendada para tratar espasticidade em bíceps braquial é de 100 a 200U para Botox[®], Botulift[®], Botulim[®] e Nabota[®], 200 a 400U para Dysport[®] e 80U para Xeomin[®]. Uma prescrição redigida apenas com a denominação comum pode se traduzir em administração de dosagens inadequadas. Destaca-se que a simples conversão de dosagem não é uma estratégia viável, e a problemática quanto ao uso da denominação comum fica explícita no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Distonias e Espasmo Hemifacial (BRASIL, 2017b). Os autores utilizam "TBA-1" e "TBA-2" para fazer referência a formulações de toxina botulínica frasco-ampola com 100U e frasco-ampola com 500U respectivamente.

Em termos de histórico de utilização, é importante que pacientes tenham informações precisas sobre terapia prévia com toxina botulínica e registros de eventuais efeitos adversos. As denominações comuns utilizadas no Brasil podem gerar problemas de identificação de medicamentos especialmente no âmbito do SUS, pois as prescrições precisam ser redigidas com o nome genérico da substância. Tendo em vista que os medicamentos possuem conteúdos proteicos distintos, a resposta imune pode ser diferente a depender da formulação. Tal situação é especialmente delicada nos casos de uso da toxina para fins terapêuticos, em que altas doses são necessárias para cobrir extensas áreas corporais. Um histórico de prescrição que contenha apenas "toxina botulínica A" pode gerar dúvidas quanto ao medicamento que efetivamente foi utilizado pelo paciente e dificultar processos de troca de uma formulação por outra.

Adicionalmente, há um problema na lista de denominações comuns da Anvisa quanto ao número de CAS. O CAS (ou *CAS Registry Number*) é um número de identificação de substâncias químicas e abrange grande variedade de compostos, incluindo materiais orgânicos, inorgânicos, metais, proteínas, entre outros. Toda denominação comum brasileira está associada a um número CAS. O número CAS associado à denominação "toxina onabotulínica A" (CAS 1309378-01-5) não está listado na base de dados do CAS. Após buscas⁶⁰, foi possível identificar apenas o número CAS associado à denominação comum "toxina botulínica A" (CAS 93384-43-1). O número 1309378-01-5 foi encontrado na lista de nomes genéricos adotados nos EUA (USAN - *United States Adopted Name*⁶¹) associado ao nome "onabotulinumtoxinA", marcas registradas Botox[®] e Botox Cosmetic[®]. Assim, a lista de denominações comuns brasileiras precisa ser melhorada a fim de possibilitar a identificação adequada de produtos à base de toxina botulínica.

No quadro 13, estão listados nomes genéricos adotados nos EUA para produtos à base de toxina botulínica registrados no Brasil. É possível supor que a denominação comum brasileira "toxina onabotulínica A" guarda relação com o nome "onabotulinumtoxinA" e, portanto, com o medicamento Botox[®]. Entretanto, essa correlação não fica clara para os usuários da lista de denominações comuns brasileiras.

Quadro 13 - Dados dos medicamentos à base de toxina botulínica registrados no Brasil.

Medicamento	Importado por	Fabricado por	País de origem	Nome genérico (USAN)
Botox	Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda	Allergan Pharmaceuticals Ireland Westport	Irlanda	OnabotulinumtoxinA
Botulift	Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda	Medytox, Inc.	República da Coreia	NivobotulinumtoxinA
Botulim	Blau Farmacêutica S.A.	Hugel, Inc.	República da Coreia	LetibotulinumtoxinA
Dysport	Beaufour Ipsen Farmacêutica	Ipsen Biopharm Ltd	Reino Unido	AbobotulinumtoxinA

⁶⁰ A busca por substâncias registradas no CAS foi realizada no dia 22/06/2022 por meio da página <https://commonchemistry.cas.org/>.

⁶¹ A lista de nomes genéricos da USAN pode ser consultada por meio da página https://searchusan.ama-assn.org/finder/usan/search/*/relevant/1/.

	Ltda			
Nabota	Moksha8 Brasil Distribuidora e Representação de Medicamentos Ltda	Daewoong Pharmaceutical Co., Ltd	República da Coreia	PrabotulinumtoxinA
Prosigne	Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda	Lanzhou Biotechnique Development Co., Ltd.	China	-
Xeomin	Merz Farmacêutica Comercial Ltda	Merz Pharma GmbH & Co. KGaA	Alemanha	IncobotulinumtoxinA

Nota: em Dressler (2020), produtos do laboratório Lanzhou aparecem associados ao nome genérico "LanbotulinumtoxinA", entretanto, esse nome não foi encontrado na base de dados da USAN.

Fonte: elaboração própria a partir de Toxina Botulínica A (2019), Toxina Botulínica A (2021a), Toxina Botulínica A (2021b), Toxina Botulínica A (2022a), Toxina Botulínica A (2022b), Toxina Botulínica A (2022c), Toxina Botulínica A (2022d) e de consulta à base de dados da USAN em 22/06/2022.

A marca é um ativo capaz de identificar e diferenciar. No caso de medicamentos à base de toxina botulínica, a utilização da marca ou de denominações específicas é uma alternativa interessante para evitar confusões que possam ser ocasionadas pelo uso da denominação comum.

Vale destacar que, além da denominação comum e da marca registrada, medicamentos são identificados pelo nome comercial definido de acordo com os critérios estabelecidos pela Anvisa na Resolução Nº 59, de 10 de outubro de 2014 (ANVISA, 2014b) e na Orientação de Serviço Nº 43, de 22 de dezembro de 2017 (Anvisa, 2017a). Os critérios da Anvisa não estão vinculados aos procedimentos de exame do INPI/BR, portanto, nomes de medicamentos (Anvisa) e marcas de medicamentos (INPI/BR) estão sujeitos a regulamentações distintas, o que gera dificuldades para usuários desses sistemas.

CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos na pesquisa, verifica-se que documentos de patente podem fornecer informações e gerar insights sobre tecnologias, usos não descritos em bula, grupos econômicos e até mesmo recursos humanos no campo da toxina botulínica. No âmbito das marcas, informações contidas nos documentos podem fornecer dados sobre segmentos mercadológicos em que produtos e serviços à base de toxina botulínica estão inseridos (potencial para exploração de atividades acessórias), sobre atores relevantes no segmento e sobre construção de sinais marcários. Adicionalmente, a análise combinada desses direitos de propriedade industrial evidencia a importância de combiná-los para obter uma estratégia de apropriabilidade eficiente nos casos de empresas intensivas em ciência e em conhecimento.

A análise de dados de patentes e de marcas relacionados à toxina botulínica pode subsidiar profissionais da saúde sobre novos usos para toxina botulínica, grupos de pesquisa interessados em adentrar nesse campo de conhecimento, empresas interessadas em contratos de licenciamento, agentes interessados em gestão de direitos de propriedade industrial e em proteção de marcas registradas especialmente no setor de serviços.

Em documentos de patente, há diversas invenções relacionadas à toxina botulínica, entretanto, a ausência de universidades ou indústrias brasileiras entre os depositantes revela desafios impostos pela barreira técnica e é indicativo de que a dependência de importações tende a se manter. Por outro lado, o elevado número de depositantes sul-coreanos (ATGC, Biowithus, Daewoong, Hugel, Medytox, entre outros) reflete o entendimento da literatura sobre a intensa atividade da República da Coreia no campo de preparações à base de toxina botulínica.

No campo das marcas registradas, depósitos fora da classe de medicamentos sugerem estratégias para abrir novos mercados e novas frentes de atuação. No segmento de educação, por exemplo, é possível alcançar o público relevante por meio da oferta de treinamentos. Explorar o potencial das marcas registradas como ferramenta capaz de transmitir significados pode ser uma estratégia utilizada pelas indústrias nacionais para fortalecer suas marcas institucionais e transferir reputação para produtos. Com relação aos depositantes de marcas no Brasil, o elevado número de processos contendo marca de terceiro demonstra que é preciso

promover avanços em direção ao uso da base de dados de marcas como fonte de informação para criação e escolha de sinais marcários.

Indústrias farmacêuticas possuem portfólio de patentes e de marcas, porém, há depositantes de pedidos de patente que não aparecem como requerentes de pedidos de marca. A relação de complementariedade entre patentes e marcas é importante para aqueles que investem em P&D no setor farmacêutico, porém, a transição de invenção para inovação não é um processo trivial e depende de fatores como natureza da invenção, características setoriais e estratégias comerciais. Conhecer as bases de dados de patentes e de marcas auxilia na disseminação de uma cultura de proteção e de gestão da propriedade industrial.

O presente estudo foi desenvolvido a partir de buscas em duas bases de patentes públicas, sendo essa uma limitação. Pesquisas futuras em bases de patente privadas podem contribuir com os achados tecnológicos e corporativos aqui apresentados. Adicionalmente, as buscas por patentes e marcas não levaram em consideração dados empíricos das empresas brasileiras, como informações financeiras e Classificação Nacional de Atividades Econômicas (CNAE). Um levantamento baseado em interrogação direta a profissionais que atuam na área de toxina botulínica poderia trazer contribuições relevantes tanto em termos de P&D quanto em termos de concorrência. A fim de contribuir para a base de conhecimento e para procedimentos de exame no INPI/BR, sugere-se que estudos futuros sejam dedicados à análise de legislações relacionadas a patentes de segundo uso médico em diferentes países e blocos econômicos e também à análise dos territórios designados nos documentos de patente relacionados à toxina botulínica. Além disso, a análise dos critérios para exame de marca de medicamento para fins de registro no INPI/BR e para exame de nome de medicamento para fins de registro sanitário na Anvisa poderia trazer contribuições para os usuários que operam na área de medicamentos.

REFERÊNCIAS

- ABBVIE. **AbbVie Reports Full-Year and Fourth-Quarter 2021 Financial Results**. Press releases, fev. 2022. Disponível em: <https://news.abbvie.com/news/press-releases/abbvie-reports-full-year-and-fourth-quarter-2021-financial-results.htm>. Acesso em: 08 set. 2022.
- ABIFINA - Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina, Biotecnologia e suas Especialidades. O sistema de patentes e o imperativo do desenvolvimento. **Revista Facto**, ed. 8, p. 6-12, jul/ago 2007. Disponível em: <http://www.abifina.org.br/arquivos/revistas/facto8.pdf>. Acesso em: 17 set. 2022.
- ABIFINA - Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina, Biotecnologia e suas Especialidades. Quem está na Química Fina. **Revista Facto**, ed. 19, p. 12-17, mai/jun 2009. Disponível em: <http://www.abifina.org.br/arquivos/revistas/facto19.pdf>. Acesso em: 28 jul. 2021.
- AJAY, D.; SANGAMWAR, A. T. Identifying the patent trend, licensing pattern and geographical landscape analysis of the Council for Scientific & Industrial Research (CSIR) of India between 2000 and 2011. **World Patent Information**, v. 38, p. 42-49, set. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.wpi.2014.03.006>. Acesso em: 27 abr. 2021.
- AKERLOF, G. A. **The market for "lemons"**: quality uncertainty and the market mechanism. *The Quarterly Journal of Economics*, v. 84, n. 3, p. 488-500, 1970.
- AL-AALI, A. Y.; TEECE, D. J. Towards the (Strategic) Management of Intellectual Property: retrospective and prospective. **California Management Review**, v. 55, n. 4, p. 15-30, 2013.
- ALLARAKHIA, M.; STEVEN, W. Managing knowledge assets under conditions of radical change: The case of the pharmaceutical industry. **Technovation**, v. 31, n. 2-3, p. 105-117, fev-mar. 2011. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166497210001185>. Acesso em: 10 jun. 2021.
- AMARAL, A. T.; MONTANARI, C. A. Química medicinal: 25 anos de planejamento racional de fármacos. **Química Nova**, v. 25, supl. 1, p. 39-44, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422002000800008>. Acesso em: 14 maio 2021.
- AMARNATH, S.; SHARMA, A.; KUMAR, K. R.; BASALINGAPPA, S.; JAIKUMAR, S.; THULASIMANI, M.; RAMASWAMY, S. Botulinum Toxin: A Review on Its Transition from a Lethal Poison to a Magical Therapeutic Drug. **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research**, v. 28, n. 1, p. 88-94, set-out 2014. Disponível em: <https://globalresearchonline.net/journalcontents/v28-1/16.pdf>. Acesso em: 10 jun. 2021.
- ANTUNES, A. M. S.; CANONGIA, C. Technological foresight and technological scanning for identifying priorities and opportunities: the biotechnology and health

sector. **Foresight**, v. 8, n. 5, p. 31-44, 2006. Disponível em: <https://www.emerald.com/insight/content/doi/10.1108/14636680610703072/full/html>. Acesso em: 29 abr. 2021.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico 2017**. Brasília, 2018. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/cmed/anuario-estatistico-do-mercado-farmaceutico-2017.pdf/view>. Acesso em: 11 jul. 2021.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico 2018**. Brasília, 2019 (2019a). Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/cmed/anuario-estatistico-do-mercado-farmaceutico-2018.pdf/view>. Acesso em: 11 jul. 2021.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico 2019**. Brasília, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/informes/cmed-publica-o-anuario-estatistico-do-mercado-farmaceutico-2013-edicao-comemorativa-2019-2020>. Acesso em: 24 maio 2021.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**. 6. ed. Brasília, v. 1, 2019 (2019b). Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira/arquivos/7985json-file-1>. Acesso em: 06 abr. 2021.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Orientação de Serviço nº 43, de 22 de dezembro de 2017 (2017a)**. Dispõe sobre o detalhamento da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 59, de 10 de outubro de 2014. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/medicamentos/orientacoes-de-servico/orientacao-de-servico-no-43-de-22-de-dezembro-de-2017-nomes-comerciais.pdf>. Acesso em: 16 dezembro 2022.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada nº 16, de 17 de março de 2007**. Aprova Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0016_02_03_2007.html. Acesso em: 24 maio 2021.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada nº 58, de 10 de outubro de 2014 (2014a)**. Dispõe sobre as medidas a serem adotadas junto à Anvisa pelos titulares de registro de medicamentos para a intercambialidade de medicamentos similares com o medicamento de referência. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0058_10_10_2014.pdf. Acesso em: 24 maio 2021.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada nº 59, de 10 de outubro de 2014 (2014b)**. Dispõe sobre os nomes dos medicamentos, seus complementos e a formação de famílias de medicamentos. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0059_10_10_2014.pdf. Acesso em: 15 dezembro 2022.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada nº 96, de 17 de dezembro de 2008**. Dispõe sobre a propaganda, publicidade, informação e outras práticas cujo objetivo seja a divulgação ou promoção comercial de medicamentos. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2008/rdc0096_17_12_2008.html. Acesso em: 29 abr. 2021.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada nº 205, de 28 de dezembro de 2017 (2017b)**. Estabelece procedimento especial para anuência de ensaios clínicos, certificação de boas práticas de fabricação e registro de novos medicamentos para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2017/rdc0205_28_12_2017.pdf. Acesso em: 20 jul. 2022.

ARCHIBUGI, D.; FILIPPETTI, A. The Globalisation of Intellectual Property Rights: Four Learned Lessons and Four Theses. **Global Policy**, v. 1, n. 2, p. 137-149, 2010.

ARRUDAS, M. Sabia que um remédio para enjojo traz 90% dos royalties que a USP recebe? Agência USP de Inovação. **Acontece na USP**, ago. 2019. Disponível em: <http://www.inovacao.usp.br/sabia-que-um-remedio-para-enjoo-traz-90-dos-royalties-que-a-usp-recebe/>. Acesso em: 11 jul. 2021.

AU, R. The paradigm shift to an "open" model in drug development. **Applied & Translational Genomics**, v. 3, n. 4, p. 86-89, dez. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.atg.2014.09.001>. Acesso em: 25 mar. 2021.

BARBOSA, D. B. **O fator semiológico na construção do signo marcário**. 2006. Tese (Doutorado em Direito) - Faculdade de Direito, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. Disponível em: http://www.gedai.com.br/wp-content/uploads/2018/08/fator_semiologico_no_signo_marcario-1.pdf. Acesso em: 25 ago. 2021.

BARREIRO, E. J.; BOLZANI, V. S. Biodiversidade: fonte potencial para a descoberta de fármacos. **Química Nova**, v. 32, n. 3, p. 679-688, 2009. Disponível em <https://doi.org/10.1590/S0100-40422009000300012>. Acesso em: 14 maio 2021.

BASHEER, S.; PUROHIT, S.; REDDY, P. **Patent exclusions that promote public health objectives**. *In*: Experts' Study on Exclusions from Patentable Subject Matter and Exceptions and Limitations to the Rights. WIPO Standing Committee on the Law of Patents, Meeting code 15, Document 3 (SCP/15/3), out. 2010. Disponível em: https://www.wipo.int/meetings/en/details.jsp?meeting_id=19684. Acesso em: 22 jul. 2022.

BASTOS, V. D. Inovação farmacêutica: padrão setorial e perspectivas para o caso brasileiro. **BNDES Setorial**, n. 22, p. 271-296, set. 2005. Disponível em: https://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/bndes/bndes_pt/Galerias/Convivencia/Publicacoes/Consulta_Expressa/Setor/Complexo_Quimico/200509_3.html. Acesso em: 25 mar. 2021.

BERG, L.; STERN, D.; PAULY, D; MAHRHOLD, S.; WEISEMANN, J.; JENTSCH, L.; HANSBAUER, E.; MÜLLER, C.; AVONDET, M. A.; RUMMEL, A.; DORNER, M. B.; DORNER, B. G. Functional detection of botulinum neurotoxin serotypes A to F by monoclonal neopeptide-specific antibodies and suspension array technology. **Scientific Reports**, 9, 5531, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41722-z>. Acesso em: 08 abr. 2021.

BERMUDEZ, J. A. Z.; EPSZTEJN, R.; OLIVEIRA, M. A.; HASENCLEVER, L. **O acordo TRIPS da OMC e a proteção patentária no Brasil: mudanças recentes e implicações para a produção local e o acesso da população aos medicamentos**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ/ENSP, abr. 2000, 132 p.

BERMUDEZ, J. A. Z.; COSTA, J. C. S.; NORONHA, J. C. **Desafios do acesso a medicamentos no Brasil**. Rio de Janeiro: Edições Livres, 2020, 190 p. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/41803>. Acesso em: 19 jun. 2021.

BEUTLER, J. A. Natural Products as a Foundation for Drug Discovery. **Current Protocols in Pharmacology**, v. 86, n. 2, set. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31539923/>. Acesso em: 14 maio 2021.

BRASIL. **Decreto-Lei Nº 1.005 de 21 de outubro de 1969**. Código da Propriedade Industrial (Revogado pela Lei n.º 5.772, de 1971. Institui o Código da Propriedade Industrial, e dá outras providências). Brasília, DF. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto-lei/1965-1988/del1005.htm#:~:text=autores%20ou%20requerentes-,Art.,nas%20condi%C3%A7%C3%B5es%20estabelecidas%20neste%20C%C3%B3digo.. Acesso em: 21 abr. 2021.

BRASIL. **Decreto-Lei Nº 7.903 de 27 de agosto de 1945**. Código da Propriedade Industrial (não consta revogação expressa). Brasília, DF. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Decreto-Lei/1937-1946/Del7903.htm. Acesso em: 21 abr. 2021.

BRASIL. **Denominações Comuns Brasileiras**. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/dcb>. Acesso em: 27 abr. 2021.

BRASIL. **Lei Nº 5.772 de 21 de dezembro de 1971**. Institui o Código da Propriedade Industrial, e dá outras providências. (Revogada pela Lei Nº 9.279, de 1996. Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial). Brasília, DF. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l5772.htm. Acesso em: 30 jul. 2022.

BRASIL. **Lei Nº 9.279, de 14 de maio de 1996**. Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. Brasília, DF. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9279.htm. Acesso em: 25 mar. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota Técnica N.º 342/2014 (2014a)**. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/setembro/17/Toxina-botul-nica-tipo-A.pdf>. Acesso em: 08 abr. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria conjunta Nº 1, de 29 de maio de 2017. (2017b)**. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Distonias e Espasmo Hemifacial. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/protocolo_uso/pcdt_distonias_e_espasmo_hemifacial_29_05_2017.pdf. Acesso em: 20 ago. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria Nº 704, de 8 de março de 2017. (2017a)**. Define a lista de produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde (SUS), nos termos dos anexos a esta Portaria. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prt0704_10_03_2017.html. Acesso em: 04 jul. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria Nº 1.820, de 13 de agosto de 2009**. Dispõe sobre os direitos e deveres dos usuários da saúde. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt1820_13_08_2009.html. Acesso em: 04 jul. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria Nº 2.531, de 12 de novembro de 2014 (2014b)**. Redefine as diretrizes e os critérios para a definição da lista de produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde (SUS) e o estabelecimento das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) e disciplina os respectivos processos de submissão, instrução, decisão, transferência e absorção de tecnologia, aquisição de produtos estratégicos para o SUS no âmbito das PDP e o respectivo monitoramento e avaliação. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt2531_12_11_2014.html. Acesso em: 20 jul. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Relação nacional de medicamentos essenciais**. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sctie/daf/componentes-da-assistencia-farmaceutica-no-sus/ceaf>. Acesso em: 27 jul. 2022.

BRIN, M. F.; JAMES, C.; MALTMAN, J. Botulinum toxin type A products are not interchangeable: a review of the evidence. **Biologics: Targets and Therapy**, v. 8, p. 227-241, out. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/BTT.S65603>. Acesso em: 09 abr. 2021.

BUAINAIN, A. M.; SOUZA, R. F. Propriedade intelectual, inovação e desenvolvimento: desafios para o Brasil. **Associação Brasileira da Propriedade Intelectual**. Rio de Janeiro: ABPI, ago. 2018, 110 p. Disponível em:

https://www.assespropr.org.br/index.php?pre_dir_acc_61co625547=5c06bb2990991&custom_181191=. Acesso em: 29 abr. 2021.

CALIXTO, J. B. The role of natural products in modern drug Discovery. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 91, supl. 3, e20190105, 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0001-3765201920190105>. Acesso em: 14 maio 2021.

CALIXTO, J. B.; SIQUEIRA JR., J. M. Desenvolvimento de Medicamentos no Brasil: Desafios. **Gazeta Médica da Bahia**, n. 1, supl. 1, p. 98-106, 2008. Disponível em: <http://www.gmbahia.ufba.br/index.php/gmbahia/article/view/269>. Acesso em: 2 jun. 2021.

CARLAW, K., OXLEY, L., WALKER, P., THORNS, D.; NUTH, M. Beyond the hype: intellectual property and the knowledge society/knowledge economy. **Journal of Economic Surveys**, v. 20, n. 4, p. 633–690, set. 2006.

CARVALHO, N. T. P. **A estrutura dos sistemas de patentes e de marcas: passado, presente e futuro**. Rio de Janeiro: Lumen Juris, 2009, pp. 633-654 (Cap. 5: "As Marcas Amanhã").

CASTALDI, C. All the great things you can do with trademark **data**: Taking stock and looking ahead. **Strategic Organization**, v. 18, n. 3, p. 472-484, maio 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1476127019847835>. Acesso em: 09 jun. 2022.

CASTRO, R. C. G. A hipertensão sob controle. **Jornal da USP**, n. 1050, dez. 2014. Disponível em: <http://espaber.uspnet.usp.br/jorusp/?p=39113>. Acesso em: 17 set. 2022.

