

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE SÓCIO ECONÔMICO
PROGRAMA DE PÓSGRADUAÇÃO EM PROPRIEDADE
INTELECTUAL E TRANSFERÊNCIA DE TECNOLOGIA PARA
INOVAÇÃO-PROFIT

Tiago Giuriatti

**MAPA TECNOLÓGICO DA NANOTECNOLOGIA NO SETOR
BRASILEIRO DE MEDICAMENTOS EM HUMANOS**

Florianópolis
2018

Tiago Giuriatti

**MAPA TECNOLÓGICO DA NANOTECNOLOGIA NO SETOR
BRASILEIRO DE MEDICAMENTOS EM HUMANOS**

Dissertação apresentada ao Programa de pós-graduação em Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia para Inovação-PROFNIT do Centro de Sócios Econômicos da Universidade Federal de Santa Catarina com o Fórum Nacional de Gestores e Inovação e Transferência de Tecnologia – FORTEC, como requisito para obtenção do Título de Mestre em Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia para Inovação
Orientador: Prof. Dr. Eduardo Luiz Gasnhar Moreira

Florianópolis
2018

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Giuriatti, Tiago

Mapa tecnológico da nanotecnologia no setor brasileiro de medicamento em humanos / Tiago Giuriatti ; orientador, Eduardo luiz gasnhar moreira, 2018.

150 P.

Dissertação (mestrado profissional) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro Sócio Econômico, Programa de Pós-Graduação em Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia para Inovação, Florianópolis, 2018.

Inclui referências.

1. Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia para Inovação. 2. Nanotecnologia. 3. Fármacos . 4. Indústria . 5. Patentes. I. moreira, Eduardo luiz gasnhar. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia para Inovação. III. Título.

Tiago Giuriatti

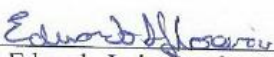
**MAPA TECNOLÓGICO DA NANOTECNOLOGIA NO
SETOR BRASILEIRO DE MEDICAMENTO EM HUMANOS**

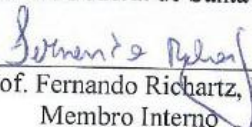
Esta Dissertação/Tese foi julgada adequada para obtenção do Título de “Mestre” e aprovada em sua forma final pelo Programa de Mestrado Profissional em Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia para Inovação

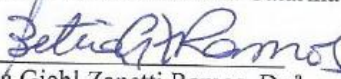
Local, Florianópolis 20 de Novembro de 2018.

Prof. Irineu Afonso Frey, Dr.
Coordenador do Curso

Banca Examinadora:


Prof. Eduardo Luiz Gasnhar Moreira, Dr.
Orientador
Universidade Federal de Santa Catarina


Prof. Fernando Richartz, Dr.
Membro Interno
Universidade Federal de Santa Catarina


Betina Giehl Zanetti Ramos, Dr.^a
Membro Externo

Este trabalho é dedicado à minha
família, aos meus colegas e aos meus
professores.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer, primeiramente, a Deus pela vida, pela saúde, pela minha família, pelos meus professores, pela oportunidade de cursar mestrado que enriquecerá minha vida profissional.

À minha família, pelo amor e pela paciência nos momentos difíceis desta jornada.

Ao meu orientador que foi de primordial importância para esse trabalho, dedicando seu tempo a orientação e ensinamentos que serão válidos para o decorrer de toda a minha jornada profissional e de vida.

Ao coordenador do curso e aos professores, que sempre repassaram, de maneira compreensível, os ensinamentos, que foram facilitadores no processo de aprendizagem.

Aos colegas de curso que propuseram repassar seus conhecimentos para o enriquecimento durante o curso.

Muito obrigado a todos que, direta ou indiretamente, oportunizaram esse momento.

Se não puder voar, corra. Se não puder correr,
ande. Se não puder andar, rasteje, mas continue
em frente de qualquer jeito.

(Martin Luther King).

RESUMO

Este trabalho teve como objetivo analisar a dinâmica de relações entre ICTs e empresas nacionais acerca de pesquisas envolvendo nanotecnologia com aplicação ao desenvolvimento de medicamentos para uso em seres humanos. Especificamente, buscou-se apresentar o processo de inovação promovido pela nanotecnologia nas pesquisas de origem brasileira, por meio do levantamento de linhas de pesquisas, depósitos de patentes, tecnologias desenvolvidas, transferências desses conhecimentos, ensaios clínicos em andamento e concluídos, os quais resultaram, em produtos de origem nacional. Com a obtenção destes dados foi realizada uma análise quanto à transposição de pesquisas brasileiras ao desenvolvimento de tecnologias inovadoras e a incorporação dessas tecnologias em produtos pelas empresas brasileiras. Por fim, é mostrado os resultados quanto ao esforço inovador dinamizado pelo governo brasileiro na atividade de patenteamento das empresas farmacêuticas nacionais, das parcerias firmadas entre empresas e ICTs e aos ensaios clínicos e produtos resultantes destes desenvolvimentos. Conclui-se que as pesquisas brasileiras nessa temática proporcionaram um aumento significativo no número de linhas de pesquisas e depósitos de patentes de origem nacional, no entanto, uma parcela expressiva desses depósitos é fruto de desenvolvimentos de ICTs nacionais. Fora observado que as empresas brasileiras, em termos de depósitos de patentes, apresentam números incipientes, embora um número expressivo de depósitos destas oriundos de parceria com ICTs brasileiras foi observado. Em especial, algumas empresas brasileiras realizaram desenvolvimento de ensaios clínicos com parcerias de ICTs, resultando no desenvolvimento de produtos de origem brasileira. Contudo, espera-se um aumento no número de parcerias no desenvolvimento e aperfeiçoamento de tecnologias produzidas pelo Brasil, pois denota-se o entendimento, por esse estudo, que este é um caminho promissor para indústria brasileira no desenvolvimento de medicamentos novos e inovadores.

Palavras-chave: Nanotecnologia. Fármacos. Indústria. Universidade. Patentes.

ABSTRACT

The objective of this work was to analyze the dynamic of the relation between ICTs and national pharmaceutical companies regarding the research of nanotechnology with application to the development of new drugs for human use. Specifically, it was observed the innovative process promoted by nanotechnology in researches of Brazilian origin, by surveying lines of research, patents of the deposits, developing technologies, these knowledge transfers, ongoing clinical trials and completed, which resulted in the products of national origin. With these data obtained, an analysis was made to investigate the transposition of Brazilian researches in the development of innovative technologies, and the incorporation of these technologies in products by the Brazilian companies. And finally, it is shown the results regarding the innovative effort sponsored by the Brazilian government in the patenting activity of domestic pharmaceutical companies, forging partnerships between companies and ICTs, and the clinical trials and the products resulting from these developments. From these results it can be concluded that the Brazilian research presented a significant increase in the number of research lines and deposits of patents of national origin, however, a significant portion of these deposits is the result of developments from the national ICTs. The Brazilian companies are, in terms of deposits, still incipient, and with a significant number of deposits coming from partnerships with Brazilian ICTs. In particular, some Brazilian companies have undertaken the development of clinical trials with partnerships of ICTs, resulting in the development of products of Brazilian origin. However, based on such findings one could conclude that is necessary to increase the number of partnerships in the development and improvement of technologies produced by Brazil, it understands that by this study, that this is a promising path for the Brazilian industry in the development of new, innovative drugs.

Keywords: Nanotechnology. Drug. Industry. University. Patents.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Evolução do déficit da balança comercial brasileira de medicamentos acabados.	26
Figura 2: Linhas de pesquisa de novas moléculas e expectativa de classes terapêuticas a serem comercializadas até o ano de 2021.	28
Figura 3: Quedas de patentes de pequenas moléculas e patentes biológicas.....	31
Figura 4: Áreas terapêuticas responsáveis pela participação econômica em termos mundiais (2014-2016).	32
Figura 5: Classes terapêuticas comercializadas no Brasil.	33
Figura 6: Balança Comercial Brasileira de produtos farmacêuticos e farmoquímicos.	34
Figura 7: Tamanho de mercado e perspectivas de crescimento econômico na indústria farmacêutica mundial.	35
Figura 8: Visão esquemática linear da cadeia de inovação em fármacos e medicamentos da fase de pesquisa, desenvolvimento e comercialização do medicamento.	38
Figura 9: Cadeia de inovação farmacêutica radical – interação e integração das diferentes etapas de desenvolvimento.	39
Figura 10: Um modelo de inovação farmacológica.	40
Figura 11: Modelo de inovação e faturamento das empresas de fármacos.	42
Figura 12: Produtos registrados no site StaNano com nanotecnologia por empresas.	45
Figura 13: Evolução temporal de criação dos grupos com os respectivos números de linhas de pesquisa vinculados a estes no Brasil por períodos de cinco anos e no acumulado dos respectivos períodos.	71
Figura 14: Instituição de origem das linhas de pesquisa Brasileira.....	73
Figura 15: Subdivisões tecnológicas da nanotecnologia resultantes das linhas de pesquisa brasileiras.	74
Figura 16: Subdivisões tecnológicas da nanotecnologia por Instituição em linhas de pesquisa.	76
Figura 17: Linhas de pesquisa por instituição com as respectivas aplicações terapêuticas e subdivisões nanotecnológicas.	79
Figura 18: Depósitos validos para a pesquisa.	82
Figura 19: Depósitos realizados por brasileiros e estrangeiros.	82
Figura 20: Evolução temporal dos depósitos de origem brasileira.....	83
Figura 21: Evolução temporal de depósitos por tipologia de depositante.	84
Figura 22: Depositantes no Brasil por tipologia.	86
Figura 23: Origem das tecnologias por países e tipologia de depositantes.	89
Figura 24: Depositantes de origem Brasileira.	92
Figura 25: Contraste das linhas de pesquisa e patentes pelas ICTs brasileiras.	93
Figura 26: Instituições brasileiras com pesquisas em nanotecnologia aplicada a fármacos em humanos depositantes de patentes.	94
Figura 27: Situação dos documentos depositados no Brasil.	95

Figura 28: Comparação Brasil e outros países no comparativo concessões e revogações de depósito de patentes.	97
Figura 29: Evolução temporal das subdivisões tecnológicas da nanotecnologia em depósitos de patentes realizados no Brasil.	99
Figura 30: Evolução temporal das subdivisões tecnológicas da nanotecnologia pelo Brasil.	101
Figura 31: Subdivisões tecnológicas da nanotecnologia para medicamentos em humanos depositados por brasileiros e estrangeiros.	103
Figura 32: Subdivisões tecnológicas da nanotecnologia de origem brasileira.	104
Figura 33: Aplicações terapêuticas da nanotecnologia de origem brasileira. .	105
Figura 34: Subdivisões tecnológicas da nanotecnologia na terapêutica brasileira por depositantes de origem brasileira.	107
Figura 35: Transferência de tecnologias resultantes de depósitos de instituições de pesquisas brasileiras sem parcerias.	110
Figura 36: Mapa tecnológico da nanotecnologia em fármacos para medicamento em humanos de origem brasileira.	125

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABDI	Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
FDA	Food and Drug Administration
FINEP	Financiadora de Estudos e Projetos
Fiep	Federação das Indústrias do Estado do Paraná
IBM	International Business Machines
IC	Inteligência Competitiva
ICTS	Instituições de Pesquisa Científica e Tecnológica
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IFCE	Instituto Federal do Ceará
INCT	Institutos Nacionais de Ciência e Tecnologia
INPI	Instituto Nacional da Propriedade Industrial
IPT-SP	Instituto de Pesquisas Tecnológicas de São Paulo
MCT	Ministério da Ciência e Tecnologia
MCTIC	Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações
MDIC	Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior
ONGs	Organizações não Governamentais
PDP	Política de Desenvolvimento Produtivo
PINTEC	Pesquisa de Inovação e Tecnologia
PITCE	Política Industrial, Tecnológica e de Comércio
PPA	Plano Plurianual
PROFNIT	Programa de Pós-Graduação em Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia para a Inovação
PUC-RS	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
SECEX	Secretaria de Comércio Exterior
TRIPS	Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights
UFC	Universidade Federal do Ceará
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco

UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
UFS	Universidade Federal de Sergipe
UnB	Universidade de Brasília
UNESP	Universidade do Estado de São Paulo
Unicamp	Universidade Estadual de Campinas
UNP	Universidade Potiguar
USP	Universidade de São Paulo
UNESP	Universidade do Estado de São Paulo

SUMÁRIO

1	INDÚSTRIA FARMACÊUTICA	25
1.1	HISTÓRICO ATUAL DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA	25
1.2	INOVAÇÃO EM FÁRMACOS.....	35
2	NANOTECNOLOGIA EM FÁRMACOS	45
2.1	NANOTECNOLOGIA APLICADA A FÁRMACOS EM TERMOS MUNDIAIS.....	45
2.2	NANOTECNOLOGIA APLICADA A FÁRMACOS NO BRASIL	52
3	ESTUDOS DE MERCADO	55
3.1	ANÁLISE DOS DOCUMENTOS DE PATENTE	56
4	JUSTIFICATIVA	61
4.1	OBJETIVOS	62
4.1.1	Objetivo geral	62
4.1.2	Objetivos específicos	62
5	MATERIAL E MÉTODOS	63
5.1	LEVANTAMENTO DE LINHAS DE PESQUISA VINCULADAS A GRUPOS DE PESQUISA EM NANOTECNOLOGIA APLICADA FÁRMACOS.....	63
5.1.1	Busca de dados.....	63
5.1.2	Análise de dados	64
5.2	LEVANTAMENTO DE PATENTES EM NANOTECNOLOGIA APLICADA A FÁRMACOS.....	64
5.2.1	Filtragem dos dados	65
5.2.2	Análise de dados	65
5.3	LEVANTAMENTO DE TRANSFERÊNCIAS DE TECNOLOGIAS RELACIONADAS À NANOTECNOLOGIA APLICADA A FARMACOS.....	66
5.3.1	Busca de dados.....	66
5.3.2	Análise de dados	67
5.4	LEVANTAMENTO DOS ENSAIOS CLÍNICOS RELACIONADAS ÀS PESQUISAS DE ORIGEM BRASILEIRA	67
5.4.1	Busca de dados.....	67
5.4.2	Análise de dados	68

5.5 LEVANTAMENTO DOS PRODUTOS RELACIONADOS À NANOTECNOLOGIA APLICADA A FÁRMACOS	68
5.5.1 Busca de dados	69
5.5.2 Análise de dados.....	69
6 RESULTADOS	71
6.1 LINHAS DE PESQUISA EM NANOTECNOLOGIA APLICADA A FÁRMACOS EM HUMANOS.....	71
6.1.1 Evolução temporal das linhas de pesquisas	71
6.1.2 Linhas de pesquisas por instituições.....	72
6.1.3 Subdivisão tecnológica da nanotecnologia em linhas de pesquisas	74
6.1.4 Subdivisões tecnológicas da nanotecnologia em linhas de pesquisas por instituições	75
6.1.5 Subdivisões tecnológicas da nanotecnologia aplicada à terapêutica: resultados das linhas de pesquisas por instituições	77
6.2 PATENTES EM NANOTECNOLOGIA APLICADA A FÁRMACOS PARA MEDICAMENTO EM HUMANO	81
6.2.1 Depósitos de patentes: número de depósitos válidos após filtros de pesquisa.....	81
6.2.2 Depósitos de patentes: evolução temporal por tipologia de depositantes	82
6.2.3 Depósitos de patentes: tipologia de depositantes por países...	85
6.2.4 Depósitos de patentes: origem das tecnologias brasileiras	91
6.2.5 Depósitos de patentes: situação dos documentos depositados	94
6.2.6 Depósitos de patentes: utilizações da nanotecnologia	98
6.2.7 Depósitos de patentes: subdivisões tecnológicas da nanotecnologia de origem brasileira na terapêutica	105
6.3 TRANSFÊRENCIAS DE TECNOLOGIAS DE ORIGEM DAS INSTITUIÇÕES DE PESQUISAS BRASILEIRAS PARA A INDÚSTRIA NACIONAL	110
6.3.1 Transferências de tecnologias: percentual de transferências em relação ao total de depósitos de origem das instituições de pesquisas brasileiras	110
6.4 ENSAIOS CLÍNICOS COM NANOTECNOLOGIA RESULTANTES DE PESQUISAS BRASILEIRAS	112
6.5 PRODUTOS COM NANOTECNOLOGIA DE ORIGEM BRASILEIRA	118
7 MAPA TECNOLÓGICO DA NANOTECNOLOGIA EM FÁRMACOS PARA MEDICAMENTOS EM HUMANOS NO BRASIL.....	123

8 DISCUSSÃO	129
9 CONCLUSÃO	133
REFERÊNCIAS	137

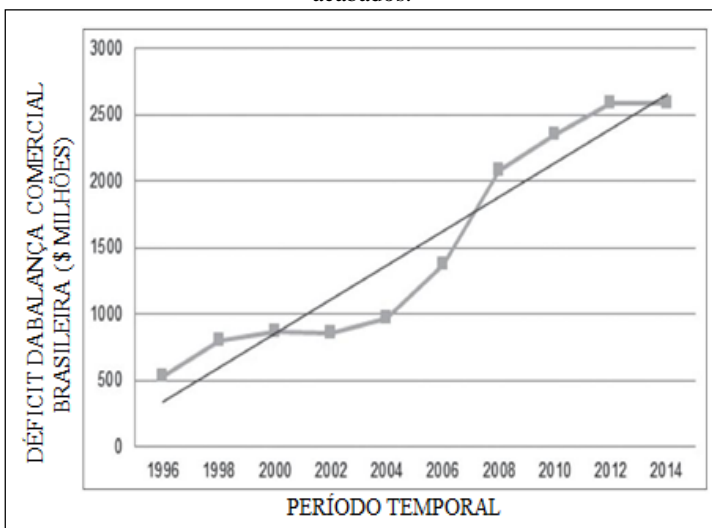
1 INDÚSTRIA FARMÁCÊUTICA

1.1 HISTÓRICO ATUAL DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

A indústria farmacêutica moderna emergiu após a Segunda Guerra Mundial, com a entrada da penicilina na terapêutica médica e as grandes corporações farmacêuticas (CALIXTO; SIQUEIRA JR., 2008). No contexto brasileiro, a história da indústria farmacêutica sempre esteve vinculada ao Estado, e.g., a produção de soros e vacinas, no início do século XX, em Manguinhos (RJ) e no Instituto Bacteriológico de São Paulo (BARREIRO; PINTO, 2013). Destaca-se, também, a aprovação, em fevereiro de 1999, pelo Congresso Nacional, da lei que regulamentou a comercialização dos medicamentos genéricos – Lei nº 9.787. Segundo Calixto e Siqueira (2008), esse fato foi de grande estímulo ao desenvolvimento da indústria farmacêutica nacional, permitindo o surgimento de grandes empresas nacionais dedicadas, quase que exclusivamente, a comercialização dessa classe de medicamentos. Ainda de acordo com os autores, em decorrência da aprovação da lei de genéricos no Brasil, houve a necessidade premente de apoiar a criação de centros dedicados à pesquisa clínica, especialmente voltados ao desenvolvimento de estudos de bioequivalência, muitos destes apoiados pelo Ministério da Saúde. O anuário divulgado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), em 2016 e 2017, referente aos dados de comercialização de medicamento em 2015 e 2016 por tipos de produtos, mostra que, em 2015, os genéricos ocuparam o segundo lugar quanto a número de apresentações comercializadas, ficando atrás somente dos produtos similares. No ano de 2016, os genéricos ficaram em primeiro lugar quanto ao número de apresentações comercializadas no Brasil, o que denota uma expressiva participação desses produtos no mercado nacional de medicamentos, nos dias atuais.

Pinto e Barreiro (2013) evidenciam que no Brasil o setor químico-farmacêutico representa um dos maiores desafios na área da saúde, sendo que este só poderá ser enfrentado por meio da articulação de empresários, governo e academia. Na área farmacêutica, mesmo com o fortalecimento das indústrias devido à lei que estabeleceu o comércio de medicamentos genéricos, as empresas limitam-se, em sua grande maioria, a formular e embalar os princípios ativos que importam, principalmente, da Índia e da China, reeditando, em versão contemporânea, o “Caminho das Índias”. Essas importações aumentam o déficit na balança comercial brasileira (Figura 1).

Figura 1: Evolução do déficit da balança comercial brasileira de medicamentos acabados.



Nota: Linha pontilhada – déficit anual da balança comercial de medicamentos acabados no Brasil. Linha reta – evolução crescente do déficit comercial brasileiro (em US\$ milhões, FOB)

Fonte: Rodrigues, Costa e Kiss (2018).

Rodrigues, Costa e Kiss (2018) expõem os dados do crescimento do déficit da balança comercial corrente de produtos acabados, até o ano de 2014, sendo, de cerca de, 2,6 bilhões de dólares. O crescimento do déficit de medicamentos acabados não prontos para a venda, segundo os autores, foi de 133,2%, enquanto o de medicamentos acabados prontos para a venda, foi de 550,9%, quatro vezes maior que o percentual do primeiro. É importante destacar que 94,2% do saldo negativo diz respeito aos medicamentos prontos para a venda, o que contrasta com o crescimento da produção do parque nacional de genéricos, que vem ascendendo a taxas de 25% ao ano, segundo Gomes et. al. (2014 apud RODRIGUES; COSTA; KISS, 2018).

Ressalta-se, ainda, que o faturamento corrente no ano de 2016 foi de R\$ 85,35 bilhões, um crescimento de 13,10% em relação ao ano de 2015. Entretanto, a balança comercial no setor farmacêutico brasileiro apresenta um déficit comercial de R\$ 4,91 bilhões (INTERFARMA, 2017). Esse dado está acima dos 2,6 bilhões levantados por Rodrigues, Costa e Kiss (2018) até o ano de 2014. Um estudo da Federação das Indústrias do Estado do Paraná (Fiepr) indica que as importações de

fármacos no Brasil representam quase 90% do que é necessário pela indústria farmacêutica. Segundo a federação supracitada, os principais fornecedores são Alemanha, China e Estados Unidos que, juntos, somam mais de 48% das importações brasileiras (FIEP, 2018).

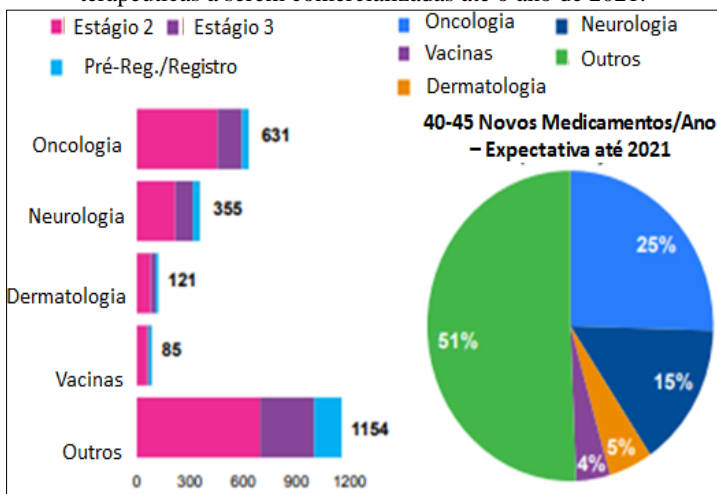
Conforme dados obtidos pela Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial (ABDI, 2013), embora os investimentos anuais em P&D por empresas farmacêuticas, em todo o mundo, aumentaram de US\$ 1 bilhão em 1975 para US\$ 40 bilhões até o ano de 2013, a aprovação de novos fármacos permaneceu estável, entre 20 e 30 por ano. Uma parte pode ser compreendida em função de maiores imposições das agências reguladoras, exigindo testes de segurança e eficácia; além da saturação de novos alvos biológicos.

Nesse contexto, e de acordo com Kaitin (2010), o caminho de desenvolvimento para que novas formulações químicas sejam aprovadas pela agência reguladora americana FDA (do inglês – *Food and Drug Administration*) mostra que o tempo médio necessário para o produto, desde o início do teste clínico até a aprovação regulamentar, é de 7,2 anos. Os tempos de desenvolvimento clínico variam de um período relativamente curto, de 5,2 anos, para medicamentos relacionados a agentes antivirais, como AIDS (do inglês – *Acquired Immunodeficiency Syndrome*), e um período mais longo, de 7,9 anos, para agentes antineoplásicos. No caso de medicamentos neuropsiquiátricos e de câncer, se acrescentarmos o tempo médio para obter aprovação (1,7 e 0,8 ano, respectivamente), o tempo total para trazer um medicamento desde o início da descoberta ao teste em humanos, com encaminhamento para o mercado é de quase 9 anos, excluindo os testes pré-clínicos em animais (KAITIN, 2010).

Liu, Constantinides e Li (2014) propõem que o conhecimento de novas estratégias de desenvolvimento de medicamentos, em conjunto com a integração de vários processos inovadores, deve aumentar, significativamente, as atividades de P&D. De acordo com Kaitin (2010), apenas três em cada dez novos produtos, em média, geram receitas iguais ou superiores aos custos médios de P&D utilizados pela indústria farmacêutica para os seus respectivos desenvolvimentos. Para tanto, as empresas nacionais e estrangeiras devem se concentrar nas oportunidades ao desenvolvimento de medicamentos inovadores.

Nesse sentido, o relatório elaborado por Clark (2017) revela um crescente número de estudos clínicos em estágio 2 e 3, de pré-registro e registro, indicando que 40-50 novas moléculas por ano serão comercializadas até o ano de 2021, conforme é evidenciado na Figura 2.

Figura 2: Estudos clínicos de novas moléculas e expectativa de classes terapêuticas a serem comercializadas até o ano de 2021.



Fonte: Clark (2017).

Segundo Kaitin (2010), está ocorrendo uma mudança gradual nas relações e alianças da indústria farmacêutica, com a alteração de um modelo de empresa farmacêutica totalmente integrada nas atividades de pesquisa, no qual um patrocinador “possui” todo o processo de desenvolvimento de medicamentos, da síntese ao marketing, em direção a um modelo de inovação. Referida, às vezes, como uma rede farmacêutica totalmente integrada, engajando todos os principais interessados no processo de desenvolvimento de medicamentos. Nesse contexto de interações e mudanças de relações, o autor supracitado assinala que os centros de pesquisa acadêmica subsidiam a pesquisa básica, base da inovação farmacêutica na indústria mundial. Segundo o mesmo autor, grandes laboratórios, como Pfizer, Novartis, Genzyme, Sanofi e Janssen estão agilizando seus processos de pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos, nos quais a maioria passa por alianças com grandes universidades. Ademais, nota-se um movimento mundial de tendência de aquisição de pequenas empresas farmacêuticas (i.e., *startups*) por empresas de grande porte, ou mesmo parcerias de (co-desenvolvimento).