CHOUDHURY, S.; BAKER, M. R.; CHATTERJEE, S.; KUMAR, H. Botulinum Toxin: An Update on Pharmacology and Newer Products in Development. **Toxins**, v. 13, n. 1:58, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/toxins13010058>. Acesso em: 12 set. 2021.

CHUDNOVSKY, D. Patents and trademarks in pharmaceuticals. **World Development**, v. 11, n. 3, p. 187-193, mar. 1983. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0305-750X\(83\)90025-6](https://doi.org/10.1016/0305-750X(83)90025-6). Acesso em: 29 abr. 2021.

CIMOLI, M.; PRIMI, A. Technology and intellectual property: a taxonomy of contemporary markets for knowledge and their implications for development. **Ciencia y Tecnologia para el Desarrollo**, 2007.

CNQ - Confederação Nacional do Ramo Químico. Panorama Indústria Farmacêutica. **Confederação Nacional do Ramo Químico**, Cartilhas Setoriais, fev. 2016. Disponível em: <http://cnq.org.br/publicacoes/industria-farmacautica-9aee/>. Acesso em: 01 jun. 2021.

COMASSETO, J. V.; SANTOS, A. A. Química fina: sua origem e importância. **Revista USP**, [S. l.], n. 76, p. 68-77, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/issn.2316-9036.v0i76p68-77>. Acesso em: 28 jul. 2021.

CONLEY, J. G.; BICAN, P. M.; ERNST, H. Value Articulation: a framework for the strategic management of intellectual property. **California management review**, v. 55, n. 4, p. 102-120, jul. 2013.

COTÉ, T. R.; MOHAN, A. K.; POLDER, J. A.; WALTON, M. K.; BRAUN, M. M. Botulinum toxin type A injections: Adverse events reported to the US Food and Drug Administration in therapeutic and cosmetic cases. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 53, n. 3, p. 407-415, set. 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.06.011>. Acesso em: 10 jun. 2021.

DAVIS, L. Intellectual property rights, strategy and policy. **Economics of Innovation and New Technology**, v. 13, n. 5, p. 399-415, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/1043859042000188683>. Acesso em: 29 abr. 2021.

DAVIS, L. How do trademarks affect firms' incentives to innovate? **DIME IPR Conference**, Londres, set. 2006. Disponível em: <http://www.dime-eu.org/files/active/0/Davis.pdf>. Acesso em: 29 abr. 2021.

Differences between in vitro, in vivo, and in silico studies. **Autoimmunity Research Foundation**, 2019. Disponível em: https://mpkb.org/home/patients/assessing_literature/in_vitro_studies. Acesso em: 29 jul. 2021.

DIMASI, J. A.; GRABOWSKI, H. G.; HANSEN, R. W. Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs. **Journal of Health Economics**, v. 47, p. 20–33, maio 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26928437/>. Acesso em: 06 abr. 2021.

DOSI, G.; MARENGO, L.; PASQUALI, C. How much should society fuel the greed of innovators?: On the relations between appropriability, opportunities and rates of innovation. **Research Policy**, v. 35, n. 8, p. 1110-1121, out. 2006.

DOSI, G.; NELSON, R. R. **The evolution of technologies: an assessment of the state-of-the-art**. Eurasian Business Review, 3 (1), p. 3-46, 2013. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.14208/BF03353816>. Acesso em: 15 jul. 2022.

DOSSO, M.; VEZZANI, A. Firm market valuation and intellectual property assets. **Industry and Innovation**, v. 27, n. 7, 2020. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13662716.2019.1685374?src=recsys>. Acesso: 29 abr. 2021.

DRESSLER, D. Botulinum toxin drugs: brief history and outlook. **Journal of Neural Transmission**, v. 123, n. 3, p. 277–279, mar. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00702-015-1478-1>. Acesso em: 27 abr. 2021.

DRESSLER, D. Clinical applications of botulinum toxin. **Current Opinion in Microbiology**, v. 15, n. 3, p. 325-336, jun. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mib.2012.05.012>. Acesso em: 08 abr. 2021.

DRESSLER, D. Therapeutically relevant features of botulinum toxin drugs. **Toxicon**, v. 175, p. 64-68, fev. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2019.12.005>. Acesso em: 24 abr. 2021.

ECONOMIDES, N. S. The economics of trademarks. **Columbia Department of Economics Working Paper**, p. 353, 1987.

ECONOMIDES, N. S. Trademarks. **New York University Department of Economics Working Paper**, 1997.

EMA - European Medicines Agency. **Public data from Article 57 database**. Human Regulatory, Post-authorisation, c2022. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/data-medicines-iso-idmp-standards/public-data-article-57-database>. Acesso em: 30 jul. 2022.

EPO - European Patent Office. **Espacenet: 20 years of free access to patent information in Europe**. EPO, out. 2018. Disponível em: <https://www.epo.org/news-events/news/2018/20181019.html>. Acesso em: 26 abr. 2022.

EPO - European Patent Office. **Espacenet patent search**. EPO, abr. 2022. Disponível em: <https://www.epo.org/searching-for-patents/technical/espacenet.html>. Acesso em: 26 abr. 2022.

EPO - European Patent Office. **European Patent Office**: Convention on the Grant of European Patents (European Patent Convention). European Patent Office, 17th ed., nov. 2020. Disponível em: <https://www.epo.org/law-practice/legal-texts/html/epc/2020/e/ar53.html>. Acesso em: 22 jul. 2022.

ERBGUTH, J. F. Botulinum toxin, a historical note. **The Lancet**, v. 351, n. 9118, p. 1820, jun. 1998. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)78793-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)78793-6). Acesso em: 14 jun. 2021.

ERBGUTH, F. J. From poison to remedy: the chequered history of botulinum toxin. **Journal of Neural Transmission**, v. 115, n. 4, p. 559-565, abr. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00702-007-0728-2>. Acesso em: 08 abr. 2021.

ESPINDOLA, F. S.; CALÁBRIA, L. K.; REZENDE, A. A. A.; PEREIRA, B. B.; SANTANA, F. A.; AMARAL, I. M. R.; LOBATO, J.; FRANÇA, J. L.; MARIO, J. L.; FIGUEIREDO, L. B.; SANTOS-LOPES, L. P.; GOUVEIA, N. M.; NASCIMENTO, R.; TEIXEIRA, R. R.; REIS, T. A.; ARAÚJO, T. G. Recursos de bioinformática aplicados às ciências ômicas como genômica, transcriptômica, proteômica, interatômica e metabolômica. **Bioscience Journal**, v. 26, n. 3, p. 463-477, maio/jun. 2010. Disponível em: <http://www.seer.ufu.br/index.php/biosciencejournal/article/download/7146/4861/>. Acesso em: 05 abr. 2021.

EUIPO - European Union Intellectual Property Office. Launch of improved TMview and Designview. **EU Intellectual Property Network**, abr. 2020. Disponível em <https://euipo.europa.eu/ohimportal/en/news/-/action/view/5684767>. Acesso em: 04 fev. 2022.

EUIPO – European Union Intellectual Property Office. **Trade mark and Design guidelines**. Mar. 2022. Disponível em: <https://guidelines.euipo.europa.eu/1935303/1950066/trade-mark-guidelines/1-introduction>. Acesso em: 30 jul. 2022.

FELIPE, M. S. S.; REZENDE, K. S.; ROSA, M. F. F.; GADELHA, C. A. G. Um olhar sobre o Complexo Econômico Industrial da Saúde e a Pesquisa Translacional. **Saúde Debate**, v. 43, n. 123, p. 1181-1193, out. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0103-1104201912316>. Acesso em: 21 abr. 2021.

FERRO, E. S. Biotecnologia translacional: hemopressina e outros peptídeos intracelulares. **Estudos Avançados**, v. 24, n. 70, p. 109-121, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-40142010000300008>. Acesso em: 16 abr. 2021.

FILIPINO, T. D.; FIERRO, I. M.; PERALTA, P. P. A influência da marca na prescrição médica do sistema público de saúde federal do Rio de Janeiro. **Revista Brasileira de Ciência, Tecnologia e Informação**, v. 2, n. 2, 2017. Disponível em: <http://seer.uftm.edu.br/revistaeletronica/index.php/rbcti/article/view/1328>. Acesso em: 29 abr. 2021.

FONFRIA, E.; Maignel, J.; LEZMI, S.; MARTIN, V.; SPLEVINS, A.; SHUBBER, S.; KALINICHEV, M.; FOSTER, K.; PICAUT, P.; KRUPP, J. The Expanding Therapeutic Utility of Botulinum Neurotoxins. **Toxins**, v. 10, n. 5, 208, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/toxins10050208>. Acesso em: 26 abr. 2021.

FRANÇA, R. O. Patente como fonte de informação tecnológica. **Perspectivas em Ciência da Informação**, v. 2, n. 2, p. 235-264, jul/dez. 1997. Disponível em: <http://portaldeperiodicos.eci.ufmg.br/index.php/pci/article/view/636>. Acesso em: 29 abr. 2021.

FREEMAN, S. R.; COHEN, J. L. New Neurotoxins on the Horizon. **Aesthetic Surgery Journal**, v. 28, n. 3, p. 325–330, maio 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.asj.2008.03.006>. Acesso em: 26 abr. 2021.

FREVERT, J. Pharmaceutical, Biological, and Clinical Properties of Botulinum Neurotoxin Type A Products. **Drugs in R&D**, v. 15, p. 1–9, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40268-014-0077-1>. Acesso em: 24 abr. 2021.

GART, M. S.; GUTOWSKI, K. A. Overview of Botulinum Toxins for Aesthetic Uses. **Clinics in Plastic Surgery**, v. 43, n. 3, p. 459-471, jul. 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cps.2016.03.003>. Acesso em: 08 abr. 2021.

GEORGILIS, E.; ABDELGHANI, M.; PILLE, J.; AYDINLIOGLU, E.; VAN HEST, J. C. M.; LECOMMANDOUX, S.; GARANGER, E. Nanoparticles based on natural, engineered or synthetic proteins and polypeptides for drug delivery applications. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 586, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119537>. Acesso em: 14 maio 2021.

GIUGLIANI, L.; VANZELLA, C.; ZAMBRANO, M. B.; DONIS, K. C.; WALLAU, T. K. W.; COSTA, F. M.; GIUGLIANI, R. **Clinical research challenges in rare genetic diseases in Brazil**. *Genetics and Molecular Biology* [online], v. 42, n. 1 suppl 1, p. 305-311, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2018-0174>. Acesso em: 20 jul. 2022.

GRANDO, R. L.; OLIVEIRA, A. C. D.; FIERRO, I. M. O reposicionamento de fármacos como uma potencial estratégia para o tratamento da COVID-19. **Observatório da Fiocruz**, 9 p., 2020. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/42246>. Acesso em: 25 mar. 2021.

GRANSTRAND, O.; TIETZE, F. **IP strategies and policies for and against evergreening**. In: EUROPEAN POLICY FOR INTELLECTUAL PROPERTY, 2014, Bruxelas. Disponível em: https://www.ifm.eng.cam.ac.uk/uploads/Research/CTM/working_paper/2015_01_Granstrand_Tietze.pdf. Acesso em: 15 jul. 2022.

GUIDO, R. V. C.; ANDRICOPULO, A. D.; OLIVA, G. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. **Estudos Avançados**, v. 24, n. 70, p. 81-98, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-40142010000300006>. Acesso em: 2 jun. 2021.

HARVEY, A. L.; EDRADA-EBEL, R.; QUINN, R. J. The re-emergence of natural products for drug discovery in the genomics era. **Nature reviews. Drug discovery**, v. 14, n. 2, p. 111–129, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrd4510>. Acesso em: 14 maio 2021.

HASENCLEVER, L.; PINTO, J. P. M.; OLIVEIRA, S.; SILVA, Y. F. O. A relação universidade-empresa e a inovação no Brasil: diferenças e semelhanças em três regiões e setores industriais distintos. **Pymes, Innovación Y Desarrollo**, v. 8, n. 2, p. 31–51, 2020. Disponível em: <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pid/article/view/31369>. Acesso em: 21 abr. 2021.

HERNANDEZ, J. J.; PRYSZLAK, M.; SMITH, L.; YANCHUS, C.; KURJI, N.; SHAHANI, V. M.; MOLINSKI, S. V. Giving Drugs a Second Chance: Overcoming Regulatory and Financial Hurdles in Repurposing Approved Drugs As Cancer Therapeutics. **Frontiers in Oncology**, v. 7, n. 273, nov. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00273>. Acesso em: 29 abr. 2021.

HITCHINGS, A.; BAKER, E.; KHONG, T. **Making medicines evergreen**. *BMJ*. 2012, 345:e7941. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.e7941>. Acesso em: 15 jul. 2022.

IEL - Instituto Euvaldo Lodi. Núcleo Central. **Estudo de sistema produtivo farmacêutica**. Projeto Indústria 2027: riscos e oportunidades para o Brasil diante de inovações disruptivas. Foco setorial Biofármacos. Brasília: IEL/NC, 2018. Disponível em: <http://www.portaldaindustria.com.br/cni/canais/industria-2027/publicacoes/>. Acesso em: 25 mar. 2021.

INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. **Comunicado**. Revista da Propriedade Industrial, Rio de Janeiro: INPI, n. 2628, 18 maio 2021 (2021). Disponível em: <http://revistas.inpi.gov.br/rpi/>. Acesso em: 15 jun. 2021.

INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. **Estudo Comparativo dos Critérios de Patenteabilidade para Invenções Biotecnológicas em Diferentes Países**. Grupo de Trabalho Especial em Biotecnologia, jul. 2007. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/assuntos/informacao/estudos-setoriais>. Acesso em: 22 jul. 2022.

INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. **Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente na Área de Biotecnologia**. Instrução Normativa / INPI / Presidência Nº 118, de 12 de novembro de 2020. Revista da Propriedade Industrial, Rio de Janeiro: INPI, n. 2604, 01 dez. 2020. Disponível em: <http://revistas.inpi.gov.br/rpi/>. Acesso em: 21 abr. 2021

INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. **Instituir as Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente – Bloco II - Patenteabilidade**. Resolução / INPI / Presidência Nº 169, de 15 de julho de 2016. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/legislacao/legislacao/modulo2.pdf>. Acesso em: 18 jul. 2022.

INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. **Instituir as Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente - Conteúdo do Pedido de Patente**. Resolução / INPI / Presidência Nº 124, de 04 de dezembro de 2013. Disponível em: https://www.gov.br/inpi/pt-br/assuntos/arquivos-dirpa/resolucao_124_diretrizes_bloco_1_versao_final_03_12_2013_0.pdf. Acesso em: 18 jul. 2022.

INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. **Instituir as Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente na Área de Química**. Resolução / INPI / Presidência Nº 208, de 27 de dezembro de 2017. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/backup/centrais-de-conteudo/legislacao/Resoluo2082017.pdf>. Acesso em: 15 jun. 2021

INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. **Manual de Marcas**, 3ª Ed., 5ª revisão, fev. 2022 (2022a). Disponível em: <http://manualdemarcas.inpi.gov.br>. Acesso em: 13 jun. 2022.

INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. **Publicação IPC**. 2022 (2022b). Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/classificacao/classificacao-de-patentes>. Acesso em: 28 jul. 2022.

IQVIA INSTITUTE. Global Medicine Spending and Usage Trends. **IQVIA Institute for Human Data Science**, mar. 2020. Disponível em: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/global-medicine-spending-and-usage-trends>. Acesso em: 11 abr. 2021.

IQVIA INSTITUTE. The Global Use of Medicine in 2019 and Outlook to 2023. **IQVIA Institute for Human Data Science**, jan. 2019. Disponível em: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/the-global-use-of-medicine-in-2019-and-outlook-to-2023>. Acesso em: 11 abr. 2021.

IQVIA INSTITUTE. The Global Use of Medicine in 2022 and Outlook to 2026. **IQVIA Institute for Human Data Science**, jan. 2022. Disponível em: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/global-medicine-spending-and-usage-trends>. Acesso em: 16 ago. 2022.

ISAPS - International Society of Aesthetic Plastic Surgery. **ISAPS international survey on aesthetic/cosmetic procedures** - Performed in 2020. 2021. Disponível em: https://www.isaps.org/wp-content/uploads/2022/01/ISAPS-Global-Survey_2020.pdf. Acesso em: 16 ago. 2022.

JARPE, M.; HASAN, F. **Neurotoxins for use in inhibiting CGRP**. Depositante: Bonti, Inc. AU 2019247751 A1. Procurador: Brigitte Phan. Depósito: 03 abr. 2019. Disponível em: <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/066175570/publication/AU2019247751A1?q=AU2019247751>. Acesso em: 04 jul. 2022.

KAMINER, M. S.; COX, S. E.; FAGIEN, S.; KAUFMAN, J.; LUPO, M. P.; SHAMBAN, A. Re-examining the Optimal Use of Neuromodulators and the Changing Landscape: A Consensus Panel Update. **Journal of Drugs in Dermatology**, v. 19, n. 4, p. 5-15, abr. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32243120/>. Acesso em: 30 abr. 2021.

KANE, C. D.; NUSS, J. E.; BAVARI, S. Novel therapeutic uses and formulations of botulinum neurotoxins: a patent review (2012 -- 2014). **Expert Opinion on Therapeutic Patents**, v. 25, n. 6, p. 675-690, jun. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1517/13543776.2015.1030337>. Acesso em: 19 jun. 2021.

KATZ, L.; BALTZ, R. H. Natural product discovery: past, present, and future. **Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology**, v. 43, n. 2-3, p. 155-176, mar. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10295-015-1723-5>. Acesso em: 14 maio 2021.

KOTLER, P.; KELLER, K. L. **Administração de Marketing**. São Paulo: Pearson Prentice Hall, 14. ed., 2012.

KRAFFT, J.; QUATRARO, F.; SAVIOTTI, P.P. Knowledge characteristics and the dynamics of technological alliances in pharmaceuticals: empirical evidence from Europe, US and Japan. **Journal of Evolutionary Economics**, 24, p. 587-622, mar. 2014. Disponível em: <https://doi-org.ez202.periodicos.capes.gov.br/10.1007/s00191-014-0338-8>. Acesso em: 11 abr. 2021.

KUBRUSLY, J. C. S. **O contexto histórico da aprovação da lei da propriedade industrial e suas consequências: os estudos dos critérios de análise, avaliação da constitucionalidade e da possibilidade de nulidade das patentes pipelines**.

2010. Dissertação (Mestrado em Propriedade Intelectual e Inovação) – Instituto Nacional da Propriedade Industrial, Rio de Janeiro. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/a-academia/arquivo/dissertacoes/KUBRUSLYJoseCristovamSauaia2010.pdf>. Acesso em: 17 set. 2022.

LANDES, W. M.; POSNER, R. A. Trademark Law: An Economic Perspective. **The Journal of Law & Economics**, v. 30, n. 2, p. 265-309, out. 1987.

LASTRES, J. M. O. et. al. Características de los derechos de propiedad industrial. In: Manual de la Propiedad Industrial. Madrid: Marcial Pons, 2009.

LOBO, L. C. Inteligência artificial, o Futuro da Medicina e a Educação Médica. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v. 42, n. 3, p. 3-8, set. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1981-52712015v42n3rb20180115editorial1>. Acesso em: 12 abr. 2021.

LOURENÇO, A. L.; LIRA, L. M.; CARVALHO, D. P.; MELO, P. A.; CLÁUDIO-DA-SILVA, T. S. Gestão das inovações incrementais, o caso omeprazola. **Química Nova**, 2010, v. 33, n. 4, p. 1000-1004. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422010000400044&lng=en&nrm=iso&tlng=pt. Acesso em: 09 jun. 2021.

MAAS, C.; KANE, M. A.; BUCAY, V. W.; ALLEN, S.; APPLEBAUM, D. J.; BAUMANN, L.; COX, S. E.; FEW, J. W.; JOSEPH, J. H.; LORENC, Z. P.; MORADI, A.; NESTOR, M. S.; SCHLESSINGER, J.; WORTZMAN, M.; LAWRENCE, I.; LIN, X.; NELSON, D. Current aesthetic use of abobotulinumtoxinA in clinical practice: an evidence-based consensus review. **Aesthetic Surgery Journal**, v. 32, n. 1 (supl.), p. 8S-29S, set. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1090820X12455192>. Acesso em: 09 jul. 2021.

MAHBOUDI, F.; HAMEDIFAR, H.; AGHAJANI, H. Medical Biotechnology Trends and Achievements in Iran. **Avicenna Journal of Medical Biotechnology**, v. 4, n. 4, p. 200-205, out-dez 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3558225/>. Acesso em: 25 mar. 2021.

MALERBA, F. Sectoral systems and innovation and technology policy. **Revista Brasileira de Inovação**, v. 2, n. 2, p. 329-375, 2003. Disponível em: <http://www.spell.org.br/documentos/ver/24006/sectoral-systems-and-innovation-and-technology-policy>. Acesso em: 29 abr. 2021.

MALERBA, F.; ORSENIGO, L. The evolution of the pharmaceutical industry. **Business History**, v. 57, n. 5, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/00076791.2014.975119>. Acesso em: 29 abr. 2021.

MANSFIELD, E. Patents and Innovation: An Empirical Study. **Management Science**, v. 32, n. 2, p. 173-181, fev. 1986. Disponível em: <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.558.5482&rep=rep1&type=pdf>. Acesso em: 29 abr. 2021.

MARINHO, V. M. C.; SEIDL, P. R.; LONGO, W. P. O papel governamental como ator essencial para a P&D de medicamentos: um estudo de casos. **Química Nova**, v. 31, n. 7, p. 1912-1917, 2008. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422008000700055>. Acesso em: 23 maio 2021.

MAZZOLENI, R.; NELSON, R. R. (1998a). Economic theories about the benefits and costs of patents. **Journal of Economic Issues**, v. 32, n. 4, p. 1031-1052, dez. 1998.

MAZZOLENI, R.; NELSON, R. R. (1998b). The benefits and costs of strong patent protection: a contribution to the current debate. **Research Policy**, v. 27, n. 3, p. 273-284, jul. 1998.

MELLO, M. T. L. Propriedade Intelectual e Concorrência. **Revista Brasileira de Inovação**, v. 8, n. 2, p. 371-402, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.20396/rbi.v8i2.8648985>. Acesso em: 29 abr. 2021.

MESTRE-FERRANDIZ, J.; SUSSEX, J.; TOWSE, A. The R&D Cost of a New Medicine. **Office of Health Economics**, dez. 2012. Disponível em: <https://www.ohe.org/publications/rd-cost-new-medicine#>. Acesso em: 2 jun. 2021.

MICHEEL, C. M.; NASS, S. J.; OMENN, G. S. Committee on the Review of Omics-Based Tests for Predicting Patient Outcomes in Clinical Trials; Board on Health Care Services; Board on Health Sciences Policy; **Evolution of Translational Omics: Lessons Learned and the Path Forward**. Washington (DC): National Academies Press (US), mar. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24872966/>. Acesso em: 12 abr. 2021.

MILLOT, V. **Trade mark strategies and innovative activities**. 2012. Tese (Doutorado em Ciências Econômicas) - Université de Strasbourg. Disponível em: <http://www.theses.fr/2012STRAB012>. Acesso em: 25 ago. 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Projetos de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP), D&I - Extintas - Medicamentos, Vacinas e Hemoderivados**. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, jun. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sctie/cgcis/pdp/produtos-objeto-de-pdp/medicamentos-vacinas-e-hemoderivados/parcerias-extintas>. Acesso em: 22 jul. 2022.