Kaitin (2010) expõe a existência de uma sinergia entre os grandes e pequenos setores farmacêuticos, exemplificada nas aquisições da MedImmune pela AstraZeneca, da Mederex pela Bristol-Myers

Squibb e da ImClone pela Lilly (Eli Lilly and Company). As empresas farmacêuticas estão iniciando gradativamente alianças com universidades, de modo a reduzir custos e aumentar a eficiência na produção. Outros parceiros de P&D incluem Organizações não Governamentais (ONGs) e parcerias público-privadas, como o Medicines for Malaria Venture, a TB Alliance e a International AIDS Vaccine Initiative, que, em parceria com a indústria, estão desempenhando um papel no desenvolvimento de novos medicamentos, especialmente aqueles para doenças negligenciadas (KAITIN, 2010).

No Brasil, devido à pressão exercida pelos países desenvolvidos e detentores das tecnologias para desenvolver novos medicamentos inovadores, o governo aderiu ao Acordo de Propriedade Intelectual (TRIPS – do inglês, *Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights*) e passou a reconhecer a lei de patentes – Lei nº 9.279/96 (CALIXTO; SIQUEIRA, 2008). Segundo os autores, a aprovação dessa lei não foi associada à introdução de políticas públicas compensatórias, necessárias para a proteção do setor farmacêutico nacional, naquela época, totalmente dependente da cópia de produtos fabricados nos países desenvolvidos. Entre outros aspectos, de acordo com Calixto e Siqueira (2008), a aprovação da lei de patentes, deixou de contemplar:

- o estabelecimento de uma política industrial para o setor farmacêutico nacional;
- o apoio de políticas de incentivo às áreas de P&D para o setor farmacêutico;
- não foi levada em consideração a pouca experiência do setor farmacêutico nacional na área de P&D e, sobretudo, a pouca experiência sobre a interação das empresas farmacêuticas brasileiras com as universidades e os centros de pesquisa;
- a completa ausência de infraestrutura e de pessoal qualificado em propriedade intelectual no Brasil;
- não foi priorizada a formação de recursos humanos especializados, especialmente na pós-graduação, em áreas prioritárias da cadeia de medicamentos, como a Propriedade Intelectual, Toxicologia, Farmacologia Clínica, Farmacocinética, Tecnologia Farmacêutica e tantas outras necessárias ao desenvolvimento da área de medicamentos.

Após a implementação da lei de patentes brasileira, houve uma evolução no número de depósitos no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) relacionadas à fármacos e novos medicamentos. Um exemplo é contextualizado na pesquisa realizada por Da Silva e colaboradores (2015), entre o período de 2002 e 2012. De acordo com os autores, o segundo subdomínio tecnológico de maior concentração dos pedidos de patentes publicadas via Tratado de Cooperação em Matéria de Patentes (PCT), com prioridade brasileira, é o Farmacêutico-Cosméticos, com um total de 230 (12,3%) pedidos. Esse número expressivo no subdomínio tecnológico pode ser resultado dos incentivos das políticas públicas realizadas no Brasil nas últimas décadas, as quais colocaram o setor de fármacos como área importante para o desenvolvimento econômico do País (DA SILVA et. al, 2015).

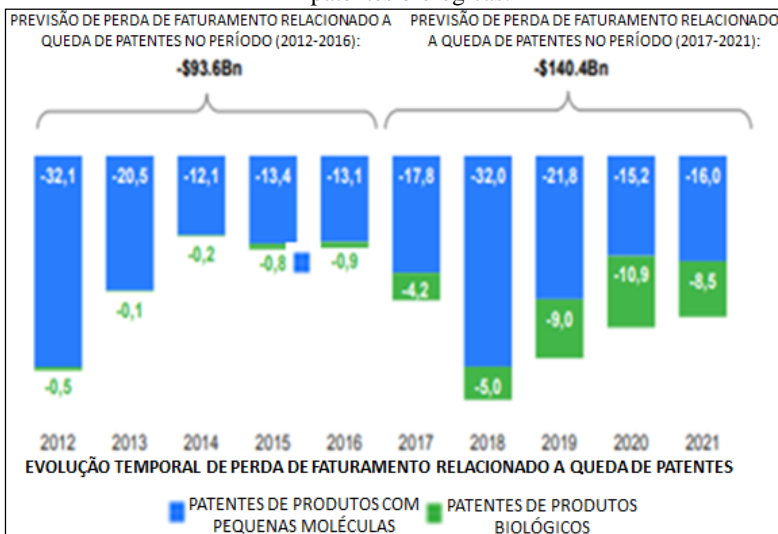
Akkari et. al (2016) realizaram um levantamento de patentes farmacêuticas, em termos mundiais, e efetuaram uma comparação com os números de patentes brasileiras, no período entre os anos de 1996 e 2013. Esse estudo demonstrou uma posição de destaque dos Estados Unidos, com 126.747 patentes farmacêuticas, correspondendo ao primeiro lugar dentre os países com maior número de proteções no setor. Contudo, o índice europeu ultrapassou o norte-americano, alcançando 162.721 patentes e sendo a região com maior número de proteções, com grande contribuição da Alemanha (32.534 proteções), da França (23.904 proteções), do Reino Unido (18.915 proteções) e da Suíça (17.499 proteções). Os autores ainda observaram uma expressiva colaboração da China e do Japão para o setor farmacêutico, de modo que estes assumiram a segunda (39.460 patentes) e a terceira (33.539 patentes) posição, respectivamente, com mais patentes concedidas. Em contrapartida, o Brasil apresentou uma classificação pouco considerável no cenário mundial (37º lugar), uma vez que, entre os anos de 1996 e 2013, o País teve apenas 321 proteções concedidas no setor. O índice brasileiro mostrou-se inferior ao da Índia, que assume a 19º colocação, com 2.988 proteções (AKKARI et. al., 2016).

No Brasil, a Europa e os EUA também foram os maiores depositários de patentes, respondendo por, respectivamente, 48,4% e 26,2% das proteções concedidas no País. Dentre os países europeus, novamente destacam-se a Alemanha (66 patentes; 14,3%), a França (39 patentes; 8,4%) e o Reino Unido (28 patentes; 6,07%). As proteções de residentes no Brasil ocupam a terceira colocação, com 39 patentes, conforme citado anteriormente. A avaliação temporal mostrou que, tradicionalmente, o número de concessões aos estrangeiros no Brasil é muito superior às proteções concedidas a residentes, devido,

principalmente, ao baixo poder de inovação das indústrias farmacêuticas brasileiras, por exemplo, em 2010, de 81 patentes concedidas no Brasil, 78 eram de não residentes; em 2013, somente três patentes eram de titulares brasileiros, de um total de 101 proteções (AKKARI et. al., 2016).

Atualmente, entre as patentes vigentes de fármacos mundialmente, o impacto econômico da queda destas (perda de exclusividade) será, aproximadamente, 50% maior nos próximos cinco anos de pequenas moléculas, em comparação com participação crescente dos produtos biológicos (CLARK, 2017), conforme evidenciado na Figura 3.

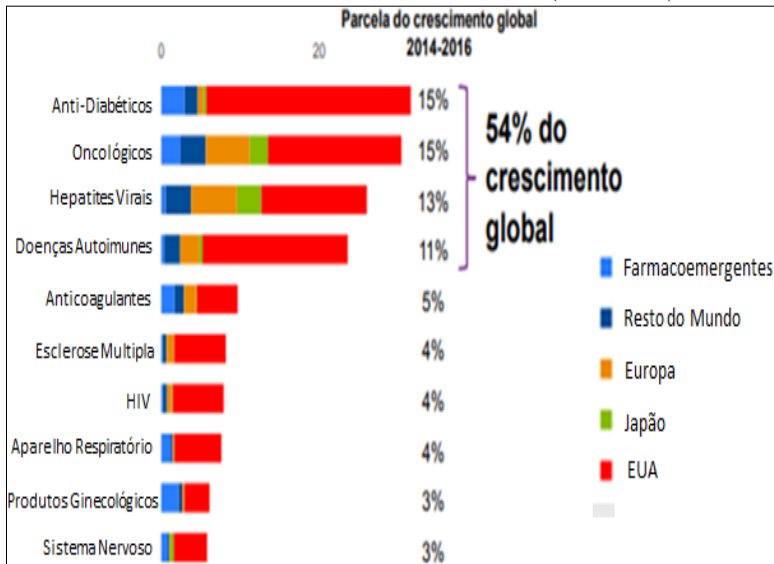
Figura 3: Perda de faturamento pela queda de patentes de pequenas moléculas e patentes biológicas.



Fonte: Clark (2017).

No que refere-se ao mercado farmacêutico, em termos mundiais, o relatório elaborado pela consultoria internacional Quintiles-IMS (CLARK, 2017), categorizou o mercado farmacêutico em quatro principais áreas terapêuticas (Antidiabéticos, Oncológicos, Hepatites Virais e Doenças Autoimunes), as quais são responsáveis por cerca da metade do crescimento do mercado no período 2014-2016, conforme demonstrado na Figura 4.

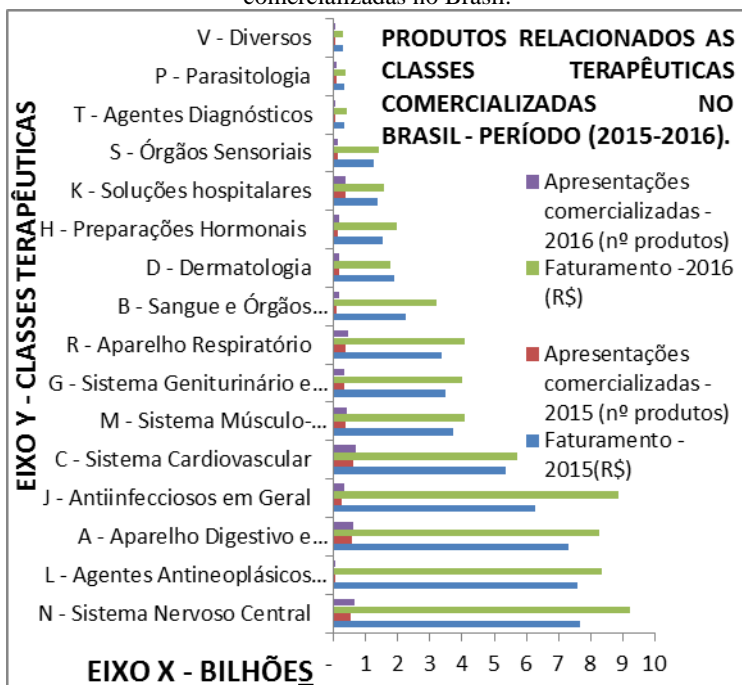
Figura 4: Áreas terapêuticas responsáveis pela participação econômica no mercado farmacêutico em termos mundiais (2014-2016).



Fonte: Clark (2017).

Com relação ao Brasil, dados da Anvisa (2018) categorizam em dezesseis (16) classes terapêuticas comercializadas no território nacional, nos anos de 2015 e 2016, conforme exposto na Figura 5.

Figura 5: Faturamento de medicamentos por classes terapêuticas comercializadas no Brasil.



Fonte: Anvisa (2018). Elaboração própria (2018).

De acordo com os dados da Anvisa (2018), no período de 2015 e 2016, a classe terapêutica relacionada ao sistema nervoso central (N) aparece em primeiro lugar, seguida pelos agentes antineoplásicos, Câncer, (L) em segundo lugar, e em terceiro a classe terapêutica relacionada ao aparelho digestivo (A) e aos agentes anti-infeciosos (J). Das 16 classes terapêuticas, as quatro primeiras elencadas anteriormente corresponderam, em conjunto, a 53,51% do total de faturamento da indústria farmacêutica brasileira, em 2015, e 54,75% em 2016.

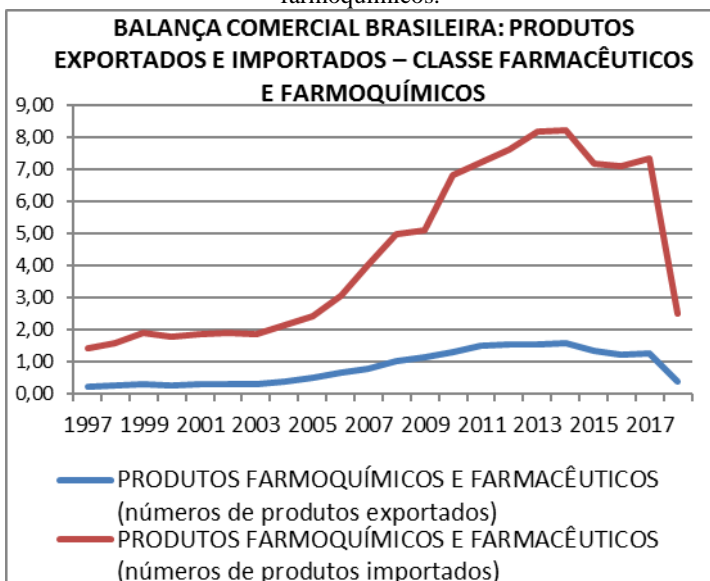
No que tange às políticas brasileiras de incentivo ao desenvolvimento de novos fármacos, pode-se citar o papel indutor realizado pelas políticas industriais, tais como: a Política Industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior (PITCE) e a Política de Desenvolvimento Produtivo (PDP), as quais traziam os eixos e macrometas dos setores de Fármacos e Medicamentos, Biotecnologia e Nanotecnologia, como áreas estratégicas e de futuro, por exemplo, para impulsionar o dinamismo econômico, tendo a inovação como pauta

preponderante para o crescimento da competitividade do País (DA SILVA et. al., 2015).

Entre os tipos de medicamentos comercializados no biênio (2015-2016) no território brasileiro, a classe de medicamentos novos são os que obtiveram o maior faturamento no cenário nacional, com média, por ano, de 39,90% do faturamento total, de acordo com os dados enviados pelas empresas e divulgados pelos anuários (2015-2016) da Anvisa.

Os dados de comercialização de produtos farmacêuticos no Brasil, disponível pela Secretaria de Comércio Exterior (SECEX), até meados de 2018, evidenciam que a balança comercial de produtos farmacêuticos e farmoquímicos, exportados e importados no Brasil, apresenta um considerável déficit nos últimos 20 anos, como demonstrado na Figura 6.

Figura 6: Balança Comercial Brasileira de produtos farmacêuticos e farmoquímicos.



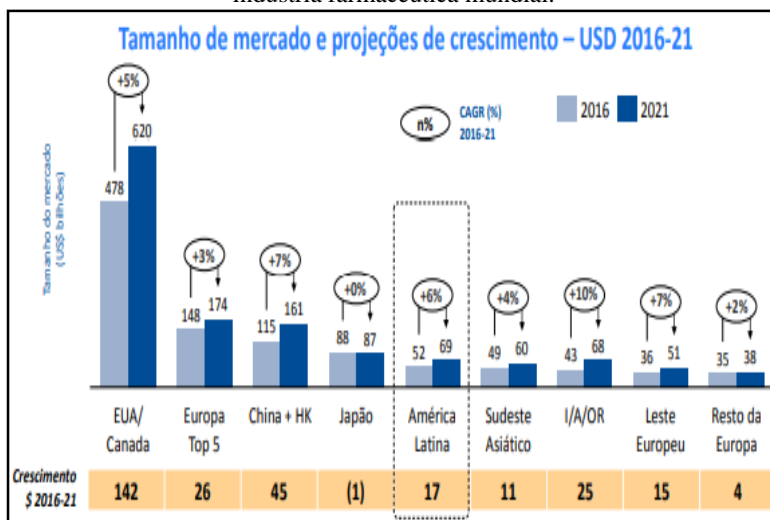
Fonte: Brasil (2018). Elaboração própria (2018).

O faturamento econômico da indústria farmacêutica brasileira vem apresentando um considerável crescimento, beneficiado pela expansão dos gastos do mercado de saúde como um todo e, principalmente, na evolução do poder aquisitivo da população. Nesse

sentido, o mercado farmacêutico brasileiro é, atualmente, o oitavo no ranking mundial em faturamento.

No que se refere às perspectivas de crescimento do mercado de fármacos, o relatório da Quintiles-IMS (CLARK, 2017) elencou que o crescimento global desacelerou em 2016, no entanto, a projeção é de 4% à 7% de crescimento até o ano de 2021, conforme pode ser evidenciado na Figura 7.

Figura 7: Tamanho de mercado e perspectivas de crescimento econômico na indústria farmacêutica mundial.



Nota: Descrição do tamanho do mercado farmacêutica por país e continente que compõem a indústria farmacêutica mundial em 2016 e previsão de crescimento em 2021. Fonte: Clark (2017).

Segundo Clark (2017), a perspectiva de crescimento da indústria de fármacos na América Latina – Argentina, Brasil, Chile, Colômbia, México e Peru – é boa, se comparadas ao resto do mundo, compreendendo 6% no período entre 2016 e 2021.

1.2 INOVAÇÃO EM FÁRMACOS

O conceito inovação, segundo a Pesquisa de Inovação (PINTEC) (IBGE, 2014), pode ser compreendido como parte de uma dinâmica, envolvendo uma série de atividades inovativas. Mais do que os resultados, torna-se de grande relevância retratar o processo de busca

conduzido pelas empresas e que se manifesta nos seus esforços inovativos, pois estes se constituem nos elementos centrais da dinâmica evolutiva presente nos mercados e na economia, nos quais as empresas procuram se tornar mais competitivas.

A correlação entre o desempenho da inovação e o desenvolvimento econômico tem sido reforçada ao longo das últimas décadas. É de suma importância que os indicadores de despesas, em P&D, estejam intimamente atrelados ao conhecimento gerado e incorporado pela sociedade, produzindo-se um ciclo virtuoso que conduz ao crescimento econômico (WEST III; NOEL, 2009 apud ALICE; BECK; RUPPENTHAL, 2011).

O setor de Fármacos e Biotecnologia tem sido considerado, nas últimas décadas, como área extremamente relevantes para as nações em busca de novos conhecimentos e inovações (DA SILVA et. al., 2015). Segundo Liu, Constantinides e Li (2014), os altos custos e riscos, assim como a baixa eficiência, são gargalos na inovação de medicamentos.

A inovação de um medicamento pode surgir a partir da modificação de uma ou mais propriedades do composto, incluindo estrutura química ou método de síntese do princípio ativo; forma farmacêutica; farmacodinâmica; farmacocinética; e outras propriedades terapêuticas (ARONSON, 2008). Pode-se, ainda, classificar as formas de inovação de acordo com o produto final (i.e., medicamento): (i) nova formulação farmacêutica/composto (novo medicamento) – inovação radical; (ii) desenvolvimento de novo princípio ativo ao redor de estrutura química já conhecida (fármaco me too) – inovação incremental; (iii) novas indicações de uso para entidades químicas já conhecidas (novo alvo) – inovação incremental; (iv) novas associações de formulações – inovação incremental; e (v) duplicação de produtos já comercializados (e.g., medicamento genérico ou similar) – mera cópia do composto (VIEIRA, 2006).

A avaliação da inovação no setor farmacêutico tem sido amplamente debatida, envolvendo múltiplas perspectivas, de modo a abranger os pacientes, a indústria, o governo, as agências reguladoras, entre outros atores. Além disso, o valor inovador de um fármaco não é simplesmente uma propriedade intrínseca desse novo composto, mas também depende do contexto específico em que o medicamento é introduzido e a disponibilidade de outros medicamentos para tratar a mesma condição clínica (CAPRINO; RUSSO, 2006).

Frye et. al. (2011) expõem que a concepção que norteia o pensamento dos cientistas envolvidos nos processos de descoberta/invenção de novos fármacos inovadores baseia-se no

emprego de tecnologias internalizadas que estimulam novos desenvolvimentos locais e na aplicação de conceitos científicos básicos, não raramente oriundos da universidade, que permitem a escolha de novos alvos terapêuticos, que resultarão em inovações terapêuticas efetivas e valiosas. Segundo os autores supracitados, existe uma necessidade social clara de inovação e produtividade aprimorada na descoberta de medicamentos, sendo as universidades o local crítico onde a inovação na descoberta de fármacos pode florescer.

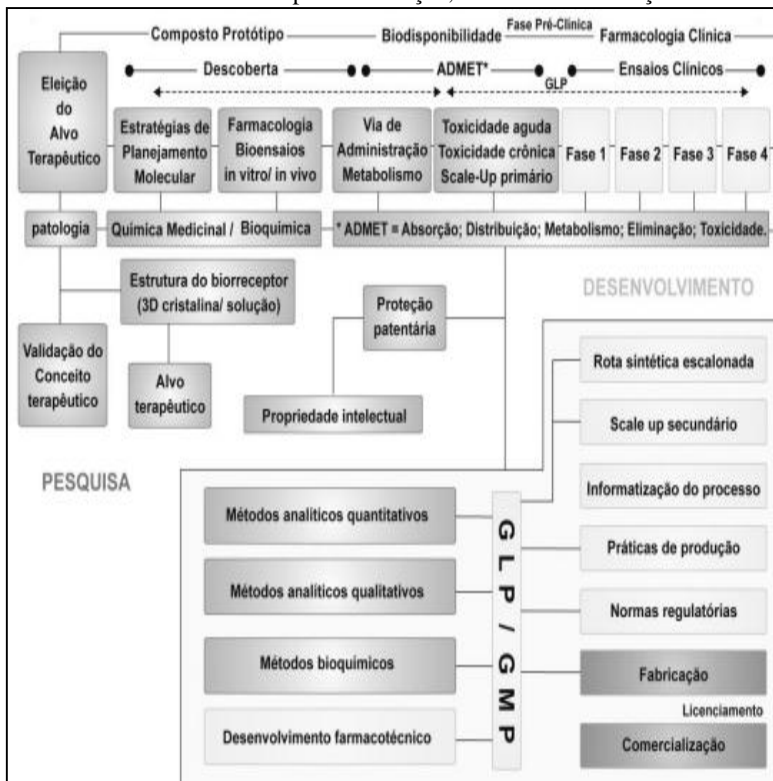
Kennedy (2009 apud AKKARI et al., 2016) propôs que um medicamento inovador deve oferecer melhorias em relação aos tratamentos terapêuticos já existentes e uma mudança radical no que se refere aos resultados para os pacientes.

Barreiro e Pinto (2013) argumentam que o modelo de gestão da inovação farmacêutica, até então adotado com sucesso na indústria, encontra-se superado pela maior complexidade da cadeia de inovação em fármacos, conforme evidenciado nas grandes fusões/aquisições recentemente ocorridas entre várias empresas farmacêuticas. Essas fusões dificultaram sobremaneira a gestão multicampi dos seus centros de pesquisas, geograficamente distribuídos, assim como o enorme volume de informações científicas oriundas dessas atividades (BARNES, et. al., 2009).

Segundo Barreiro e Pinto (2013 pag. 1066) há:

indicação que o modelo de gestão da inovação farmacêutica até então adotado, com sucesso na indústria, encontra-se superado pela maior complexidade da cadeia de inovação em fármacos (Figura 8).

Figura 8: Visão esquemática linear da cadeia de inovação em fármacos e medicamentos da fase de pesquisa, desenvolvimento da comercialização do medicamento. Demonstração das fases e da complexidade da cadeia de inovação em fármacos considerando o início pela eleição do alvo terapêutico, prototipagem, pesquisa, fase pré-clínica, clínica, proteção e regulação dos desenvolvimentos para fabricação, até a comercialização.



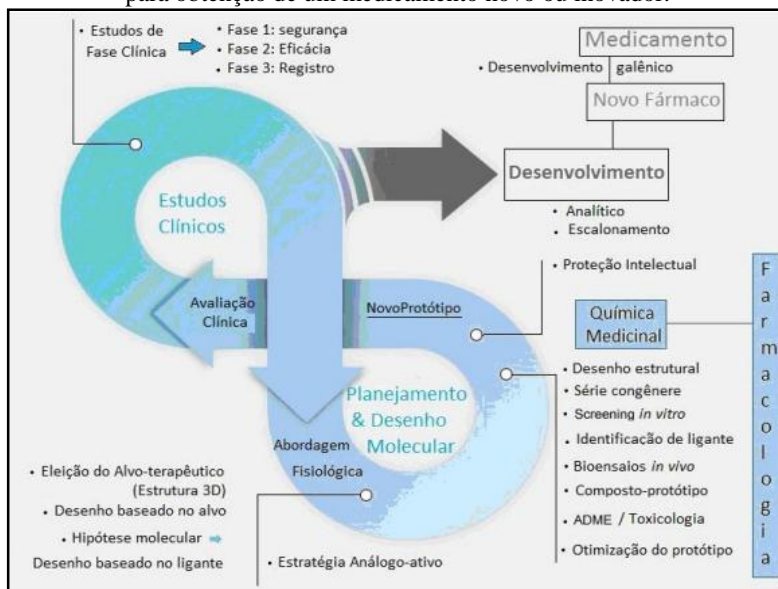
Legenda: GLP – Utilizado na fase pré-clínica com uso de métodos quantitativos e qualitativos para o desenvolvimento de rotas, escalas, processo, práticas de produção e normas regulatórias; GPM – Utilizado na fase de ensaios clínicos através de métodos bioquímicos com o desenvolvimento farmacocinético, fabricação, licenciamento e comercialização.

Fonte: Barreiro e Pinto (2013).

Devido à frustração do setor, que não observou o sucesso esperado na adoção e implementação de novas técnicas de pesquisas para novos fármacos, como a aplicação da química combinatória integrada, fora provocado um movimento de inovação aberta (*open*

innovation), que permitiu que a cadeia de inovação radical passasse a ter uma nova feição, como ilustrado na Figura 9 (BARREIRO; PINTO, 2013).

Figura 9: Cadeia de inovação farmacêutica radical – interação e integração das diferentes etapas de desenvolvimento, passando pela eleição do alvo terapêutico, prototipagem com definição dos compostos com descrições e identificações dos conjugados (proteção intelectual), avaliação clínica com estudos de pesquisa da fase clínica e dos desenvolvimentos do novo fármaco para obtenção de um medicamento novo ou inovador.



Fonte: Barreiro e Pinto (2013).

Pitassi (2014) postula que, quanto à inovação aberta, as empresas brasileiras do ramo farmacêutico, de acordo com pesquisas realizadas em seu estudo, demonstram possuir um baixo uso e até mesmo uma falta de compreensão quanto ao uso da inovação aberta na concepção e no desenvolvimento de projetos de P&D.