MOIR, H. V. J. The patent price of market access in the AUSFTA. **Australian Journal of International Affairs**, v. 69, p. 559-579, set. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10357718.2015.1048779>. Acesso em: 29 abr. 2021.

MORO, M. C. F. **O Fenômeno da Degeneração de Marcas e o Direito Brasileiro**. In: Anais do XXI Encontro Nacional do CONPEDI. Florianópolis: Fundação Boiteaux, p. 12922-12950, 2012. Disponível em: <http://www.publicadireito.com.br/artigos/?cod=7bc1ec1d9c342635>. Acesso em: 20 jul. 2022.

NEUBERGER, D. **Capacitações tecnológicas e mudanças institucionais na indústria farmoquímica brasileira**. 2019. Tese (Doutorado em Economia) - Universidade Federal de Santa Catarina. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/208074/PCNM0346-T.pdf?sequence=-1&isAllowed=y>. Acesso em: 01 jun. 2021.

NGWABEBHOH, F. A.; PATWA, R.; ZANDRAA, O.; SAHA, N.; SAHA, P. Preparation and characterization of injectable self-antibacterial gelatin/carrageenan/bacterial cellulose hydrogel scaffolds for wound healing application. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 63, jun. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102415>. Acesso em: 14 maio 2021.

NIGAM, P. K.; NIGAM, A. Botulinum toxin. **Indian Journal of Dermatology**, v. 55, n. 1, p. 8-14, Jan-Mar 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2856357/>. Acesso em: 08 abr. 2021.

NOVAC, N. Challenges and opportunities of drug Repositioning. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 34, n. 5, p. 267-272, maio 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2013.03.004>. Acesso em: 11 abr. 2014.

NUNES, P. M. S.; FONSECA, M. G. D. A eficiência da Propriedade Intelectual como estímulo à inovação: uma revisão bibliográfica. **Textos para Discussão**, mar. 2009.

OCDE - Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico. **Oslo Manual 2018: Guidelines for Collecting, Reporting and Using Data on Innovation**. 4ª Ed., 2018. Disponível em: https://www.ovtt.org/wp-content/uploads/2020/05/Manual_Oslo_2018.pdf. Acesso em: 04 jul. 2022.

OMC - Organização Mundial do Comércio. **TRIPS: Agreement On Trade-Related Aspects Of Intellectual Property Rights**. Marrakesh Agreement Establishing the World Trade Organization, Anexo 1C, 15 abr. 1994. Disponível em: https://www.wto.org/english/docs_e/legal_e/trips_e.htm#part1. Acesso em: 04 jul. 2022.

OMS - Organização Mundial da Saúde. **Guidance on INN**. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/teams/health-product-and-policy-standards/inn/guidance-on-inn>. Acesso em: 22 jun. 2021.

OMS - Organização Mundial da Saúde. **Mental health**. OMS, c2022. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/mental-health#tab=tab_1. Acesso em: 30 jul. 2022.

OMS - Organização Mundial da Saúde. **Special initiative for mental health (2019–2023)**. 2019. Disponível em: [https://www.who.int/publications/i/item/special-initiative-for-mental-health-\(2019-2023\)](https://www.who.int/publications/i/item/special-initiative-for-mental-health-(2019-2023)). Acesso em: 04 jul. 2022.

PADDA, I. S.; TADI, P. Botulinum Toxin. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): **StatPearls Publishing**, jan. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32491319/>. Acesso em: 09 abr. 2021.

PAES, T. D. M.; AGUIAR, L. F.; MARTINS, T. D. Identification of US-pharmaceutical patents expiring between 2018 and 2022 and their effect on the Brazilian domestic market. **World Patent Information**, v. 63, dez. 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0172219020300910>. Acesso em: 21 abr. 2021.

PARANHOS, J.; MERCADANTE, E.; HASENCLEVER, L. Os esforços inovativos das grandes empresas farmacêuticas no Brasil: o que mudou nas duas últimas décadas? **Revista Brasileira de Inovação**, v. 19, p. 1-28, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.20396/rbi.v19i0.8655780>. Acesso em: 21 abr. 2021.

PATHAK, A.; NOWELL, R. W.; WILSON, C. G.; RYAN, M. J.; BARRACLOUGH, T. G. Comparative genomics of Alexander Fleming's original *Penicillium* isolate (IMI 15378) reveals sequence divergence of penicillin synthesis genes. **Scientific Reports**, 10, 15705, 2020. Disponível em: <https://doi-org.ez202.periodicos.capes.gov.br/10.1038/s41598-020-72584-5>. Acesso em: 11 abr. 2021.

PAUL, D.; SANAP, G.; SHENOY, S.; KALYANE, D.; KALIA, K.; TEKADE, RK. Artificial intelligence in drug discovery and development. **Drug Discovery Today**, v. 26, n. 1, p. 80-93, jan. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.10.010>. Acesso em: 12 abr. 2021.

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

PERALTA, P. P.; SILVA, E. F.; FIERRO, I. M.; TERUYA, D. Y. Panorama do uso de marcas pelos grandes laboratórios farmacêuticos multinacionais no mercado brasileiro. **Revista Eletrônica de Comunicação, Informação e Inovação em Saúde**, v. 8, n. 1, 2014. Disponível em: <https://www.reciis.icict.fiocruz.br/index.php/reciis/article/view/487>. Acesso em: 29 abr. 2021.

PINTO, A. P. G. Patentes de segundo uso médico: estudo sobre argumentos positivos e negativos para a concessão do registro no Brasil. **Revista Jurídica da Presidência**, v. 14, n. 102, p. 191-211, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.20499/2236-3645.RJP2012v14e102-128>. Acesso em: 16 dezembro 2022.

PINTO, J. P. M. **Interação entre empresas e instituições de ciência e tecnologia no sistema farmacêutico de inovação brasileiro: estrutura, conteúdo e dinâmica**. 2010. Tese (Doutorado em Economia) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. Disponível em: <https://www.ie.ufrj.br/images/IE/PPGE/teses/2010/Julia%20Paranhos%20.pdf>. Acesso em: 24 maio 2021.

PIRAZZINI, M.; ROSSETTO, O.; ELEOPRA, R.; MONTECUCCO, C. Botulinum Neurotoxins: Biology, Pharmacology, and Toxicology. **Pharmacological Review**, n. 69, p. 200-235, abr. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1124/pr.116.012658>. Acesso em: 08 abr. 2021.

PIRES, E. A.; RIBEIRO, N. M.; QUINTELLA, C. M. Sistemas de busca de patentes: análise comparativa entre Espacenet, Patentscope, Google Patents, Lens, Derwent Innovation Index e Orbit Intelligence. **Cadernos de Prospecção**, v. 13, n. 1, p. 13-29, mar. 2020. Disponível em:

<https://periodicos.ufba.br/index.php/nit/article/view/35147/20781>. Acesso em: 29 abr. 2021.

PISANO, G. Profiting from innovation and the intellectual property revolution.

Research Policy, n. 35, p. 1122-1130, 2006. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048733306001442>. Acesso em: 27 abr. 2021.

POLAMREDDY, P.; GATTU, N. The drug repurposing landscape from 2012 to 2017: evolution, challenges, and possible solutions. **Drug Discovery Today**, v. 24, n. 3, p. 789-795, mar. 2019. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359644618302824>. Acesso em: 25 mar. 2021.

PRADO, A. R. M. A indústria farmacêutica brasileira a partir dos anos de 1990: a Lei dos Genéricos e os impactos na dinâmica competitiva. **Leituras de Economia Política**, v. 13, n. 2 (19), p. 111-145, dez. 2011. Disponível em:

<https://www.eco.unicamp.br/images/arquivos/artigos/3194/08%20Artigo%206.pdf>. Acesso em: 24 maio 2021.

RADAELLI, V. **Trajetórias inovativas do setor farmacêutico no Brasil: tendências recentes e desafios futuros**. 2012. Tese (Doutorado em Política Científica e Tecnológica) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas. Disponível em:

http://www.repositorio.unicamp.br/bitstream/REPOSIP/287652/1/Radaelli_Vanderleia1977-_D.pdf. Acesso em: 24 maio 2021.

RAMELLO, G. B. What's in a sign? Trademark Law and Economic Theory. **Journal of Economic Surveys**, v. 20, n. 4, ago. 2006. Disponível em: <https://onlinelibrary-wiley.ez202.periodicos.capes.gov.br/doi/10.1111/j.1467-6419.2006.00255.x>. Acesso em: 29 abr. 2021.

RAMELLO, G. B.; SILVA, F. **Appropriating signs and meaning: The elusive economics of trademark**. Information, Intellectual Property and Economic Welfare, 2006. Disponível em: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=936653. Acesso em: 30 jul. 2022.

RAMHARACK, P.; SOLIMAN, M. E. S. Bioinformatics-based tools in drug discovery: the cartography from single gene to integrative biological networks. **Drug Discovery Today**, v. 23, n. 9, p. 1658-1665, set. 2018. Disponível em:

<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.05.041>. Acesso em: 05 abr. 2021.

RIBEIRO, N. M. (Org.). **Coleção PROFNIT Série Prospecção Tecnológica**. Salvador: IFBA, v. 1, 2018, 194 p. Disponível em: <https://profnit.org.br/wp->

content/uploads/2018/08/PROFNIT-Serie-Prospeccao-Tecnologica-Volume-1-1.pdf. Acesso em 04 jul. 2022.

RUJAS, J. Trade marks: complementary to patents. **World Patent Information**, v. 21, n. 1, p. 35-39, mar. 1999. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0172-2190\(99\)00023-X](https://doi.org/10.1016/S0172-2190(99)00023-X). Acesso em: 30 jul. 2022.

SALERNO, M. S.; MATSUMOTO, C.; FERRAZ, I. Biofármacos no Brasil: características, importância e delineamento de políticas públicas para seu desenvolvimento. **Texto para discussão / Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada**, 2018. Disponível em: http://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/8522/1/TD_2398.pdf. Acesso em: 25 mar. 2021.

SANDNER, P. G.; BLOCK, J. **The market value of R&D, patents, and trademarks**. *Research Policy*, v. 40, n. 7, p. 969-985, set. 2011. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048733311000576>. Acesso em: 30 jul. 2022.

SARAIVA, E. V. **Estratégias de uso dos dados contidos nos documentos de marcas do Instituto Nacional da Propriedade Industrial do Brasil**. 2017. Tese (Doutorado em Propriedade Intelectual e Inovação) – Instituto Nacional da Propriedade Industrial, Rio de Janeiro. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/academia/arquivo/teses/SARAIVAE LAINEVIANNA.pdf>. Acesso em: 28 abr. 2021.

SBBQ - Sociedade Brasileira de Bioquímica e Biologia Molecular. **Bioinformática da Biologia à flexibilidade molecular**. Organização de Hugo Verli. 1ª Ed. São Paulo: SBBq, 2014, 282 p. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/166105/001012172.pdf?sequence=1>. Acesso em: 11 abr. 2021.

SBED - Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor. **Dor no Brasil**. SBED, c2018. Disponível em: <https://sbed.org.br/duvidas-frequentes-2/dor-no-brasil/>. Acesso em: 30 jul. 2022.

SILVA, M. L. A.; BRITTO, A. C. M.; ANTUNES, A. M. S. Controvérsias sobre a proteção patentária de segundo uso médico de compostos químicos conhecidos. **Química Nova**, v. 33, n. 8, p. 1821-1826, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422010000800035>. Acesso em: 16 dezembro 2022.

SIMONETTI, P. A. C. **Sistema de Avaliação do Potencial para Inovação de Biomoléculas - SInBIO_{MOL}**: da biodiversidade Amazônica a fármacos. 2019. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) – Universidade Federal do Amazonas, Manaus. Disponível em: https://tede.ufam.edu.br/bitstream/tede/7057/6/Disserta%C3%A7%C3%A3o_PauloSimonetti_PPGBIOTEC.pdf. Acesso em: 22 abr. 2021.

SMALL, R. Botulinum Toxin Injection for Facial Wrinkles. **American Family Physician**, v. 90, n. 3, p. 168-75, ago. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25077722/>. Acesso em: 11 abr. 2021.

SONG, C. H.; HAN, JW. **Patent cliff and strategic switch**: exploring strategic design possibilities in the pharmaceutical industry. SpringerPlus, v. 5, n. 692, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40064-016-2323-1>. Acesso em: 20 jul. 2022.

SÓTONYI, G. Participation of Hungarians in the Elaboration of Principles of Genetics and of Biotechnology. **Orvostorteneti Kozlomenyek**, v. 61, n. 1-4, p. 125-136, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26875293/>. Acesso em: 25 mar. 2021.

SOUZA, A. M.; ZUCOLLOTO, G. F.; PORTO, P. Desafios atuais da proteção da propriedade industrial no Brasil. *In*: MONASTERIO, L. M.; NERI, M. C.; SOARES, S. S. D. **Brasil em desenvolvimento 2014: estado, planejamento e políticas públicas**. Brasília: Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (Ipea), v. 1, 2014, p. 147-168. Disponível em: https://www.ipea.gov.br/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=24159. Acesso em: 15. Jul. 2022.

SPOSITO, M. M. M. Toxina botulínica tipo A - propriedades farmacológicas e uso clínico. **Acta Fisiátrica**, n. 11 (supl.1), p. 7-44, 2004. Disponível em: <http://www.revistas.usp.br/actafisiatrica/article/view/102495/100810>. Acesso em: 08 abr. 2021.

STEINBERG, F. M.; RASO, J. Biotech pharmaceuticals and biotherapy: an overview. **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**: a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe Canadienne des Sciences Pharmaceutiques, v. 1, n. 2, p. 48-59, 1998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10945918/>. Acesso em: 25 mar. 2021.

STERNITZKE, C. An exploratory analysis of patent fencing in pharmaceuticals: The case of PDE5 inhibitors. **Research Policy**, v. 42, n. 2, p. 542-551, mar. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.respol.2012.11.003>. Acesso em: 27 abr. 2021.

STIGLITZ, J. E. **Economic Foundations of Intellectual Property Rights**. Duke Law Journal, 57, p. 1693-1724, 2008. Disponível em: <https://scholarship.law.duke.edu/dlj/vol57/iss6/3>. Acesso em: 08 jun. 20

SUBRAMANIAN, A. M.; LÉVESQUE, M.; VRANDE, V. "Pulling the Plug:" Time Allocation between Drug Discovery and Development Projects. **Production and Operations Management**, v. 29, n. 12, p. 2851-2876, dez. 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary-wiley.ez202.periodicos.capes.gov.br/doi/10.1111/poms.13255>. Acesso em: 31 mar. 2021.

TALEVI, A; BELLERA, C. Challenges and opportunities with drug repurposing: finding strategies to find alternative uses of therapeutics. **Expert Opinion on Drug**

Discovery, v. 15, n. 4, p. 397-401, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/17460441.2020.1704729>. Acesso em: 13 jun. 2021.

TEECE, D. J. Profiting from technological innovation: implications for integration, collaboration, licensing and public policy. **Research Policy**, v. 15, p. 285-305, 1986.

THOMA, G. Trademarks and the patent premium value: Evidence from medical and cosmetic products. **World Patent Information**, v. 45, p. 23-30, jun. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.wpi.2015.02.003>. Acesso em: 09 jun. 2021.

THOMAS, J. R. **Patent "Evergreening"**: Issues in Innovation and Competition. Congressional Research Service. 2009. Disponível em: https://www.ipmall.info/sites/default/files/hosted_resources/crs/R40917_091113.pdf. Acesso em: 15 jul. 2022.

TONG, Y; DENG, Z. An aurora of natural products-based drug discovery is coming. **Synthetic and Systems Biotechnology**, v. 5, n. 2, p. 92-96, jun. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.synbio.2020.05.003>. Acesso em: 14 maio 2021.

TOXINA BOTULÍNICA A: frasco-ampola. Responsável técnico Eliza Yukie Saito. Cotia: Blau Farmacêutica S.A., 2019. Bula para o profissional de saúde, medicamento Botulim. 18 p. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=BOTULIM>. Acesso em: 07 jun. 2022.

TOXINA BOTULÍNICA A: frasco-ampola. Responsável técnico Elizabeth Mesquita. São Paulo: Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda, 2022 [2022a]. Bula para o profissional de saúde, medicamento Botox. 40 p. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=botox>. Acesso em: 07 jun. 2022.

TOXINA BOTULÍNICA A: frasco-ampola. Responsável técnico Flávio Caetano Ferreira. São Paulo: Moksha8 Brasil Distribuidora e Representação de Medicamentos Ltda, 2022 [2022b]. Bula para o profissional de saúde, medicamento Nabota. 19 p. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Nabota>. Acesso em: 07 jun. 2022.

TOXINA BOTULÍNICA A: frasco-ampola. Responsável técnico Heloisa Zeringota. São Paulo: Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda., 2022 [2022c]. Bula para o profissional de saúde, medicamento Dysport. 46 p. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=DYSPOORT>. Acesso em: 07 jun. 2022.

TOXINA BOTULÍNICA A: frasco-ampola. Responsável técnico José Carlos Módolo. Itapira: Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda, 2021 [2021a]. Bula para o profissional de saúde, medicamento Prosigne. 15 p. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=PROSIGNE>. Acesso em: 07 jun. 2022.

TOXINA BOTULÍNICA A: frasco-ampola. Responsável técnico Maurício Ribeiro Miguel. Taboão da Serra: Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda, 2021 [2021b]. Bula para o profissional de saúde, medicamento Botulift. 12 p. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=BOTULIFT>. Acesso em: 07 jun. 2022.

TOXINA BOTULÍNICA A: frasco-ampola. Responsável técnico Luciana Silvia Maria Franco da Silva. São Paulo: Merz Farmacêutica Comercial Ltda, 2022 [2022d]. Bula para o profissional de saúde, medicamento Xeomin. 62 p. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Xeomin>. Acesso em: 07 jun. 2022.

TRIST, D. G. Scientific process, pharmacology and drug discovery. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 11, n. 5, p. 528-533, out. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2011.05.008>. Acesso em: 2 jun. 2021.

URIAS, E. M. P. **A indústria farmacêutica brasileira: um processo de coevolução de instituições, organizações industriais, ciência e tecnologia**. 2009. Dissertação (Mestrado em Política Científica e Tecnológica) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas. Disponível em: http://repositorio.unicamp.br/jspui/bitstream/REPOSIP/287704/1/Urias_EduardoMunizPereira_M.pdf. Acesso em: 24 maio 2021.

USA. **Consolidated Patent Laws**. United States Code Title 35 - Patents. Mar. 2021. Disponível em: https://www.uspto.gov/web/offices/pac/mpep/consolidated_laws.pdf. Acesso em: 08 jul. de 2022.

USPTO - United States Patent and Trademark Office. **Patent Classification**. United States Patent and Trademark Office, ago. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/classificacao/classificacao-de-patentes>. Acesso em 23 set. 2022.

VANE J. R., BOTTING R. M. The history of anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. **New Targets in Inflammation**, p. 1-12, 1996. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-011-5386-7_1#citeas. Acesso em: 29 abr. 2021.

VARRICHO, P. C. As parcerias para o desenvolvimento produtivo da saúde. *In*: RAUEN, A. T. (org.). **Políticas de inovação pelo lado da demanda no Brasil**. Brasília: Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (Ipea), 2017. Disponível em: http://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/8944/2/Cap5_ParcDesProdSaude.pdf. Acesso em: 22 jul. 2022.

VERBAANDERD, C.; ROOMAN, I.; MEHEUS, L.; HUYS, I. On-Label or Off-Label? Overcoming Regulatory and Financial Barriers to Bring Repurposed Medicines to Cancer Patients. **Frontiers in Pharmacology**, v. 10, jan. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01664>. Acesso em: 29 abr. 2021.

VERMA, A. S.; AGRAHARI, S.; RASTOGI, S.; SINGH, A. Biotechnology in the realm of history. **Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences**, v. 3, n. 3, p. 321-323, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/0975-7406.84430>. Acesso em: 25 mar. 2021.

VITORIO, T. O sucesso do Vonau Flash, patente milionária da USP. **Revista Exame**, out. 2020. Disponível em: <https://exame.com/ciencia/mais-que-ciencia-a-gestao-do-vonau-flash-patente-milionaria-da-usp/>. Acesso em: 11 jul. 2021.

WIPO - World Intellectual Property Organization. **Brands – Reputation and Image in the Global Marketplace**. Switzerland: World Intellectual Property Organization Report, 2013. 140 p. Disponível em: https://www.wipo.int/edocs/pubdocs/en/intproperty/944/wipo_pub_944_2013.pdf. Acesso em: 08 jun. 2022.

WIPO - World Intellectual Property Organization. **Guide to using patent information**. Switzerland: World Intellectual Property Organization, 2015. 44 p. Disponível em: <https://www.wipo.int/publications/en/details.jsp?id=180&plang=EN>. Acesso em: 30 jul. 2021.

WIPO - World Intellectual Property Organization. **International Patent Classification: Frequently Asked Questions**. Switzerland: World Intellectual Property Organization, c2022. Disponível em: <https://www.wipo.int/classifications/ipc/en/faq/>. Acesso em: 23 set. 2022.

XIA, X. Bioinformatics and Drug Discovery. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 15, p. 1709-1726, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1568026617666161116143440>. Acesso em: 12 abr. 2021.

XUE, H.; LI, J.; XIE, H.; WANG, Y. Review of Drug Repositioning Approaches and Resources. **International Journal of Biological Sciences**, v. 14, n. 10, p. 1232-1244, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6097480/>. Acesso em: 12 abr. 2021.

ZHANG, S.; MASUYER, G.; ZHANG, J.; SHEN, Y.; LUNDIM, D.; HENRIKSSON, L.; MIYASHITA, S.; MARTÍNEZ-CARRANZA, M.; DONG, M.; STENMARK, P. Identification and characterization of a novel botulinum neurotoxin. **Nature Communications**, 8, 14130, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/ncomms14130>. Acesso em: 08 abr. 2021.

ZUCOLOTO, G. F. (org.); FREITAS, R. E. (org.). **Propriedade intelectual e aspectos regulatórios em biotecnologia**. Rio de Janeiro: Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (Ipea), 2013. Disponível em: <http://repositorio.ipea.gov.br/handle/11058/3086>. Acesso em: 30 set. 2022.

APÊNDICE A – Documentos de patente relacionados a indicações de uso, formulação e métodos de obtenção de toxina botulínica e encontrados na base de dados do INPI/BR

PATENTES VIGENTES				
Número do pedido	Data de depósito	Depositante	Título	Resumo das reivindicações
PI 0417493-3	08/12/2004	Allergan, Inc (EUA)	Uso de uma toxina botulínica para tratamento de distúrbios da pele	Uso de uma toxina botulínica caracterizado por ser para a preparação de um medicamento para tratamento de um distúrbio de pele selecionado a partir do grupo consistindo de uma verruga, joanete, calo, calosidade, neuroma, dedo em martelo, dermatofibroma, nevo, granuloma ou ceratose.
PI 0508410-5	03/03/2005	Reavance therapeutics, Inc (EUA)	Composições e métodos para a aplicação tópica e liberação transdérmica de toxinas botulínicas	Composição de toxina botulínica e um veículo de carga positiva para uso tópico. Kit para administração da toxina botulínica. Método de administração da toxina botulínica para resultado estético ou cosmético.
PI 0513327-0	06/07/2005	Ipsen Limited (Reino Unido)	Composição farmacêutica sólida ou líquida compreendendo neurotoxina botulínica	Composição líquida contendo toxina e excipientes (podem incluir sacarose, trealose, lactose, manitol, polissorbato 80). Formulação livre de albumina.
PI 0516836-8	24/08/2005	Allergan, Inc (EUA)	Composição útil para o tratamento de um defeito cosmético; e método não terapêutico para o tratamento de um defeito cosmético	Composição contendo toxina botulínica e microesferas. Método de tratamento cosmético (tratamento de rugas).
PI 0613001-1	04/10/2006	Allergan, inc. (EUA)	Composições farmacêuticas de toxina clostrídica estabilizada por uma não-proteína	Composição de toxina botulínica estabilizada por excipientes não proteicos (uma polivilpirrolidona e um dissacarídeo escolhido entre lactose, trealose e sacarose).