Andrade (2010) demonstrou que a externalização de atividades de pesquisa podem acelerar a inovação de quatro formas, são elas: a) aquela alcançada a partir do processo de acesso a tecnologias que não estariam acessíveis de outra maneira, acelerando a fase clínica de desenvolvimento; b) a que agrega etapas permitindo acelerar a fase clínica de desenvolvimento; c) a etapa de formulação que possibilita

acelerar o estágio de desenvolvimento; e d) a relacionada a estágios da química de descoberta permitindo acelerar a própria fase além das consequentes.

Aronson, Ferner e Hughes (2012) adotam uma definição de inovação farmacêutica mais abrangente, incorporando tanto a utilidade clínica quanto elementos econômicos e o tipo de inovação. Para os autores, deve-se, inicialmente, avaliar em que grau a molécula proposta é realmente uma novidade, dado que a característica de uma novidade não implica, necessariamente, em algo novo. Se houver um novo produto que partilha dos mesmos atributos que o seu antecessor, não se tem uma novidade. Contudo, uma nova aplicação pode ocorrer com um produto que não é novo, correspondendo, com isso, a uma novidade. Quanto à utilidade, os autores recomendam considerar o balanço risco-benefício. Um fármaco pode ser considerado inovador quando conferir: (1) o benefício em uma condição em que não existe um tratamento eficaz; (2) a melhoria no tratamento já existente; (3) um tratamento mais seguro (menor número de reações adversas e/ou interações medicamentosas); e (4) um tratamento de menor custo.

Segundo Morgan, Lopert e Greyson (2008), uma inovação farmacêutica pode ser ponderada pela eficácia dos seguintes tratamentos: incremental, substancial ou radical, de acordo com a gravidade da necessidade não atendida. Essas informações podem ser melhor visualizadas na Figura 10.

Figura 10: Um modelo de inovação farmacológica.



Fonte: Morgan, Lopert e Greyson (2008).

Liu, Constantinides e Li (2014) salientam que o papel do Estado, da academia e da indústria deve convergir para um caminho similar ao exposto acima. Os autores propõem que a inovação é impulsionada pela estratégia e pelas diretrizes implementadas nas políticas nacionais voltadas à inovação em medicamentos. No Brasil, entre as principais dificuldades no processo de inovação da indústria farmacêutica, de maneira geral, estão: (i) a falta de políticas de estado e não de governo, ou seja, políticas de caráter duradouro; e (ii) a descontinuidade de programas existentes (CALIXTO; SIQUERIA, 2008).

Calixto e Siqueira (2008) elencaram, após o I *Workshop* sobre Fármacos e Medicamentos realizado em São Paulo, em 2004, as dificuldades para inserção de novos e inovadores medicamentos no setor farmacêutico brasileiro, na época, tais dificuldades eram: (1) altos custos e riscos do desenvolvimento de novas drogas tradicionais; (2) elevados custos financeiros (juros) e pouca oferta de capital de risco; (3) longo tempo de maturação dos projetos de P&D; (4) falta de divisões formais de P&D no setor industrial; (5) redução do número de empresas nacionais por incorporação às multinacionais; (6) pouca experiência na área de inovação tecnológica; (7) ausência de pesquisadores nas empresas; e (8) ausência de um programa nacional com a participação do governo e suas agências.

O exposto por Calixto e Siqueira (2008) é mitigado por Pitassi (2014), que observou que no ramo farmacêutico brasileiro as grandes empresas brasileiras construíram, ao longo da última década, centros profissionais de P&D como parte das suas estratégias tecnológicas, mostrando uma mudança de direção.

Em contraposição também ao exposto por Calixto e Siqueira (2008), Silva Neto (2015) conclui que as empresas do setor farmacêutico brasileiro estão investindo capital próprio para inovar, mas elas também têm aumentado a porcentagem de utilização de recursos de terceiros, em maior parte, fontes públicas. Isso certamente reflete o grande volume de recursos públicos disponíveis para esse setor. Tais empresas utilizam os mecanismos governamentais de apoio à inovação, principalmente para a aquisição de máquinas e equipamentos, mas cresce significativamente o número de empresas que utilizam incentivos fiscais e subvenção econômica.

Segundo Akkari et. al. (2016), o baixo nível de inovação tecnológica da indústria brasileira de produtos farmacêuticos deve-se, principalmente, ao fato de que esta, na cadeia de valor, concentra-se nas atividades de produção de medicamentos (especialmente aqueles com patentes expiradas) e no marketing. Isso significa que atividades mais

intensivas em ciência e tecnologia e com maior poder de conferir um diferencial competitivo, como P&D, não foram introduzidas e assimiladas no setor produtivo brasileiro, demandando competências ainda pouco presentes na indústria de medicamentos do Brasil.

Para aqueles que inovam de forma mais radical, com patenteamento de suas inovações, estão com uma performance acima da média e uma substancial efetividade na renovação de seu portfólio, se comparados aos modelos de inovação – da fase incremental e substancial –, conforme evidenciado na Figura 11.

Figura 11: Modelo de inovação e faturamento das empresas de fármacos.

Modelo de inovação do portfólio	Faturamento por lançamento típico conquistado (R\$ milhões / ano *)	Comentários
Lançamento de um medicamento inovador / patenteado no mercado Retail	35 – 100	• A maior parte dos exemplos de sucesso recente estão nas áreas de diabetes e trombose
Lançamento de um medicamento similar promovido no mercado Retail	10 – 35	• A receita por lançamento é relativamente menor que outros modelos, porém a alta quantidade de lançamentos por empresa faz com que o modelo se torne viável
Inovação incremental / lifecycle management de um medicamento no mercado Retail	35 – 120	• O sucesso do modelo depende da dedicação de recursos para o desenvolvimento de melhorias adequadas as necessidades do paciente / classe médica no mercado local • Exemplos de sucesso recente incluem novas concentrações para viabilizar posologia mais conveniente, formulações de liberação controlada / prolongada e formulações sublinguais de absorção mais rápida
In-licensing de um medicamento de mercado Retail	15 – 50	• Sucesso depende de dedicação corporativa à atividade de BD, bem como criação de competências / ativos que faça a empresa atrativa à parceiros

Fonte: Clark (2017).

Dias et al. (2013), na pesquisa com as atividades de P&D das multinacionais farmacêuticas no Brasil, argumentam que essas empresas consideram o Brasil como um importante mercado e que encontram as competências para a realização das fases de desenvolvimento de novas drogas. Contudo, os mesmos autores evidenciam que o Brasil ainda não consegue atrair os centros de P&D dessas indústrias, perdendo espaço para outros países, incluindo alguns em desenvolvimento, como a China e a Índia.

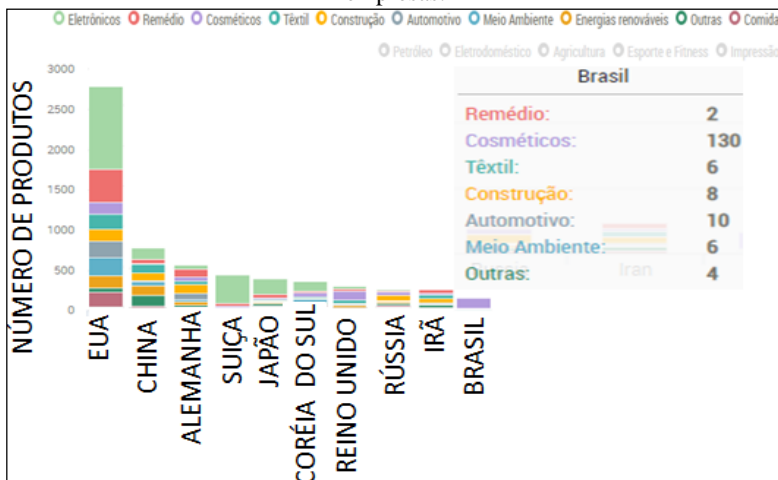
No final de 2003, o Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior (MDIC) apresentou as diretrizes da PITCE brasileira, que incluiu a indústria de fármacos e medicamentos entre suas prioridades (PALMEIRA; CAPANEMA, 2010 apud AKKARI et. al., 2016). Em 2016, o Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações (MCTIC) lançou a estratégia nacional de ciência, tecnologia e inovação, para o período entre 2016 e 2019, direcionando investimentos no CT&I em tecnologias estratégicas. Dentre estas, insere-se a nanotecnologia na área de saúde, por meio de sistemas de liberação controlada de fármacos.

2 NANOTECNOLOGIA EM FÁRMACOS

2.1 NANOTECNOLOGIA APLICADA A FÁRMACOS EM TERMOS MUNDIAIS

Nos últimos anos, tem-se observado um crescimento na área de nanociências e nanotecnologias no mundo, sendo, aproximadamente, 8.455 produtos com 2.052 empresas envolvidas em 56 países que evidenciam a absorção da nanotecnologia em diferentes ramos da indústria mundial (STATNANO, 2018).

Figura 12: Produtos registrados no site StaNano com nanotecnologia por empresas.



Fonte: StatNano (2018).

Na área farmacêutica, são 387 produtos com nanotecnologia relacionados a medicamentos para humanos aplicados em todo mundo, com 75 empresas utilizando nanotecnologia em 19 países (STATNANO, 2018).

As aplicações da nanotecnologia na área médica e, mais especificamente, em sistemas de liberação controlada de fármacos estão se consolidando rapidamente. O grande interesse no estudo desses materiais se deve ao fato de apresentarem propriedades físico-químicas distintas dos materiais-base já conhecidos, o que permite inúmeras novas possibilidades de aplicações, entre elas os nanomedicamentos e os nanocarreadores, para o uso terapêutico, adjuvante terapêutico,

diagnóstico ou em produtos para a saúde (FALLEIROS et al., 2011 Apud CAIXETA; BINSFELD, 2013).

A nanotecnologia se refere ao entendimento e ao controle de material em dimensões menores que 100 nanômetros, em que fenômenos singulares permitem novas aplicações. A nanotecnologia envolve a construção e o uso de estruturas funcionais projetadas em escala atômica ou molecular, com, pelo menos, uma de suas dimensões em nanômetros. Nessa escala, dois fatores se combinam para alterar as propriedades físicas, químicas e biológicas dos materiais: o primeiro refere-se ao efeito quântico que se manifesta de forma mais evidente; e o segundo é observado quanto ao tamanho da molécula, quanto menor o tamanho de avaliação e estudo desta, mais importante se tornam os efeitos da superfície, pelo aumento da proporção entre sua área e seu volume (BASTOS, 2008).

Segundo Kumar et al. (2013), os tratamentos existentes de doenças graves, como o câncer, doenças altamente patogênicas, infecciosas e também várias outras metabólicas, são limitadas devido à baixa biodisponibilidade do fármaco. Esses tratamentos podem ser melhorados com uma nova era de terapia, baseada na nanomedicina. Há muitas vantagens no uso de nanomedicina sobre terapias convencionais, e.g., associando fármacos com diferentes nanocarreadores ou sistemas de formulação para desenvolver novas terapias eficazes e seguras (DOMB et. al., 2007). Nesse sentido, a combinação do novo conhecimento de nanomateriais com a compreensão das funções celulares e moleculares pode ser usada para alterar a absorção, o metabolismo e a eliminação de um medicamento quando este é ingerido por diferentes vias de administração, desenvolvendo terapias superiores e mais seguras (VAUTHIER, 2012). Por exemplo, Merrifield, Perrais e Zenisek (2005) expõem que a nanotecnologia pode fornecer uma rota para entrega de fármacos em células e o desenvolvimento de novos medicamentos antivirais.

A utilização da nanotecnologia pode favorecer a administração/absorção oral de medicamentos por meio de um sistema de nanopartículas e nanocarreadores, controlando a estabilidade de um princípio ativo para atuar no local de ação desejado (KUMAR et. al., 2013). Segundo Masaoka et. al. (2006), mais de 60% dos medicamentos comercializados no mundo são produtos administrados pela via oral.

No desenvolvimento de fármacos, várias são as possibilidades de aplicações da nanotecnologia. Algumas dessas possibilidades podem ser evidenciadas na Tabela 1.

Tabela 1: Aplicações da nanotecnologia em fármacos.

Aplicações da nanotecnologia em fármacos	Princípio ativo utilizado/Tipo de estrutura molecular	Aplicação terapêutica	Autores
Fornecer uma rota para entrega de fármacos em células e o desenvolvimento de novos medicamentos.	Endocitose mediada em nano escala por clatrina.	Antivirais.	Merrifield et. al (2005) e Jain (2005).
Sistemas de detecção incluindo biossensores. Estes podem ser utilizados para identificação e otimização de compostos.	Lipopartículas.	Desenvolvimento de anticorpos e fármacos.	Hoffman et. al. (2000) e Jain (2005).
Melhorar a capacidade de fornecer medicamentos que são pouco solúveis em água.	Sistemas nanocarreadores.	Doenças pulmonares.	Gabizon, Shmeeda e Barenholz (2003) e Kumar et. al. (2013).
	Nanopartículas de quitosana.	Tratamento ocular.	Mahmoud et. al. (2011).
	Sistemas nanocarreadores.	Tratamento ocular.	Lallemand et. al. (2012).
Fornecer	Esfera de polímeros com	Câncer, doenças	Bourzac (2012) e

direcionamento específico do fármaco no local desejado, reduzindo o acúmulo de drogas no tecido saudável.	docetaxel.	altamente patogênicas, infecciosas e outras doenças metabólicas.	Kumar et. al. (2013).
	Nanocarreadores.	Entrega transdérmica (através da pele) de medicamentos (TDD).	Tiwari et. al. (2012); Aqil et. al. (2009) e Kumar et. al. (2013).
	Nanopartículas com administração intravenosa.	Mecanismo de ação em diversos alvos do organismo pelo acesso intracápsular e a passagem seguida pela absorção celular.	Muller e Wallis (1993); Hu et. al. (2007) e Brigger, Dubernet e Couvreur (2012).
	Sistemas de nanocarreadores.	Tratamento ocular.	Lallemmand et. al. (2012).
	Sistemas de nanocarreadores ou sistemas de formulação com nanomateriais	Mecanismo de ação em diversos alvos do organismo através de diferentes vias de administração.	Domb et. al. (2007) e Vauthier (2012).
	Nanopartículas de quitosana.	Tratamento ocular.	Mahmoud et. al. (2011) e Chaiyasan, Srinivas e Tiyafoonchai (2013).

	Nanopartículas de ouro.	Câncer.	Skrabalak et. al. (2008); Chen et. al. (2010) e Patra et. al. (2010).
	Sistemas nanocarreadores.	Doenças pulmonares.	Gabizon, Shmeeda e Barenholz (2003); Bailey e Berkland (2009); Mansour, Rhee e Wu (2009) e Henning et. al. (2011).
Liberação controlada do fármaco e a manutenção no corpo por tempo suficiente para um tratamento eficaz.	Sistemas nanocarreadores.	Doenças pulmonares.	Gabizon, Shmeeda e Barenholz (2003) e Kumar et. al. (2013).
	Esfera de polímeros com docetaxel.	Câncer, doenças altamente patogênicas, infecciosas e outras doenças metabólicas.	Bourzac (2012) e Kumar et. al. (2013).
	Sistemas nanocarreadores.	Tratamento ocular.	Lallemand et. al. (2012).
	Dendrímeros: estruturas que podem ser sintetizadas para uma ampla gama de aplicações.	Câncer.	Jain (2005); Holtz (2009) e Bharali et al. (2009).

	Nanopartículas de quitosana	Tratamento ocular.	Mahmoud et. al. (2011) e Chaiyasan, Srinivas e Tiyaboonchai (2013).
Promover extensão da bioatividade do fármaco através da proteção do ambiente biológico.	Nanosistemas com carreadores de fármacos empregando partículas biodegradáveis.	Medicamentos para o tratamento do câncer.	Crosera et. al. (2009).
Combinação de estruturas nano e formulações para criação de novos fármacos.	Dendrímeros: estruturas que podem ser sintetizadas para uma ampla gama de aplicações.	Câncer.	Jain (2005); Holtz (2009) e Bharali et al. (2009).
	Associação de fármacos com diferentes nanocarreadores e sistemas de formulação para desenvolver novas terapias eficazes e seguras.	Câncer, doenças altamente patogênicas, infecciosas e outras doenças metabólicas.	Domb et. al. (2007) e Kumar et. al. (2013).
	Nanofios.	Diversos alvos, dispositivos para análise de ligação de pequenas moléculas e proteínas, podendo ser significativo na triagem e descoberta de novos medicamentos.	Wang et. al. (2005) e Jain, (2005).

	Nanotecnologia aplicada a Anticorpos	Anticorpos, diagnósticos e fármacos para doenças, tais como câncer.	Revets, de Baetslier e Muydermans (2005) e Jain (2005).
Adequação para entrega de macromoléculas de fármacos.	Sistemas nanocarreadores.	Doenças pulmonares.	Gabizon, Shmeeda e Barenholz (2003) e Kumar et. al. (2013)
Diminuição da incidência de efeitos colaterais.	Associação de fármacos com diferentes nanocarregadores e sistemas de formulação para desenvolver novas terapias eficazes e seguras.	Câncer, doenças altamente patogênicas, infecciosas e outras doenças metabólicas.	Domb et. al. (2007) e Kumar et. al. (2013).
	Sistemas nanocarreadores.	Doenças pulmonares.	Gabizon, Shmeeda e Barenholz (2003) e Kumar et. al. (2013).
Internalização de fármacos com ação nas células-alvo.	Sistemas nanocarreadores.	Doenças pulmonares.	Gabizon, Shmeeda e Barenholz (2003) e Kumar et. al. (2013).

Elaboração: Adaptado dos estudos obtidos em nível mundial (2018).

O mercado de nanomedicina foi avaliado em US\$ 214,2 bilhões em 2013 e US\$ 248,3 bilhões em 2014. Há uma previsão que esse mercado em termos mundiais cresça a uma taxa anual de 16,3% de 2014 à 2019 e alcance US\$ 528 bilhões até o ano de 2019 (EVERS, 2015). Assim, com o avanço da apropriação do conhecimento na área de nanotecnologia pela indústria farmacêutica, o número de depósitos de documentos de patente aumentou significativamente em termos mundiais. As indústrias farmacêuticas desenvolveram novas estratégias e técnicas para “re-patentear” fármacos que estão a caminho do vencimento, modificando-os por meio da nanotecnologia (AHMAD; FAIYAZUDDIN, 2014). Por esse motivo, se diz que a nanotecnologia é disruptiva, por redefinir indústrias existentes e envolvê-las em novas combinações (ALENCAR; ANTUNES, 2008). Nesse sentido, não é surpreendente que as indústrias farmacêuticas, atualmente, recorram à nanotecnologia para oferecer soluções a problemas de saúde pública.

2.2 NANOTECNOLOGIA APLICADA A FÁRMACOS NO BRASIL

Por meio de estudos acerca do futuro da nanotecnologia, o governo brasileiro elencou áreas tecnológicas prioritárias para fomento e incentivo relacionados à nanotecnologia em várias áreas, incluindo os fármacos. As ações de fomento vêm sendo realizadas por intermédio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e do Ministério da Ciência e Tecnologia (MCT), desde 2001, quando foram criadas quatro redes de pesquisa em Nanociência e Nanotecnologia, nas seguintes áreas: Materiais Nanoestruturados, Interfaces e Nanotecnologia Molecular, Nanobiotecnologia e Nanodispositivos Semicondutores. Segundo o relatório *Nanotecnologia: Investimentos, Resultados e Demandas*, divulgado em 2006 pelo MCT, essa iniciativa permitiu que, entre 2002 e 2005, houvesse o envolvimento de 77 instituições de ensino e pesquisa, 13 empresas, além de 300 pesquisadores, que publicaram mais de 1.000 artigos científicos e depositaram mais de 90 patentes (SANT’ANA; ALENCAR; FERREIRA, 2013).

Nesse sentido, o setor da indústria farmacêutica vem se beneficiando com investimentos do governo brasileiro em nanociências e nanotecnologias. Observou-se um crescimento expressivo em ações de fomento no período entre os anos de 2004 e 2013, por intermédio do MCTIC e pela Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP), os quais fomentaram apoio à nanotecnologia aplicada a fármacos a título não

reembolsáveis no acumulado para o referido período em R\$ 26.430.000,00 milhões. Em decorrência desses investimentos, em 2012, o Brasil possuía 24 redes de cooperação em nanotecnologia nas diferentes áreas, 16 institutos de ciência e tecnologia, oito laboratórios nacionais, mais de 2.500 pesquisadores e 3.000 estudantes de pós-graduação (DIMER et. al., 2013).

De acordo com Dimer e colaboradores (2013), entre os recursos alocados em subvenção econômica para a inovação em nanotecnologia em empresas privadas, destacam-se os investimentos recebidos pelas empresas Biolab Sanus Farmacêutica Ltda., Biosintética Farmacêutica (Aché Laboratórios Farmacêuticos), Natura Cosméticos, Biocâncer – Centro de Pesquisa e Tratamento de Câncer Ltda., Chemyuniom Química Ltda., EMS S.A., Cristália Produtos Químicos, Chron Epigen Indústria e Comércio Ltda. Recentemente, o governo também realizou uma política de incentivo à nanotecnologia por meio do Plano Plurianual (PPA) do MCTIC, para o período 2012-2015. Com objetivo de promover pesquisa, desenvolvimento tecnológico e inovação em tecnologias, fomentou-se estratégias de caráter transversal em áreas como biotecnologia, nanotecnologia e novos materiais. O fomento nessas áreas propôs as seguintes metas: i) Ampliação para 120 o número de empresas que realizam P&D em nanotecnologia em seus processos produtivos e ii) Aumentar em 40% o número de pedidos de patentes de produtos, processos e serviços biotecnológicos depositados no Brasil e no exterior por residentes no país. O plano obteve aporte de recursos à PD&I em nanotecnologia na ordem de R\$ 27.637.974,00 milhões.

Dessa forma, conhecer as tendências nacionais e internacionais da nanotecnologia no território brasileiro é de grande valia para nortear os investimentos brasileiros em pesquisa com uso dessa tecnologia aplicada em fármacos. Alencar e colaboradores (2017) obtiveram dados referentes à nanotecnologia aplicada à área da saúde no Brasil, com base em análise de artigos publicados acerca de pesquisas no qual a nanotecnologia insere-se na área da saúde. Os referidos autores verificaram uma diversificação presente em 65 temas dos 75 categorizados pela Web of Science, relacionadas à área da saúde. Algumas dessas áreas obtiveram forte crescimento do quadriênio 2007-2010 para o quadriênio 2011-2014, são elas: Bioquímica e Biologia Molecular; Farmacologia e Farmácia; Odontologia, Cirurgia Oral e Medicina; e Cirurgia. No ultimo quadriênio 2007-2010, destacam-se: Biofísica, Biotecnologia e Microbiologia Aplicada; Ciências Ambientais e Ecologia; Ciência e Tecnologia de Alimentos; e Microbiologia. Estes sugerem a realização de um estudo referente aos resultados obtidos, com

as potenciais parcerias que podem ter advindo do uso da nanotecnologia na área da saúde, entre indústrias e instituições de pesquisa. Ademais, o mesmo tipo de análise de monitoramento tecnológico, porém utilizando dados de patentes nessas áreas, permitiria identificar sinergias e gargalos entre a produção científica e tecnológica no País.

Diante do exposto, o presente projeto visa ao entendimento da contribuição da nanotecnologia no setor brasileiro de fármacos. Para tanto, algumas questões necessitam ser elucidadas neste trabalho, tendo em vista os constantes incentivos e políticas governamentais realizadas nas últimas duas décadas.

Entre essas questões surgem as seguintes indagações: (1) houve um crescimento de pesquisas realizadas por instituições e organizações brasileiras em nanotecnologia aplicada a fármacos?; (2) houve um crescimento nos números de depósitos de patentes de origem brasileira em nanotecnologia aplicada a fármacos após as políticas e incentivos governamentais?; (3) há relação entre os itens (1) pesquisa e (2) patentes?; (4) há resultados efetivos oriundos das pesquisas brasileiras em produtos de origem nacional no mercado brasileiro?; (5) há relação de “parcerias” em pesquisas e desenvolvimento de tecnologias que derivaram em produtos entre as Instituições de Pesquisa Científica e Tecnológica “ICTS e Empresas” de origem nacional? A avaliação desses questionamentos permitirá uma análise mais profunda do atual cenário brasileiro em que se insere a incorporação da nanotecnologia pela indústria farmacêutica brasileira e as perspectivas de mercado das tecnologias e inovações desenvolvidas pelo Brasil.

3 ESTUDOS DE MERCADO

Na sociedade do conhecimento, a informação é vital ao processo de tomada de decisão por governos, corporações, instituições etc. Conforme Magalhães e colaboradores (2013), em decorrência da expansão da mídia e, portanto, com a democratização da informação, cerca de 80% da informação necessária ao apoio da tomada de decisão está disponível. Em contrapartida, cerca de 20% das informações somente são obtidas por meio de fontes fechadas, as quais são fornecidas por bases comerciais ou por meio de fundações, rede de coletores de informações ou, ainda, por analistas e gerentes de inteligência (MAGALHÃES et. al., 2013).

De acordo com a empresa americana International Business Machines (IBM), cerca de 2,5 quintilhões de *bytes* de dados são gerados todos os dias (ZIKOPOULOS et. al., 2013). Nesse sentido, muitas organizações estão desenvolvendo ferramentas para extração de novas visões de negócios a partir dessa massiva coleção de dados (PEREIRA, 2017). Quando uma decisão é baseada em informação confiável e no momento apropriado, ela não é considerada apenas como estratégia competitiva, mas, também, como estratégica ao sucesso do negócio. Nessa perspectiva, cita-se a inteligência, i.e., área que lida com a análise estratégica nos negócios da organização e, ainda, fornece subsídios às incertezas que os tomadores de decisão enfrentam todos os dias. As respostas advindas das questões estratégicas tornam-se Inteligência Competitiva (IC)¹, e não apenas informações para portais de dados. Nesse sentido, as atividades de empresas, centros de pesquisa, instituições e governos são eficazes quando atribuem valor e qualidade às informações (i.e., conhecimento diferencial). Esses fatores são cruciais ao sucesso das organizações, tanto em relação ao planejamento doméstico e internacional, quanto às estratégias de curto ou longo prazo (QUONIAM, 2011).

O capital da propriedade intelectual² é um ativo importante para as empresas. O conhecimento está se tornando cada vez mais crucial à

¹ IC é um processo sistemático de coleta, gestão, análise e disseminação da informação sobre os ambientes competitivo, concorrencial e organizacional, visando subsidiar o processo decisório e atingir as metas estratégicas da organização (COELHO, 2001 apud SANTOS et. al., 2004).

² Capital da Propriedade Intelectual: conjunto de conhecimentos e saberes que uma instituição, empresa ou organização transforma-o em insumo, tornando-se um ativo econômico (LEITE, 2015).

competitividade e ao desenvolvimento de tecnologias. Especificamente, setores intensivos em tecnologia e conhecimento são envolvidos pelo capital intelectual, o qual torna-se um dos bens mais valiosos dessas organizações (MAGALHÃES et. al., 2013).

A ciência da informação possui ferramentas que podem estimular as organizações a produzir, tratar, armazenar e gerenciar dados sobre atividades ou processos, resultando em um gerenciamento mais eficaz e favorecendo a inovação. Com os mercados cada vez mais globais, complexos e competitivos, o uso da propriedade industrial tornou-se uma maneira de assegurar a continuidade das atividades de dada empresa no futuro, protegendo inovações e restringindo à maneira como seus concorrentes podem agir. Com isso, as informações de propriedade industrial contidas em documentos de patentes identificam os mais recentes desenvolvimentos em ciência e tecnologia, tornando-os importantes ferramentas competitivas (PIERRET, 2006).

De acordo com Magalhães (2013), é salutar que às organizações detenham uma adequada compreensão da propriedade intelectual, com vistas à pesquisa, desenvolvimento e inovação (P,D&I), para permanecerem ativas e competitivas no mercado. Nesse sentido, uma das maneiras de analisar, sistematizar e processar as quantidades significativas de dados são por meio do uso de *softwares* para análise de dados (BRUYERÉ; SOLER; QUONIAM, 2010). A consequente obtenção de informação desenvolve inteligência, ferramenta estratégica à instituição, permitindo competitividade e identificando as principais forças motrizes, com o intuito de prever a direção futura do mercado ao qual está inserida.

3.1 ANÁLISE DOS DOCUMENTOS DE PATENTES

De acordo com Araújo (1981 apud AMPARO et. al., 2012 p. 199), o documento de patente é:

....uma das mais ricas fontes de informação atualizada sobre o estado-da-técnica, novas ideias e resolução de problemas. Assim, tudo isso pode conduzir a uma maior produtividade em suas atividades de pesquisa e desenvolvimento.

Patente é um título de propriedade temporária sobre uma invenção ou modelo de utilidade, outorgados pelo Estado aos inventores ou outras pessoas físicas ou jurídicas detentoras de direitos sobre a

criação, que lhes garante a exclusividade de uso econômico. Considera-se um título concedido pelo Estado em troca da disponibilização de um conhecimento aplicável a uma nova tecnologia (AMPARO et. al., 2012).

As informações assimiladas por meio da análise de patentes tornam-se especialmente importantes para a orientação de tomada de decisão e aquisição de vantagem competitiva por uma organização, como também definição de políticas públicas e setores estratégicos de um país, uma vez que permite a investigação de um cenário global, nacional, regional e setorial em termos de inovação tecnológica. De acordo com o Manual de Frascati, os indicadores baseados em patentes propiciam uma medida da produção da atividade inovadora de um país. Os investimentos e os custos com pessoal vinculado às atividades de P&D correspondem ao *input* da atividade inventiva, enquanto patentes podem ser consideradas *output* do processo de inovação (OCDE, 2007).

Os bancos de dados de patentes podem ser utilizados para: prospecção tecnológica; identificação de novas tecnologias aplicadas em determinadas áreas de desenvolvimento; percepção de tendências, através do estado da técnica e do histórico do invento; análise de originalidade das propostas de trabalhos científicos e de pesquisa; busca de novos temas para trabalhos; busca de nichos de mercado buscando empresas que tenham interesse na tecnologia desenvolvida; identificar o nível de exploração tecnológica; busca de oportunidades de exploração ou aprimoramento de tecnologias patenteadas ou em domínio público; busca de alternativas técnicas para a solução de problemas (UTFPR, 2018).

É importante salientar que o Brasil foi um dos 13 países a assinar a Convenção de Paris, em 1983, buscando sua inserção nos padrões internacionais de proteção aos direitos de propriedade intelectual, porém, somente em 1996, a nova Lei nº 9.279 de patente brasileira eliminou a restrição da lei anterior, permitindo o patenteamento em áreas tecnológicas, como fármacos, medicamentos, produtos químicos, biotecnológicos e alimentos, dentre outras (AMPARO et. al., 2012).

Por meio da análise patentária, pode-se, por exemplo, realizar o monitoramento tecnológico, o qual fornece informações essenciais a uma organização, em que destacam-se: tecnologias relevantes; parceiros; nichos de mercado para atuação; inovações incrementais; movimentos de concorrência (e.g., gestão de processos e produtos, novas linhas de P&D e fusões e aquisições); mapeamento da evolução de tecnologias; identificação de novos mercados; identificação de tecnologias emergentes; previsão de novos produtos; definição de potenciais rotas para aperfeiçoamentos em produtos e processos

existentes; rastreamento de capacitação tecnológica; identificação de fontes de licenciamento etc. (WINTER, 2017).

Para a adequada realização da busca em um banco de dados de patentes é salutar, inicialmente, à definição do objeto e do campo de busca. Após essa delimitação, é primordial uma adequada escolha de palavras-chaves, determinação de classificações – Classificação Internacional de Patentes (e.g., IPC) –, bem como a escolha da base de dados e suas ferramentas de busca (BRAGA; THEOTONIO, 2011). Deve-se, ainda, ter claro os objetivos da realização da busca por meio de documentos de patentes. De acordo com os autores supracitados, os objetivos podem ser elencados da seguinte maneira:

- definir o estado da técnica;
- monitorar os concorrentes em um determinado setor;
- identificar mudanças na estratégia de P&D;
- determinar em quais países existem proteção (visão de mercado);
- rastrear as competências tecnológicas (*core business*);
- determinar quais os principais inventores que pesquisam os mesmos temas;
- antecipação de movimentos;
- avaliar o grau de difusão de uma tecnologia por meio das citações;
- verificação de infração ou liberdade de exploração;
- mapear a evolução de tecnologias no tempo;
- mapear a evolução dos depósitos por países;
- mapear a evolução dos depósitos por empresa;
- relacionar os atores no mercado e identificar os novos entrantes;
- identificar as tecnologias emergentes;
- identificar o início da tecnologia (patente fundamental) e sua evolução;
- identificar as potenciais rotas para aperfeiçoamentos em produtos e processos existentes.

Masiakowski e Wang (2013) atestam que informações sobre patentes são cruciais para muitos aspectos de um negócio bem-sucedido, mas a sua complexidade, distribuição por diversos bancos de dados diferentes (em uma grande variedade de formatos) e geração de muitos valores numéricos puros conferem grandes desafios para uma utilização eficiente e estratégica. Percebe-se, assim, que estudos direcionados para o agrupamento e análise de dados indicadores de inovação (mapeamentos tecnológicos, por exemplo) especialmente no segmento

farmacêutico, tornam-se um facilitador, a fim de direcionar a organização ou o país.

De modo geral, percebe-se que o monitoramento sistemático dos conteúdos dos documentos de patentes pode fornecer uma gama de informações, por vezes essenciais e estratégicas na geração de conhecimentos, contribuindo para o desenvolvimento e a competitividade de uma organização no mercado ao qual está inserida.

4 JUSTIFICATIVA

O potencial de incorporação da nanotecnologia, a uma variada grade de fármacos, retrata a necessidade de uma análise investigativa e criteriosa para verificar a situação de P&D no cenário nacional, elencando as tecnologias, quem realiza as pesquisas e o que está sendo protegido. São questões que precisam ser investigadas, considerando os investimentos do governo e as projeções do mercado mundial, que indicam que a nanotecnologia pode oferecer um incremento significativo na economia global, por meio do desenvolvimento de nanomedicamentos. Portanto, com o uso de estudos prospectivos, pode-se fornecer as instituições e organizações, as principais mudanças tecnológicas em um horizonte temporal definido, mapeando os desenvolvimentos realizados e conseqüentemente as oportunidades.

Segundo Winter (2017), é essencial um monitoramento contínuo das inserções advindas de pesquisas, tecnologias e produtos colocados no mercado, sobretudo pois são a base da competitividade entre as organizações. Com a identificação das pesquisas e das tecnologias desenvolvidas, estas podem servir de subsídios para os tomadores de decisão nas organizações a obterem novas ou inovadoras tecnologias que estão aptas a serem apropriadas e aprimoradas pela indústria de fármacos: quer seja por parcerias, transferências, cessões, licenciamentos e desenvolvimentos conjuntos com as instituições de pesquisa. Podem, também, fornecer subsídios aos órgãos do governo brasileiro responsáveis pelo fomento de pesquisas relacionadas à nanotecnologia em fármacos, de modo a direcionar as políticas públicas, melhorando mecanismos internos de gestão, aplicação de recursos, dessa forma, favorecendo a indústria brasileira na incorporação e agregação de valor de seus produtos.

Nesse sentido, o mapeamento do desenvolvimento científico e tecnológico nas instituições e organizações brasileiras pela análise das pesquisas e patentes, pode corroborar na questão do nível de maturidade que a tecnologia está assumindo, frente às projeções do mercado mundial. Conseqüentemente, o diagnóstico de utilização da nanotecnologia na indústria farmacêutica pela análise de patentes, pode favorecer os gestores de instituições e empresas públicas e privadas relacionados ao tema, a direcionar esforços em pesquisas e desenvolver produtos com exiguidade de exploração e/ou proteção. Segundo Sant'anna, Alencar e Ferreira (2013), a dinâmica de patenteamento oferece uma inteligência potencialmente valiosa sobre produtos emergentes. Com isso, este documento também servirá de subsídios para

as empresas ao identificar as tecnologias emergentes e suas áreas de aplicações em fármacos, possíveis concorrentes e parceiros no desenvolvimento de produtos inovadores através da identificação de quem contribui de forma mais significativa na pesquisa e no desenvolvimento de novas tecnologias.

4.1 OBJETIVOS

4.1.1 Objetivo Geral

Analisar a dinâmica de relações entre ICTs e empresas nacionais acerca de pesquisas envolvendo nanotecnologia com aplicação ao desenvolvimento de medicamentos para uso em seres humanos.

4.1.2 Objetivos Específicos

- Identificar as linhas de pesquisas brasileiras que utilizam a nanotecnologia por meio do banco de dados do CNPq.
- Identificar os depósitos de patentes no Brasil, por meio da análise do banco de dados dos depósitos no INPI.
- Identificar as tecnologias pesquisadas e desenvolvidas de origem brasileira por meio das linhas de pesquisas e dos depósitos de patentes.
- Identificar as transferências, os licenciamentos e a cessão de tecnologias que resultaram dos depósitos de patentes das ICTs de origem brasileira por meio do Jus Brasil e dos *sites* dessas instituições depositantes.
- Identificar os ensaios clínicos em andamento, patrocinados por empresas nacionais, derivados dos depósitos de patentes e das pesquisas de origem brasileira.
- Identificar os produtos de empresas nacionais derivados dos depósitos de patentes, das pesquisas e dos ensaios clínicos de origem brasileira

5 MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho pode ser considerado um estudo exploratório, integrando uma pesquisa qualitativa na coleta e análise de dados em diferentes bancos de informações. A pesquisa exploratória visa à descoberta, ao achado, à elucidação de fenômenos ou à explicação daqueles que não eram aceitos apesar de evidentes. A exploração representa, atualmente, um importante diferencial competitivo em termos de concorrência (GONÇALVES, 2014). A pesquisa, neste estudo, foi efetuada conforme Cervo, Bervian e Silva (2006), que estabelecem critérios, métodos e técnicas para sua elaboração, visando oferecer informações sobre o seu objeto e orientar a formulação de hipóteses.

5.1 LEVANTAMENTO DE LINHAS DE PESQUISA VINCULADAS A GRUPOS DE PESQUISA EM NANOTECNOLOGIA APLICADA FÁRMACOS

O levantamento de linhas de pesquisa foi realizado com base no Diretório de Grupos de Pesquisa do CNPq³. As linhas de pesquisas representam temas aglutinadores de estudos científicos que se fundamentam em tradição investigativa, das quais se originam “projetos” cujos resultados guardam afinidades entre si. Esses “projetos”, definidos como pesquisa, são a investigação com início e final definidos, fundamentada em objetivos específicos, visando-a obtenção de resultados, de causa e efeito ou colocação de fatos novos em evidência. As linhas de pesquisa subordinam-se aos grupos e, assim, um grupo deve registrar nele tantas quanto forem as linhas que desenvolve (CNPq, 2018).

Este trabalho limitou-se em avaliar apenas as linhas de pesquisa vinculadas aos grupos de pesquisa, lembrando-se que dessas linhas de pesquisa, originam-se projetos de pesquisa e, por conseguinte, desses projetos se derivam os artigos científicos.

5.1.1 Busca de dados

Foi realizada uma busca no diretório do CNPq, por meio da busca parametrizada:

³ *Link* do Diretório:

<http://dgp.cnpq.br/dgp/faces/consulta/consulta_parametrizada.jsf>.

- consulta na Base Corrente;
- utilização do termo de busca “nanotecnologia”, marcando “todas as palavras” e consultando apenas as “linhas de pesquisa”;
- considerou-se os campos “nome da linha de pesquisa” e “palavra-chave da linha de pesquisa”;
- Foram utilizados filtros para área do conhecimento e setor de aplicação, considerando predominantes grupos das grandes áreas: a) Ciências Biológicas – área todas; b) Ciências da Saúde – área todas; c) Ciências Exatas e da Terra – área todas; d) Ciências Agrárias – área todas; e) engenharias – nas áreas Engenharia Química e Biomédica; f) Tecnologia – área todas.

5.1.2 Análise de Dados

Após a aplicação do filtro de pesquisa, os dados foram analisados, separados, tabulados e classificados por meio da leitura de cada linha de pesquisa vinculada aos grupos de pesquisa, obtendo-se:

- uma separação das linhas de pesquisa aplicadas ao desenvolvimento de medicamentos com uso em seres humanos e tabulação de resultados no MS Office Excel. O sistema do CNPq oferece os dados em formato Excel, após aplicação da busca pelos procedimentos do item 5.1.1, sendo filtrados por meio da leitura individual de cada linha de pesquisa no sistema CNPq, obtendo-se somente aquelas aplicadas à temática de estudo e excluindo as que não pertencem à temática desta pesquisa;
- data de criação de grupos de pesquisa por meio dos dados do item 1 deste subtópico e do item 4 do subtópico 5.1.1, obtendo-se a evolução temporal da criação dos grupos com linhas de pesquisa aplicadas à temática de estudo, esse dado estará atrelado à criação do grupo de pesquisa em virtude de não aparecer no sistema a data de criação da linha de pesquisa;
- origem das linhas de pesquisa (i.e., categorização por instituição);
- aplicações terapêuticas das linhas de pesquisa envolvendo nanotecnologia.

5.2 LEVANTAMENTO DE PATENTES EM NANOTECNOLOGIA APLICADA A FÁRMACOS

A pesquisa dos depósitos de patentes foi realizada utilizando o sistema *Questel Orbit* educacional, fornecido o acesso por meio do

Programa de Mestrado Profissional em Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia para a Inovação (PROFNIT), até 28 de agosto de 2018.

Com a utilização do sistema, foram aplicados os filtros para obtenção dos depósitos de patentes, com prioridade no Brasil, por meio dos códigos de classificação IPC: (i) A61K (preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas na área da saúde) e (ii) B82* (aplicações com uso da nanotecnologia).

5.2.1 Filtragem dos Dados

O código A61K engloba uma ampla gama de preparações com aplicação na área da saúde humana, por exemplo, preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas, produtos farmacêuticos, ataduras, curativos, almofadas absorventes, entre outros.

Considerando que a presente pesquisa buscou obter os resultados dos depósitos de patentes que estejam relacionados apenas à aplicação em fármacos, foi realizado um filtro por meio da leitura manual de cada depósito obtido após a busca descrita anteriormente.

Essa leitura foi realizada individualmente nas abas “lista de publicações”, “resumo do documento” e também pela leitura dos conteúdos chaves expostos pelo sistema de busca, os quais contêm o objeto da invenção e as reivindicações. Com isso, verificou-se, separou-se e tabulou-se os depósitos válidos aplicados à temática proposta.

A tabulação dos depósitos foi realizada no programa MS Office Excel, realizando-se posteriores classificações que serão elencadas, detalhadamente, no subtópico 5.2.2.

5.2.2 Análise de dados

Os depósitos foram classificados por:

- depósitos válidos para a pesquisa: percentual aplicável e não aplicável;
- data de depósito: evolução temporal;
- tipologia dos depositantes entre depósitos de origem brasileira e estrangeira, realizados por: A) instituições de pesquisa, B) por empresas ou “pessoas físicas” de direito privado e C) mistas “parcerias entre empresas e instituições”;
- origem dos depositantes: países que realizaram os depósitos;

- origem dos depositantes brasileiros de forma individualizada, obtendo os principais depositantes entre: A) instituições e B) por empresas ou “pessoas físicas” de direito privado;
- situação dos depósitos realizados no Brasil através da utilização da ferramenta “*Timeline*” do Questel Orbit educacional, ao qual é disponível o acesso pela leitura individualizada de cada depósito de patente, obtendo-se: revogações do depósito, depósito com situações pendente de avaliação, quedas ou perdas de prazos por falta de pagamentos *lapsed* e concessões de cada depósito;
- aplicações terapêuticas: Foi realizada a classificação dos depósitos com uso da nanotecnologia por aplicações terapêuticas, de acordo com o preconizado pela Anvisa.

5.3 LEVANTAMENTO DE TRANSFERÊNCIAS DE TECNOLOGIA RELACIONADAS À NANOTECNOLOGIA APLICADA À FÁRMACOS

A busca de transferências das tecnologias desenvolvidas por ICTs para empresas brasileiras foi realizada por meio de análise no *site Jus Brasil*⁴.

As publicações contidas no referido *site* são oriundas dos contratos de transferências de tecnologia que foram averbados no INPI. Contudo, considerando os depósitos de patentes que não apareceram no referido sistema, também foi realizada a consulta nos *sites* das instituições, e.g., “vitrines tecnológicas destas instituições”, buscando-se informações de transferências a empresas brasileiras.

5.3.1 Busca de dados

Fora feita consulta no *site Jus Brasil*, utilizando-se os dados de patente (o número da PI ou do depósito de patente) das ICTs, sendo identificados os extratos dos contratos averbados no INPI de transferência de cada ICT para empresas, onde consta o número daquela patente ou o pedido. Em caso da falta de êxito nas buscas pelo item 1 deste subtópico, partia-se para a busca nos *websites* das instituições ICTs em:

⁴ Disponível no *link*: <<https://www.jusbrasil.com.br/home>>.

- *Websites* relacionados à gestão da inovação das ICTs: buscando documentos relacionados ao número da PI e às informações sobre a transferências;
- Vitrines tecnológicas: buscou-se pelo número da PI informações sobre possíveis transferências de tecnologia, tais como licenciamentos ou cessões de PI para empresas relacionadas.

A tabulação dos depósitos foi realizada no programa MS Office Excel, realizando-se posteriores classificações que serão elencadas no subtópico 5.3.2.

5.3.2 Análise de dados

Dentre os resultados obtidos pelo item 5.3.1, realizou-se a tabulação dos dados separando-se em:

- instituição de origem de cada transferência;
- aplicações terapêuticas dessas transferências.

5.4 LEVANTAMENTO DOS ENSAIOS CLÍNICOS RELACIONADAS ÀS PESQUISAS DE ORIGEM BRASILEIRA

Foram mapeados os ensaios clínicos resultantes dos depósitos de patentes de origem brasileira desenvolvidos por empresas nacionais, derivados dos depósitos de patentes realizados por empresas, das transferências de tecnologias feitas entre ICTs e empresas brasileiras, das parcerias e colaborações feitas em pesquisas de empresas por instituições de pesquisas brasileiras.

5.4.1 Busca de dados

A busca dos ensaios clínicos foi realizada aplicando os seguintes modelos de buscas:

- Pesquisas de ensaios clínicos relacionadas aos depósitos de patentes que possuem a descrição do princípio ativo, título e número do depósito de patente nos *sites* das instituições de pesquisas, das empresas brasileiras e *websites* nacionais de divulgação de informações sobre a temática em análise.

- Consulta dos ensaios clínicos autorizados pelo *site* da Anvisa⁵ por meio do Título do protocolo pela i) busca com a palavra nanotecnologia e pelo ii) nome do princípio ativo dos depósitos de patentes transferidos, das parcerias realizadas entre empresas e ICTs e pelos depósitos realizados por empresas de origem brasileira.
- Consulta dos ensaios clínicos autorizados pelo *site* da Clinical Trials⁶: i) busca com a palavra nanotecnologia pelo país Brasil e ii) pelo o princípio ativo dos depósitos de patentes transferidos, com parcerias realizadas entre empresas e ICTs e os depósitos realizados por empresas de origem brasileira.

5.4.2 Análise de dados

Dentre os resultados obtidos pelo item 5.4.1, realizou-se a tabulação dos dados separando-se em:

- Ensaios clínicos resultantes de depósitos de empresas ou de ICTs brasileiras que realizaram parcerias e transferências com empresas nacionais.
- Aplicações terapêuticas, subdivisões tecnológicas da nanotecnologia, e número do depósito da patente.

5.5 LEVANTAMENTO DOS PRODUTOS RELACIONADOS À NANOTECNOLOGIA APLICADA A FÁRMACOS

O levantamento dos produtos resultantes das tecnologias desenvolvidas por ICTs e empresas brasileiras, protegidos por patentes, foram avaliados por meio dos seguintes parâmetros de busca:

- Produtos resultantes dos ensaios clínicos obtidos no item 5.4, buscando-se os produtos registrados no Brasil por meio de busca nos *sites* de empresas e instituições de pesquisas, bem como em *websites* nacionais de divulgação de informações sobre a temática em análise;
- *Site* STATNANO, que é um banco de dados de produtos de Nanotecnologia e que fornece uma fonte de informações sobre produtos com nanotecnologia, usados atualmente em uma ampla

⁵ Disponível no *link*:

<http://www7.anvisa.gov.br/Datavisa/Consulta_Comunicados/Consulta_CE_Autorizados.asp>

⁶ Disponível no *link*: <<https://clinicaltrials.gov/>>.

gama de aplicações industriais em todo o mundo. A verificação é feita no site com base nas definições de produtos de nanotecnologia, publicados em duas normas ISO internacionais sob os números ISO/TS80004-1: 2015 e ISO/TS18110: 2015. Ainda nesse *site*, aplicou-se uma pesquisa com os seguintes parâmetros de busca: pelo país, Brasil, e medicamentos em humanos.

5.5.1 Busca de dados

A busca de produtos pelo site STATNANO foi realizada, aplicando os seguintes modelos de busca de produtos:

- (i) pesquisas de produtos de origem brasileira; (ii) pesquisa dos produtos relacionados às empresas de origem nacional que realizaram parcerias com instituições de pesquisas; (iii) pesquisa dos produtos relacionados às empresas nacionais que obtiveram as transferências de tecnologia com instituições de pesquisas; e (iv) produtos de origem nacional resultantes de ensaios clínicos obtidos no tópico 5.4.

A busca de informações de produtos nas páginas e *websites* de empresas e instituições de pesquisas, realizou-se com os mesmos preceitos utilizados do item 1 deste subtópico.

5.5.2 Análise de dados

Dentre os resultados obtidos pelo item 5.5.1, realizou-se a tabulação dos dados separando-se em:

- produtos obtidos em relação às transferências realizadas por instituições brasileiras;
- produtos obtidos em relação às parcerias realizadas por instituições brasileiras;
- produtos obtidos em relação às pesquisas realizadas por empresas brasileiras;
- Aplicações terapêuticas nos produtos de origem nacional.

6 RESULTADOS

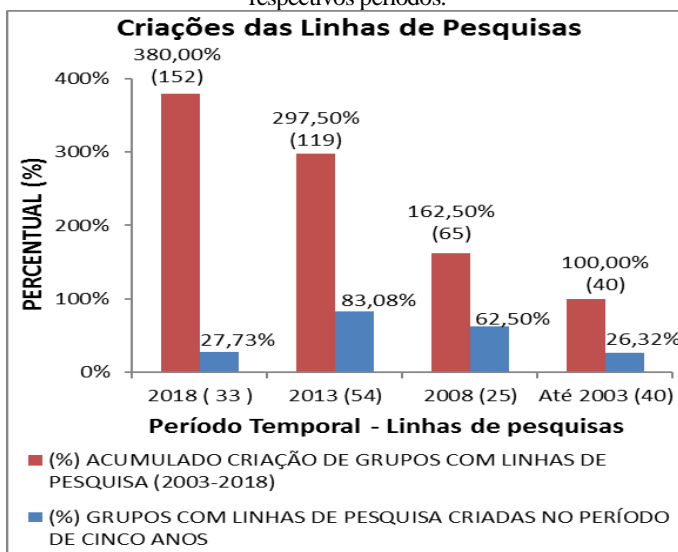
6.1 LINHAS DE PESQUISA EM NANOTECNOLOGIA APLICADA A FÁRMACOS EM HUMANOS

Foi realizada a busca das linhas de pesquisa que se encontravam vigentes até a data de 30 de agosto de 2018, com a palavra nanotecnologia, aplicação no setor de fármacos, por meio do sistema de Diretório dos Grupos de Pesquisa do CNPq.

6.1.1 Evolução temporal das linhas de pesquisas

A figura 13 demonstra a evolução temporal de criação das linhas de pesquisa, conforme está disponível no *site* do CNPq; com menos de 1 ano até 4 anos acumulado em 2018; com 5 a 9 anos acumulado em 2013; com 10 a 14 anos acumulado em 2008; e com mais de 15 anos de criação acumulado em 2003.

Figura 13: Evolução temporal de criação dos grupos, com os respectivos números de linhas de pesquisa, vinculados a estes, por períodos de cinco anos e no acumulado dos respectivos períodos.



Elaboração própria (2018).

No presente levantamento, visualiza-se uma evolução significativa no número de novas linhas de pesquisa resultantes dos grupos do CNPq, criados entre o período de 2003 até 2013.