PI 0619134-7	01/12/2006	University of massachusetts lowell (EUA)	Nanoemulsão, composição farmacêutica, composição, métodos cosméticos para o tratamento de rugas, linhas faciais e/ou linhas do pescoço, e de retardar o início das rugas, linhas faciais e/ou linhas do pescoço, e, método de fabricação de uma nanoemulsão	Nanoemulsão de toxina botulínica usada em composição farmacêutica para uso transdérmico no tratamento de rugas, linhas faciais, linhas do pescoço, paralisia facial, blefaroespasma, contratura facial, distonia, espasmo hemifacial, tremores, espasticidade, uma condição que envolve um músculo retro-orbital, uma condição oftálmica, hiperplasia da próstata, hiperidrose, constipação, espasticidade do membro após acidente vascular cerebral ou enxaqueca. Método cosmético.
PI 0813948-2	28/05/2008	Medy-tox Inc. (República da Coreia)	Composição líquida farmacêutica de toxina botulínica com estabilidade melhorada	Composição farmacêutica líquida contendo toxina botulínica e excipientes (polissorbato 20, metionina, isoleucina).
BR 11 2012 024920 7	29/03/2011	Allergan, Inc. (EUA)	Uso de toxina botulínica para profilaxia de enxaqueca crônica e composição para tratar profilaticamente pacientes com enxaqueca crônica	Uso de uma toxina botulínica, caracterizado por ser na preparação de uma composição para tratar profilaticamente enxaqueca crônica. Composição liofilizada para prevenção de enxaqueca crônica, caracterizada por compreender 100 Unidades de toxina botulínica, 0,5 mg de albumina sérica humana e 0,9 mg de cloreto de sódio, em que a neurotoxina botulínica é do tipo A, tipo B ou tipo E.
BR 11 2013 025256 1	30/03/2012	Medy-tox Inc. (República da Coreia)	Preparação liofilizada farmacêutica	Composição liofilizada composta por toxina botulínica, polissorbato e metionina e um ou mais componentes selecionados do grupo que consiste de açúcar, álcool de açúcar e um composto iônico. Açúcar pode ser escolhido entre trealose, sacarose, maltose, frutose, rafinose, lactose e glicose. Álcool de açúcar pode ser escolhido entre ciclodextrina, manitol, sorbitol, glicerol, xilitol e inositol. Composto iônico pode ser escolhido entre cloreto de sódio, fosfato de sódio, fosfato de amônio, sulfato de magnésio, acetato de sódio, lactato de sódio, succinato de sódio, propionato de sódio e fosfato de potássio. Formulação livre de estabilizantes de origem animal.
PEDIDOS PENDENTES				

Número do pedido	Data de depósito	Depositante	Título	Resumo das reivindicações
PI 0923731-3	28/12/2009	Revance Therapeutics, Inc (EUA)	"Formulações injetáveis de toxinas botulínicas".	Petição nº 020120120480. Composição de toxina botulínica e um veículo carregado positivamente. Seringa. Método terapêutico e cosmético.
BR 11 2014 029585 9	13/03/2013	President and Fellows of Harvard College (EUA)	Neurotoxina botulínica engendrada	Petição nº 870190134122. Reivindicações envolvendo polipeptídios, fração de toxina botulínica modificada, célula de micro-organismo transgênico, além de reivindicações de uso e reivindicações de kit (englobando composição farmacêutica e instruções de uso).
BR 11 2014 022689 0	10/05/2013	William J. Binder (EUA)	Uso de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma toxina botulínica em uma forma farmacêuticamente segura	Petição nº 870210050408. Uso de toxina botulínica para tratamento de enxaqueca e de vertigem associada à enxaqueca.
BR 11 2015 029973 3	07/05/2014	Daewoong CO., LTD. (República da Coreia)	Método para produção de toxina botulínica	Petição nº 860150282637. Método para produção de toxina botulínica utilizando precipitação ácida e purificação com cromatografia de troca iônica.
BR 11 2016 001730 7	30/07/2014	Merz Pharma GMBH & CO. KGAA (Alemanha)	Processo para a preparação de um componente neurotóxico altamente puro de uma toxina botulínica, componente neurotóxico altamente puro de uma toxina de clostridium botulinum e composição farmacêutica	Petição nº 860160023020. Método de produção de toxina botulínica com elevado grau de pureza e composição farmacêutica contendo essa toxina botulínica.
BR 11 2016 022025 0	29/04/2015	Ipsen Bioinnovation Limited (Reino Unido)	Fabricação de neurotoxinas recombinantes de clostridium botulinum	Petição nº 870160053973. Método para produzir toxina botulínica recombinante em sistema de expressão de <i>Escherichia coli</i> . Composição farmacêutica líquida. Método de tratamento.

BR 11 2016 027773 2	29/05/2015	Procell Therapeutics Inc. (República da Coreia) / ATGC CO., LTD. (República da Coreia)	Peptídeo célula-penetrante, polinucleotídeo, proteína recombinante célula penetrante de toxina botulínica, vetor de expressão recombinante, bactéria, composição farmacêutica, composição cosmética e método para produzir uma proteína recombinante célula-penetrante de toxina botulínica	Petição nº 870160070475. Toxina botulínica recombinante conjugada com peptídeo capaz de promover a entrada da molécula pela via transdérmica. Método de produção da toxina botulínica conjugada. Micro-organismo transgênico. Composição farmacêutica composta pela toxina botulínica conjugada.
BR 11 2017 012885 3	28/04/2016	Daewoong Co., LTD. (República da Coreia)	Composição de meio e método para preparar toxina botulínica	Petição nº 870170041218. Composição de meio de cultura para <i>Clostridium botulinum</i> à base de hidrolisado de proteínas de origem vegetal. Método para produzir toxina botulínica.
BR 11 2017 012889 6	28/04/2016	Daewoong Co., LTD. (República da Coreia)	Composição de meio e método para preparar toxina botulínica	Petição nº 870170041227. Composição de meio de cultura para <i>Clostridium botulinum</i> à base de hidrolisado de proteínas de origem vegetal e hidrolisado de caseína. Método para produzir toxina botulínica.
BR 11 2018 008684 3	28/10/2016	Revance Therapeutics, Inc. (EUA)	Formulações de toxina botulínica injetáveis e processos de uso das mesmas com longa duração do efeito terapêutico ou cosmético	Petição nº 870180034859. Processo para administrar toxina botulínica e obter efeito cosmético ou terapêutico. Composição farmacêutica injetável composta por toxina botulínica e um veículo carregado positivamente. Processo ou composição farmacêutica cuja duração do efeito é prolongada (até dez meses).
BR 11 2018 007679 1	23/11/2016	Daewoong CO., LTD. (República da Coreia)	Método para produzir uma toxina botulínica	Petição nº 870180030736. Método de produção e purificação de toxina botulínica envolvendo precipitação ácida, microfiltração e cromatografia de troca iônica.

BR 11 2018 011663 7	09/12/2016	Revanche Therapeutics, Inc. (EUA)	Toxina botulínica para distúrbios primários de humor e afetivos usando neurotransmissor	Petição nº 870180049158. Método de tratamento de distúrbios do sistema nervoso central (depressão, ansiedade, doença bipolar, estresse pós-traumático, convulsões, Alzheimer, Parkinson e doença de Huntington, acidente vascular cerebral, hipertensão mediada central, transtorno obsessivo-compulsivo, enxaquecas, cefaleias, distúrbio do sono, esquizofrenia, distúrbio afetivo sazonal).
BR 11 2018 073591 4	16/05/2017	President and Fellows of Harvard College (EUA)	Método para purificação e ativação de neurotoxina botulínica	Petição nº 870180151897. Proteína acessória recombinante. Célula transgênica que codifica proteína acessória de toxina botulínica usada em processo de purificação de toxina botulínica. Método de purificação de toxina botulínica.
BR 11 2018 075363 7	08/06/2017	Children's Medical Center Corporation (EUA) / Paul Stenmark (Suécia)	Neurotoxinas botulínicas manipuladas	Petição nº 870180159756. Toxina botulínica do sorotipo B com domínio de ligação geneticamente modificado. Célula transgênica que expressa a toxina botulínica modificada. Método para produzir a toxina botulínica modificada. Molécula quimérica em que a primeira porção é composta pelo polipeptídeo modificado e a segunda porção é composta por molécula bioativa. Célula transgênica que expressa a molécula quimérica. Composição farmacêutica que compreende a toxina botulínica modificada. Composição farmacêutica que compreende a molécula quimérica. Kit que compreende uma composição farmacêutica e orientações para administração terapêutica da composição. Método para tratamento de diversas condições.
BR 11 2019 000278 2	07/07/2017	Children's Medical Center Corporation (EUA) / Paul Stenmark (Suécia)	Neurotoxina botulínica e seus derivados	Petição nº 870190001772. Toxina botulínica recombinante. Célula transgênica que expressa a toxina recombinante. Método de produção da toxina recombinante. Molécula quimérica em que a primeira porção é composta pelo polipeptídeo modificado e a segunda porção é composta por molécula bioativa. Célula transgênica que expressa a molécula quimérica. Composição farmacêutica que compreende a toxina botulínica modificada. Composição farmacêutica que compreende a molécula quimérica. Kit que compreende uma composição

				farmacêutica e orientações para administração terapêutica da composição. Método para tratamento de diversas condições.
BR 11 2019 003770 5	28/08/2017	Hugel, Inc (República da Coreia)	Formulação líquida que contém toxina botulínica e agente de estabilização, e método de preparação para a mesma	Petição nº 870190018786. Formulação líquida de toxina botulínica com agente estabilizador selecionado dentre arginina, ácido glutâmico, ácido aspártico, tampão de gluconolactona e tampão de ácido tartárico. Formulação de toxina botulínica e estabilizante mais anestésico local. Formulação de toxina botulínica que contém adicionalmente polissorbato.
BR 11 2019 014876 0	17/10/2017	Daewoong CO., LTD. (República da Coreia)	Composição líquida estável compreendendo toxina botulínica e método para estabilizar uma toxina botulínica	Petição nº 870190068331. Composição líquida de toxina botulínica e L-alanina ou metilcelulose, um surfactante não iônico (polissorbato 20 ou polissorbato 80) e um tampão. Composição pode compreender ainda um agente isotônico.
BR 11 2019 016585 1	19/03/2018	Merz Pharma GMBH & CO. KGAA (Alemanha)	Uso melhorado da neurotoxina botulínica no tratamento da sialorreia	Petição nº 870190077236. Toxina botulínica para tratamento de distúrbios relacionados à produção excessiva de saliva. Toxina botulínica livre de proteínas acessórias.
BR 11 2019 019743 5	22/03/2018	Bonti, Inc (EUA)	Neurotoxinas botulínicas para uso em terapia	Petição nº 870190094607. Método de tratamento cosmético utilizando toxina botulínica de ação rápida, intermediária ou longa. Método para minimizar a formação de cicatriz.
BR 11 2019 024082 9	18/05/2018	Revance Therapeutics, Inc (EUA)	Métodos de tratamento para distonia cervical	Petição nº 870190118167. Método de tratamento com toxina botulínica para obter efeito prolongado sobre distonia cervical. Composição farmacêutica contendo toxina botulínica e um componente portador de carga positiva. Método ou composição farmacêutica cuja duração do efeito pode durar até dez meses.

BR 11 2019 025402 1	30/05/2018	Allergan, Inc (EUA)	Neurotoxina botulínica para tratamento de distúrbios associados a hiperatividade de melanócito e/ou melanina em excesso	Petição nº 870190125945. Método para tratar distúrbios associados à hiperatividade de melanócito e/ou produção excessiva de melanina (hipermelanogênese, hiperpigmentação, melasma, lentigos solares, nevos e melanoma) utilizando toxina botulínica DC (mosaico). Método cuja administração da composição ocorre via injeção dérmica ou via tópica.
BR 11 2020 006827 6	29/01/2019	Ipsen Biopharm Limited (Reino Unido)	Neurotoxinas botulínicas clivando snare não neuronal	Petição nº 870200043358. Cadeia leve de toxina botulínica A modificada capaz de clivar proteína SNARE não neuronal (SNAP-23) de forma melhorada quando comparada à cadeia leve de toxina botulínica selvagem. Construção de ácido nucléico que compreende uma sequência que codifica a cadeia leve modificada. Veículo de liberação para liberar a protease modificada a uma célula alvo.
BR 11 2020 017323 1	21/02/2019	Toxotech AB (Suécia)	Bio-híbrido de neurotoxina botulínica	Petição nº 870200106864. Domínio de ligação de toxina botulínica modificado para ligar sinergicamente a um receptor de sinaptotagmina, a um receptor de vesícula sináptica 2 associada e a um receptor de gangliosídeo. Sequência de ácido nucleico que codifica o domínio de ligação modificado. Domínio de ligação modificado ou polipeptídeo contendo o domínio de ligação modificado para uso em método terapêutico ou cosmético. Domínio de ligação modificado acoplado a uma ou mais moléculas para uso em testes farmacológicos e para uso como veículo. Composição farmacêutica ou cosmética contendo o domínio de ligação modificado ou polipeptídeo contendo o domínio de ligação modificado. Kit compreendendo composição e instruções para administração. Método de tratamento.

BR 11 2021 004776 0	12/09/2019	Allergan, Inc (EUA)	Métodos para tratamento de hipertrofia do músculo masseter	Petição nº 870210023898. Método para reduzir largura da face inferior em região do músculo masseter. Método caracterizado por uma pluralidade de locais de injeção. Método cosmético. Kit que compreende toxina botulínica e instruções para a administração. Composição de toxina botulínica isenta de proteína de origem animal.
BR 11 2021 010439 9	29/11/2019	Huons Biopharma CO., LTD. (República da Coreia)	Composição líquida estabilizante de toxina botulínica	Petição nº 870210048619. Composição líquida composta por toxina botulínica, polissorbato e serina ou toxina botulínica, polissorbato, serina e metionina.
BR 11 2021 015480 9	18/02/2020	Merz Pharma GMBH & CO. KGAA (Alemanha)	Usos inovadores de neurotoxina botulínica para o tratamento contra tremor	Petição nº 870210071432. Toxina botulínica livre de proteínas do complexo para uso no tratamento de tremores de membro superior. Uso da toxina botulínica combinada com outro tratamento padrão (por exemplo, combinada com antiepiléptico ou bloqueador de canal de cálcio, com estimulação cerebral profunda). Composição farmacêutica que compreende uma toxina botulínica. Método para tratar tremor do membro superior.
BR 11 2021 019233 6	12/03/2020	Jetema CO., LTD. (República da Coreia)	Método para preparar toxina botulínica	Petição nº 870210088761. Método para produzir toxina botulínica utilizando meio de cultura livre de proteínas de origem animal (possibilita reduzir custos e tempo de produção). Método para recuperar a toxina botulínica.
BR 11 2021 019219 0	12/03/2020	Jetema CO., LTD. (República da Coreia)	Composição de meio para cultivar clostridium botulinum	Petição nº 870210088662. Método para produzir toxina botulínica utilizando meio de cultura livre de proteínas de origem animal (possibilita reduzir custos e tempo de produção).

BR 11 2021 024058 6	31/03/2020	Obi Pharma, Inc. (China)	Composição de toxina tipo a de clostridium botulinum, formulação e uso das mesmas	Petição nº 870210110559. Complexo de toxina botulínica A mais as proteínas acessórias com peso molecular entre 740 e 790 KDa. Ácido nucleico que codifica o complexo de toxina de <i>Clostridium botulinum</i> proposto. Composição farmacêutica liofilizada ou líquida. Método cosmético (suavização de rugas). Método terapêutico (tratamento de transtornos neuromusculares).
BR 11 2021 020486 5	14/04/2020	Jetema CO., LTD. (República da Coreia)	Método para purificar toxina botulínica	Petição nº 870210094355. Método para purificar toxina botulínica utilizando cromatografia de troca aniônica e catiônica.
BR 11 2021 020533 0	14/04/2020	Jetema CO., LTD. (República da Coreia)	Método para purificar toxina botulínica	Petição nº 870210094555. Método para purificar toxina botulínica usando cromatografia de troca catiônica, cromatografia hidrofóbica e cromatografia de troca aniônica.
BR 11 2021 022619 2	12/05/2020	Eirion Therapeutics, Inc. (EUA)	Retardo de efeito de pico e/ou prolongamento de duração de resposta	Petição nº 870210103951. Método de tratamento que compreende uma pluralidade doses combinado com o condicionamento da pele com microagulhas. Método que compreende administrar a composição pela via tópica. Método que compreende ainda administrar um agente de aumento de penetração não irritante. Método caracterizado pelo fato de que a toxina botulínica é combinada com um agente cosmético ou terapêutico. Método caracterizado pelo fato de que a composição é formulada como loção, creme, pó, unguento, pomada, gel ou gotas.
BR 11 2021 024616 9	06/06/2020	Galderma Holding SA (Suíça) / Ipsen Biopharm Limited (Reino Unido)	Método para tratar linhas glabellares (gl) moderada a severa e/ou linhas cantais laterais (lcl), composição líquida, e, uso da mesma.	Petição nº 870210113101. Método para tratar linhas glabellares e/ou linhas cantais laterais. Composição líquida.

BR 11 2021 025907 4	22/06/2020	Fastox Pharma SA (Suíça)	Método para aumentar o efeito de uma composição de neurotoxina botulínica e composição	<p>Petição nº 870210118869.</p> <p>Método para aumentar o efeito* de uma composição de toxina botulínica caracterizado pela adição de pelo menos um inibidor pós-sináptico de transmissão neuronal colinérgica (α-Conotoxina MI, μ-conotoxina CnIIIc ou derivados dos mesmos, pancurônio, dantroleno ou uma combinação dos mesmos). Composição caracterizada por compreender pelo menos um inibidor pós-sináptico de transmissão neuronal colinérgica e uma toxina botulínica. Composição caracterizada por ser para uso em tratamento estético ou terapêutico.</p> <p>* Aumento do efeito significa acelerar o início da ação e/ou estender a duração da ação e/ou aumentar a intensidade de ação da composição de toxina botulínica.</p>
BR 11 2022 002710 9	14/08/2020	Protox, Inc (República da Coreia)	Método para preparar toxina botulínica	<p>Petição nº 870220012615.</p> <p>Método para preparar toxina botulínica utilizando meio de cultura livre de produtos de origem animal. Método para purificar toxina botulínica utilizando precipitação ácida e cromatografia de troca iônica.</p>
BR 11 2022 006877 8	12/10/2020	Merz Therapeutics GMBH (Alemanha)	Método para prevenir danos causados por radiação nas glândulas humanas	<p>Petição nº 870220030713.</p> <p>Toxina botulínica em combinação com um anticolinérgico (selecionado entre tropicamida, atropina, escopolamina, glicopirrolato, amitriptilina, clonidina, brometo de ipratrópio e tri-hexifenidil) para uso em um método de prevenção de danos por radiação nas glândulas (dano por radiação é causado por radioligantes). Toxina botulínica tipo A para uso na prevenção de danos por radiação em glândulas caracterizada pelo fato de que o paciente tem uma expectativa de vida entre seis e doze meses, possui 75 anos ou mais, sofre de um comprometimento cognitivo leve ou demência e/ou apresenta comorbidade ou multimorbidade. Métodos de uso da toxina botulínica.</p>

BR 11 2022 009935 5	19/12/2020	Galderma Holding SA (Suíça) / Ipsen Biopharm Limited (Reino Unido)	Método de purificação de toxina botulínica.	Petição nº 870220044226. Método para purificar toxina botulínica A em que o processo não compreende precipitação, centrifugação ou liofilização. Método permite obter a toxina livre, essencialmente livre ou substancialmente livre de proteínas acessórias e também livre, essencialmente livre ou substancialmente livre de produtos animais. Método envolve etapas de filtragem e cromatografia de troca iônica. O meio de cultura utilizado isento, essencialmente isento ou substancialmente isento de produto animal. Composição contendo a toxina purificada.
BR 11 2022 009932 0	19/12/2020	Galderma Holding SA (Suíça) / Ipsen Biopharm Limited (Reino Unido)	Método de produção de toxina botulínica.	Petição nº 870220044219. Método para cultivar <i>Clostridium botulinum</i> e produzir toxina botulínica utilizando meio de cultura à base de proteínas de origem vegetal.

Nota: nas patentes vigentes, o quadro de reivindicações foi analisado a partir da carta patente (documento de concessão). No caso dos pedidos pendentes, as reivindicações foram analisadas conforme petição inicial ou petição indicada no parecer técnico (quando disponível). Assim, o número da petição consultada foi apontado no caso dos pedidos pendentes.

Fonte: elaboração própria a partir de buscas na base dados de patentes do INPI/BR por meio do BuscaWeb de acordo com o procedimento descrito na Metodologia, item 2.1.1.

APÊNDICE B – Indicações citadas nas bulas dos medicamentos à base de toxina botulínica registrados no Brasil

Indicação	Medicamento
Bexiga hiperativa com sintomas de incontinência, urgência e aumento da frequência urinária em pacientes adultos que obtiveram resposta inadequada ou intolerantes a anticolinérgicos	Botox
Blefarospasmo	Botox, Botulift, Botulim, Dysport, Prosigne, Xeomin
Distonia cervical; torcicolo espasmódico	Botox, Dysport, Prosigne e Xeomin
Espasmo hemifacial	Botox, Botulift, Dysport e Prosigne
Espasticidade	Botox, Botulift, Botulim, Dysport, Nabota, Prosigne, Xeomin
Estrabismo	Botox e Prosigne
Hiperidrose focal, palmar e axilar; hiperhidrose axilar e plantar; hiperhidrose em adultos	Botox, Dysport e Prosigne
Incontinência urinária causada por hiperatividade neurogênica do músculo detrusor da bexiga, não tratada adequadamente por anticolinérgicos	Botox
Linhas faciais hipercinéticas	Botox, Botulift, Botulim, Dysport, Nabota, Prosigne, Xeomin
Profilaxia em adultos de migrânea crônica - enxaquecas crônicas e refratárias com comprometimento importante da qualidade de vida e das atividades diárias (laborativas, sociais, familiares e de lazer)	Botox

Nota: a indicação "Espasticidade" inclui Espasticidade muscular, Deformidade do pé equino devido à espasticidade em pacientes pediátricos com paralisia cerebral, Tratamento da espasticidade após acidente vascular cerebral (sequelas de acidente vascular cerebral não especificado como hemorrágico ou isquêmico) em adultos, Deformidade do pé equino (espasticidade), Espasticidade de membros superiores, Espasticidade de membros superiores e inferiores em adultos, Paralisia cerebral, Reabilitação muscular.