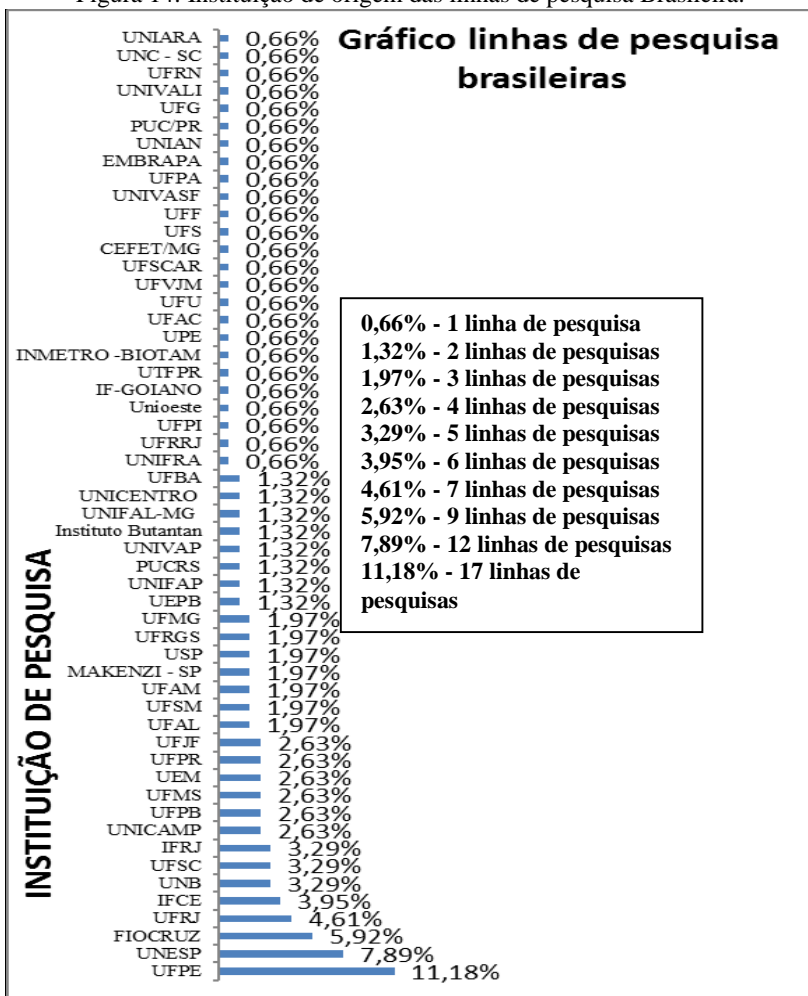
Outro ponto interessante, refere-se ao percentual de linhas de pesquisa resultantes dos grupos do CNPq, criados entre 2008 até 2013, que correspondem a 83,03% (54 linhas de pesquisa), se comparados ao total de linhas de pesquisa resultantes dos grupos do CNPq criados antes do ano de 2008 (65 linhas de pesquisa).

No período entre 2003 até 2018, percebe-se uma evolução crescente no número de linhas de pesquisa vigentes, passando de 40 linhas de pesquisas criadas até 2003; para 152 até 30 de agosto de 2018. O que comprova que houve uma maior propagação de estudos relacionados a aplicações da nanotecnologia em fármacos nos últimos anos no Brasil, resultando no crescimento de 380,00% nas linhas de pesquisas de grupos do CNPq vigentes.

6.1.2 Linhas de pesquisas por instituições

Por meio do levantamento das linhas de pesquisa, separou-se as instituições vinculadas, obtendo os detentores de linhas de pesquisa por instituições no Brasil, conforme é evidenciado na Figura 14.

Figura 14: Instituição de origem das linhas de pesquisa Brasileira.



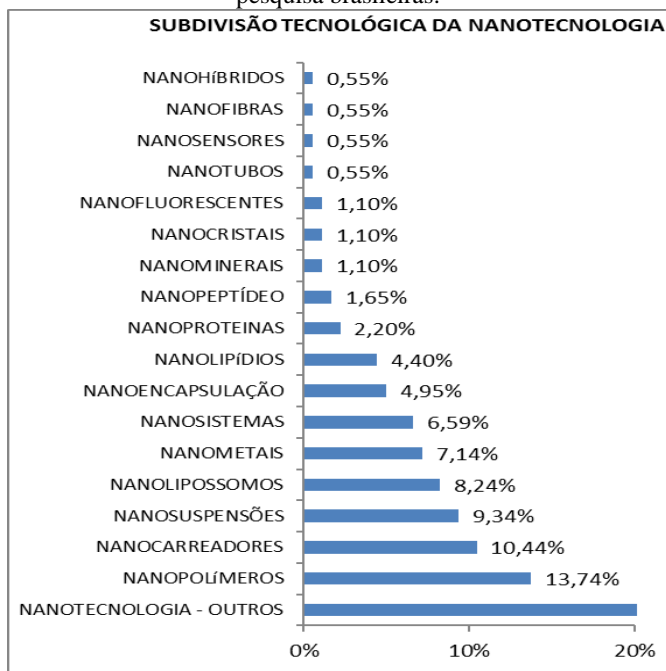
Elaboração própria (2018).

Nos resultados obtidos pela Figura 14, são 54 instituições de pesquisa brasileiras com linhas de pesquisa vigentes. Dentre as instituições, destaca-se a Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), que aparece em primeiro lugar com 11,18% (17 linhas de pesquisa), seguida pela Universidade do Estado de São Paulo (UNESP), com 7,89% (12 linhas de pesquisa) e pela Fundação Oswaldo Cruz, com 5,92% (9 linhas de pesquisa).

6.1.3 Subdivisão tecnológica da nanotecnologia em linhas de pesquisas

Posteriormente, realizou-se a classificação das principais subclasses tecnológicas da nanotecnologia, resultantes de linhas de pesquisa brasileiras. A classificação quanto à nanotecnologia empregada na linha de pesquisa foi realizada conforme a nomenclatura constante em cada documento (Figura 15).

Figura 15: Subdivisões tecnológicas da nanotecnologia resultantes das linhas de pesquisa brasileiras.



Elaboração própria (2018).

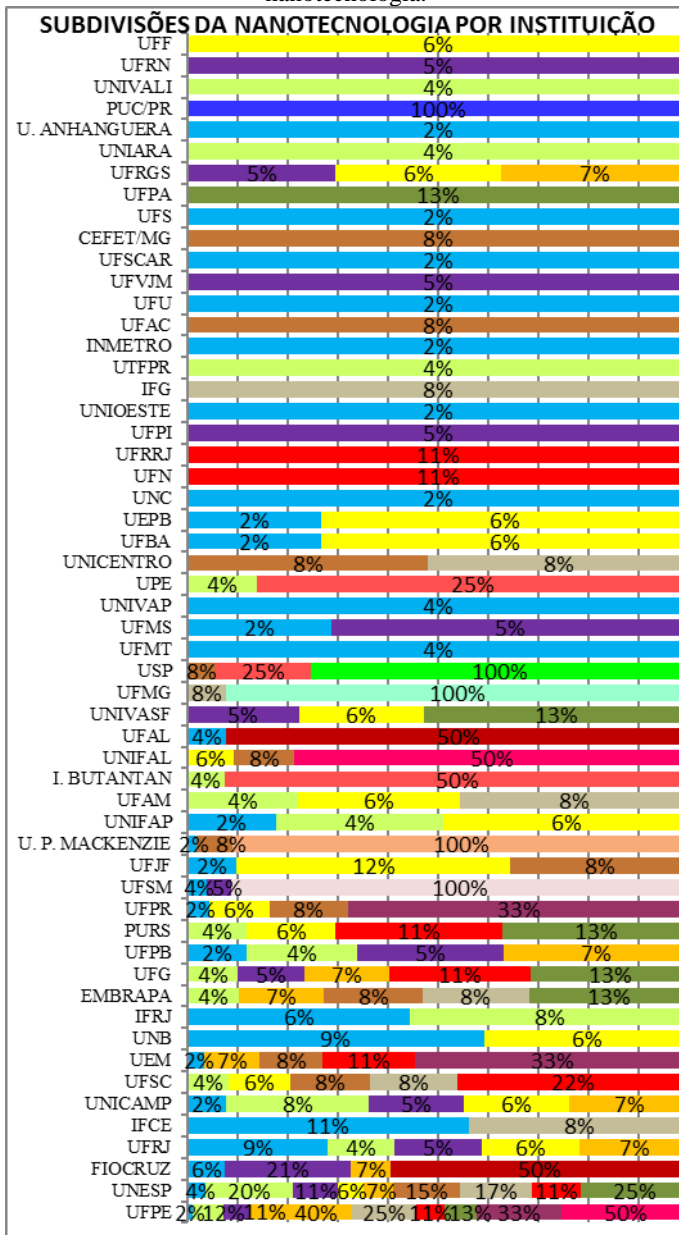
De acordo com a Figura 15, são 18 subclasses tecnológicas da nanotecnologia em conjugados levantados. Em primeiro lugar, aparece nanotecnologia - outros, com 25,82% (47 utilizações em linhas de pesquisas). O termo “nanotecnologia - sem definição” foi colocado pelo não preenchimento de outro termo além da palavra nanotecnologia e da substância a ser trabalhada nas linhas de pesquisas pelas instituições no sistema CNPq.

Em segundo lugar, estão os nanopolímeros com, cerca de, 13,74% (25 utilizações). Em terceiro lugar, aparecem os nanocarreadores, com 10,44% (19 utilizações). Os três primeiros somam metade de todas as 18 subdivisões tecnológicas da nanotecnologia com 50% ou 91 utilizações resultantes das linhas de pesquisas criadas pelos grupos CNPq.

6.1.4 Subdivisões tecnológicas da nanotecnologia em linhas de pesquisas por instituições

Na sequência, foram segmentadas subdivisões tecnológicas da nanotecnologia entre as instituições que realizam pesquisas, com o intuito de obter o percentual de utilização destas em seus respectivos conjugados, conforme pode ser visualizado na Figura 16.

Figura 16: Instituições com linhas de pesquisas por subdivisões tecnológicas da nanotecnologia.



Legenda: ■ Nanotecnologia sem definição;
 ■ Nanosistemas; ■ Nanocristais; ■ Nanofluorescentes;
 ■ Nanopolímeros; ■ Nanocarreadores e Nanoesferas;
 ■ Nanotubos; ■ Nanosuspensões; ■ Nanoproteínas;
 ■ Nanosensores; ■ Nanolipossomos; ■ Nanopeptídeos;
 ■ Nanofibras; ■ Nanometais; ■ Nanoencapsulamento;
 ■ Nanohíbridos; ■ Nanolipídios; ■ Nanominerais.
 Elaboração própria (2018).

Entre as subdivisões tecnológicas da nanotecnologia por instituições de pesquisa, percebe-se que a UFPE e a UNESP são as que possuem uma maior gama de tecnologias diferentes, sendo nove subclasses em cada instituição.

Dentre as subdivisões tecnológicas da nanotecnologia, a relacionada aos polímeros é a mais utilizada pelas instituições de pesquisa, sendo, no total, 18 instituições com uso dessa tecnologia. As nanosuspensões são a segunda tecnologia mais utilizada por instituições, com 16 instituições realizando pesquisas com essa subdivisão.

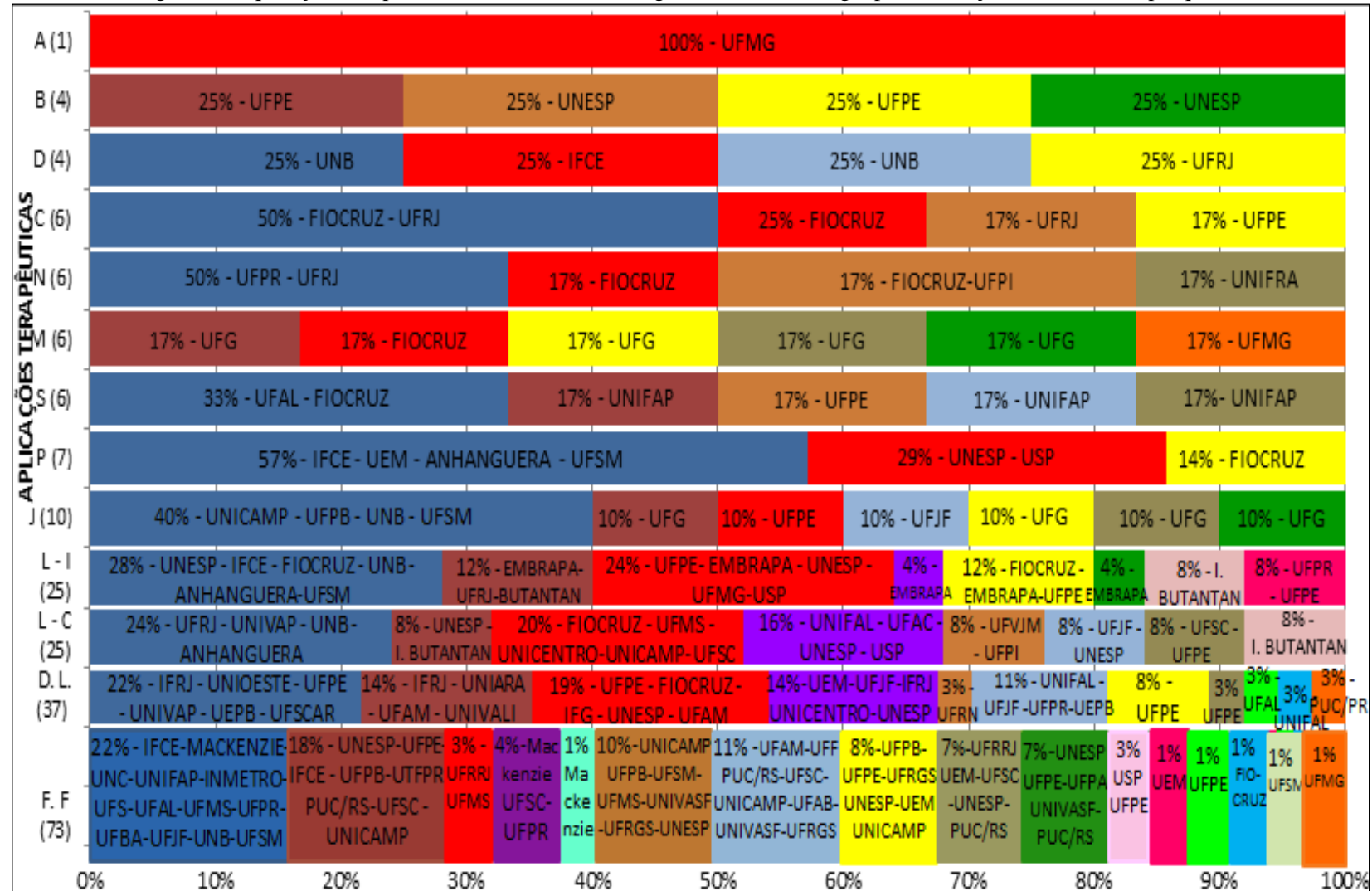
6.1.5 Subdivisões tecnológicas da nanotecnologia aplicada à terapêutica: resultados das linhas de pesquisas por instituições

Foram levantadas as principais aplicações terapêuticas das linhas de pesquisa de nanotecnologia, por subclasse tecnológica. Para tanto, foi utilizada a classificação terapêutica adotada pela Anvisa. São 16 classificações de aplicações terapêuticas, segundo a Anvisa: (A) Aparelho Digestivo e Metabolismo; (B) Sangue e Órgãos Formadores de Sangue; (C) Sistema Cardiovascular; (D) Dermatologia; (G) Sistema Geniturinário e Hormônios Sexuais; (H) Preparações Hormonais; (J) Anti-infecciosos em Geral; (K) Soluções hospitalares; (L) Agentes Antineoplásicos e Imunomoduladores; (M) Sistema Musculoesquelético; (N) Sistema Nervoso Central; (P) Parasitologia; (R) Aparelho Respiratório; (S) Órgãos Sensoriais; (T) Agentes Diagnósticos; (V) Diversos. A aplicação terapêutica, segundo a Anvisa, (L) - Agentes Antineoplásicos e Imunomoduladores foi subdividida em: L - C (Agentes Antineoplásicos - Câncer) e L - I (Imunomoduladores que são vacinas contra vírus e bactérias).

Com isso, foi avaliado cada documento da linha de pesquisa e classificados de acordo com as respectivas aplicações terapêuticas descritas nestes, realizando-se o cruzamento entre as linhas de pesquisa,

instituições de pesquisa e as aplicações terapêuticas, conforme evidenciado na Figura 17.

Figura 17: Aplicações terapêuticas e subdivisão tecnológica da nanotecnologia por instituição com linhas de pesquisas.



Legenda: ■ Nanotecnologia sem definição; ■ Nanopolímeros; ■ Nanossistemas; ■ Nanometais; ■ Nanohíbridos; ■ Nanocarreadores e Nanoesferas; ■ Nanosuspensões; ■ Nanolipossomos; ■ Nanoencapsulamento; ■ Nanolipídios; ■ Nanoproteínas; ■ Nanopeptídeos; ■ Nanominerais; ■ Nanocristais; ■ Nanotubos; ■ Nanofibras.

Elaboração própria (2018).

De acordo com a Figura 17, percebe-se que a aplicação terapêutica com maior número de utilizações nanotecnológicas são os (L-C) Agentes Antineoplásicos-Câncer e (L-I) Imunomoduladores contra vírus e bactérias, com oito utilizações cada. Na sequência, aparecem os (J) Anti-Infeciosos, com sete utilizações da nanotecnologia.

Entre as aplicações terapêuticas com maior número de linhas de pesquisa estão os (L-C) Agentes Antineoplásicos-Câncer e (L-I) Imunomoduladores Contra Vírus e Bactérias, com 25 linhas de pesquisas ou 11,90% cada. Estas possuem, respectivamente, 19 e 13 instituições com linhas de pesquisa. Sendo, portanto, as que detém um maior número de instituições com pesquisas entre todas as aplicações terapêuticas pela classificação da Anvisa.

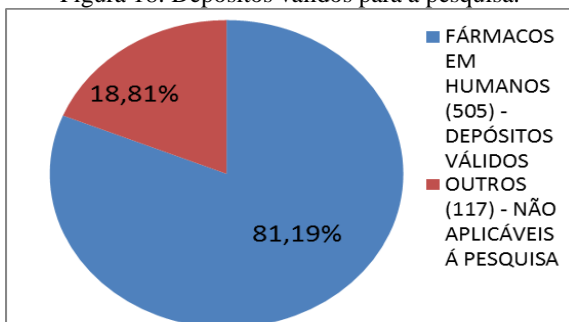
Dentre as aplicações terapêuticas listadas pela Anvisa, há classes terapêuticas com pouco ou até sem linhas de pesquisas com o uso da nanotecnologia, como é o caso da aplicação terapêutica do Aparelho Digestivo e Metabolismo, com apenas uma linha de pesquisa; e das classes terapêuticas sem linhas de pesquisa com uso da nanotecnologia, que é o caso das classes terapêuticas: (G) - Sistema Geniturinário e Hormônios Sexuais; (H) - Preparações Hormonais; (K) - Soluções hospitalares; e (R) - Aparelho Respiratório.

6.2 PATENTES EM NANOTECNOLOGIA APLICADA A FÁRMACOS PARA MEDICAMENTO EM HUMANO

6.2.1 Depósitos de patentes: número de depósitos válidos após filtros de pesquisa

Avaliando os depósitos realizados com os códigos IPC A61K e B82* foram obtidos 622 depósitos de patentes, no entanto, para esta pesquisa foram aplicáveis 81,19%, ou 505 depósitos, após a leitura de cada depósito realizado no Brasil (Figura 18).

Figura 18: Depósitos validos para a pesquisa.



Elaboração própria (2018).

6.2.2 Depósitos de patentes: evolução temporal por tipologia de depositantes

Os depósitos realizados no Brasil foram separados pela evolução temporal, no período de publicação entre 1987 e 2018, obtendo-se os depósitos relacionados ao Brasil e ao exterior (

Figura 19).

Figura 19: Depósitos realizados por brasileiros e estrangeiros.



Elaboração própria (2018).

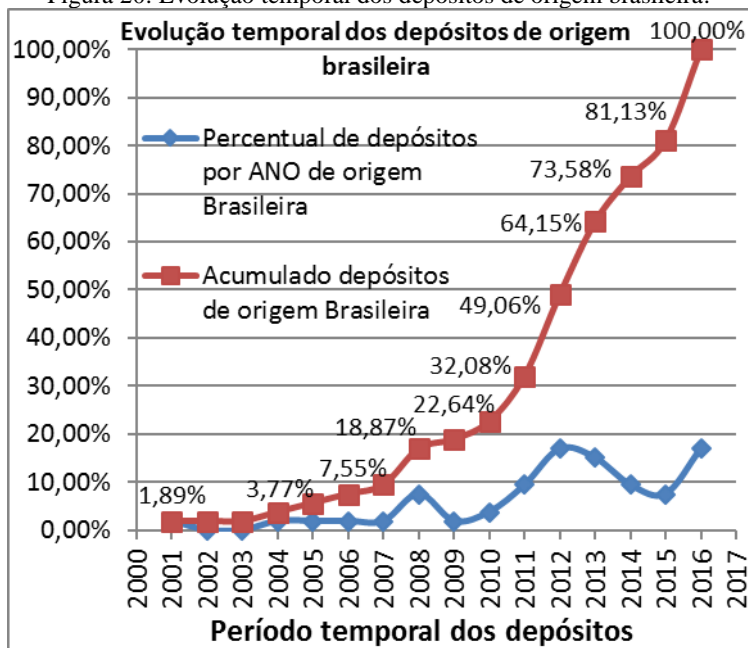
Conforme a Figura 19, percebe-se que o crescimento de depósitos no Brasil realizados por domiciliados no exterior ocorreu, principalmente, no período entre os anos de 2000 e 2010, ocorrendo

uma queda a partir desse período, o que poderia demonstrar que a maturidade dessa tecnologia empregada pelo estrangeiro está evidenciada. Nota-se que o primeiro depósito realizado por estrangeiros ocorreu no final dos anos 80.

Houve uma evolução, no período entre 2008 até 2016, dos depósitos de origem brasileira, o que demonstra, que essa tecnologia está atingindo sua maturidade em nível nacional. Nota-se, ainda, que o primeiro depósito realizado ocorreu em 2001.

Outra análise realizada foi quanto à evolução dos depósitos de origem brasileira no período supracitado. Esses dados podem ser visualizados na Figura 20.

Figura 20: Evolução temporal dos depósitos de origem brasileira.



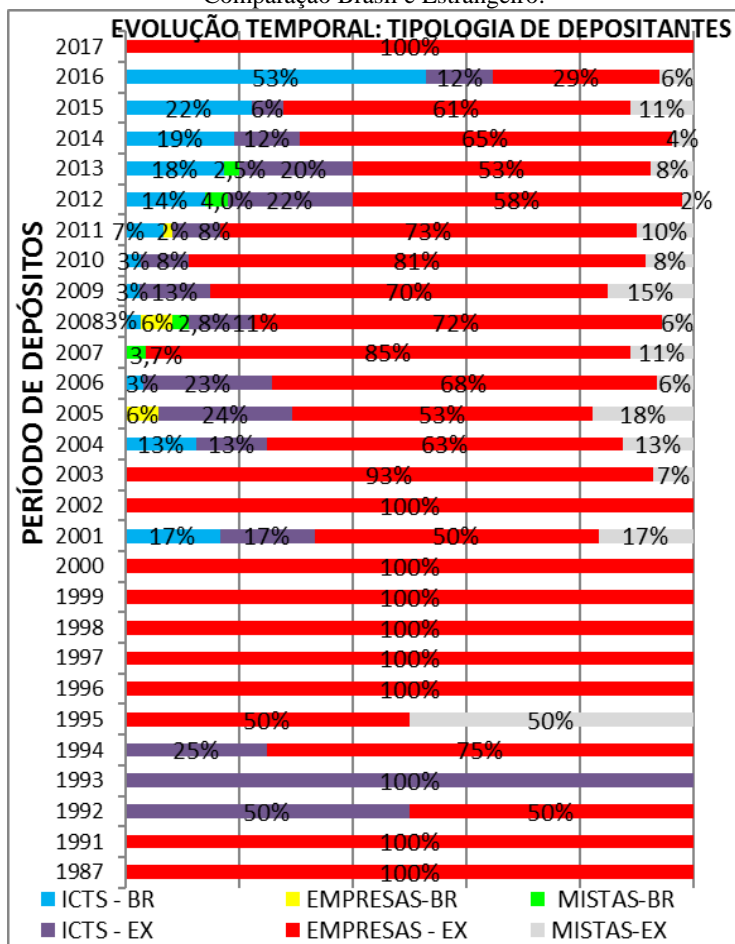
Elaboração própria (2018).

De acordo com a Figura 20, percebe-se que no período de 5 anos (2013 e 2017), a evolução do número de depósitos de origem brasileira foi praticamente a mesma, quando comparado ao período de 11 anos (2001 e 2012).

Foi realizada, também, uma análise temporal dos depósitos por tipologias de depositantes, realizando a separação dos depósitos de

patentes por: instituições de pesquisa, empresas e mistas (parcerias entre empresas e instituições de pesquisas) de origem nacional e internacional. Essas informações estão expostas na Figura 21.

Figura 21: Evolução temporal de depósitos por tipologia de depositante – Comparação Brasil e Estrangeiro.



A Figura 21 revela que o crescimento dos depósitos de origem nacional ocorre, principalmente, em razão do número de tecnologias desenvolvidas pelas ICTs brasileiras, que demonstra que estas são as que mais contribuíram para o crescimento brasileiro em

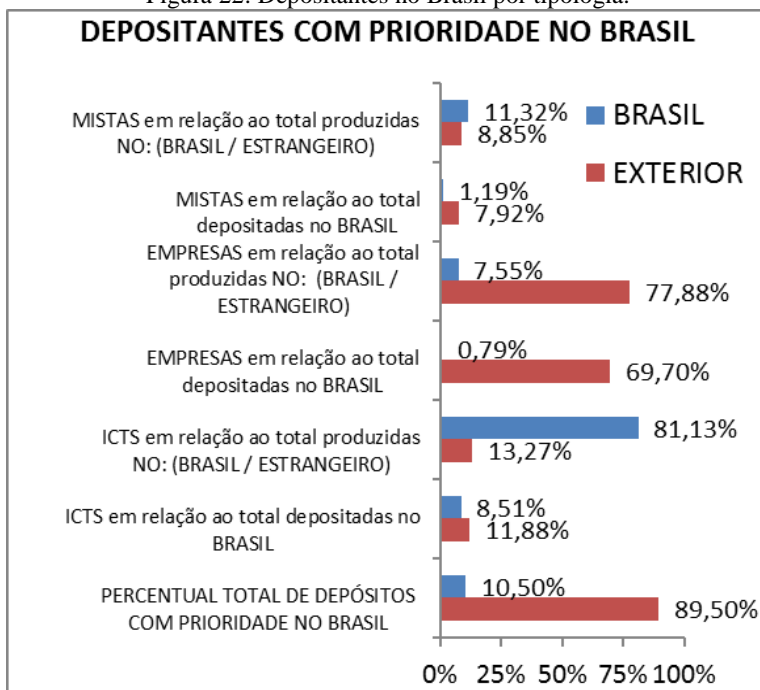
desenvolvimento nesse tema de estudo, no período entre 2008 e 2016. Os dados referentes aos depósitos de patentes de empresas brasileiras possuem expressividade modesta, quando comparados aos de empresas do exterior: os depósitos de empresas nacionais, em relação ao total de depósitos somados de estrangeiros e brasileiros no Brasil, para o período entre 2005 até 2016, correspondem à 1,09% ao ano (percentual médio da

Figura 20). Por outro lado, os dados das empresas do exterior, para o mesmo período do Brasil, são de 64,03% (percentual médio da Figura 21, período entre 2005 e 2016).