Fonte: adaptado de Toxina Botulínica A (2019); Toxina Botulínica A (2021a); Toxina Botulínica A (2021b); Toxina Botulínica A (2022a); Toxina Botulínica A (2022b); Toxina Botulínica A (2022c); Toxina Botulínica A (2022d).

APÊNDICE C – Novas indicações de uso presentes nas reivindicações dos documentos de patente

Número da publicação	Depositante	Indicações de uso não descritas em bula
US2013230500	Abbas Mehdi [US]	Tabagismo (via paralisia temporária dos músculos dos lábios da boca)
AU2020345770	Aeon Biopharma Inc [US]	Gastroparesia (funcionamento inadequado da musculatura impede que o estômago esvazie apropriadamente)
US2021060144	Aeon Biopharma Inc [US]	Dores de cabeça
WO2021041982	Aeon Biopharma Inc [US]	Desordens neurológicas e psiquiátricas (transtorno de estresse pós-traumático, depressão, ansiedade, dor de cabeça e síndrome da dor crônica regional)
WO2021183962	Aeon Biopharma Inc [US]	Desordens cardiovasculares (angina, arritmias, distúrbio de contratilidade miocárdica, doença arterial coronariana e hipertensão)
US2017000726	Agigma Inc [US]	Distúrbios da pele (acne, escaras, erupção cutânea, pele seca, abrasões dérmicas, dermatite, queimaduras solares, cicatrizes, hiperqueratose, granuloma e ulceração da pele)
US5562899	Allen Gerber [US]	Contração de músculo perineal em condição de parto (toxina botulínica como alternativa à episiotomia)
AU1636100	Allergan Inc [US]	Dor temporomandibular, espasmo muscular do sistema gastrointestinal
NZ524793	Allergan Inc [US]	Auxílio na regeneração de lesão muscular ao paralisar temporariamente o músculo e favorecer a cicatrização
AU1636400	Allergan Inc [US]	Disfagia
AU1636500	Allergan Inc [US]	Secreção de muco excessiva
AU1636900	Allergan Inc [US]	Desordens lacrimais
CA2397030	Allergan Inc [US]	Pancreatite (reduzir secreção)
US6740321	Allergan Inc [US]	Hipotireoidismo
EP1604681	Allergan Inc [US]	Dor articular
US6565870	Allergan Inc [US]	Dor em quadro de tumor ósseo benigno (redução da dor e do tamanho do tumor)
US2003202990	Allergan Inc [US]	Epilepsia
US2009041805	Allergan Inc [US]	Dor associada à neuralgia pós-herpética
US2003138460	Allergan Inc [US]	Uso veterinário (induzir paralisia em animal para permitir recuperação de lesão)
US2002081319	Allergan Inc [US]	Hipotireoidismo
US2007218085	Allergan Inc [US]	Distúrbios neuropsiquiátricos (esquizofrenia, doença de Alzheimer, mania e ansiedade)
US2006018844	Allergan Inc [US]	Anormalidade de posicionamento do lábio e/ou queilite angular (inflamação ou fissuras nos cantos da boca)

US2005260231	Allergan Inc [US]	Desordens em glândulas mamárias (hiperplasia, hipertonia, cisto, neoplasia)
CA2768008	Allergan Inc [US]	Desordens em útero (hiperplasia, hipertonia, cisto, neoplasia)
US2004213812	Allergan Inc [US]	Transtorno obsessivo compulsivo - arrancar pelos
US2008118534	Allergan Inc [US]	Transtorno obsessivo compulsivo - bater a cabeça
US2004213814	Allergan Inc [US]	Transtorno obsessivo compulsivo - lavagem repetitiva das mãos
US2004213815	Allergan Inc [US]	Transtorno obsessivo compulsivo - dermatilomania (escoriação da pele)
CA2524379	Allergan Inc [US]	Dor de cabeça de sinusite
US2004234532	Allergan Inc [US]	Inflamações oculares
CA2529010	Allergan Inc [US]	Obesidade (atua reduzindo o apetite)
US2005123567	Allergan Inc [US]	Desordens de pele (verrugas, calos, neuromas, úlceras, dedo em martelo e joanetes)
CA2552982	Allergan Inc [US]	Distúrbios vasculares (síndrome de Raynaud, recuperação pós-enxerto)
CA2581934	Allergan Inc [US]	Estrias
US2006083758	Allergan Inc [US]	Distúrbio neuropsiquiátrico e/ou neurológico crônico associado a período pré-menstrual
US2007048334	Allergan Inc [US]	Refluxo e esvaziamento gástrico retardado
US2007088320	Allergan Inc [US]	Pé torto congênito
AU2007200658	Allergan Inc [US]	Doença cardiovascular - prevenção de reestenose após procedimento cirúrgico
US2007218083	Allergan Inc [US]	Obesidade (administrar toxina botulínica a um tecido estomacal de um paciente obeso e implantar uma banda gástrica ao redor do estômago do paciente)
US2008113051	Allergan Inc [US]	Dor de tatuagem
SG185338A1	Allergan Inc [US]	Distúrbio urogenital-neurológico (disfunção do detrusor, disfunção do trato urinário inferior, retenção urinária, hesitação urinária, poliúria, noctúria, infecção crônica do trato urinário, distúrbio urogenital associado a um distúrbio da próstata, distúrbio urogenital associado a um distúrbio uterino ou distúrbio urogenital associado a uma disfunção neurogênica)
US2010028385	Allergan Inc [US]	Produção excessiva de cera auricular
CA2754423	Allergan Inc [US]	Infertilidade (aumentar o volume ejaculado/fluido prostático para aumentar a viabilidade do esperma pela administração de uma neurotoxina à próstata do paciente)
US2013059789	Allergan Inc [US]	Ejaculação precoce
US2004062776	Allergan Inc [US]	Fibromialgia
US2004170665	Allergan Inc [US]	Distúrbios oculares (edema macular, uveíte, degeneração macular, descolamento de retina, tumores oculares, infecções fúngicas ou virais, coroidite multifocal, retinopatia diabética, vitreoretinopatia)

US2005214327	Allergan Inc [US]	Distúrbios anorretais (fissuras anais, hemorroidas, anismus e suas combinações)
CA2841139	Allergan Inc [US]	Síndrome do intestino irritável
RU2014103542	Allergan Inc [US]	Incontinência urinária associada à atividade sexual
US2013142776	Allergan Inc [US]	Depressão
US10149893	Allergan Inc [US]	Danos estruturais e dor associados à osteoartrite
US2014170132	Allergan Inc [US]	Herpes recorrente (profilaxia)
US2014322197	Allergan Inc [US]	Dor em quadril e virilha associada ao impacto femoroacetabular
US2015313973	Allergan Inc [US]	Disfunção neurogênica da bexiga, dor na bexiga
WO2015183923	Allergan Inc [US]	Cálculo renal associado ao aumento da bexiga
CA3042879	Allergan Inc [US]	Coceira não dependente de histamina
US2021162027	Allergan Inc [US]	Desordens de pele relacionadas à melalina (hipermelanogênese, hiperpigmentação, melasma, lentigos solares, nevos e melanoma)
US2022054605	Allergan Inc [US]	Rinite
US2019185837	Allergan Inc [US]	Distúrbio fibrótico (cicatrices dérmicas, cicatrizes de feridas, cicatrizes cirúrgicas, aderências intraperitoneais pós-operatórias, fibroma, fibrose hepática, cirrose, pancreatite, hiperplasia prostática benigna, bexiga fibrótica, cistite intersticial, fibrose pulmonar, fibrose renal, glomeruloesclerose, fibrose atrial, endomiocardiofibrose, cicatriz glial, rigidez arterial, artrofibrose, fibrose cística, fibrose não cística, doença de Crohn, contratatura de Dupuytren, fibrose mediastinal, mielofibrose, doença de Peyronie, fibrose sistêmica nefrogênica, fibrose maciço-progressiva, fibrose retroperitoneal, capsulite adesiva, doença mista do tecido conjuntivo, fibrose ocular, osteoartrite, esclerodermia, asma, doença fibrótica da mama; cicatriz queiloide; fibrose hepática; bexiga fibrótica; hiperplasia de tecido fibroso, por exemplo, hiperplasia prostática benigna; pancreatite; adesão, por exemplo, adesão intra-abdominal; cicatrizes, por exemplo, cicatrizes hipertróficas ou uma combinação das mesmas)
AU2019264916	Allergan Inc [US]	Distúrbios dermatológicos (flacidez, pele oleosa, sebo, poros dilatados, hiperpigmentação)
US2020085923	Allergan Inc [US]	Hipertrofia do masseter
US2021015908	Allergan Inc [US]	Convulsão
CA2164626	Allergan Inc [US]	Luxações articulares, relaxamento para fisioterapia, espasmo muscular, imobilização de uma articulação submetida à cirurgia, prevenção de contrações musculares antes ou após a cirurgia, tratamento para reparo de alinhamento de tendões e ligamentos, escoliose e espasmo dos músculos do esfíncter
US6977080	Allergan Inc [US]	Bradycardia (batimento cardíaco lento)
US2004142005	Allergan Inc [US]	Prevenção de reestenose após procedimento cardiovascular

US2007259003	Allergan Inc [US]	Tratamento de dor
US2005147625	Allergan Inc [US]	Cinesia (movimento rápido e de curta duração)
AU2008237541	Allergan Inc [US]	Caretas faciais (discinesia tardia)
AU2012283968	Allergan Inc [US]	Obesidade (toxina botulínica administrada em depósitos de gordura)
CN101031317	Allergan Inc [US]	Tratamento de câncer (redução no tamanho e/ou atividade do câncer)
US2013011504	Allergan Inc [US]; Andrew M. Blumenfeld [US]	Espasmo esofágico
US2012115792	Allergan Inc [US]; Christopher A. Dadas [US]	Olheiras infraorbitais
US2011206731	Allergan Inc [US]; Eric First [US]	Queloide
WO2006029287	Allergan Inc [US]; Eric First [US]	Deformidade da nádega
WO2006127642	Allergan Inc [US]; Eric First [US]	Adesão peritoneal
US2008050404	Allergan Inc [US]; Eric First [US]	Úlcera de pressão
WO2007143294	Allergan Inc [US]; Gregory F. Brooks [US]	Dor testicular
WO2007143410	Allergan Inc [US]; Gregory F. Brooks [US]; Stephen Donovan [US]	Estenose uretral
US2006286127	Allergan Inc [US]; Kenneth L. Tong [US]; Pamela D. Van Schaack [US]	Distúrbio autoimune (esclerose múltipla, miastenia gravis e lúpus eritematoso sistêmico)
WO2011038015	Allergan Inc [US]; Marlon P. Rimando [US]	Osteoporose
WO2004041303	Allergan Inc [US]; Richard L. Barron [US]	Úlceras pépticas e doença do refluxo gastroesofágico
US2007269463	Allergan Inc [US]; Stephen Donovan [US]	Úlcera gástrica
US6265379	Allergan Sales Inc [US]	Distúrbios óticos (zumbido, disfunção do nervo coclear e doença de Meniere - vertigem, perda auditiva, zumbido e plenitude)
US6319506	Allergan Sales Inc [US]	Hipercalemia resultante de hiperparatireoidismo (reduz a secreção de hormônio da paratireoide)
US2001012828	Allergan Sales Inc [US]	Dor

US2002177545	Allergan Sales Inc [US]; Allergan Inc [US]	Doença relacionada à gonadotrofina (câncer de mama, câncer de próstata, câncer de pâncreas, endometriose, câncer de endométrio e puberdade precoce)
CA2489239	Allergan Sales Inc [US]; Allergan Inc [US]	Ereção involuntária e persistente (priapismo)
WO0209742	Allergan Sales Inc [US]; Stephen Donovan [US]	Pancreatite e hiperinsulinemia
WO0209743	Allergan Sales Inc [US]; Stephen Donovan [US]	Paraganglioma (redução da secreção pelo tumor e redução do tamanho)
WO0154711	Allergan Sales Inc [US]; Stephen Donovan [US];	Diabetes tipo 2 (modulação da expressão de insulina)
WO0234286	Allergan Sales Inc [US]; Stephen Donovan [US];	Desordens endócrinas (acromegalia, gigantismo, síndrome de Cushing, hipergonadismo ou hipertireoidismo)
WO0141790	Allergan Sales Inc [US]; Stephen Donovan [US];	Neoplasias secretoras de catecolaminas (dopamina, epinefrina, norepinefrina)
US2013116191	Andreas Rummel [DE]; Toxogen GMBH [DE]; Ipsen Bioinnovation LTD [GB]	Enxaqueca, dor, distúrbios do pescoço e coluna vertebral lombar, hipersalivação e doenças depressivas
US2019183785	Anterios Inc [US]	Constipação, enxaqueca
EP3572072	Anterios Inc [US]	Distúrbio associado a glândulas sudoríparas e/ou glândulas sebáceas (bromidrose, odor corporal, cromidrose, acne, distúrbios produtores de excesso de sebo, seborreia e dermatite seborreica)
US2009209937	Argenis LLC [US]	Epilepsia
GB2368281	Armin Maurer [DE]	Alopecia
US5298019	Associated Synapse Biologics [US]	Tratar contração muscular para preservar dentes
US2011184330	Asthmatx Inc [US]; Michael D. Laufer [US]; David C. Auth [US]; Christopher J. Danek [US]; William J. Wizeman [US]; Gary S. Kaplan [US]	Prevenir contração de vias aéreas
WO2021137667	ATGC CO LTD [KR]	Prevenir ou tratar doença de Parkinson
US2009232850	Aubrey N. Manack [US]; Mitchell F. Brin [US]; Allergan Inc [US]	Distúrbio respiratório (asma, bronquite e doença pulmonar obstrutiva crônica), de dor de cabeça, de risco coronário (hipertensão, diabetes, hiperlipidemia e obesidade)
US2020215170	Babak Azzadeh [US]	Estresse e estresse pós-traumático

CN112626161	Beijing Anzhen Hospital Capital Medical Univ [CN]	Prevenir lesão após reperfusão em evento de isquemia
US2006246093	Biomed Est. [LI]	Estabilizar as forças mastigatórias em torno de implantes dentários
JP2002531516	BioteCon Gesellschaft Fuer bio-technologische Entwicklung und Consulting GmbH [DE]	Ruídos do ronco
WO2018106339	Bonti Inc [US]	Cirurgia reparadora de tendão
CA3057304	Bonti Inc [US]	Toxina botulínica de ação rápida (toxina botulínica E) para tratar lesões traumáticas, como acidente ou procedimento cirúrgico
AU2018254588	Bonti Inc [US]	Toxina botulínica E de ação rápida ao redor de ferimentos para prevenção de cicatrizes, tratamentos cosméticos em iniciantes no uso da toxina botulínica
US2019183987	Bonti Inc [US]	Toxina botulínica ao redor de ferimentos para prevenção de cicatrizes
WO2019089894	Bonti Inc [US]	Toxina botulínica antes de procedimento cirúrgico para reduzir a inibição da função pulmonar
AU2019247751	Bonti Inc [US]	Dor, lesões necrosantes causadas por infecção bacteriana
CA2518155	Botulinum Toxin Research Associates Inc [US]	Terçol e calázio
US2016095908	Botulinum Toxin Research Associates Inc [US]	Distúrbios do sistema nervoso central (depressão, ansiedade, distúrbios do sono e do ritmo circadiano, estresse pós-traumático, transtorno bipolar, neurodegeneração (Alzheimer, Parkinson ou Huntington), transtorno obsessivo-compulsivo, esquizofrenia, distúrbios de dor (enxaqueca, cefaleia tensional, cefaleia tensional combinada, neuralgia do trigêmeo, dor miofascial, cefaleia em salvas, dor de ferida pós-operatória), distúrbio afetivo sazonal)
CN1874784	Botulinum Toxin Research Associates Inc [US]	Dor facial e dor de cabeça relacionadas à sinusite
US2016015794	Botulinum Toxin Research Associates Inc [US]; Revance Therapeutics Inc [US]	Inflamação da superfície ocular
US10857215	Botulinum Toxin Research Associates Inc [US]; Revance Therapeutics Inc [US]	Doença vascular da retina
US2005180995	Brian Freund [CA]; Marvin Schwartz [CA]	Melhorar o crescimento e a retenção do enxerto de cabelo no couro cabeludo de um paciente humano
US2005191320	Catherine C. Turkel [US]; Mitchell F. Brin [US];	Distúrbio de uso excessivo de medicação para dor aguda (como um distúrbio de cefaleia por uso excessivo de medicação)

	Allergan Inc [US]	
WO2018081282	Cellsnap LLC [US]	Distúrbios de dor, distúrbios gastrointestinais, bruxismo, síndrome de Meige, apraxia de pálpebra, câibra, discinesias, mioclonia, miopatia branquial hipertrófica, hipertrofia do masseter, hipertrofia do tibial anterior, nistagmo, oscilopsia, paralisia do olhar supranuclear, epilepsia, paralisia das cordas vocais abductoras, disfonia mutacional recalcitrante, disfunção do esfíncter esofágico superior, granuloma das pregas vocais, gagueira, síndrome de Gilles de la Tourette, fechamento protetor da laringe, pós-laringectomia, falha na fala, ptose protetora, disfunção do esfíncter de Oddi, distúrbios motores fágicos, vaginismo, tremor de imobilização pós-operatória, disfunção da bexiga, dissinergia do esfíncter detrusor, espasmo do esfíncter da bexiga, assimetrias faciais franzidas, covinhas, síndrome da pessoa rígida, hiperplasia da próstata tetânica, obesidade, fissuras anais, hiperatividade das glândulas exócrinas, síndrome de Frey (sudorese e vermelhidão próximo das orelhas quando o indivíduo está comendo), síndrome das lágrimas de crocodilo, rinorreia, hipersalivação
JP2011157331	Chemo Sero Therapeut Res Inst [JP]	Dor de cabeça, convulsões faciais unilaterais, distúrbio vocal espástico, enxaqueca, dor crônica, lombalgia, dor pélvica, neuralgia pós-herpética, dor neuropática, ombros rígidos, insuficiência muscular no início da doença de Parkinson ou esclerose múltipla, síndrome da dor fascial, espasmo do músculo mastigatório, fissura anal crônica, disfunção do detrusor/esfíncter, distúrbio da próstata, bruxismo, mioquimia facial, tiques, calázio, terçol, síndrome do túnel do carpo, deformidade labial hipertrófica, joanete, dedo do pé anormal, coxa dura, úlcera, doença do refluxo gastroesofágico, acalasia esofágica, paresia gástrica, espasmo vaginal, artropatia, epicondilite, síndrome de saída do tórax, esquizofrenia, Alzheimer, mania, depressão, doença cardiovascular, acromegalia, gigantismo, doença de Cushing, hipersexualidade, hipertireoidismo, doença relacionada às gonadotrofinas, supressão da ovulação, supressão da produção de esperma, doença de Hashimoto, tireoidite, hipotireoidismo e hipercalcemia, hipocalcemia, priapismo peniano, hipersecreção de muco, hipersalivação, tumor ósseo, diabetes, distúrbio pancreático, zumbido, doença de Meniere, câncer, crescimento do cabelo, alopecia areata, neuropatia autonômica, úlceras de pressão, escarro, perda de peso, distúrbios uterinos, síndrome do elevador do ânus, neuropatia diabética
WO2009123174	Chemo Sero Therapeut Res Inst [JP]; Nakahira Shinji [JP]; Torii Yasushi [JP]; Goto Yoshitaka [JP]; Shinmura Miho [JP]; Munechika Satomi [JP]; Okuda Sachio [JP]; Kozaki Shunji [JP]	Hipertonia
US2012231034	Christopher Shaari [US]; Toxcure LLC [US]	Tratar um comportamento relacionado à dependência de substâncias
US2019083588	Colin K. Franz [US]	Estimular crescimento de neurônio axotomizado
US2018140685	Consiglio Nazionale	Paralisia causada por lesão medular (reduz os efeitos da lesão via atividade anti-inflamatória)

	Ricerche [IT]	
WO2019033114	Dana Farber Cancer Inst Inc [US]	Distúrbios associados à secreção, produção ou deposição de proteína, por exemplo, câncer no pâncreas e nos ovários
WO2019068888	Daniele Ranoux [FR]	Zumbido no ouvido
WO2021150581	Dartmouth College [US]; Childrens Medical Center [US]	Dor aguda, alopecia, queratodermia aquagênica, fibrilação atrial, bromidrose, cromidrose, fissura anal crônica, dor crônica, constipação, depressão, dermatose, nevo écrino, eczema, espasmos esofágicos, tremor, eritema e rubor facial, genodermatoses, doença de Hailey-Hailey, hidradenite supurativa, sialorreia, cicatrizes hipertróficas, queloides, dermatose bolhosa por IgA linear, enxaqueca, notalgia parestésica, pele oleosa, neuralgia pós-herpética, psoríase, ejaculação precoce, doença de Raynaud, paresia espástica, cefaleia tensional, anormalidades da voz, distúrbio muscular causado por movimento súbito (chicote)
US10441356	Denise Zarins [US]; Andrew Wu [US]; Hanson Gifford III [US]; Deem Mark [US]; Mark Gelfand [US]; Howard R. Levin [US]; Medtronic Ardian Luxembourg [LU]	Hipertensão
CA2518650	Dimitrios Dimitrakoudis [CA]; Helena Dimitrakoudis [CA]	Obesidade (redução de peso via alteração da sensação de paladar por administração de toxina botulínica nas células gustativas)
EP2161033	Dr Susanne Grafe [DE]; Prof Dr Med Florian Heinen [DE]	Induzir infertilidade temporária
US2011142882	DT Scimed LLC [US]	Promover vasodilatação
US2018333472	DT Scimed LLC [US]	Fascite plantar
CZ2001564	Elan Pharm Inc [US]	Convulsões, otite média, colite espástica, anismus, detrusor urinário - dissinergia esfíncteriana, oclusão da mandíbula, curvatura da coluna vertebral, disfonia espástica, distonia laríngea e distonia oromandibular (Meigo), contração de músculo perineal em condição de parto, dor miofascial, dor de cabeça relacionada à enxaqueca, distúrbios vasculares, neuralgia, neuropatia, dor de artrite, dor nas costas, rinorreia, asma, salivagem excessiva e secreção excessiva de ácido gástrico
CA2477808	Elan Pharm Inc [US]	Síndrome de aprisionamento de nervo
US8454975	Elizabeth Vanderveer [US]	Tom e cor de pele irregulares
US2015290302	Eric Finzi [US]	Depressão
US2016256531	Eric Finzi [US]; Norman E. Rosenthal [US]	Estresse pós-traumático

US2017014493	Eric Finzi [US]; Norman E. Rosenthal [US]	Ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo e síndrome do pânico
US2017258879	Eric Finzi [US]; Norman E. Rosenthal [US]	Depressão sazonal
US6063768	Eric R. First [US]	Dor neuropática, por exemplo, em pacientes com artrite
RU2613415	Fed Gosudarstvennoe Avtonomnoe Uchrezhdenie Mezhotraslevoj Nauchno-Tekhnicheskij Kompleks Mikrokhiru [RU]	Retração de pálpebra
RU2620248	Fed Gosudarstvennoe Avtonomnoe Uchrezhdenie Mezhotraslevoj Nauchno-Tekhnicheskij Kompleks Mikrokhiru [RU]	Lagofalmo paralítico (incapacidade de fechar os olhos)
RU2502503	Federal Noe G Bjudzhetnoe Uchrezhdenie Nauki Inst Mozga Cheloveka Im N P Bekhterevoj Rossijskoj Akad [RU]	Espasticidade acompanhada de melhoria da consciência nos doentes em estado vegetativo
RU2336058	Federal Noe G Uchrezhdenie Mnt [RU]	Olho seco
RU2016134266	Federalnoe Gosudarstvennoe Byudzhethnoe Uchrezhdenie Natsionalnyj Meditsinskij Issledovatel'skij Tsentr [RU]	Arritmia
RU2016142535	Federalnoe Gosudarstvennoe Byudzhethnoe Uchrezhdenie Natsionalnyj Meditsinskij Issledovatel'skij Tsentr [RU]	Pré-procedimento cirúrgico para remoção de ossificação heterotópica
RU2019137100	Federalnoe	Prevenir contração muscular após procedimento cirúrgico

	Gosudarstvennoe Byudzhethoe Uchrezhdenie Natsionalnyj Meditsinskij Issledovatel'skij Tsentr [RU]	
RU2019132999	Federalnoe Gosudarstvennoe Byudzhethoe Uchrezhdenie Natsionalnyj Meditsinskij Issledovatel'skij Tsentr [RU]	Estenose de uretra feminina
RU2732308	Federalnoe Gosudarstvennoe Byudzhethoe Uchrezhdenie Natsionalnyj Meditsinskij Issledovatel'skij Tsentr [RU]	Contratura capsular em prótese mamária
RU2768606	Federalnoe Gosudarstvennoe Byudzhethoe Uchrezhdenie Natsionalnyj Meditsinskij Issledovatel'skij Tsentr [RU]	Toxina botulínica associada à cirurgia para tratamento de fissura anal crônica
US2007218084	Fonda Pierfranco e Luisa Marian [IT]	Convulsão em pacientes epiléticos (identificar funcionalmente um foco epileptogênico)
US10004789	Foundry LLC [US]	Excesso de secreção mucosa na nasofaringe
AU2020402355	Francesco Barbagallo [AU]	Rinite
RU2013112511	G Bjudzhethoe Obrazovatel' Noe Uchrezhdenie Vysshego Professional'nogo Obrazovanija Samarskij G Med U [RU]	Pós-reconstituição óssea em fratura de mandíbula (reduzir risco de deslocamento e mobilidade dos fragmentos ósseos)
US10098932	Galit Kleiner-Fisman [CA];	Parotomia (contração muscular involuntária para resistir a movimento passivo)
US2010278867	Gary E. Borodic [US]	Dor facial (neuralgia)
US2005208075	Gary E. Borodic [US]	Deformidade labial

US2009148476	Gary E. Borodic [US]	Anti-inflamatório para prevenir inflamação causada por alergia
CA2961217	Gary E. Borodic [US]	Aumentar as chances de longevidade
US11123411	Gary E. Borodic [US]	Degeneração macular
US2016051643	Gary E. Borodic [US]; Botulinum Toxin Research Associates Inc [US]; Revance Therapeutics Inc [US]	Depressão, ansiedade e distúrbios do sono
US5053005	Gary E. Borodic [US]; Edmund R. Pitcher [US]	Escoliose
US2019262438	Gary E. Borodic [US]; Revance Therapeutics Inc [US]	Inflamação ocular
CN113559250	General Hospital Of Nuclear Ind [CN]	Alopecia
RU2746035	Gosudarstvennoe Byudzhethnoe Uchrezhdenie Sankt Peterburgskij Nauchno Issledovatelskij Inst Skoroj Po [RU]	Uso de toxina botulínica em pré-operatório a fim de reduzir a dor após o procedimento, de permitir implantes maiores, reduz o tempo de internação
RU2609289	Gosudarstvennoe Byudzhethnoe Uchrezhdenie Zdravookhraneniya Goroda Moskvj Nauchno Issledovatelskij KI [RU]	Rinite
RU2618165	Gosudarstvennoe Byudzhethnoe Uchrezhdenie Zdravookhraneniya Moskovskoj Oblasti Moskovskij Oblastnoj N [RU]	Toxina botulínica em cirurgia de remoção de tumor de glândula salivar (acelera a recuperação do local, previne produção de saliva no pós-operatório imediato e previne a formação de fistula tardia)
AU2013267957	Harvard College [US];	Atividade neuronal indesejada
WO2021011579	Harvard College [US]; Broad Inst Inc [US]	Câncer, rejeição de transplante, doença do enxerto contra o hospedeiro ou doença neurológica

WO2021055014	Harvard College [US]; Massachusetts Gen Hospital [US]	Tratamento ou prevenção de cabelos grisalhos
CN107455359	He Fengting [CN]	Uso não terapêutico (raticida)
US2004028704	Hospital For Joint Diseases [US]	Síndrome do túnel do carpo (nervo comprimido no punho)
KR20160047111	Iac In Nat Univ Chungnam [KR]	Prevenir formação de cápsula fibrosa em torno de prótese de silicone
US2021252117	Ib Odderson [US]	Vertigem
US2007196462	Imarx Therapeutics Inc [US]	Vasoespasma (bloqueio neuromuscular para bloquear e/ou aliviar um vasoespasma)
CA2483658A1	Imp College Innovations LTD [GB]	Toxina botulínica de curta duração (tipo E) para paciente intoxicado com toxina botulínica A
JP2020090523	Ipsen Bioinnovation LTD [GB]	Distúrbio gastrointestinal, convulsões palpebrais, boca aberta, boca fechada, bruxismo, síndrome de Meige, apraxia de pálpebra, distonia faríngea, distonia de laringe, disfunção vocal, dispneia convulsiva, espasmos de escrita, espasmos de músicos, espasmos de golfistas, discinesia, mioclonia, rigidez, tremor mandibular hereditário, atividade paradoxal dos músculos da mandíbula, espasmo muscular mastigatório unilateral, doença hipertrófica do arco branquial, hipertrofia do masseter, hipertrofia anterior da tíbia, nistagmo, paralisia do olhar supranuclear, epilepsia, paralisia em cordas vocais, desconforto mutacional refratário, disfunção do esfíncter esofágico superior, granulomas das pregas vocais, gagueira, Síndrome de Gilles de la Tourette, fechamento laríngeo protetor, deficiência de fala após laringectomia, ptose protetora, disfunção do esfíncter de Oddi, acalasia, distúrbio de motilidade esofágica, espasmo vaginal, tremor fixo pós-operatório, disfunção vesical, coordenação do esfíncter detrusor, espasmo do esfíncter vesical, discinesia de reinervação nervosa, rigidez geral, hipertrofia prostática tetânica, obesidade, miosite, acalasia, fissura anal, hiperatividade das glândulas exócrinas, síndrome de Fried, síndrome da lágrima de crocodilo, rinorreia, encefalite e mielite em processo autoimune, hipersalivação, esclerose múltipla, mielite transversa, síndrome de Devic, infecção viral, infecção bacteriana, infecção parasitária, infecção fúngica, paraparesia espástica hereditária, síndrome pós-acidente vascular cerebral, infarto hemisférico, infarto do tronco cerebral, infarto da medula espinhal, enxaqueca, trauma do sistema nervoso central, lesão do hemisfério, lesão do tronco cerebral, lesão da medula espinhal em hemorragia do sistema nervoso central, hemorragia intracerebral, hemorragia subaracnóide, hemorragia subdural, hemorragia intraespinhal em tumores, tumores hemisféricos, tumores do tronco cerebral, tumores da medula espinhal
AU2018321405	Ipsen Bioinnovation LTD [GB]; Ipsen Biopharm LTD [GB]; Harvard College [US]	Câncer, rejeição de transplante ou doença do enxerto contra o hospedeiro, lesão neuronal isquêmica (derrame), doença de Parkinson, doença de Huntington, doença de Alzheimer, lesão da medula espinhal, diabetes, distúrbios autoimunes, doença de Cushing
JP2019520799	Ipsen Biopharm LTD [GB]	Condições associadas à atividade neuronal indesejada, como disфонia convulsiva, pescoço espástico, distonia laríngea, distonia estomatognática, distonia de língua, distonia cervical, distonia palmar,

		convulsões faciais unilaterais, distúrbios palpebrais, paralisia cerebral, espasticidade focal e outros distúrbios do desenvolvimento, colite convulsiva, bexiga irritável, anismus, espasticidade de extremidades, tiques, tremores, bruxismo, fissura anal, acalasia, disfagia e outros distúrbios de tensão muscular e grupos musculares selecionados do grupo que consiste em outros distúrbios caracterizados por movimentos involuntários, lacrimejamento, fluência, secreções gastrointestinais excessivas, distúrbios secretores, dor por espasmos musculares, dor de cabeça, enxaqueca e condições dermatológicas
JP2021525251	Ipsen Biopharm LTD [GB]	Alodinia desencadeada por câncer ósseo
EP2813239	Ipsen Biopharm LTD [GB]	Distúrbios oftalmológicos, distúrbios do movimento, distúrbios otorrinolaringológicos, distúrbios gastrointestinais, distúrbios urogenitais, distúrbios dermatológicos, distúrbios da dor, distúrbios inflamatórios, distúrbios secretores, distúrbios respiratórios, distúrbios hipertróficos, distúrbios articulares, distúrbios endócrinos, doenças autoimunes, doenças proliferativas, lesões traumáticas, distúrbios veterinários e distúrbios cosméticos (defeitos da pele, assimetria facial, boca virada para baixo, queda de cabelo)
TW201807192	Ipsen Biopharm LTD [GB]	Tratamento de distúrbios oftalmológicos, distúrbios do movimento, distúrbios otorrinolaringológicos, distúrbios gastrointestinais, distúrbios urogenitais, distúrbios dermatológicos, distúrbios da dor, distúrbios inflamatórios, distúrbios respiratórios, distúrbio hipertrófico, distúrbio articular, distúrbio endócrino, doença autoimune, doença proliferativa, lesão traumática, uso veterinário
US2021353725	Ipsen Biopharm LTD [GB]	Cãibra do escritor, bruxismo, doença de Wilson, tremor, tiques, mioclonia segmentar
US2022016221	Ipsen Biopharm LTD [GB]	Tratamento ou redução de um sintoma de lesão cerebral traumática (perda temporária de consciência, dor de cabeça, sensibilidade à luz, sensibilidade ao ruído, náusea, vômito, falta de coordenação motora, tontura, dificuldade de equilíbrio, visão turva ou olhos cansados, zumbido nos ouvidos, gosto ruim na boca, fadiga ou letargia, alterações nos padrões de sono, anormalidade no aprendizado e na memória, impulsividade, reatividade emocional, alterações de humor, depressão ou embotamento)
WO2019243376	Ipsen Biopharm LTD [GB]	Vulvodinia
WO2022013575	Ipsen Biopharm LTD [GB]	Tratamento de dor pós-cirúrgica via administração de toxina botulínica no pré-operatório
GB2417419	Ipsen LTD [GB]	Toxina botulínica antes de litotripsia extracorpórea por ondas de choque e/ou cirurgia para tratar glândula, órgão ou ducto obstruído por uma pedra formada naturalmente
GB2416692	Ipsen LTD [GB]	Distúrbios oftalmológicos, distúrbios do movimento, distúrbios otorrinolaringológicos, distúrbios gastrointestinais, distúrbios urogenitais, distúrbios dermatológicos, distúrbios da dor, distúrbios inflamatórios, distúrbios secretores, distúrbios respiratórios, distúrbios hipertróficos, distúrbios articulares, distúrbios endócrinos, doenças autoimunes, doenças proliferativas, lesões traumáticas, distúrbios veterinários e distúrbios cosméticos (defeitos da pele, assimetria facial, queda de cabelo)
GB2418358	Ipsen LTD [GB]	Distúrbios oftalmológicos, distúrbios do movimento, distúrbios otorrinolaringológicos, distúrbios gastrointestinais, distúrbios urogenitais, distúrbios dermatológicos, distúrbios da dor, distúrbios inflamatórios, distúrbios secretores, distúrbios respiratórios, distúrbios hipertróficos, distúrbios articulares, distúrbios endócrinos, doenças autoimunes, doenças proliferativas, lesões traumáticas,

		distúrbios veterinários e distúrbios cosméticos (defeitos da pele, assimetria facial, queda de cabelo)
GB2418359	Ipsen LTD [GB]	Distúrbios oftalmológicos, distúrbios do movimento, distúrbios otorrinolaringológicos, distúrbios gastrointestinais, distúrbios urogenitais, distúrbios dermatológicos, distúrbios da dor, distúrbios inflamatórios, distúrbios secretores, distúrbios respiratórios, distúrbios hipertróficos, distúrbios articulares, distúrbios endócrinos, doenças autoimunes, doenças proliferativas, lesões traumáticas, distúrbios veterinários e distúrbios cosméticos (defeitos da pele, assimetria facial, queda de cabelo)
GB2426702	Ipsen LTD [GB]	Distúrbios oftalmológicos, distúrbios do movimento, distúrbios otorrinolaringológicos, distúrbios gastrointestinais, distúrbios urogenitais, distúrbios dermatológicos, distúrbios da dor, distúrbios inflamatórios, distúrbios secretores, distúrbios respiratórios, distúrbios hipertróficos, distúrbios articulares, distúrbios endócrinos, doenças autoimunes, doenças proliferativas, lesões traumáticas, distúrbios veterinários e distúrbios cosméticos (defeitos da pele, assimetria facial, queda de cabelo)
GB2419526	Ipsen LTD [GB]	Distúrbios oftalmológicos, distúrbios do movimento, distúrbios otorrinolaringológicos, distúrbios gastrointestinais, distúrbios urogenitais, distúrbios dermatológicos, distúrbios da dor, distúrbios inflamatórios, distúrbios secretores, distúrbios respiratórios, distúrbios hipertróficos, distúrbios articulares, distúrbios endócrinos, doenças autoimunes, doenças proliferativas, lesões traumáticas, distúrbios veterinários e distúrbios cosméticos (defeitos da pele, assimetria facial, queda de cabelo)
GB2419527	Ipsen LTD [GB]	Distúrbios oftalmológicos, distúrbios do movimento, distúrbios otorrinolaringológicos, distúrbios gastrointestinais, distúrbios urogenitais, distúrbios dermatológicos, distúrbios da dor, distúrbios inflamatórios, distúrbios secretores, distúrbios respiratórios, distúrbios hipertróficos, distúrbios articulares, distúrbios endócrinos, doenças autoimunes, doenças proliferativas, lesões traumáticas, distúrbios veterinários e distúrbios cosméticos (defeitos da pele, assimetria facial, queda de cabelo)
CA2571415	Ipsen LTD [GB]	Dor na articulação do joelho causada pela compressão do nervo safeno
CA2720994	Ipsen Pharma SAS [FR]	Dor associada à neuropatia diabética
US2010029566	Ipsen Pharma SAS [FR]; Christine Favre [FR]; Michel Auguet [FR]; Pierre-Etienne Chabrier De Lassauniere [FR]	Tratamento ou prevenção de dor induzida por fármacos anti-HIV
US2010068231	Ipsen Pharma SAS [FR]; Christine Favre [FR]; Michel Auguet [FR]; Pierre-Etienne Chabrier De Lassauniere [FR]	Prevenção ou tratamento de dor induzida por antineoplásicos
CN102869374	Ira Sanders [US]	Distúrbios respiratórios do sono (síndrome de resistência das vias aéreas superiores, hipopneia, apneia, apneia do sono central e apneia obstrutiva do sono)
US2016206711	Ira Sanders [US]	Prevenir ou reduzir reações alérgicas

CA2784552	Ira Sanders [US]	Distúrbio nasal ou sinusal (rinite, rinite infecciosa, rinite alérgica, sinusite, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, enxaqueca, fluxo sanguíneo cerebral prejudicado, distúrbios respiratórios do sono e distúrbios oculares)
US11191819	Ira Sanders [US]	Distúrbios de pele (acne, eczema, psoríase, seborreia, rosácea e combinações dos mesmos)
US2021177946	Ira Sanders [US]	Distúrbios neurológicos (cefaleia em salvas, enxaqueca, neuralgia do trigêmeo, dor por herpes zoster, dor facial de cabeça ou pescoço de várias fontes, síndrome de dor regional complexa, dor de cabeça de ponto de contato nasal e rinite vasomotora, distúrbios da articulação temporomandibular, dores de cabeça, enxaquecas, dor e disfunção miofascial, ansiedade, ataques de pânico, problemas associados à sobrecarga simpática autonômica, tontura, vertigem, zumbido, vômito e náusea relacionados à quimioterapia ou outros distúrbios, pressão alta, fibrilação atrial, aumento do apetite e obesidade, perda de libido em mulheres e suas combinações)
US2009142430	Ira Sanders [US]; Christopher Shaari [US]	Tratamento ou prevenção de complicações geradas por dispositivos de controle de vias aéreas (bloqueio de glândulas em casos de pneumonia associada à traqueostomia, ventilação)
US2012114697	Ira Sanders [US]; Rosemary Sanders [US]	Distúrbios relacionados à hiperatividade de glândulas (acne vulgar, dermatite seborreica, rosácea, rinfima, blefarite seborreica, cistos sebáceos, excesso de cerume e produção indesejada de leite)
US2011165196	J. Ben Renfroe [US]; Daniel M. Carter [US]	Uso veterinário (prevenir <i>cribbing</i> (ato de morder a cerca))
US2009028905	J. Ben Renfroe [US]; Daniel W. Carter [US]	Uso veterinário (tratamento de inflamação na lâmina dos cascos de equinos)
US2008200373	Jacob M. Waugh [US]; Michael D. Dake [US]	Espasmos e câibras
CN101554389	Jian Ye [US]	Acne comum, foliculite, rosácea, dermatite seborreica, odor de axila e doenças de secreção excessiva das glândulas da pele
CN101341887	Jihua Qiao [CN]	Uso não terapêutico (raticida)
WO2015126527	Joely Kaufman-Janette [US]; Fredric S. Brandt [US]; Alejandro Cazzaniga [US]	Prevenção de cicatrizes e recuperação tecidual (administrar toxina botulínica próxima à ferida na pele sem causar paralisia muscular)
US2006269574	Johann F. De Beer [ZA]; Polydoor E. Huijsmans [NL]	Cirurgia para reparar tendão. Uso de toxina botulínica para relaxar a musculatura associada antes do procedimento cirúrgico
US2007259002	John Batchelor [GB]	Prevenção de arritmia
SE2050326	Jonathan Davies [SE]; Paal Stenmark [SE]	Disfonia espasmódica, hemorragia ocular, secreção salivar, secreções gastrointestinais excessivas, distúrbios secretores, dor de espasmos musculares, dor de cabeça, lesões esportivas e depressão
US2014093455	Joseph Mcginley [US]	Síndrome compartimental de esforço
US9138194	Joseph Mcginley [US]	Relaxamento muscular a fim de promover alívio de compressão venosa

US2012315297	Kenton B. Abel [US]; Andrew M. Blumenfeld [US]; Allergan Inc [US]	Transtorno de estresse pós-traumático
CN112336848	Korea Res Inst Chemical Tech [KR]	Mioclonia, fissura anal, dor de cabeça por uso excessivo de drogas, enxaqueca crônica, mialgia, disfunção temporomandibular, neuralgia, rinite, acne, granuloma de corda vocal
KR20170141070	Kyungpook National Univ Industry-Academic Cooperation Foundation [KR]	Dor ou distúrbio de sensibilidade relacionado à dor (disestesia)
KR20170141068	Kyungpook National Univ Industry-Academic Cooperation Foundation [KR]	Dor induzida por temperatura baixa ou alta
WO2013116822	Lipella Pharmaceuticals Inc [US]	Distúrbios do trato gastrointestinal (azia, arrotos, regurgitação de alimentos, náuseas, vômitos, rouquidão na voz, dor de garganta, dificuldade para engolir, dor no peito e tosse)
CN103705913	Liuzhou Worker Hospital Rongshui Miao Autonomous County People S Hospital [CN]	Síndrome de Raynaud
CA2461117	Marc Heckmann [DE]	Bromidrose
US2012282242	Marcio Marc Abreu [US]	Hipertensão ocular causada por músculo fora do olho
US2010086567	Mark Warren Clemens II [US]	Prevenção de vasoespasmo e trombose
US2012282241	Marlon P. Rimando [US]; Allergan Inc [US]	Transtorno da excitação genital persistente
US6299893	Marvin Schwartz [CA]; Brian Jeffrey Freund [CA]	Prevenir queda de cabelo e estimular crescimento capilar
EP2419128	MCW Res Found Inc [US]; Medical College Of Wisconsin Inc [US]	Asma, fibrose cística, obstrução pulmonar crônica, efluxo e inflamação de ácido gástrico, distúrbios imunológicos com um componente de citocina ou cânceres com um componente de citocina
EP3120867	Medizinische Hochschule Hannover [DE]; Asklepios Kliniken Hamburg GmbH [DE]; Michelle Magid [US]	Distúrbios de personalidade (transtorno paranoico, antissocial, histriônico, narcisista, esquivo, obsessivo-compulsivo, transtorno disruptivo, transtorno de controle de impulsos ou transtorno de conduta ou comportamento e distúrbios emocionais com início geralmente na infância e adolescência)
WO2016002984	Medytox Inc [KR]	Osteoartrite
WO2022019583	Medytox Inc [KR]	Câncer