6.2.3 Depósitos de patentes: tipologia de depositantes por países

Foi realizada uma comparação, em termos totais, entre os depositários brasileiros em relação aos depositários do estrangeiro, segmentando-se por tipologias de depositantes: instituições de pesquisa, empresas e mistas (parcerias entre empresas e instituições de pesquisas) – Figura 22.

Figura 22: Depositantes no Brasil por tipologia.



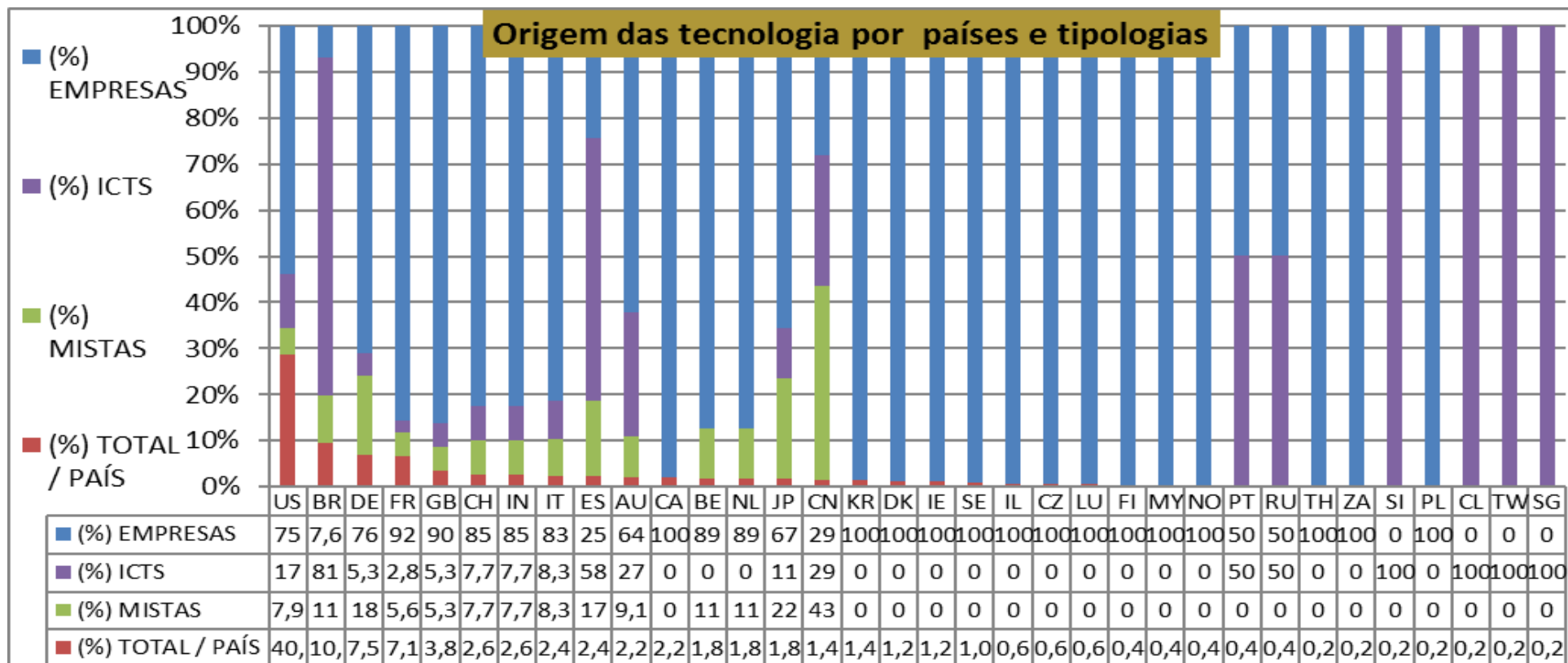
Elaboração própria (2018).

Na comparação do total de depósitos de origem brasileira e estrangeira, observa-se cerca de 10,50% de depósitos de origem nacional, contra 89,50% do estrangeiro. Entre os depósitos totais realizados no Brasil, percebe-se uma relação inversa de depositantes quando comparado ao exterior na relação ICTs e empresas. No Brasil, de tudo que é depositado por brasileiros, 81,13% é produzido por ICTs e, apenas, 7,55% é produzido por empresas nacionais. Com relação aos depositários do estrangeiro, de tudo que é depositado, 13,27% são produzidos por ICTs e 77,88% por empresas estrangeiras.

Contudo, de tudo que é depositado por brasileiros no Brasil, cerca de 11,32% são oriundos de parcerias entre empresas e ICTs; do montante que é produzido e depositado por estrangeiros no Brasil, aproximadamente, 8,85% são oriundos de parcerias entre empresas e ICTs. Porém, em termos totais de depósitos no Brasil, percebe-se que o País possui apenas 1,19% do que é produzido em depósitos de patentes em parcerias (mistas), enquanto que o estrangeiro apresenta 7,92% do que é depositado no Brasil. A Figura 23 ilustra a comparação entre o

Brasil e os outros países com relação aos depósitos de patentes, através das tipologias de depositantes.

Figura 23: Origem das tecnologias por países e tipologia de depositantes.



Legenda: AU – Austrália; BE – Bélgica; BR – Brasil; CA – Canadá; CH -Suíça; CL – Chile; CN – China; CZ - República Tcheca; DE – Alemanha; DK – Dinamarca; ES – Espanha; FI – Finlândia; FR – França; GB - Reino Unido; IE – Irlanda; IL – Israel; IN – Índia; IT – Itália; JP – Japão; KR -República da Coreia; LU – Luxemburgo; MY – Malásia; NL – Holanda; NO – Noruega; PL – Polônia; PT – Portugal; RU – Rússia; SE – Suécia; SG -Singapura; SI – Eslovênia; TH – Tailândia; TW – Taiwan; US - Estados Unidos; ZA - África do Sul.

Elaboração própria (2018).

Percebe-se, com a análise da Figura 23, que são 34 países, incluindo o Brasil, que realizaram depósitos no território brasileiro. Os depósitos de patentes de origem brasileira estão em segundo lugar, com cerca de 10,50% dos depósitos, ou 53 depósitos de patentes. Os Estados Unidos estão em primeiro lugar, com, aproximadamente, 40,20% de todos os depósitos realizados.

Entre os três maiores depositantes por empresas, em termos percentuais aos produzidos por cada país, estão: a França, por volta de, 91,7%; o Reino Unido, em torno de, 89,5; a Suíça e a Índia com, cerca de, 84,6%.

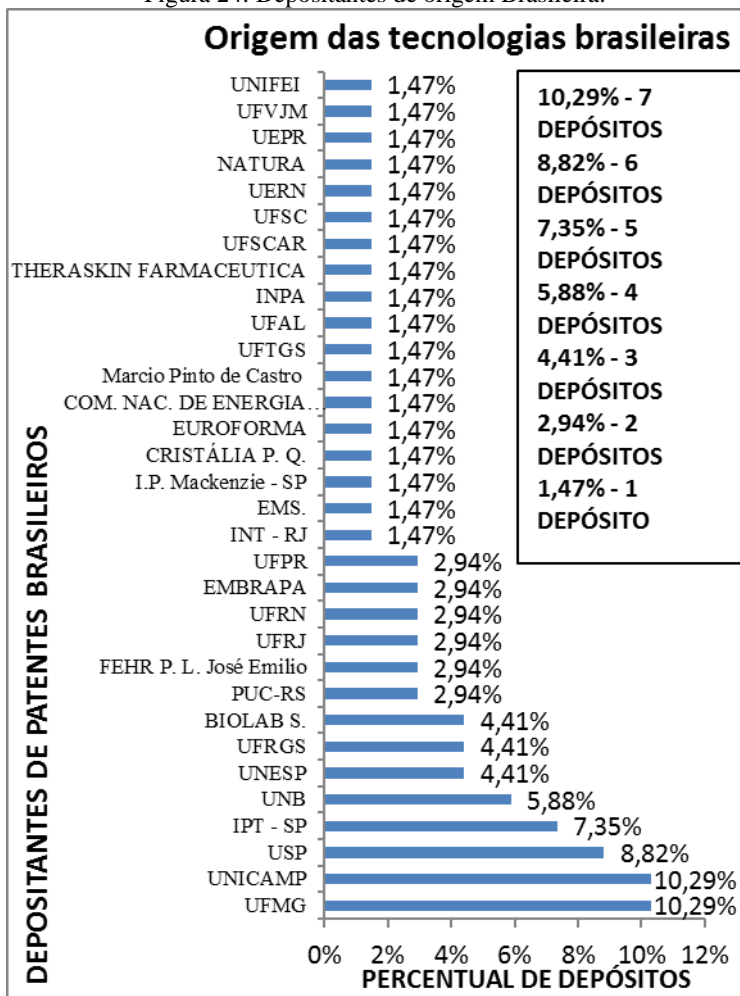
Entre os três maiores depositantes por ICTs, em termos percentuais aos produzidos por cada país, estão: o Brasil com, aproximadamente, 81,1%; a Espanha com, cerca de, 58,3% e a Austrália, em torno de, 27,3%.

Entre os três maiores depositantes por mistas (parcerias empresas e ICTs), em termos percentuais aos produzidos por cada país, estão: Alemanha com, cerca de, 18,4%; a Espanha com, aproximadamente, 16,7% e o Brasil com 11,3%.

6.2.4 Depósitos de patentes: origem das tecnologias brasileiras

Os depósitos de patentes de origem brasileira foram separados pelas instituições que depositaram no Brasil. Os resultados estão apresentados na Figura 24.

Figura 24: Depositantes de origem Brasileira.



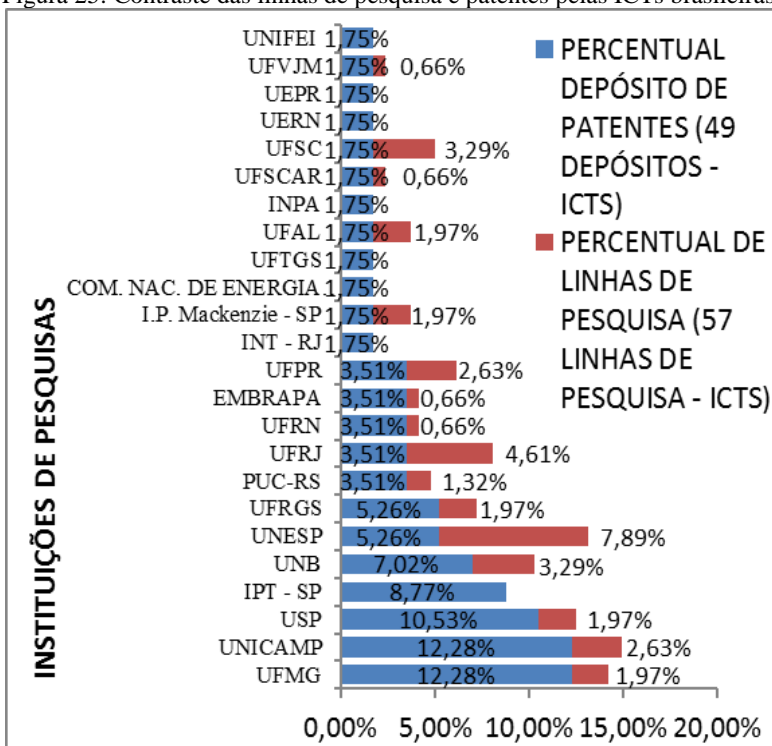
Elaboração própria (2018).

Os depósitos de origem brasileira revelam que a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e a Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) são as instituições que mais depositaram patentes de origem nacional, possuindo, cada uma, 10,29% dos depósitos realizados no Brasil, em segundo lugar está a Universidade de São Paulo (USP), com 8,82%, seguida pelo Instituto de Pesquisas Tecnológicas de São Paulo (IPT-SP) com 7,35%.

Entre as empresas, destaca-se a BIOLAB Sanus; com 4,41%, que todos os seus depósitos foram realizados em parceria com a Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); com 1,47% dos depósitos estão outras cinco empresas, são elas: Cristália P. Q., Eurofarma, Natura, EMS e Theraskin Farmacêutica.

Para entender como está o índice de pesquisa/patente das ICTs brasileiras, tendo em vista que são as maiores detentoras em termos de depósitos de patentes com, aproximadamente, 81,10% dos depósitos nacionais, procurou-se confrontar os dados de instituições com linhas de pesquisas e que realizaram depósitos de patentes (Figura 25).

Figura 25: Contraste das linhas de pesquisa e patentes pelas ICTs brasileiras.



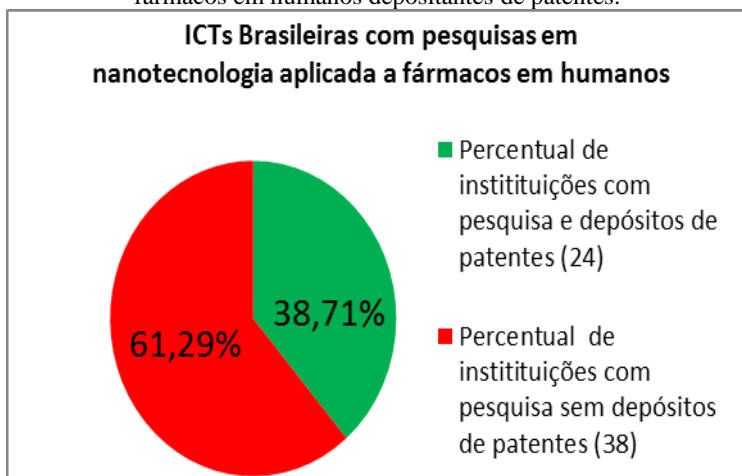
Elaboração própria (2018).

De acordo com a Figura 25, as instituições com maior número de patentes depositadas UFMG e UNICAMP são as que possuem um menor percentual de linhas de pesquisas na comparação com outras instituições.

Por outro lado, a UFPE tem 11,18% das linhas de pesquisa (conforme Figura 15), não obteve depósitos de patentes relacionados à nanotecnologia aplicada a fármacos.

Nesse sentido, foi elaborado um gráfico para evidenciar o percentual de instituições (ICTs) com pesquisas e que possuem ou não depositantes de patentes. Para tanto, realizou-se a soma de todas as instituições com linhas de pesquisas (Figura 15) e instituições com depósitos de patentes (Figura 25), obtendo-se, assim, os dados da Figura 26.

Figura 26: Instituições brasileiras com pesquisas em nanotecnologia aplicada a fármacos em humanos depositantes de patentes.



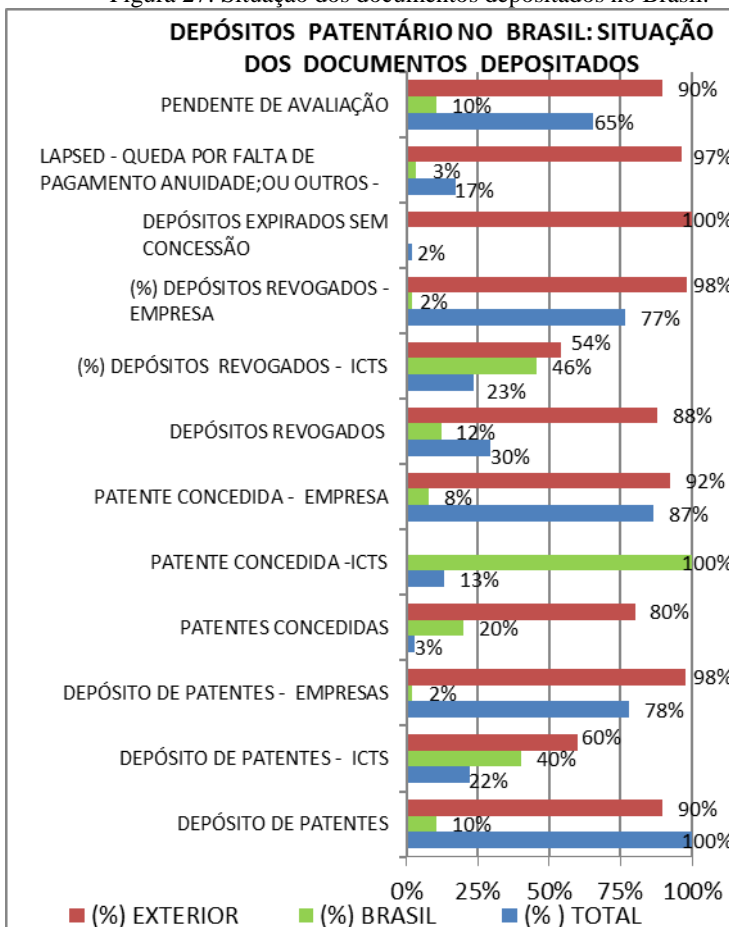
Elaboração própria (2018).

Cerca de dois terços das ICTs brasileiras, que realizam pesquisas na área supracitada, não estão depositando patentes. Tal situação merece ser observada com mais detalhes, em especial, analisando se estas estão sendo amparadas por centros e/ou núcleos de inovação.

6.2.5 Depósitos de patentes: situação dos documentos depositados

Foi realizado o levantamento da situação dos documentos de patentes depositados no Brasil de origem nacional e do exterior, com o intuito de obter a relação entre as concessões e as revogações. Essas informações podem ser visualizadas na Figura 27.

Figura 27: Situação dos documentos depositados no Brasil.



Elaboração própria (2018).

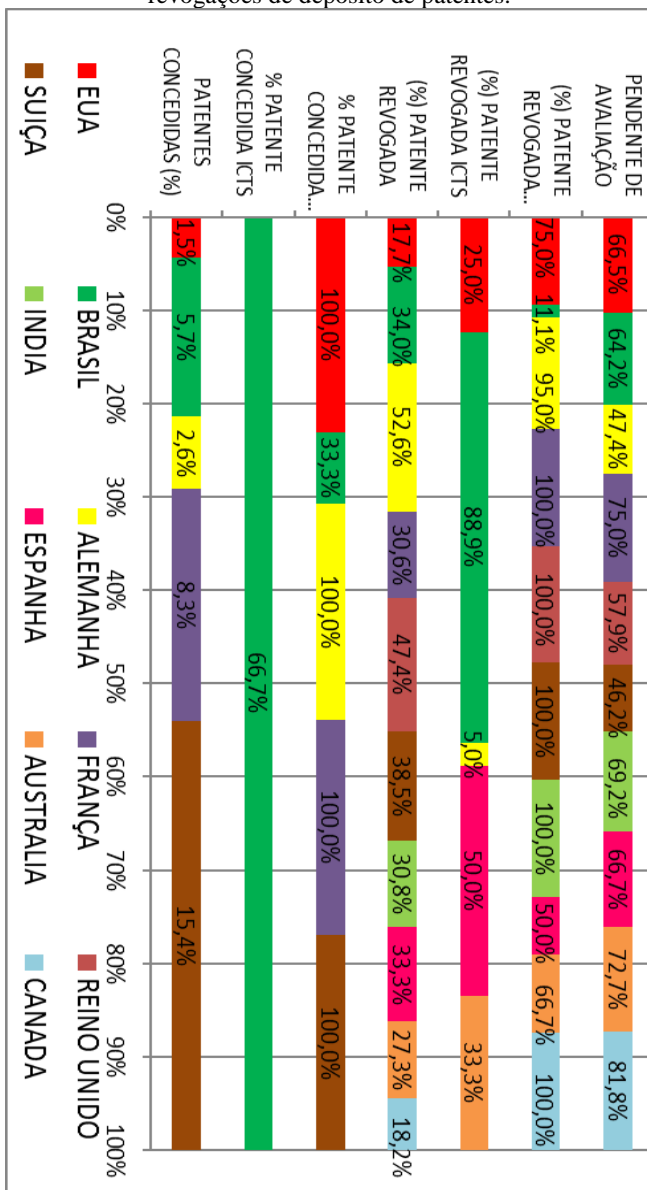
Na Figura 27, percebe-se que os dados de concessões de depósitos brasileiros correspondem a 20% do que é concedido no Brasil; já os depósitos do exterior, correspondem a 80% das concessões em território nacional.

No que concerne às concessões de patentes no Brasil, 13,33% são de ICTs, sendo 100% destas são de origem brasileira, mesmo mostrando que os dados de depósitos de ICTs no Brasil são 59,82% brasileiras e 40,18% de ICTs estrangeiras.

Na questão das revogações de depósitos de patentes, de todas as depositadas no Brasil, 29,50% são revogadas e desse percentual, 12,08% são brasileiras e 87,92% são estrangeiras. Esses dados direcionam a um apontamento, que se refere ao tempo médio para se revogar uma patente. Neste trabalho, se obteve que dos depósitos realizados pelo exterior desde 1987 são, em média, 7,41 anos até a primeira revogação de uma patente depositada por estes. Em contrapartida, são 5,12 anos até a primeira revogação de um depósito de patente de origem Brasileira.

A situação do Brasil, em comparação com os outros países, em termos de concessões e revogações dos depósitos de patentes, é ilustrada na Figura 28.

Figura 28: Comparação Brasil e outros países no comparativo concessões e revogações de depósito de patentes.



Elaboração própria (2018).

Na comparação entre países, o Brasil é o terceiro em número de patentes concedidas, com cerca de 5,7% das concessões em relação ao total de seus depósitos, estando atrás da França, com 8,3% de seus depósitos e Suíça, com 15,4%. No entanto, estamos a frente dos EUA, com 1,5% de seus depósitos concedidos, e Alemanha, com 2,6%.

O tempo médio para concessão de uma patente brasileira, obtida neste trabalho, foi de, aproximadamente, 10 anos, desde o depósito até o deferimento definitivo do pedido de patente.

Na questão das patentes concedidas para ICTs, o Brasil possui todas as patentes concedidas, o que representa cerca de 66,7% das concessões brasileiras. Esse número revela a importância da participação das ICTs no desenvolvimento das tecnologias de origem brasileira.

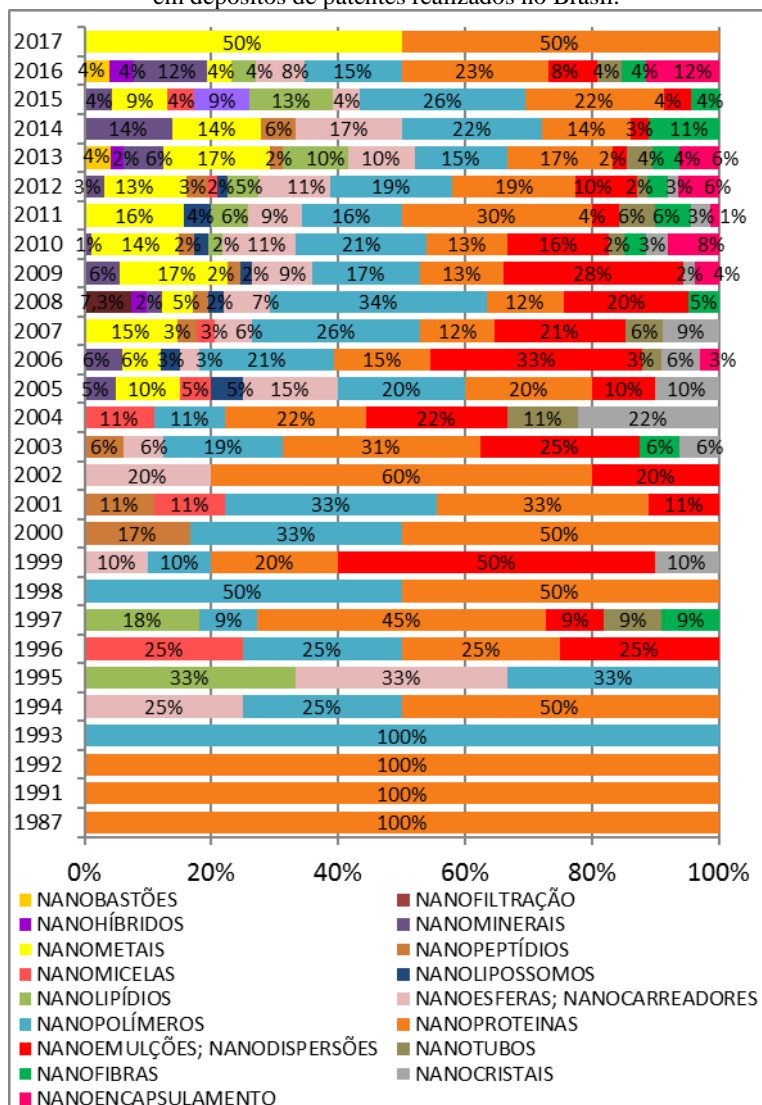
Entre os 10 países que mais depositaram patentes no Brasil, os depósitos brasileiros estão em quarto lugar no quesito revogações de suas patentes, com 34% de seus depósitos de patentes revogados. Isso demonstra, que há inconsistências nos documentos de patentes depositadas de origem nacional, que vão desde os requisitos a serem cumpridos no depósito de uma patente, as infrações e o monitoramento de tecnologias já desenvolvidas e as descrições dos documentos depositados por brasileiros.

Outro dado a ser discutido, é que o Brasil possui 88,9% de suas revogações oriundas dos depósitos de ICTs. Isso demonstra, de certa forma, que o cerne do quesito revogações passa diretamente por quem mais pesquisa e desenvolve tecnologias no Brasil, sendo de suma importância um acompanhamento e aperfeiçoamento dessas instituições neste quesito, antes e durante o processo de depósito e tramitação do processo como um todo, junto ao INPI.

6.2.6 Depósitos de patentes: utilizações da nanotecnologia

Foram levantadas as subclasses tecnológicas da nanotecnologia, separando-se, primeiramente, a evolução temporal (Figura 299). O mesmo modelo de classificação utilizado entre as subdivisões tecnológicas exposto na Subseção 6.1.3.

Figura 29: Evolução temporal das subdivisões tecnológicas da nanotecnologia em depósitos de patentes realizados no Brasil.



Elaboração própria (2018).