JP2013107904	Merz Pharma GMBH & CO KGAA [DE]	Enxaqueca, dor lombar, asma, aprisionamento de nervo
US2006067950	Merz Pharma GMBH & CO KGAA [DE]	Toxina botulínica para manter a pálpebra fechada, auxiliando recuperação de ferida de córnea
DE20023785	Merz Pharma GMBH & CO KGAA [DE]	Enxaqueca, dor lombar, síndrome cervical, hipersalivação
EP2072057	Merz Pharma GMBH & CO KGAA [DE]	Espasticidade em que a administração é realizada até 11 dias após o evento cerebrovascular
EP2218783	Merz Pharma GMBH & CO KGAA [DE]	Acalasia, neuropatias crônicas, enxaqueca e outros distúrbios de dor de cabeça
EP2246065	Merz Pharma GMBH & CO KGAA [DE]	Distúrbios de movimento associados à doença de Parkinson
CA2841933	Merz Pharma GMBH & CO KGAA [DE]	Cicatrização de feridas, imobilização para tratamento de fratura de osso e tendão, imobilização pós-cirúrgica, especificamente em relação à hemorroidectomia, introdução de implantes dentários ou substituição da articulação do quadril (endoprótese), artroplastia do joelho, cirurgia oftalmológica, acne, doença do intestino irritável ou hiperplasia da próstata, tratamento e/ou prevenção de uma doença selecionada do grupo que consiste em: distúrbios gastrointestinais, bruxismo, síndrome de Meige, distonia lingual, apraxia da pálpebra, distonia faríngea, distonia laríngea, disфонia espasmódica/tipo adutor, disфонia espasmódica/tipo abdutor, dispneia espasmódica, distonia específica de tarefa, câibra, distonia do pé em deformidade, dedo do pé estriado, flexão do dedo do pé, extensão do dedo do pé, distonia axial, síndrome de Pisa, distonia da dançarina do ventre, distonia segmentar, hemidistonia, distonia generalizada, distonia em lubag, distonia na degeneração corticobasal, distonia em lubag, distonia tardia, distonia na ataxia espinocerebelar, distonia na doença de Parkinson, distonia na doença de Huntington, distonia na doença de Hallervorden-Spatz, discinesias, mioclonia, tremor hereditário do queixo, atividade paradoxal dos músculos da mandíbula, miopatia branquial hipertrófica, hipertrofia do masseter, hipertrofia do tibial anterior, nistagmo, oscilopsia, paralisia do olhar supranuclear, epilepsia, paralisia das cordas vocais abductoras, disфонia mutacional recalcitante, disfunção do esfíncter esofágico superior, granuloma de prega vocal, gagueira, Síndrome de Gilles de la Tourette, mioclonia da orelha média, fechamento protetor da laringe, pós-laringectomia, falha na fala, ptose protetora, disfunção do esfíncter de Oddi, pseudoacalasia, nonacalasia, distúrbios motores esofágicos, vaginismo, tremor de imobilização pós-operatório, disfunção da bexiga, dissinergia do esfíncter detrusor, espasmo do esfíncter da bexiga, discinesias de reinervação, assimetrias faciais carrancudas, covinhas, síndrome da pessoa rígida, hiperplasia prostática tetânica, obesidade, após cirurgia de descolamento de retina, após cirurgia de catarata, adjuvante da cirurgia de estrabismo, acalasia, fissuras anais, hiperatividade das glândulas exócrinas, síndrome de Frey, síndrome das lágrimas de crocodilo, rinite, hipersalivação relativa no acidente vascular cerebral, na síndrome de Parkinson, na esclerose lateral amiotrófica, condições espásticas, encefalite e mielite em processos autoimunes, esclerose múltipla, mielite transversa, síndrome de Devic, infecções virais, infecções bacterianas, infecções parasitárias, infecções fúngicas, na paraparesia espástica hereditária, síndrome

		pós-apoplética infarto hemisférico, infarto do tronco cerebral, infarto do mielo, no trauma do sistema nervoso central, lesões hemisféricas, lesões do tronco cerebral, lesão do mielo, na hemorragia do sistema nervoso central, hemorragia intracerebral, hemorragia subaracnoidal, hemorragia subdural, hemorragia intraespinhal, nas neoplasias , tumores hemisféricos, tumores de tronco encefálico, tumor de mielon e vaginismo
WO2015188943	Merz Pharma GMBH & CO KGAA [DE]	Tratamento de lesão que requer paralisia muscular, esforço excessivo (fadiga muscular), rigidez muscular, tônus muscular desequilibrado, contração muscular, câibras musculares, espasmos agudos ou contratura muscular, desequilíbrio muscular entre um músculo agonista e antagonista e patologias daí resultantes, contratura do músculo gastrocnêmio e/ou do músculo sóleo, condições debilitantes dos pés (pé plano, metatarsalgia, capsulite, fascite plantar, joanete, quinto dedo enrolado, sesamoidite, úlceras do pé diabético, inflamação do tendão de Aquiles, tendinite, ruptura do tendão de Aquiles, pé cavo, dedo em martelo, marcha idiopática e artropatia de Charcot)
US2017119863	Merz Pharma GMBH & CO KGAA [DE]	Lesão em tendões
US2017112907	Merz Pharma GMBH & CO KGAA [DE]	Dores nas costas
WO2015188942	Merz Pharma GMBH & CO KGAA [DE]	Contratura muscular (extensão limitada da musculatura)
US10709772	Merz Pharma GMBH & CO KGAA [DE]	Produção excessiva de saliva
US2021393748	Merz Pharma GMBH & CO KGAA [DE]	Dor associada à lipedema
WO2011023213	Merz Pharma GMBH & CO KGAA [DE]; Harold V Taylor [DE]; Aleksandrs Gutcaits [LT]; Karl-Heinz Eisele [DE]; Tanja Weil [SG]	Doença ou condição que pode ser melhorada pela redução temporária da atividade muscular ou pela redução temporária da secreção glandular; reduzir temporariamente a atividade muscular durante uma operação ou em apoio à cicatrização de feridas
WO2009015840	Merz Pharma GMBH & CO KGAA [DE]; Tanja Weil [DE]; Andreas Rummel [DE]	Enxaqueca, dor, doenças da coluna cervical e lombar, hipersalivação, ronco, cicatrização de feridas, depressão, lombalgia, condições urológicas enraizadas em uma disfunção espástica dos arcos reflexos sacrais, como dor pélvica (por exemplo, cistite intersticial, endometriose, prostatodinia, síndromes de instabilidade uretral, bexiga hiperativa), disfunção neurogênica da bexiga (por exemplo, doença de Parkinson, lesão da medula espinhal, derrame, esclerose múltipla, reflexo espasmódico), disfonia espasmódica, distonia oromandibular, acalasia, fissura anal, vaginismo, distonia focal da mão, tremor, distúrbios autoimunes
WO2012041761	Merz Pharma GMBH & CO KGAA [DE]; Juergen Frevert [DE]	Desordens gastrointestinais, distonia oromandibular, tipo de abertura da mandíbula, tipo de fechamento da mandíbula, bruxismo, síndrome de Meige, distonia lingual, apraxia da pálpebra, distonia faríngea, distonia laríngea, disfonia espasmódica/tipo adutor, disfonia espasmódica/tipo abdutor,

		<p>dispneia espasmódica, câibra do escritor, câibra do músico, câibra do jogador de golfe, equinovaro, síndrome de Pisa, distonia de dançarina do ventre, distonia segmentar, hemidistonia, distonia generalizada, distonia em lubag, distonia em degeneração corticobasal, distonia tardia, distonia na ataxia espinocerebelar, distonia na doença de Parkinson, distonia na doença de Huntington, distonia na doença de Hallervorden-Spatz, discinesias induzidas por dopa/distonia induzida por dopa, discinesias tardias/distonia tardia, discinesias/distonias paroxísticas, mioclonia palatina induzida por ação cinesiogênica / não cinesiogênica, mioclonia, rigidez, câibras musculares benignas, tremor hereditário no queixo, atividade muscular paradoxal da mandíbula, espasmos hemimasticatórios, miopatia branquial hipertrófica, hipertrofia do masseter, hipertrofia tibial anterior, nistagmo, oscilopsia, paralisia do olhar supranuclear, epilepsia, planejamento de operação de torcicolo espasmódico, paralisia das cordas vocais abductoras, disfonia mutacional recalitrante, disfunção do esfíncter esofágico superior, granuloma das pregas vocais, gagueira, Síndrome de Gilles de la Tourette, mioclonia da orelha média, fechamento protetor da laringe, pós-laringectomia, falha na fala, ptose protetora, disfunção do esfíncter de Oddi, pseudoacalasia, nonacalasia, distúrbios motores esofágicos, vaginismo, tremor de imobilização pós-operatório, disfunção da bexiga, dissinergia do esfíncter detrusor, espasmo do esfíncter da bexiga, espasmo hemifacial, discinesias de reinervação, assimetrias faciais carrancudas, covinhas, síndrome da pessoa rígida, hiperplasia prostática tetânica, obesidade, após cirurgia de descolamento de retina, após cirurgia de catarata, adjuvante da cirurgia de estrabismo, acalasia, fissuras anais, hiperatividade das glândulas exócrinas, síndrome de Frey, síndrome das lágrimas de crocodilo, rinorreia, hipersalivação relativa no acidente vascular cerebral, na síndrome de Parkinson, na amiotrófica lateral em trauma do sistema nervoso intestinal, lesões hemisféricas, lesões do tronco cerebral, lesão do mielon, no sistema nervoso central, hemorragia intracerebral, hemorragia subaracnoidal, hemorragia subdural, hemorragia intraespinhal, em neoplasias, tumores hemisféricos, tumores do tronco encefálico e tumor do mielon</p>
US2012263781	Michael B. Chancellor [US]; Jonathan H. Kaufman [US]; Lipella Pharmaceuticals Inc [US]	Rinite
US2013071466	Michael B. Chancellor [US]; Jonathan H. Kaufman [US]; Lipella Pharmaceuticals Inc [US]	Distúrbios do trato gastrointestinal (doença do refluxo gastroesofágico, acalasia, doença de Crohn, diverticulose, diverticulite, cálculos biliares, hérnia hiatal, estase gástrica, mau funcionamento ou espasmo da válvula pilórica (ou outro esfíncter gastrointestinal), úlceras induzidas por <i>H. pylori</i> , úlceras pépticas, espasmo esofágico, síndrome do intestino irritável, úlceras estomacais, úlceras duodenais, colite e colite ulcerativa)
US2008102090	Naveed Panjwani [GB]; Paul Webb [GB]; Andy Pickett [GB]; Ipsen Biopharm LTD [GB]	Distúrbios oftalmológicos, distúrbios do movimento, distúrbios otorrinolaringológicos, distúrbios gastrointestinais, distúrbios urogenitais, distúrbios dermatológicos, distúrbios da dor, distúrbios inflamatórios, distúrbios secretores, distúrbios respiratórios, distúrbios hipertróficos, distúrbios articulares, distúrbios endócrinos, doenças autoimunes, doenças proliferativas, lesões traumáticas, distúrbios veterinários e distúrbios cosméticos (defeitos da pele, assimetria facial, boca virada para baixo, alopecia)

US2005119704	Nicholas S Peters [GB]; Mark Maciejewski [US]	Arritmia
RU2601106	Olga Marselevna Kapuler [RU]	Correção de assimetria do terço superior da face
US2004038874	Osemwota Omoigui [US]	Distúrbios de dor persistentes via inibição dos mediadores bioquímicos da inflamação (enxaqueca, osteoartrite, ruptura de ligamento, inflamação neurogênica, inflamação muscular, cistite intersticial)
US8261750	Patrick J. Barry [US]	Subluxação da patela
US10722552	Penland Found [US]	Autismo
US10960061	Penland Found [US]	Esclerose lateral amiotrófica
US10960060	Penland Found [US]	Arritmia
US10967052	Penland Found [US]	Dislexia ou distúrbio do desenvolvimento da leitura
US10973873	Penland Found [US]	Asma
US10987411	Penland Found [US]	Doença pulmonar obstrutiva crônica
US11241479	Penland Found [US]	Tratamento de tolerância a narcóticos
US11090371	Penland Found [US]	Cirrose
US10561715	Philip Andrew Radovic [US]	Síndrome da dor do calcanhar plantar
US2005202047	Philip Radovic [US]	Anormalidades da primeira articulação metatarsofalângica do pé de um mamífero (joanete, por exemplo)
US2007082013	Pierre Chabrier De Lassauniere [FR]	Paliativo em pacientes terminais para tratar ou prevenir o estertor da morte
WO2006129171	Polydoor Emile Huijsmans [NL]	Induzir paralisia em procedimento cirúrgico para reparar tendão
US10300118	Procell Therapeutics Inc [KR]; ATGC CO LTD [KR]	Distonia de orofaringe, disfonia espasmódica, enxaquecas, prurido anal
CN110637814	Qinghai Acad Animal Science & Veterinary Medicine	Uso não terapêutico (raticida)
CN100502661	Qinghai Biolog Medicine Factor [CN]	Uso não terapêutico (raticida)
CN111264517	Qinghai Biological Pharmaceutical Factory CO LTD [CN]	Uso não terapêutico (raticida)

WO2008008526	R. Andrew Packard [US]	Obesidade (aumento da saciedade)
JP2013040185	Revance Therapeutics Inc [US]	Hipersecreção, dor
JP2014001211	Revance Therapeutics Inc [US]	Dor neurogênica, enxaqueca ou outra dor, prevenção ou redução de acne, redução ou aumento da resposta imune
CN111655279	Revance Therapeutics Inc [US]	Fissura anal, fascite plantar, enxaqueca, distúrbios da articulação temporomandibular, dor neuropática, rinite, inflamação dos seios nasais, acne, contrações distônicas, hipersecreção de glândulas controladas pelo sistema nervoso colinérgico
EP2985039	Revance Therapeutics Inc [US]	Hipersecreção mucosa, obesidade, inflamação, psoríase, ronco, sintomas cutâneos associados à diabetes, disfunção do nervo autonômico, tireoidite de Hashimoto, distúrbios da glândula mamária, distúrbios da paratireoide, distúrbios do movimento, doença de Parkinson, tremores, epilepsia, distúrbios do ouvido interno, distúrbios neuropsiquiátricos, músculos lesionados, distúrbios do ouvido, câncer, distúrbios de aprisionamento de nervos, hipercalcemia, hipersecreção controlada por colinérgicos, melhorar a cicatrização de feridas
US2019381152	Revance Therapeutics Inc [US]	Depressão, ansiedade e distúrbios do sono
CA2757449	Revance Therapeutics Inc [US]	Rosácea e sintomas associados (eritema, rubor, telangiectasias, pápulas, pústulas, rinofima, sensações de queimação e de coceira)
CA2889833	Revance Therapeutics Inc [US]	Rinite
CA3081596	Revance Therapeutics Inc [US]	Fascite plantar
RU2016100517	Ryabkov Maksim Georgievich [RU]	Prevenção de cicatrizes e queloides no pós-operatório de cirurgias abdominais
RU2700986	Ryabkov Maksim Georgievich [RU]	Preparar área doadora de enxerto (autoenxerto)
KR20030018827	Seo Koo Il [KR]	Dor oncológica ou dor crônica, face ruborizada ou enxaqueca
KR20100032982	Seoul Nat Univ Hospital [KR]	Arritmia
CN113425341	Shanghai Cellcare Clinic CO LTD [CN]	Toxina botulínica associada à cirurgia periocular estética
CN101438711	Shengfa Cui [CN]	Uso não terapêutico (raticida)
CN1057430	Shengfa Cui [CN]	Uso não terapêutico (raticida)
CN103520701	Shenzhen Inst Of Adv Tech Cas [CN]	Dor em pré-operatório
WO9528171	Sinai School Medicine [US]; Ira Sanders [US];	Otite, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, colite espástica, sudorese excessiva

	Christopher M. Shaari [US]	
US2009186052	Sod Conseils Rech Applic [FR]	Toxina botulínica para gerar efeito anestésico prolongado em locais sujeitos a repetidas injeções (por exemplo, aplicação de insulina, de quimioterápicos, verificação de glicose)
US2008292612	Sod Conseils Rech Applic [FR]	Dor, assimetria facial, dores de cabeça, enxaqueca, fibromialgia, mialgia, bromidrose, artrose do quadril, epicondilite do cotovelo, artrite, artrite reumatoide, discinesias, acalasia, disfunções do esfíncter de Oddi, pancreatite, gota, fissuras anais, constipação, anismus, espasmos da válvula pilórica, retenção de urina, hiperplasia prostática, endometriose, psoríase, rinite, rinite alérgica, obesidade, hiperlacrimação, fraturas ósseas, lacerações do tendão ou patologia da capa do músculo rotador do ombro, calvície, acne, transpiração excessiva, perda de cabelo
US2007292546	Sod Conseils Rech Applic [FR]; Ipsen Pharma SAS [FR]	Hirsutismo e hipertricose
RU2014108586	Sojkher Mikhail Grigorevich [RU]	Bruxismo
US2010034853	Solstice Neurosciences Inc [US]	Distúrbios oftalmológicos, doenças neuromusculares, distúrbios otorrinolaringológicos, distúrbios urogenitais, distúrbios dermatológicos, distúrbios da dor, distúrbios inflamatórios, distúrbios secretores e distúrbios cutâneos ou tratamento cosmético
RU2602223	Stanishevskij Ruslan Olegovich [RU]	Paralisia bilateral dos músculos da laringe
WO03000193	Surromed Inc [US]	Dor lombar, constipação, paresia espástica, sialorreia, distúrbio muscular (chicote), migrânea e cefaleia tensional
WO2017222492	Svetlana Aleksandrovna Larkyna [UA]	Prevenir e corrigir defeitos de postura na região cervicotorácica da coluna
CN105492020	Syntaxin LTD [GB]	Distonia diafragmática, tensão laríngea anormal, tensão anormal dos membros, tensão anormal das pálpebras, nistagmo, miopatia por disfunção da tireoide, câibra do escritor, bruxismo noturno, degeneração hepatolenticular, tremor, convulsões, mioclonia segmentar, paralisia causada por controle anormal da bexiga, anismus, rigidez em costas e quadríceps, cefaleia tensional, síndrome do elevador pélvico, espinha bífida, discinesia tardia, doença de Parkinson, gagueira, doença ocular, colite espástica, bexiga neurogênica, fístula anal, quadriplegia, convulsões, tremores, fissura anal, flacidez, dificuldade em engolir, lacrimejamento, salivação excessiva, secreções gastrointestinais excessivas, dor muscular (como dor de espasmos musculares), dor de cabeça (como dores de cabeça tensionais), câncer, doenças uterinas, doenças geniturinárias, doenças geniturinário-neurológicas, inflamação neurogênica crônica e distúrbios do músculo liso
US2003147895	Syntaxin LTD [GB]	Tratamento de lesão em células neuronais
US2008249019	Syntaxin LTD [GB]	Hipersecreção de muco (doença pulmonar obstrutiva crônica e asma)
RU2014144727	Terakoat LTD [IL]	Distúrbios da bexiga (disfunção neurogênica da bexiga secundária a condições tais como doença de Parkinson, lesão da medula espinal, acidente vascular cerebral ou esclerose múltipla, patologias da

		bexiga caracterizadas por um reflexo de espasmo, cistite intersticial)
WO2019041423	The Second Hospital Affiliated To Suzhou Univ [CN]	Depressão
EP2985034	Toxcure Inc [US]	Inibição do crescimento ou de metástase de uma neoplasia
CA2916983	Toxcure LLC [US]	Reduzir efeitos colaterais em pacientes em tratamento de câncer
AU2019223130	Toxotech AB [SE]	Disfonia espasmódica, distonia laríngea, disfonia oromandibular, distonia lingual, distonia focal da mão, distúrbio da pálpebra, colite espasmódica, anismus, tiques, tremores, bruxismo, fissura anal, acalasia, disfagia e outros distúrbios do tônus muscular e outros distúrbios caracterizados por movimentos involuntários de grupos musculares, lacrimejamento, salivação excessiva, secreções gastrointestinais excessivas, distúrbios secretores, dor de espasmos musculares, dor de cabeça, lesões esportivas, depressão, problemas dermatológicos ou estéticos
US2016166658	ULC Business PLC [GB]	Transtornos de natureza involuntária ou semi-involuntária (bulimia, distúrbio alimentar que leva a apetite aumentado, distúrbio explosivo intermitente (acesso de raiva), ansiedade, retraimento social)
WO2021085769	Univ Cha Ind Acad Coop Found [KR]	Subesterilidade ou infertilidade (melhorar o fluxo sanguíneo endometrial)
KR20050051722	Univ Colorado [US]	Retenção urinária (contração do esfíncter)
US2004180065	Univ Colorado [US]	Distúrbios urológicos associados a câncer de próstata (incontinência urinária, retenção urinária, disfunção do tipo urgência, bexiga instável, esfíncter instável e infecção urinária recorrente)
AU2007200509	Univ Colorado [US]; Allergan Inc [US]	Hiperplasia prostática benigna, prostatite não bacteriana e prostatodinia
WO2020206375	Univ Denmark Tech Dtu [DK]; Sira Pharmaceuticals Inc [US]	Tratamento de condição ou lesão neurológica
CN112708630	Univ Dublin City [IE]	Dor crônica
US10478478	Univ Gunma Nat Univ Corp [JP]	Síndrome de Raynaud
WO2015024503	Univ Hong Kong Polytechnic [CN]	Espasmo muscular involuntário, distúrbios do trato urinário inferior, distúrbios do trato gastrointestinal, disfonia espasmódica, disfunção temporomandibular, sialorreia, neuropatia diabética crônica, cicatrização de feridas, vaginismo, dor musculoesquelética e contrações musculares involuntárias
CA2451923	Univ Louisiana State [US]	Acne
US2009232849	Univ Louvain [BE]	Sensibilizar tumores ao tratamento citotóxico (químico e radioterapia)
WO2020020878	Univ Nord Norge HF [NO]; International Health Care Man Sweden AB [SE]	Hidradenite supurativa, doença de Hailey-Hailey e queratoderma palmoplantar

US2020222513	Univ Southern California [US]	Prevenir espasmos do enxerto em procedimentos de revascularização cerebral
WO2009002437	Univ Texas [US]; Pankaj J. Pasricha [US]	Hiperglicemia pós-prandial e para promover saciedade (toxina botulínica administrada no estômago)
JP2015020957	Univ Tokushima [JP]	Tratar hipertonidade e permitir exercitar o local de hipertonidade 3h após a aplicação
WO2011011513	Univ Washington CT Commerciali [US]; Ted Gross [US]; Steve Bain [US]; Sean Nork [US]	Prevenir formação óssea patológica após trauma
WO2009139739	Us Gov Health & Human Serv [US]; James E. Keller [US]	Distúrbios do VII nervo, doença de Parkinson, espasmos musculares, enxaquecas, dores de cabeça tensionais, fissuras anais, hipertonia, tireoidite, aumento da próstata, hiperparatireoidismo, doença cardiovascular, doença neuromuscular, epilepsia, cefaleia sinusal, fibromialgia, distúrbios urológicos, transtorno obsessivo compulsivo, distúrbios do ouvido interno, discinesia orofacial, diabetes
CA3138480	Vetmed Therapeutics Inc [US]	Uso veterinário (anormalidade rotacional em um membro de um animal quadrúpede)
US2012141532	Wendy M. Blanda [US]; Roger K. Aoki [US]; Terrence J. Hunt [US]; Patrick M. Hughes [US]; James N. Chang [US]; Scott M. Whitcup [US]; Michael R. Robinson [US]; Allergan Inc [US]	Distúrbio de movimento, dor de cabeça, enxaqueca, distúrbio da próstata, patologia articular, artrite
US5670484	William J. Binder [US]	Prevenir distúrbios proliferativos em pele lesionada (por exemplo, quelóide) e prevenir descamação e coceira
US2013315957	William J. Binder [US]	Vertigem
US2007116723	William P. Coleman III [US];	Bromidose
US2015250861	Wisconsin Alumni Res Found [US]	Acalasia, neuropatias focais crônicas e enxaqueca e outros distúrbios de dor de cabeça, problemas cosméticos, espasmos musculares, síndrome do neurônio motor superior, distúrbios neurológicos
WO2019075182	Wisconsin Alumni Res Found [US]	Acalasia, neuropatias focais crônicas e enxaqueca e outros distúrbios de dor de cabeça, problemas cosméticos, espasmos musculares, síndrome do neurônio motor superior, distúrbios neurológicos
US2011171226	Wisconsin Alumni Res Found [US]; Scripps Research Inst [US]; Eric A. Johnson [US]; Mark Joseph Jacobson [US]; Lin Guangyun [US]; Raymond	Toxina botulínica A5 para pacientes refratários ao tratamento com toxina botulínica A1

	C. Stevens [US]; Jerome Dupuy [FR]; Pal Erik Gustav Stenmark [SE]; William H. Tepp [US]	
--	---	--

Nota: ao lado dos nomes dos depositantes há, entre colchetes, o código do país conforme padronização da OMPI: [AU] – Austrália; [BE] – Bélgica; [CA] – Canadá; [CN] – China; [DE] – Alemanha; [DK] – Dinamarca; [FR] – França; [GB] – Reino Unido; [IE] – Irlanda; [IL] - [IT] – Itália; [JP] – Japão; [KR] – República da Coreia; [LI] – Liechtenstein; [LT] – Lituânia; [LU] – Luxemburgo; [NL] – Holanda; [NO] – Noruega; [RU] – Federação Russa; [SE] – Suécia; [SG] – Singapura; [UA] – Ucrânia; [US] - EUA; [ZA] – África do Sul.

Fonte: elaboração própria a partir da amostra de 549 documentos obtida conforme descrito na Metodologia, item 2.1.

APÊNDICE D – Métodos de produção da toxina botulínica descritos em bulas

Medicamento	Dados sobre métodos de obtenção
Botox [®]	BOTOX [®] é uma forma congelada a vácuo e estéril da toxina botulínica A, produzida a partir da cultura da cepa Hall de <i>Clostridium botulinum</i> tipo A, desenvolvida em meio contendo hidrolisado de caseína, glicose e extrato de levedura.
Botulift [®]	A toxina botulínica A é produzida a partir da bactéria <i>Clostridium botulinum</i> . O complexo é preparado a partir de uma cultura de <i>Clostridium botulinum</i> tipo A cepa Hall.
Botulim [®]	Botulim [®] é uma forma congelada a vácuo e estéril da toxina botulínica – tipo A, produzida a partir da cultura de <i>Clostridium botulinum</i> tipo A
Dysport [®]	DYSPOORT [®] (toxina botulínica A) é um complexo de toxina-hemaglutinina botulínica tipo A isolada e purificada de culturas de <i>Clostridium botulinum</i>
Prosigne [®]	Prosigne [®] é uma forma liofilizada estéril da toxina botulínica A purificada, produzida a partir da toxina bruta da cultura de cepas Hall de <i>Clostridium botulinum</i> , cultivada em um meio contendo tripsina, caseína e extrato de levedura
Xeomin [®]	Toxina botulínica A (150 kDa), isenta de complexos proteicos

Nota: na bula do medicamento Nabota[®] não constam informações sobre a produção da toxina botulínica.

Fonte: adaptado de Toxina Botulínica A (2019); Toxina Botulínica A (2021a); Toxina Botulínica A (2021b); Toxina Botulínica A (2022a); Toxina Botulínica A (2022c); Toxina Botulínica A (2022d).

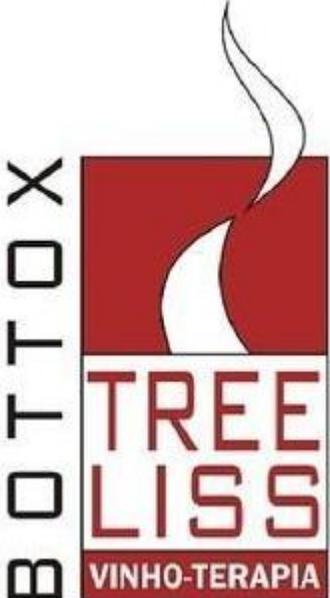
APÊNDICE E – Pedidos e registros de marcas depositados no Brasil encontrados na busca realizada por meio do TMview

Busca *bo*tox*						
Depositante	Número do processo	Data do depósito	Apresentação	Marca	Situação	Classe
Allergan, INC.	816359628	13/08/1991	Nominativa	BOTOX	Indeferido por marca de terceiro (BUTOX)	05:12
Allergan, INC.	817019812	17/12/1992	Nominativa	ALLERGAN BOTOX	Registro em vigor	05:12
Allergan, INC.	817153489	19/03/1993	Nominativa	ALLERGAN BOTOX	Registro em vigor	09:15, 09:80
Mediservicio S.L.	817854606	08/07/1994	Nominativa	BOTOX	Indeferido por marca de terceiro (BUTOX)	05:10, 05:11
Allergan, INC.	820627925	24/03/1998	Nominativa	BOTOX	Registro em vigor	NCL(8) 5
Allergan, INC.	823225933	10/10/2000	Mista		Registro em vigor	NCL(7) 5
Allergan, INC.	823225941	10/10/2000	Mista		Registro em vigor	NCL(7) 16
Allergan, INC.	823480860	15/12/2000	Mista		Registro em vigor	NCL(7) 5
Allergan, INC.	823480852	15/12/2000	Nominativa	BOTOX	Registro em vigor	NCL(7) 5
Allergan, INC.	824358732	14/02/2002	Mista		Indeferido (Art. 124, Inciso VII da LPI)	NCL(8) 5
Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda	825482410	03/06/2003	Nominativa	CRISTÁLIA BOTOX	Arquivado após deferimento de desistência	NCL(8) 5
Allergan, INC.	826298141	08/03/2004	Nominativa	BOTOX	Registro em vigor	NCL(8) 3
Beleza Eterna	827086601	28/01/2005	Nominativa	BOTOX LIKE	Arquivado após	NCL(8) 3

Comércio Ltda. EPP					deferimento de desistência	
Beleza Eterna Comércio Ltda. EPP	827105240	04/02/2005	Nominativa	BOTOX COMPANY	Arquivado após deferimento de desistência	NCL(8) 35
Allergan, INC.	828612005	04/08/2006	Nominativa	FROM THE CREATORS OF BOTOX	Indeferido (Art. 124, Incisos VI e VII da LPI)	NCL(8) 44
Minas Flor - Indústria de Cosméticos Ltda - ME	830996192	03/03/2011	Mista		Pedido indeferido (sem interposição de recurso)	NCL(9) 3
Bella-Quimica Comercio e Industria Ltda ME	903605503	03/05/2011	Mista		Pedido indeferido (sem interposição de recurso)	NCL(9) 3
Bella-Quimica Comercio e Industria Ltda ME	903605597	03/05/2011	Mista		Pedido indeferido (sem interposição de recurso)	NCL(9) 35
Adlux Comercio Distribuidora de Cosmeticos Ltda - EPP	904040844	09/09/2011	Mista		Arquivado após deferimento de desistência	NCL(9) 3
Néctar do Brasil Indústria e Comércio Ltda ME	904112179	29/09/2011	Mista		Arquivado por falta de cumprimento de exigência	NCL(9) 3
Bella-Quimica Comercio e	904169111	20/10/2011	Nominativa	BOTTOX CAPILAR	Pedido indeferido (sem interposição de	NCL(9) 35

Industria Ltda ME					recurso)	
Bella-Quimica Comercio e Industria Ltda ME	904168999	20/10/2011	Nominativa	BOTTOX CAPILAR	Pedido indeferido (sem interposição de recurso)	NCL(9) 3
Farmativa Indústria e Comércio Ltda - ME.	904181855	24/10/2011	Mista	<i>lola HairBotox</i>	Pedido indeferido (sem interposição de recurso)	NCL(9) 3
Refental Industria e Comercio Ltda	904587819	08/03/2012	Mista	 <p>The image shows two logos. The top one is 'Glynnett' in a cursive font with a small flower icon above it. The bottom one is 'bottox' in a bold, lowercase sans-serif font inside a dark purple rectangular box.</p>	Pedido indeferido (sem interposição de recurso)	NCL(10) 3
Peroba Comercio e Representações Ltda	904976734	02/07/2012	Nominativa	BOTOX CAPILAR	Pedido indeferido (sem interposição de recurso)	NCL(10) 3

<p>Especial Indústria de Cosméticos Ltda.</p>	<p>905008162</p>	<p>10/07/2012</p>	<p>Mista</p>		<p>Pedido indeferido (sem interposição de recurso)</p>	<p>NCL(10) 3</p>
<p>Especial Indústria de Cosméticos Ltda.</p>	<p>905008294</p>	<p>10/07/2012</p>	<p>Mista</p>		<p>Pedido indeferido (sem interposição de recurso)</p>	<p>NCL(10) 35</p>
<p>Allergan, INC.</p>	<p>840323689</p>	<p>07/11/2012</p>	<p>Mista</p>		<p>Arquivado por falta de pagamento da concessão</p>	<p>NCL(10) 41</p>

A. Israel EPP	906277701	23/05/2013	Mista		Pedido indeferido (sem interposição de recurso)	NCL(10) 35
Biofios Comercio e Distribuidora de Comesticos Eireli - ME	906670934	23/08/2013	Mista		Pedido indeferido (sem interposição de recurso)	NCL(10) 3
GSB do Brasil Ltda - ME	907794769	04/06/2014	Mista		Pedido indeferido (sem interposição de recurso)	NCL(10) 3

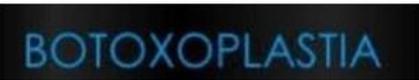
OPT-LISS Comercio de Cosmeticos e Importacao e Exportacao Ltda - EPP	908170467	25/08/2014	Mista		Pedido indeferido (sem interposição de recurso)	NCL(10) 3
Virginia Sanabio Vilela	909181721	30/03/2015	Nominativa	ODONTOBOTOX	Arquivado após deferimento de desistência	NCL(10) 44
Volf Consultoria & Franchising Ltda EPP	909222258	08/04/2015	Mista		Pedido indeferido (sem interposição de recurso)	NCL(10) 3
Fernando Caldeira Drumond 01183030665	910045372	25/09/2015	Mista		Pedido indeferido (sem interposição de recurso)	NCL(10) 3

Erick Soares Furtado Belém	910535574	20/01/2016	Mista		Pedido indeferido (sem interposição de recurso)	NCL(10) 3
Cintya Batista de Sousa - ME	911131590	03/06/2016	Nominativa	BOTOX COFFEE BREAK	Aguardando apresentação e exame de recurso contra o indeferimento	NCL(10) 3
Nelson Barros	912286954	10/02/2017	Mista		Pedido indeferido (sem interposição de recurso)	NCL(11) 44

Norman Joel Souza Vieira	913467278	28/09/2017	Mista		Arquivado após deferimento de desistência	NCL(11) 3
Kátia Ferreira de Oliveira Maggioni	914185594	17/02/2018	Mista		Arquivado após deferimento de desistência	NCL(11) 44
Estetic Face Franquias Ltda	915165058	06/08/2018	Mista		Pedido indeferido (sem interposição de recurso)	NCL(11) 44
Ana Paula dos Santos Araújo	916673391	03/02/2019	Nominativa	MÉTODO MICROBOTTOX	Arquivado por falta de cumprimento de exigência	NCL(11) 41
Ana Paula dos Santos Araújo	916673405	03/02/2019	Nominativa	MÉTODO MICROBOTTOX	Pedido indeferido (sem interposição de recurso)	NCL(11) 44
Reginaldo Morais Duarte	917018494	29/03/2019	Nominativa	BOM BOTOX	Arquivado após deferimento de desistência	NCL(11) 44

Reginaldo Morais Duarte	917018605	29/03/2019	Nominativa	STUDIO BOTOX	Arquivado após deferimento de desistência	NCL(11) 44
Felipe Dantas Barroso	917169182	22/04/2019	Nominativa	CONCEITO BOTOX SEM AGULHA	Pedido indeferido (sem interposição de recurso)	NCL(11) 44
Dra Botox Odontologia e Estetica Ltda	917644310	02/07/2019	Mista		Pedido indeferido (sem interposição de recurso)	NCL(11) 44
Clinibotox Servicos de Estetica Ltda	917744608	16/07/2019	Mista		Pedido indeferido (sem interposição de recurso)	NCL(11) 44
Clinica Medica Aseka e Honda S/S	917815459	25/07/2019	Nominativa	BOTOX DAY	Arquivado após deferimento de desistência	NCL(11) 44
Anina Comércio e Confecções de Jóias Ltda - ME	917911881	07/08/2019	Nominativa	BIOTOX Botox e Estética Facial	Registro aguardando análise de nulidade	NCL(11) 44
Anina Comércio e Confecções de Jóias Ltda - ME	917912454	07/08/2019	Mista		Registro aguardando análise de nulidade	NCL(11) 44

Luciana Alencar Carvalho Botelho Condes	917927583	09/08/2019	Mista		Pedido indeferido (sem interposição de recurso)	NCL(11) 44
Clinica Medica Aseka e Honda S/S	918012252	20/08/2019	Nominativa	BOTOXDAY	Arquivado após deferimento de desistência	NCL(11) 35
Clinica Medica Aseka e Honda S/S	918224691	16/09/2019	Nominativa	BOTOXDAY	Arquivado após deferimento de desistência	NCL(11) 44
Luciana Alencar Carvalho Botelho	918239303	17/09/2019	Mista		Pedido indeferido (sem interposição de recurso)	NCL(11) 44
Oscar Wagner Gabriel	918414288	09/10/2019	Nominativa	BOTOXFACE	Pedido indeferido (sem interposição de recurso)	NCL(11) 44

Centro Médico Polivitta Saúde Eireli-ME	918599660	05/11/2019	Mista		Pedido indeferido (sem interposição de recurso)	NCL(11) 44
Matheus Costa Cardoso Ferreira	918891540	17/12/2019	Nominativa	BOTOX3D	Pedido indeferido (sem interposição de recurso)	NCL(11) 5
Allergan, INC.	919004512	13/01/2020	Nominativa	BOTOX	Registro em vigor	NCL(11) 44
Allergan, INC.	919004474	13/01/2020	Nominativa	BOTOX	Registro em vigor	NCL(11) 35
Matheus Morais Correa	919233821	17/02/2020	Mista		Pedido indeferido (sem interposição de recurso)	NCL(11) 3
Matheus Morais Correa	919234089	17/02/2020	Mista		Pedido indeferido (sem interposição de recurso)	NCL(11) 3
Life Natural Import Ltda-EPP	919395899	12/03/2020	Mista		Aguardando apresentação e exame de recurso contra o indeferimento	NCL(11) 5
Life Natural Import Ltda-EPP	919395740	12/03/2020	Mista		Aguardando apresentação e exame de recurso contra o indeferimento	NCL(11) 3

Life Natural Import Ltda-EPP	919395937	12/03/2020	Mista		Aguardando apresentação e exame de recurso contra o indeferimento	NCL(11) 35
LC Franciscatti Com Comestico Ltda	919597327	23/04/2020	Nominativa	BOTOX	Pedido indeferido (sem interposição de recurso)	NCL(11) 38
Marcelo Hubner Moreira	919940137	18/06/2020	Mista		Aguardando apresentação e exame de recurso contra o indeferimento	NCL(11) 44
Facebotox Harmonização Servios de Estética Ltda	920006809	26/06/2020	Mista		Aguardando apresentação e exame de recurso contra o indeferimento	NCL(11) 35
FACEBOTOX Harmonização Servios de Estética Ltda	920006728	26/06/2020	Mista		Aguardando fim de sobrestamento	NCL(11) 44

Econesh Comercio de Artigos de Uso Pessoal	920353142	04/08/2020			Pedido indeferido (sem interposição de recurso)	NCL(11) 3
Facebotox Harmonização Servios de Estética Ltda	920785310	23/09/2020	Mista		Aguardando apresentação e exame de recurso contra o indeferimento	NCL(11) 10
Dra Botox Estetica Avancada Ltda	921104014	22/10/2020	Mista		Aguardando apresentação e exame de recurso contra o indeferimento	NCL(11) 41
Dra Botox Estetica Avancada Ltda	921104081	22/10/2020	Mista		Aguardando apresentação e exame de recurso contra o indeferimento	NCL(11) 44

Amaral e Kiss Ltda	921227965	05/11/2020	Mista		Aguardando apresentação e exame de recurso contra o indeferimento	NCL(11) 44
Orville Teixeira Fernandes	921295944	12/11/2020	Mista		Aguardando exame de mérito	NCL(11) 44
Sublime Comercio Atacadista e Varejista de Cosméticos Ltda-Me	921319703	13/11/2020	Mista		Aguardando exame de mérito	NCL(11) 3
D'Florence Comercial de Cosméticos Eireli	921332726	16/11/2020	Nominativa	BOTOX NO CHUVEIRO	Aguardando exame de mérito	NCL(11) 3

Claudio Luiz Nogueira	922217572	02/03/2021	Mista		Aguardando exame de mérito	NCL(11) 44
Simone Bezerra da Silva Gomes 29415343850	922452679	24/03/2021	Nominativa	ALLFIT NUTRITION BOTTOX CAPS	Arquivado após deferimento de desistência	NCL(11) 5
Nanovetores Tecnologia S.A.	922813183	01/05/2021	Nominativa	NANOBOTOX	Aguardando exame de mérito	NCL(11) 3
Via Brasil Cosméticos e Perfumaria Ltda	922904383	10/05/2021	Mista		Aguardando exame de mérito	NCL(11) 3

Patrícia Lara Cardoso Queirós	923500987	06/07/2021	Mista		Arquivado após deferimento de desistência	NCL(11) 44
Diego Juliano Silva Nogueira	923602577	15/07/2021	Mista		Aguardando exame de mérito	NCL(11) 44
Carla Beatriz de Castilho 276318818-47	923689281	22/07/2021	Nominativa	Botox Press	Arquivado após deferimento de desistência	NCL(11) 44
Amaral e Kiss Ltda	923737979	27/07/2021	Mista		Aguardando exame de mérito	NCL(11) 44

Valter de Deus Santos e Almeida	923794948	31/07/2021	Mista	 FaceLook Botox e Harmonização Facial	Aguardando exame de mérito	NCL(11) 44
Carla Beatriz de Castilho 276318818-47	923815929	03/08/2021	Nominativa	Hydra Botox	Arquivado após deferimento de desistência	NCL(11) 41
MCA Distribuidora de Cosméticos Ltda	924083557	26/08/2021	Nominativa	FILM LISS PURO BOTOX	Aguardando exame de mérito	NCL(11) 3
Natascha Bastos da Cunha Centro De Beleza	924261412	13/09/2021	Mista		Aguardando exame de mérito	NCL(11) 44
Alexandre Pereira Romera	924554177	08/10/2021	Mista	 Harmonia Botox & Cia	Arquivado após deferimento de desistência	NCL(11) 44

Botox Beauty Centro de Estetica Facial e Corporal Eireli	925410292	11/01/2022	Mista		Aguardando manifestação sobre oposição	NCL(11) 44
Busca *bo*tu*lift*						
Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda	900914270	15/05/2008	Nominativa	BOTULIFT	Registro em vigor	NCL(9) 5
Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda	902857975	12/08/2010	Mista		Registro em vigor	NCL(9) 5
Busca *bo*tu*lim*						
Blau Farmacêutica S.A.	903976269	19/08/2011	Nominativa	BOTULIM	Registro em vigor	NCL(9) 5
Blau Farmacêutica S.A.	913092886	25/07/2017	Mista		Pedido aguardando pagamento da concessão	NCL(11) 5

Busca *dys*port*						
Ipsen Biopharm Limited	815259077	04/12/1989	Nominativa	DYSPORT	Arquivado após deferimento de desistência	05:11
Ipsen Biopharm Limited	815327730	29/12/1989	Nominativa	DYSPORT	Registro em vigor	05:11
Ipsen Biopharm Limited	826636357	14/06/2004	Nominativa	DYSPORT	Registro em vigor	NCL(8) 3
Ipsen Biopharm Limited	826636365	14/06/2004	Nominativa	DYSPORT	Registro em vigor	NCL(8) 5
Ipsen Biopharm Limited	828737215	21/09/2006	Mista		Registro em vigor	NCL(8) 5
Ipsen Biopharm Limited	828737223	21/09/2006	Mista		Registro em vigor	NCL(8) 3
Ipsen Biopharm Limited	828999007	12/02/2007	Nominativa	CREATING YOUR SOLUTION DYSPORT	Indeferido (Art. 124, Inciso VII da LPI)	NCL(9) 5
Ipsen Biopharm Limited	828998973	12/02/2007	Nominativa	CREATING YOUR SOLUTION DYSPORT	Indeferido (Art. 124, Inciso VII da LPI)	NCL(9) 3
Ipsen Biopharm Limited	828999015	12/02/2007	Nominativa	CREATING YOUR SOLUTION DYSPORT	Indeferido (Art. 124, Inciso VII da LPI)	NCL(9) 41
Ipsen Biopharm Limited	828998965	12/02/2007	Nominativa	CREATING YOUR SOLUTION DYSPORT	Indeferido (Art. 124, Inciso VII da LPI)	NCL(9) 16
Ipsen Biopharm Limited	828998949	12/02/2007	Nominativa	SHARING YOUR EXPERTISE DYSPORT	Indeferido (Art. 124, Inciso VII da LPI)	NCL(9) 5
Ipsen Biopharm Limited	828999023	12/02/2007	Nominativa	SHARING YOUR EXPERTISE DYSPORT	Indeferido (Art. 124, Inciso VII da LPI)	NCL(9) 3
Ipsen Biopharm Limited	828999031	12/02/2007	Nominativa	SHARING YOUR EXPERTISE DYSPORT	Indeferido (Art. 124, Inciso VII da LPI)	NCL(9) 41
Ipsen Biopharm Limited	828998957	12/02/2007	Nominativa	SHARING YOUR EXPERTISE DYSPORT	Indeferido (Art. 124, Inciso VII da LPI)	NCL(9) 16

Ipsen Biopharm Limited	829037268	08/03/2007	Mista		Registro expirado	NCL(9) 5
Ipsen Biopharm Limited	829037276	08/03/2007	Mista		Registro em vigor	NCL(9) 3
Ipsen Biopharm Limited	830283331	19/05/2009	Nominativa	DYSPORT - A STEP FORWARD	Registro aguardando prorrogação	NCL(9) 5
Ipsen Biopharm Limited	831064943	07/04/2011	Mista		Registro em vigor	NCL(9) 5
Ipsen Biopharm Limited	908040318	29/07/2014	Mista		Registro em vigor	NCL(10) 3
Ipsen Biopharm Limited	910233489	06/11/2015	Mista		Registro em vigor	NCL(10) 5
Ipsen Biopharm Limited	910233802	06/11/2015	Mista		Registro em vigor	NCL(10) 10
Busca *na*bo*ta*						
Daewoong Pharmaceutical Co., Ltd.	840477651	09/04/2013	Nominativa	NABOTA	Registro em vigor	NCL(10) 5
Busca *pro*sig*ne*						
Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda	825482518	04/06/2003	Nominativa	PROSIGNE	Registro em vigor	NCL(8) 5

Busca *xe*o*min*						
Merz Pharma Gmbh & Co. KGAA.	827114826	29/11/2004	Nominativa	XEOMIN	Registro em vigor	NCL(8) 5
Merz Pharma Gmbh & Co. KGAA.	827114834	29/11/2004	Nominativa	XEOMIN	Registro em vigor	NCL(8) 29
Merz Pharma Gmbh & Co. KGAA.	827114842	29/11/2004	Nominativa	XEOMIN	Registro em vigor	NCL(8) 30

Nota₁: Art. 124, Inciso VI, da LPI – não são registráveis como marca "sinal de caráter genérico, necessário, comum, vulgar ou simplesmente descritivo, quando tiver relação com o produto ou serviço a distinguir, ou aquele empregado comumente para designar uma característica do produto ou serviço, quanto à natureza, nacionalidade, peso, valor, qualidade e época de produção ou de prestação do serviço, salvo quando revestidos de suficiente forma distintiva".

Nota₂: Art. 124, Inciso VII, da LPI – não são registráveis como marca "sinal ou expressão empregada apenas como meio de propaganda".

Nota₃: a situação de cada processo foi confirmada na base de dados do INPI/BR.

Fonte: elaboração própria a partir de buscas na base dados de marcas do INPI/BR por meio do TMview, de 26 de abril de 2022, de acordo com o procedimento descrito na Metodologia, item 2.2.2.