Nos depósitos realizados no Brasil, os primeiros são oriundos do final dos anos 80; e no início dos anos 90 estão relacionados à subclasse tecnológica de nanoproteínas. No início dos anos 90 até início dos anos

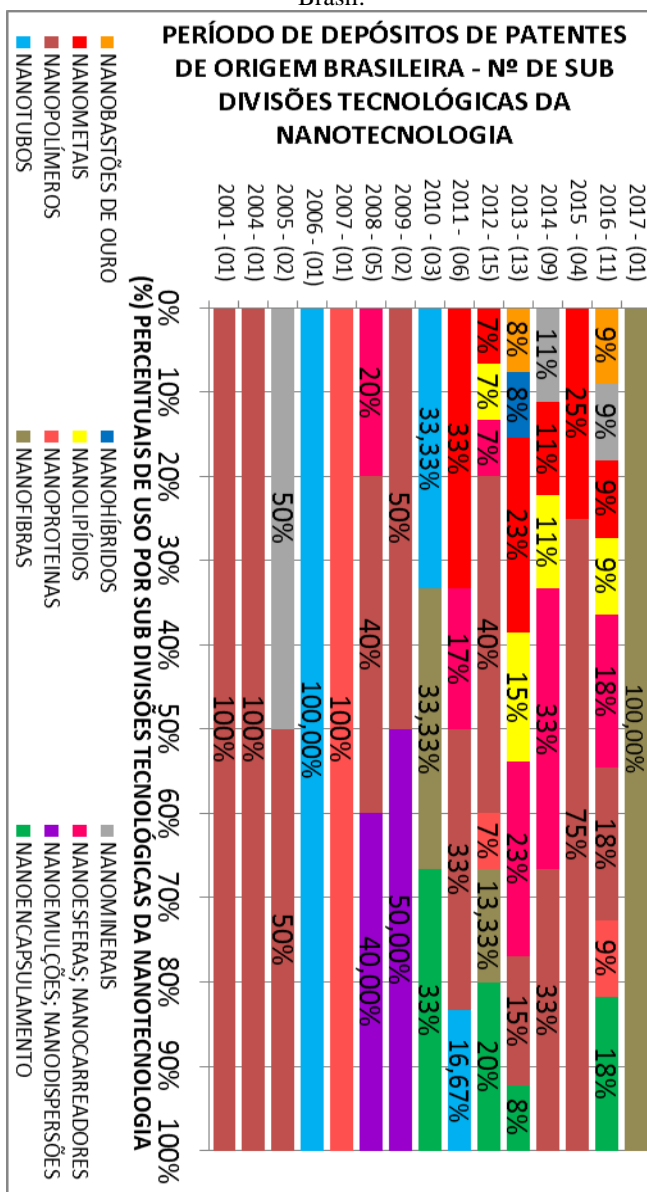
2000, as subclasses tecnológicas em destaque são os polímeros; as nanoemulsões e as nanodispersões; as nanoesferas e os nanocarreadores; as nanomicelas; os nanocristais, as nanofibras e os nanolipídios.

De 2005 até 2010, há um crescimento do uso da nanotecnologia em polímeros, seguido pelo uso da nanotecnologia relacionada às nanoemulsões e aos nanodispersões, às nanoesferas e aos nanocarreadores, um crescimento, também, do uso dos nanometais (principalmente prata e ouro) e dos nanominerais, das nanofibras, dos nanolipídios, dos nanoencapsulamento, dos lipossomos e um pequeno percentual de nanofiltração.

De 2010 até 2017, houve uma redução do uso da nanotecnologia relacionada a nanoemulsões e nanodispersões, uma continuação do uso da nanotecnologia em proteínas, polímeros, nanoesferas e nanocarreadores, um crescimento relativo em partículas metálicas, um crescimento, pequeno, do uso da nanotecnologia relacionada às fibras, aos minerais, aos lipídios e aos nanotubos.

Para efeitos comparativos, foi elaborado um gráfico de evolução temporal da utilização da nanotecnologia em termos brasileiros. Os dados estão expostos na Figura 30.

Figura 30: Evolução temporal das subdivisões tecnológicas da nanotecnologia pelo Brasil.

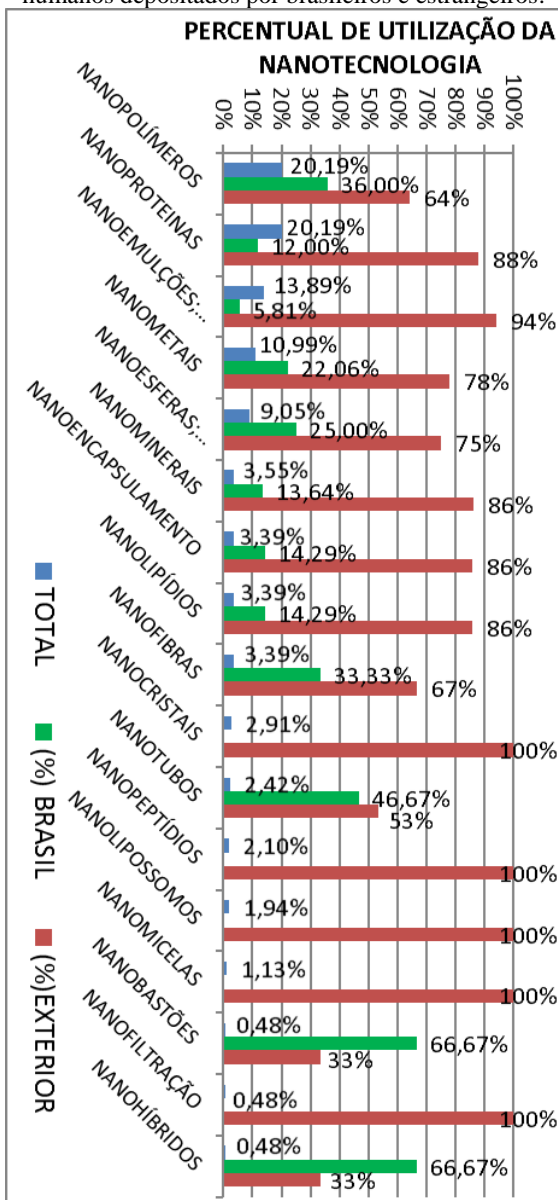


Entre os depósitos de origem brasileira, percebe-se que, entre 2001 e 2010, as subclasses tecnológicas relacionadas aos nanopolímeros (com 6) são as mais utilizadas, seguido pelas nanoemulsões e nanodispersões (com 3); nanotubos (com 2); nanocápsulas, nanoesferas e nanocarreadores; nanotecnologia utilizada em fibras, minerais e proteínas com uma subdivisão tecnológica da nanotecnologia.

No período entre 2011 a 2017, o Brasil continuou a desenvolver subdivisões tecnológicas da nanotecnologia nos polímeros em maior quantidade com 19 depósitos neste período; crescimento também da subdivisão relacionada às nanoesferas e aos nanocarreadores com 10 depósitos; seguido pela nanotecnologia em partículas metálicas com 9 depósitos; em nanoencapsulamento com 7 depósitos; nanolipídios com 5 depósitos; nanofibras com 2 depósitos; nanotubos, nanobastões de ouro e nanoproteínas e nanominerais com 2 depósitos; nanotubos e nanohíbridos com 1 depósito.

Em termos absolutos, tem-se os seguintes percentuais de depósitos por subdivisões tecnológicas da nanotecnologia na comparação de domínio de uma tecnologia pelo Brasil e exterior, (Figura 311).

Figura 31: Subdivisões tecnológicas da nanotecnologia para medicamentos em humanos depositados por brasileiros e estrangeiros.

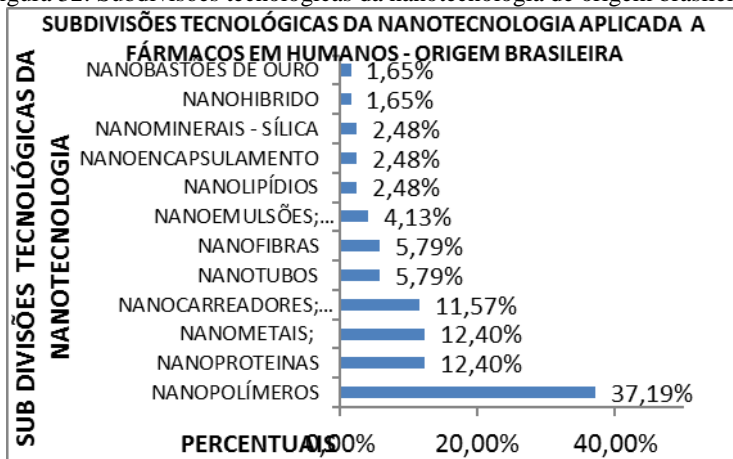


Elaboração própria (2018).

Das subdivisões tecnológicas da nanotecnologia, tem-se o predomínio dos nanopolímeros e das nanoproteínas, com 20,19% cada. Em nanopolímeros, o Brasil está com 36% dos desenvolvimentos e o exterior com 64% nesta subdivisão da nanotecnologia. Dentre as subdivisões tecnológicas, o Brasil, comparado ao exterior, não possui depósitos relacionados à nanofiltração, nanomicelas, nanolipossomos, nanopéptidos e nanocristais. Entre as subdivisões tecnológicas, o Brasil possui um domínio maior, em relação ao exterior, em nanobastões de ouro e nanohíbridos com 66,67% e o exterior possui 33,33% de domínio nestas subdivisões.

Dentre as subdivisões tecnológicas da nanotecnologia de origem brasileira, temos os seguintes percentuais de desenvolvimentos por subdivisões da nanotecnologia (Figura 32).

Figura 32: Subdivisões tecnológicas da nanotecnologia de origem brasileira.

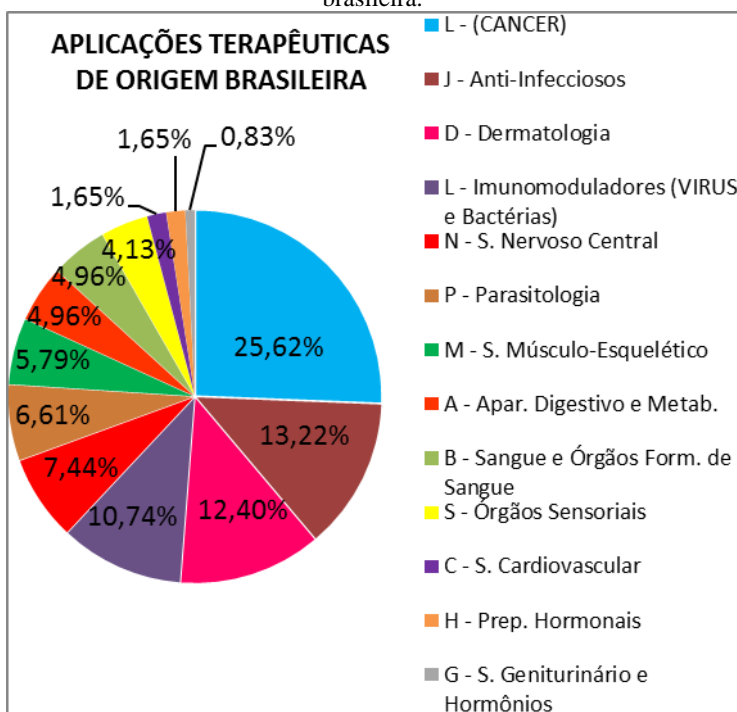


Entre as subdivisões tecnológicas da nanotecnologia, destaca-se que o Brasil também está acompanhando as tendências dos desenvolvimentos realizados pelo estrangeiro, conforme evidenciado na Figura 32. É o caso da subdivisão tecnológica relacionada aos nanopolímeros com, cerca de, 37,19% do total produzido pelos depósitos de origem brasileira. Em segundo lugar, estão as subdivisões tecnológicas relacionadas a nanoproteínas e aos nanometais, com 12,40% cada.

6.2.7 Depósitos de patentes: subdivisões tecnológicas da nanotecnologia de origem brasileira na terapêutica

Foram levantadas as subdivisões tecnológicas na terapêutica relacionada a medicamentos, segundo os preceitos de classificação terapêutica da Anvisa, já expostos anteriormente neste trabalho, para identificar quais aplicações terapêuticas em que a nanotecnologia está mais visível em nível nacional. As aplicações terapêuticas da nanotecnologia de origem brasileira são demonstradas na Figura 33.

Figura 33: Aplicações terapêuticas da nanotecnologia de origem brasileira.



Elaboração própria (2018).

São 13 aplicações terapêuticas da nanotecnologia em fármacos de origem brasileira, o L-Câncer está em primeiro lugar, com 25,62% dos depósitos brasileiros. Em segundo lugar, está a nanotecnologia relacionada a J-Anti-Infeciosos, com 13,22%. No terceiro, estão as utilizações relacionadas a D-Dermatologia, com 12,40%. Na quarta

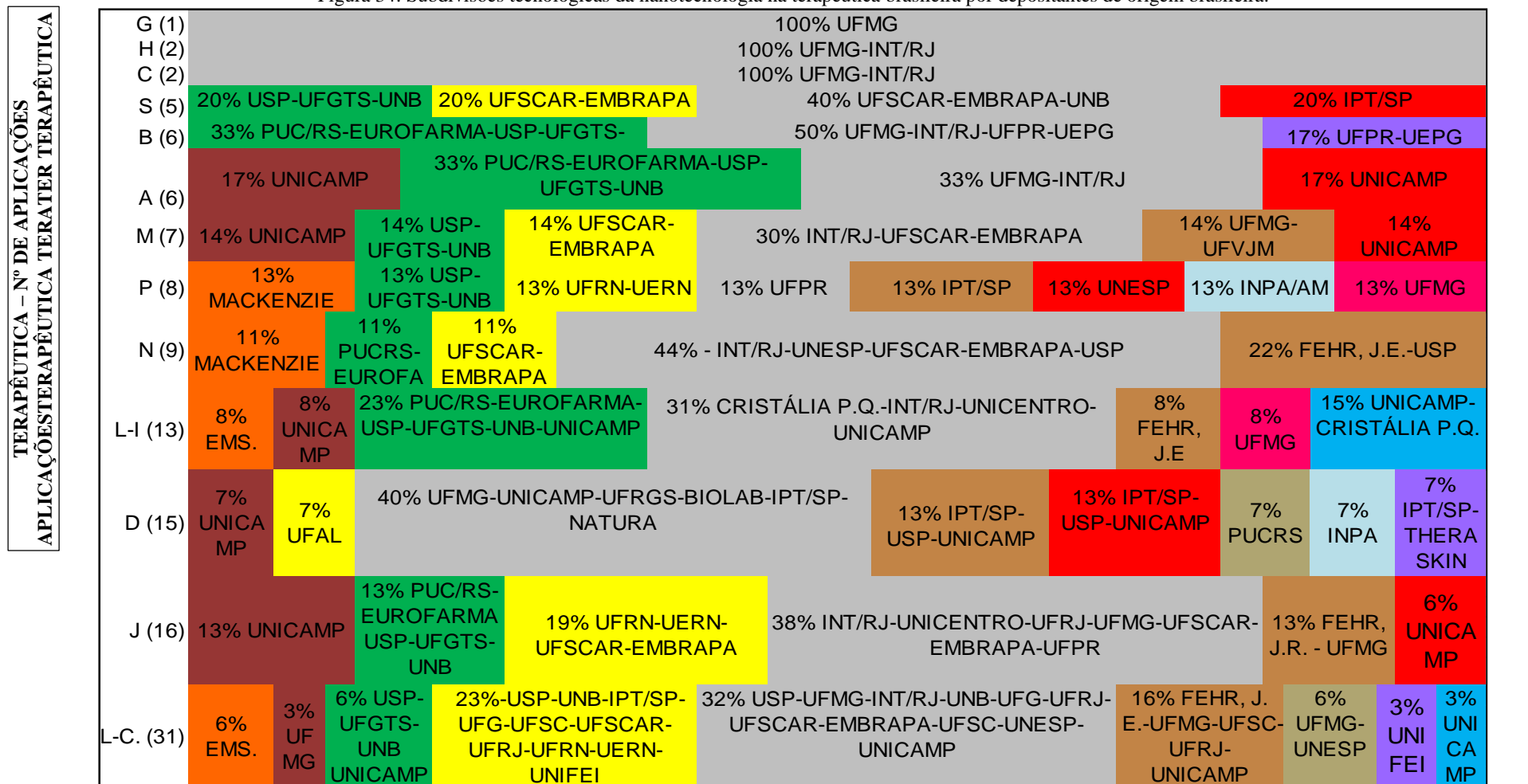
colocação, encontram-se os L-Imunomoduladores (Vírus e Bactérias), com 10,74%.

Um detalhe interessante a se ressaltar é que o primeiro, segundo e quarto lugar em aplicações terapêuticas em termos de depósitos em nanotecnologia aplicada a fármacos são as três aplicações terapêuticas que mais possuem linhas de pesquisa.

Os quatro primeiros lugares de utilizações das nanotecnologias representam, cerca de, 61,98% do total das aplicações terapêuticas, quase dois terços de todas as utilizações brasileiras em nanotecnologia aplicada a fármacos. Essas informações, evidenciam, que estas aplicações terapêuticas estão ganhando um maior espaço em termos de tecnologias desenvolvidas, por pesquisas brasileiras.

Foi realizando a separação das classificações terapêuticas dos depósitos de origem brasileira por subdivisões tecnológicas da nanotecnologia, utilizando o cruzamento por matrizes, que se obteve as instituições brasileiras por subdivisões tecnológicas da nanotecnologia na terapêutica, conforme evidenciado na Figura 34.

Figura 34: Subdivisões tecnológicas da nanotecnologia na terapêutica brasileira por depositantes de origem brasileira.



Legenda: ■ Nanoemulsões e Nanodispersões; ■ Nanopolímeros; ■ Nanohíbridos; ■ Nanotubos; ■ Nanocarreadores e Nanoesferas; ■ Nanoencapsulamento; ■ Nanoproteínas; ■ Nanofibras; ■ Nanobastões de ouro; ■ Nanometais; ■ Nanolipídios; ■ Nanominerais de Sílica.

Elaboração própria (2018).

Como destaque na aplicação terapêutica do câncer, estão as subdivisões tecnológicas da nanotecnologia relacionada aos nanopolímeros, com cerca de 32%, seguido pelos nanometais, com 23%, e os nanocarreadores e nanoesferas, com 16%. Entre as instituições que trabalham nessa terapêutica, estão a UFMG e a Unicamp, com quatro subdivisões tecnológicas da nanotecnologia, USP, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e Universidade de Brasília (UnB) com três subdivisões. Entre as instituições com linhas de pesquisas e depósitos de patentes relacionadas aos nanopolímeros no câncer está a UNESP.

Nesse comparativo, a UFRJ e a UnB detém linhas de pesquisas na subdivisão tecnológica da “nanotecnologia-outros” na classificação terapêutica do câncer, bem como, realizaram depósitos em nanotecnologia relacionados à terapêutica do câncer, conforme a exposto na Figura 34.

Entre as empresas brasileiras, o depósito de patente da EMS, é o único na terapêutica do câncer que utiliza nanodispersões e nanoemulsões.

A Unicamp e a UnB são as únicas instituições, pela figura 18 e figura 34, que possuem linhas de pesquisas e depósitos relacionados à terapêutica J-Anti-Infeciosos. As duas instituições possuem linhas de pesquisa na utilização da nanotecnologia-sem definição e com depósitos em nanotecnologia utilizados em fibras e nanotubos (Unicamp) e nanotecnologia utilizada a proteínas (UnB). Nessa terapêutica, destaque para a parceria entre a empresa Eurofarma e a Pontífica Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS) com depósito relacionado à utilização da nanotecnologia em proteínas.

Pelo acima exposto, houve um delineamento de informações sobre os depósitos de patentes realizados no Brasil, obtendo-se as parcerias realizadas, as classificações terapêuticas e as subdivisões tecnológicas da nanotecnologia. Passa-se, agora, para a busca das informações referentes às transferências das tecnologias das instituições de pesquisas nacionais para as empresas brasileiras e, também, buscando obter os produtos de origem brasileira resultantes das relações de pesquisas, parcerias, transferências e estudos clínicos realizados por brasileiros.

6.3 TRANSFÊRENCIAS DE TECNOLOGIAS DE ORIGEM DAS INSTITUIÇÕES DE PESQUISAS BRASILEIRAS PARA A INDÚSTRIA NACIONAL

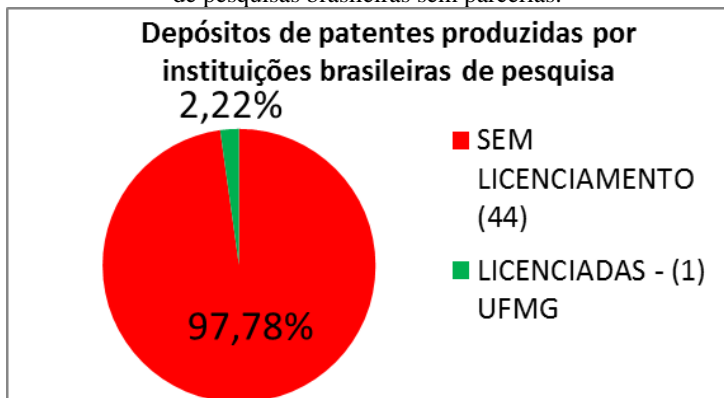
Em virtude de os depósitos de origem brasileira serem realizados de forma significativa por ICTs, buscou-se identificar as transferências de tecnologias desenvolvidas por estas, para empresas nacionais. A busca foi realizada até o dia 5 de setembro de 2018 no *site* Jus Brasil, dentre os 45 depósitos realizados por ICTs brasileiras no INPI, com o intuito de obter os extratos dos contratos averbados no INPI.

Também se utilizou *websites* das instituições de pesquisas com depósitos de patentes, mais precisamente nas páginas dos centros de inovações, para identificar possíveis informações acerca dos contratos firmados entre instituições e empresas, que não foram averbados no INPI, resultantes das patentes obtidas nesta pesquisa.

6.3.1 Transferências de tecnologia: percentual de transferências em relação ao total de depósitos de origem das instituições de pesquisas brasileiras

Na busca realizada no *site* Jus Brasil quanto aos contratos averbados e aos extratos publicados, obteve-se, o levantamento de transferências de tecnologias resultantes dos depósitos de patentes de instituições de pesquisas brasileiras (Figura 35).

Figura 35: Transferência de tecnologias resultantes de depósitos de instituições de pesquisas brasileiras sem parcerias.



Elaboração própria (2018).

Utilizou-se, também, a busca de transferência de tecnologias das instituições que possuem depósitos de origem brasileira nos centros de gestão de inovação, em seus *websites* e vitrines tecnológicas, no entanto, não se obteve êxito quanto a novas transferências de tecnologias oriundas das patentes levantadas. Somente encontrou-se o mesmo resultado no *site* da UFMG, para a patente levantada no Jus-Brasil dessa instituição.

Entre os 45 depósitos oriundos de instituições de pesquisas brasileiras, apenas um resultante da UFMG foi licenciado à empresa União Química Farmacêutica Nacional S.A, conforme evidenciado na Tabela 2.

Tabela 2: Patentes transferidas de instituições de pesquisa a empresas no Brasil.

Patente	Empresa	Data de Licença	Modalidade de Licença	Título
PI0105509-7 - UFMG - Data de depósito <u>05/11/2001</u>	União Química	<u>08/05/2008</u>	Sem exclusividade	Oneroso
PI0705319 - PUCRS - Data de Depósito <u>23/07/2007</u>	Eurofarma	<u>30/07/2008</u>	Exclusivo - Desenvolvimento em Parceria	Oneroso

Elaboração própria (2018).

Percebe-se, pela Tabela 2, que o tempo relativo entre o depósito e o licenciamento pela instituição para a empresa foi de, aproximadamente, 3,8 anos.

O título da patente UFMG licenciada é “Formulações do peptídeo angiotensina-(1-7) usando as ciclodextrinas, lipossomas e o polímero PLGA”.

Entre as subdivisões tecnológicas da nanotecnologia e das aplicações terapêuticas, tem-se que essa transferência da patente da UFMG está relacionada a subdivisões dos nanopolímeros e nanomicelas e cuja aplicação terapêutica é voltada ao A - Aparelho digestivo e metabolismo; ao B - Sangue e aos órgãos formadores de sangue; ao C - Sistema cardiovascular; à D - Dermatologia; ao G - Sistema

geniturinário e aos hormônios; ás H – Preparações hormonais ao L-C – Câncer.

O título da patente desenvolvida em parceria entre PUCRS e Eurofarma licenciada é “Complexo Resveratrol e processo para a preparação”.

Entre as subdivisões tecnológicas da nanotecnologia e das aplicações terapêuticas, tem-se que essa transferência da patente parceria entre PUCRS e Eurofarma está relacionada a subdivisão das nanoproteínas e cuja aplicação terapêutica é voltada ao A – Aparelho digestivo e metabolismo; ao B – Sangue e aos órgãos formadores de sangue; J – Anti-infecciosos em Geral; L-I –Agentes Imunomoduladores; N - Sistema Nervoso Central.

6.4 ENSAIOS CLÍNICOS COM NANOTECNOLOGIA RESULTANTES DE PESQUISAS BRASILEIRAS

A busca por ensaios clínicos foi realizada como descrito na subseção 5.4, obtendo-se os resultados descritos na Tabela 3.

Tabela 3: Ensaios clínicos realizados envolvendo empresas de origem brasileira.

ICTs E empresas	Depósito de patente	Princípio ativo	Subdivisão tecnológica da nanotecnologia	Aplicações na terapêutica	Situação: ensaio clínico	Fonte de busca
PARCERIA BIOLAB - UFRGS Desde o Edital 12 - 2005 do CNPq	BR102012022034; BR102012022036.	Finasterida Dapaconazol	Nanopolímeros - nanoencapsulamento de fármacos.	Calvície; antimicótico; fungos e ação bactericida.	Fase 03 – Previsão de conclusão do estudo até fevereiro de 2019.	Palavra nanotecnologia: < https://clinicaltrials.gov > NCT03320486
	BRPI0805854.	Lidocaína + Prilocaina Nanoencapsulado	Nanopolímeros - nanoencapsulamento de fármacos.	Anestésico	Fase 03 – concluída	Palavra nanotecnologia: < https://clinicaltrials.gov > NCT03366246
		Lidocaína + Prilocaina Nanoencapsulado	Nanopolímeros - nanoencapsulamento de fármacos	Anestésico	Fase 01 – concluída	Palavra nanotecnologia: < https://clinicaltrials.gov > NCT03441841
IFCE/UFS/ UNIV. POTIGUAR – EVIDENCE EPP.	BRPI1002486.	Estriol (0,1%) + Estradiol (0,25%) e Progesterona	Nanoformulação transdérmica	Hormônios	Fase 02 – Concluída	Palavra nanotecnologia: < https://clinicaltrials.gov > NCT02033512

<p>Parceria Euro-Farma e PUC-RS</p>	<p>BRPI0705319.</p>	<p>Resveratrol</p>	<p>Nanoproteínas - entrega de fármacos</p>	<p>anti-inflamatória, antiviral, antidiabéticos, cardioprotectores, neuroprotectores, actividades quimioprotectores ; infecções, isquemia, obesidade.</p>	<p><u>Fase 01</u> – concluída</p>	<p><http://www7.anvisa.gov.br/Datavisa/Consulta_Comunicados/Consulta_CE Autorizados.asp> <u>Nº CE: 146/2012</u></p>
<p><u>Transferência UFMG- União Química</u></p>	<p>PI01055097</p>	<p>angiotensina ANG-(1-7) angiotensina ANG-(1-7)</p>	<p>Nanomicelas - nanopolímeros</p>	<p>Formulação oral da Ang-(1-7) para o tratamento de cardiomiopatia, hipertensão arterial e síndrome metabólica</p>	<p><u>Fase 01</u> – realizados em parceria UFMG- União Química.</p>	<p><http://inct.cnpq.br/web/inctnanobiofar/resultado></p>
				<p>Formulação endovenosa para tratamento da pré-eclâmpsia - Gestantes</p>	<p><u>Fase-0/2b</u> – Realizados em parceria UFMG- União-Química</p>	<p><http://inct.cnpq.br/web/inctnanobiofar/resultado></p>

				Formulação tópica para o tratamento da alopecia.	Fase 03 – realizados somente pelo INCT-Nanobiofar	< http://inct.cnpq.br/web/inctnanobiofar/resultados/ >
<u>Licença patente cristália para o Governo de SP e Federal</u> - pesquisas sendo realizadas pela Fiocruz e UNESP	PI0503 817	Sílica SBA-15	Nanopolímeros, nanotubos de sílica.	Vacina via oral "comprimido" contra Hepatite B	Concluídos os estudos pré-clínicos em animais - início de testes em humanos (fase 1,2 e 3).	< http://www.agenciacti.com.br/agencia-flat/?p=2356 >

Elaboração própria (2018).

Os dados obtidos de ensaios clínicos que envolvem empresas de origem brasileira revelam que há um estudo resultante do depósito de patente da empresa Cristália com ensaios sendo realizados pela Fiocruz e UNESP, o qual apresenta estudos pré-clínicos concluídos. Três estudos encontram-se em fase I, dois estudos em fase II e na fase III temos três estudos, sendo um estudo concluído, um em fase final de conclusão até meados de 2019, e outro em andamento sem previsão de término.

Os ensaios clínicos relacionados à empresa Biolab são derivados dos depósitos de patentes em conjunto com o Centro de Nanociência e Nanotecnologia da UFRGS, que é um centro de estudos interdisciplinares, criado em 30 de junho de 2006, vinculado ao SISNANO nacional (CNANO-UFRGS, 2017).

O ensaio clínico relacionado à empresa Evidence é fruto da colaboração de pesquisadores provenientes da linha de pesquisa relacionado à temática do Instituto Federal do Ceará (IFCE) e patrocinada a pesquisa pela Universidade Potiguar (UNP) e Universidade Federal de Sergipe (UFS) em seu desenvolvimento, sendo o depósito de patente com titularidade da empresa.

O ensaio clínico da empresa Eurofarma é derivado do desenvolvimento e do depósito de patente realizado junto à PUCRS e esta licenciou a patente para a empresa. As aplicações da patente em produtos estão relacionadas a estudos que associam substância à prevenção de doenças cardiovasculares, neurodegenerativas e endócrinas (EUROFARMA, 2008).

Conforme consulta realizada na página do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Nanobiofarmacêutica (INCT-Nanobiofar) vinculado ao CNPq e com sede na UFMG, obteve-se o estágio de ensaios relacionados ao “princípio ativo angiotensina ANG-(1-7)” com patente licenciada pela UFMG, obtendo-se: 1) Aplicação em eclampsia, que encontra-se na fase IIb realizados em parceria entre o INCT-Nanobiofar com a empresa que realizou a licença da patente da UFMG à União Química; 2) Formulação oral da Ang-(1-7) para o tratamento de cardiomiopatia, hipertensão arterial e síndrome metabólica em fase clínica I, realizado em colaboração com as empresas União Química e Labfar (um *spin-off* criado dentro da UFMG); 3) Formulação tópica da Ang-(1-7) para o tratamento da alopecia (fase clínica III), realizados somente pelo INCT-Nanobiofar (INCT, 2018).

A patente depositada pela empresa Cristália sobre a sílica mesoporosa foi cedida ao governo brasileiro e ao estado de São Paulo para a produção da primeira vacina da Hepatite B por via oral denominada pelo nome científico “nanoestrutura de sílica SBA-15”, com pesquisas que estão sendo realizadas pelas instituições: Fundação Oswaldo Cruz Fiocruz e UNESP. Foram concluídos os estudos pré-clínicos em animais (ABIPTI, 2015).

Nos resultados obtidos quanto aos estudos clínicos realizados pelo Brasil, deve-se relatar as limitações na busca por estes, ou seja, que podem ter ficado de fora outros estudos clínicos em andamento no Brasil, que apliquem nanotecnologia e que não estejam cadastrados, divulgados ou registrados, pois, nos EUA, todos os estudos clínicos devem ser registrados no *site* clinicaltrials.gov.

Já no Brasil, isso não é uma realidade fidedigna. A realização de registro de testes clínicos não representava uma condição essencial para o registro de produtos para a saúde no país até 2016. No final deste ano, a Anvisa implementou uma nota técnica nº 004/2016/GGTPS/DIREG/ANVISA, de 8 de dezembro de 2016, com requisitos para determinar a necessidade de ensaios clínicos e diretrizes de apresentação de dados relativos à segurança e eficácia para fins de registro e cadastro de produtos para a saúde. Entre os requisitos, “devem ser apresentados a esta Gerência na forma de relatório, assim como as publicações em revistas científicas relativas a tais ensaios” (ANVISA, 2016). Ou seja, a partir do final do ano de 2016, foi implementado pela referida agência, como requisito de solicitação de registro de produtos, a publicação de ensaios em revistas relacionadas, implementando desde então que estes ensaios devem ser tornar de conhecimento ao público em geral. Existem, contudo, discussões sobre uma possível mudança desse quadro, com a inclusão da exigência, assim como ocorre em outros países em desenvolvimento, como na China, na Índia e na Rússia (BNDES, 2012).

Há também que se ressaltar o que expõe Martins (2017), que o Brasil realiza poucos estudos clínicos em humanos, sendo o tempo médio para realizar uma aprovação de permissão para formação de grupos de estudo clínico é próximo a um ano, nos EUA, leva cerca de 90 dias.

Segundo Miguel (2016), a centralização do processo de aprovação dos protocolos clínicos e o extenso prazo para aprovar pesquisas em humanos, que redundam na sobreposição de análise em diferentes instâncias, inviabilizam as pesquisas de ponta, afastando os investimentos e atrasando a ciência brasileira.

A burocracia preocupa a comunidade científica e a sociedade, o que culminou, no projeto de lei que tramita atualmente na Comissão de Ciência, Tecnologia, Inovação, Comunicação e Informática do Senado. A iniciativa tem por objetivo criar um marco regulatório para análise e registro de novos medicamentos no tratamento do câncer, Alzheimer, diabetes e outras doenças. Além disso, pretende desburocratizar o sistema e agilizar a liberação de novos testes, retirando o Brasil da incômoda posição de um dos países mais atrasados na aprovação de protocolos de pesquisa (MIGUEL, 2016).

6.5 PRODUTOS COM NANOTECNOLOGIA DE ORIGEM BRASILEIRA

A busca por produtos foi realizada conforme descrito na Subseção 5.5. Os dados obtidos consideraram os resultados dos depósitos de patentes de origem brasileira, as parcerias realizadas e as transferências feitas entre instituições de pesquisas e empresas. Bem como, foram levantados os produtos resultantes das pesquisas clínicas de origem brasileira, obtidas na subseção 6.4, que envolvam empresas brasileiras.

A busca abrangeu, ainda, as publicações realizadas pelas empresas em suas páginas oficiais, em páginas de nível internacional, como a STATNANO, e de origem brasileira, demonstrem os resultados de ICTs e empresas nacionais relacionadas à temática em análise.

Nesse tipo de levantamento, algumas limitações precisam ser expostas, quanto à obtenção de produtos com nanotecnologia de origem brasileira no território nacional. Uma limitação está relacionada ao segredo industrial das empresas, pois há empresas que não expõem a utilização da nanotecnologia por situações diversas, o que reflete na não divulgação de pesquisas ou de uso da nanotecnologia nas pesquisas divulgadas por estas. O mesmo vale para os depósitos de patentes, ensaios clínicos (mudança recente pela Nota Técnica da Anvisa nº 004/2016) e em produtos registrados no Brasil.

Outra limitação dessa busca está relacionada à falta de regulamentação pela Anvisa, de produtos registrados no território nacional que utilizam nanotecnologia (Tabela 4).

Tabela 4: Produtos de origem brasileira.

Forma interação – ICTs e empresas	Data de depósito e concessão	Subclasse tecnológica	Produto	Aplicações terapêutica	<u>Situação:</u> registro/ aprovado
Parceria: Biolab-UFRGS	Br102012022034 depósito: (31/08/2012); Br102012022036 dep.: (31/08/2012)	Nanopolímeros – Nanoencapsulamento de fármacos	Zilt®	Calvície; antimicótico; fungos e ação bactericida	<u>Em fase final de registro na Anvisa</u> - previsão da empresa: final de 2018.
Parceria: Biolab-FURGS	BRPI0805854 depósito: (10/10/2008)	Nanopolímeros - nanoencapsulamento de fármacos	Nanorap®	Anestésico; analgésico	<u>Em fase final de registro na Anvisa</u> – previsão da empresa: final de 2018
Colaboração: Evidence/IFCE /UFSC/ Univ. Potiguar.	BRPI1002486 Depósito: 22/07/2010 Concessão: 06/06/2017	Nanoformulação transdérmica com lipídios	Biolipideo B2®	Hormônios menopausa	<u>Registro Anvisa formulação</u> – produto manipulado

Elaboração própria (2018).

Em parceria com a UFRGS, a Biolab desenvolveu um nanoanestésico tópico, o Nanorap®, com ação ultrarrápida. O anestésico possui duas patentes deferidas nos EUA, uma na África do Sul, na Austrália, na Espanha, no Canadá e no México.

O anestésico de uso tópico foi desenvolvido na UFRGS, por meio de uma parceria universidade-empresa, amparado pelo Edital 12-2005 do CNPq (NANOCOM, 2007).

De acordo com Vasconcelos (2015), na UFRGS foi desenvolvida a tecnologia de nanoencapsulamento dos princípios ativos usados pela Biolab, em conjunto com as pesquisadoras e as farmacêuticas Sílvia Guterres, professora da Faculdade de Farmácia da UFRGS, e Adriana Pohlmann, do Instituto de Química da mesma instituição.

As pesquisadoras trabalham em uma linha de pesquisa criada entre o período de 2004 e 2008, relacionada ao desenvolvimento de lipossomas e nanopartículas para encapsulamento de enzimas. Tais pesquisas foram precursoras dos resultados obtidos no desenvolvimento dos produtos Nanorap® e Zilt®. Esse último produto possui suas patentes deferidas nos EUA, uma na África do Sul, na Austrália, no Japão e na Ucrânia.

Conforme César (2017), as solicitações de registro na Anvisa do Zilt® e do Nanorap® foram realizadas e estão em fase de aprovação dos medicamentos. Segundo o autor, a Biolab espera lançar dois medicamentos inovadores: o antifúngico Zilt®, cuja molécula foi modelada e sintetizada nos laboratórios da Biolab; e o nanoanestésico tópico Nanorap®, um dos primeiros do gênero no mundo, até o fim de 2018. O Nanorap® possui concessão de registro de marca de produto pelo INPI em 2016 sob o número nº 906169372. O Zilt® possui protocolo de registro de marca comunitária na União Europeia realizado em 2014, com número de pedido de marca nº 013551403.

Fontes (2018) expõe que a pretensão da empresa é de comercializar os medicamentos, que estão em fase de registro na Anvisa para a versão tópica, no mercado asiático, latino-americano e no Canadá. Segundo o autor supracitado, o mercado brasileiro para o nanoanestésico é avaliado pela empresa Biolab em US\$ 60 milhões/ano e para o antimicótico de US\$ 450 milhões, enquanto mercado dos EUA a previsão de faturamento é seis vezes maior.

Esse potencial em território americano, levou a empresa, segundo Pfeifer (2015), a montar uma filial de PD&I no Canadá, com investimento de US\$ 40 milhões entre 2015 e 2017, que reúne 22 mil pesquisadores da área de saúde.

A empresa Evidence destaca em seu website que o produto Biolipídeo B2® utiliza nanotecnologia e que este é uma formulação aprovada pela Anvisa, a qual a empresa realiza a sua composição por meio de manipulação com receita médica. De acordo, ainda, com a empresa, o produto propicia uma liberação de hormônios por via transdérmica para reposição hormonal. Sendo o Sistema Hormonal Biolipídeo B2® considerado como produto final a ser consumido pelo usuário do medicamento. Este tem as nanopartículas de hormônio difusas nas micelas da nanoemulsão, formando assim um sistema de escala homogênea com cor branca levemente amarelada.

O depósito de patente que resultou no produto é fruto da parceria entre a empresa e a Universidade Federal do Ceará (UFC) (CGEE, 2012). Esse depósito de patente encontra-se deferido no Brasil e nos EUA. Já o produto é resultado dos estudos clínicos produzidos pela empresa em cooperação e parceria técnica protocolados com o IFCE – com pesquisadores que realizaram estudos clínicos do produto por meio da linha de pesquisa em biofármacos nanoestruturados – e a UNP. Houve colaboração da UFS. O produto possui registro de marca sob número 890807373 de 2010 com o nome Biolipídeo (EVIDENCE, 2012).

No levantamento realizado dos produtos de origem nacional, alguns fatores precisam ser levados em consideração quanto aos resultados obtidos. Primeiramente, destaca-se as limitações de busca, ou seja, podem haver produtos de origem nacional não contabilizados nesta pesquisa. Por exemplo, nem todos os produtos necessariamente possuem patentes, mas utilizam nanotecnologia, e.g., possíveis casos de segredo industrial, expostos no início deste tópico. É preciso ressaltar novamente que o tempo médio para aprovação de um novo fármaco é de até 10 anos.

Entre as etapas de desenvolvimento de um novo fármaco, destaca-se:

- desenvolvimento da formulação;
- testes de toxicidade e eficácia em roedores;
- testes clínicos de fase I (segurança em indivíduos saudáveis);
- testes clínicos de fase II (segurança e eficácia em população doente, em número pequeno);
- testes clínicos de fase III (igual ao II, mas com população significativamente superior).

Somado a isso, tem-se o tempo de aprovação de estudos clínicos em humanos, que na Anvisa se aproxima, em média, de um ano para aprovação no Brasil.

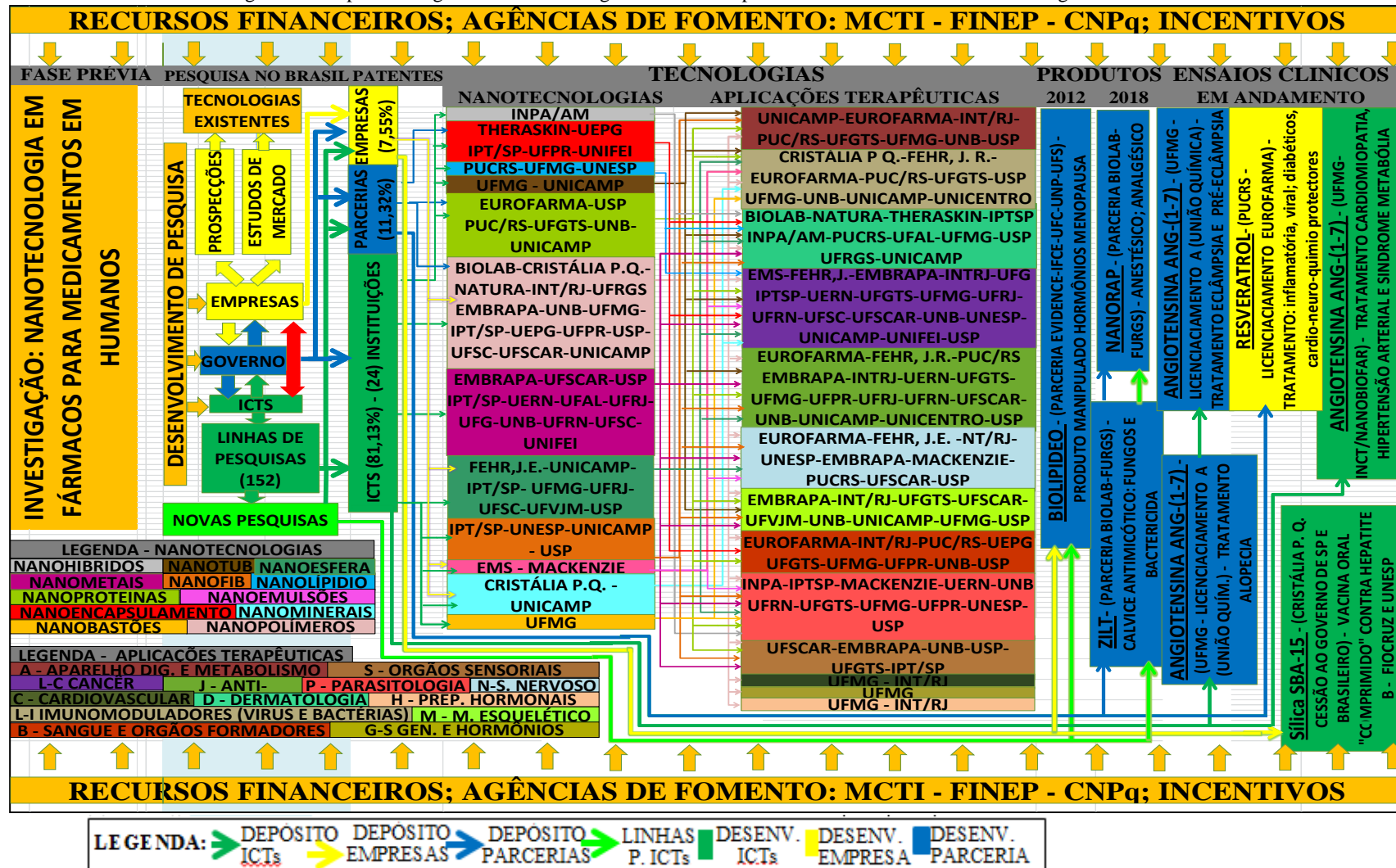
Por fim, destaca-se, ainda, que a Anvisa implementou, em 2014, um comitê interno de nanotecnologia por meio da portaria nº 1.358/2014. Entre as atribuições do Comitê, está a elaboração de normas ou guias específicos para a avaliação e o controle de produtos que utilizam nanotecnologia. A portaria que instituiu o Comitê também prevê a criação de um banco de dados sobre nanopartículas ou nanomateriais relacionados à saúde e à elaboração de um plano de capacitação, entre outras atribuições.

Nesse sentido, em 2018, a referida agência lançou o Edital Público nº 02, que estabelece 12 temas prioritários à agência, sendo um deles a “nanotecnologia em materiais de uso na saúde”. Portanto, não há um consenso pela Anvisa, quanto aos produtos aprovados com nanotecnologia no mercado nacional.

7 MAPA TECNOLÓGICO DA NANOTECNOLOGIA EM FÁRMACOS PARA MEDICAMENTOS EM HUMANOS NO BRASIL

Com base nos resultados apresentados nesta dissertação, foi confeccionado um mapa tecnológico, como tentativa de ilustrar as relações dinâmicas do setor de nanotecnologia com aplicação no desenvolvimento de novos medicamentos no Brasil. É possível notar que as ICTs nacionais possuem um papel fundamental no tema, seja no desenvolvimento de pesquisas que originam, os depósitos de patentes, que posteriormente podem ser licenciadas, ou também durante o processo desenvolvimento de estudos clínicos patrocinados por empresas, de modo que estimule o processo de inovação no setor. O mapa é exposto na Figura 36.

Figura 36: Mapa tecnológico da nanotecnologia em fármacos para medicamento em humanos de origem brasileira.



Nota: O mapa demonstra as relações envolvidas desde: 1) fase de planejamento dos investimentos realizados por políticas do governo brasileiro através de fomentos e incentivos; passando pela 2) fase de desenvolvimento de pesquisas com criação de linhas de pesquisas por instituições brasileiras e prospecções de desenvolvimentos por empresas nacionais beneficiadas por essas políticas, resultando 3) nos depósitos de patentes com desenvolvimento de novas tecnologias com aplicações da nanotecnologia na terapêutica; que resultantes desses depósitos e através de parcerias com uso de linhas de pesquisas propiciaram a 4) criação de ensaios clínicos e produtos de origem brasileira.

Elaboração própria (2018).

O mapa tecnológico elaborado abrange as tecnologias depositadas de origem brasileira, obtendo-se os ensaios clínicos resultantes, com os produtos derivados. O mapa reproduz os desenvolvimentos realizados por ICTs, empresas brasileiras e em parcerias entre ambos. Pelos dados do mapa, percebe-se que, das 152 linhas de pesquisas brasileiras de ICTs, duas colaboraram na formulação de produtos, com envolvimento de parcerias entre ICTs e empresas nacionais. Ainda, há dois ensaios clínicos sendo realizados em parcerias de empresas com ICTs, dois somente por ICTs e um somente por empresa.

Dos depósitos de patentes, têm-se quatro depósitos realizados por empresas, que resultaram em dois ensaios clínicos. Três depósitos de patentes em parcerias que resultaram em dois produtos e um ensaio clínico. Por outro lado, com relação às tecnologias desenvolvidas, entre as subclasses tecnológicas da nanotecnologia, percebe-se uma concentração de ICTs e empresas no desenvolvimento de nanopolímeros, nanometais e nanoesferas. Ainda, com relação às aplicações terapêuticas, há uma concentração expressiva de ICTs e empresas no desenvolvimento de agentes anti-infecciosos e antineoplásicos.

8 DISCUSSÃO

No período entre 2004 e 2016, as pesquisas envolvendo nanotecnologia com aplicação em fármacos, resultou em um crescimento de 380% nas linhas de pesquisas vinculadas aos grupos de pesquisas de ICTs. De fato, no período entre 2003 e 2018, ocorreu uma evolução crescente no número de linhas de pesquisa vigentes, passando de 40 linhas de pesquisas até 2003, para 152 linhas de pesquisa até 30 de agosto de 2018. Essa análise demonstra também a ocorrência, concomitantemente, aos investimentos e fomentos realizados pelo governo brasileiro na temática nesse período.

O presente estudo observou que, nos critérios de busca aqui estabelecidos, são 11 diferentes aplicações terapêuticas, envolvendo nanotecnologia, desenvolvidas por instituições de pesquisas brasileiras. Entre os estudos desenvolvidos, percebe-se uma tendência ascendente de linhas de pesquisas voltadas às aplicações terapêuticas para agentes antineoplásicos e imunomoduladores. Nessa temática, foi observado que a Fiocruz, a UNESP e a UFPE apresentam um número significativo de linhas de pesquisas sendo realizadas atualmente, em comparação com outras instituições brasileiras.

No que confere as subclasses tecnológicas, o presente estudo observou que as principais pesquisas realizadas por instituições brasileiras estão relacionadas ao desenvolvimento de nanopolímeros, nanocarreadores e nanosuspensões. Aqui, destacam-se o número de pesquisas realizadas pela Fiocruz, UNESP e UFJF.

Com relação aos depósitos de patentes, com prioridade no Brasil, observa-se que apenas 3,77% de todos os depósitos brasileiros ocorreram até o ano de 2004. Destaca-se que, neste ano, foi lançado o Edital 01-2004 – *Projetos de pesquisa aplicada ao desenvolvimento de novos produtos, processos ou prestação de serviços baseados em nanotecnologia e desenvolvidos de forma cooperativa entre empresas públicas ou privadas com projetos e grupos de pesquisa atuantes na área* – fruto PITCE. Digno de nota, entre o período de 2004 e 2012, houve um crescimento no percentual de depósitos de origem brasileira, cerca de 32%. Esse crescimento pode ser associado, de certa forma, à PITCE criada em 2004, a qual resultou no Programa Mobilizador na área Estratégica de Nanotecnologia, no âmbito da PDP em 2008. Esse programa, por sua vez, deu origem a editais de título não reembolsáveis nos anos subsequentes, na área de nanotecnologia, os quais fomentaram parcerias entre instituições de pesquisa brasileiras e empresas nacionais.

Houve relação positiva entre o número de linhas de pesquisa criadas e o número de depósitos de patentes brasileiros, no período de 2008 e 2016. A partir de 2013 até o ano de 2017, houve um crescimento dos depósitos de patentes, na ordem de 50,94%, em consonância com a implementação da política do MCTI, oriunda do PDP do governo brasileiro.

O PDP coloca as parcerias, entre centros de pesquisas e empresas brasileiras, como essenciais ao desenvolvimento de novos produtos nacionais. Para isso, cita-se os meios disponíveis para tanto, como: utilização de laboratórios de instituições com contrapartida financeira ou não financeira, P&D em parceria, cessão, licenciamento e transferência de tecnologias entre as instituições de pesquisas e as empresas nacionais. Contudo, o presente estudo mostrou, dentro das limitações metodológicas utilizadas, que a relação de parcerias, entre empresas e instituições de pesquisa brasileiras vem evoluindo lentamente, quando comparados as parcerias realizadas pelo exterior. Por exemplo, no período entre 2001 e 2016, a taxa média de parcerias realizadas pelo exterior em relação ao total absoluto de depósitos no Brasil foi de 9,38% ao ano. Por outro lado, a taxa média de parcerias brasileiras em relação ao total de absoluto de depósitos, no mesmo período, foi de 1,85% ao ano. Assim, percebe-se que as parcerias entre empresas e instituições brasileiras ainda podem ser consideradas incipientes.

Destaca-se, nesse sentido, a elevada taxa percentual de depósitos oriundos de ICTs brasileiras (81,1% dos depósitos do Brasil). É *mister* que tais tecnologias sejam desenvolvidas em conjunto com as empresas nacionais, pois é a partir dessa interação que um novo produto poderá chegar ao mercado e tornar-se um valor para a indústria e economia brasileira.

Com relação aos depósitos de origem nacional, destaca-se o número expressivo de pedidos de patente por parte da UFMG, Unicamp, USP e IPT-SP, as quais representam mais de um terço dos depósitos de origem brasileira. Entre as principais aplicações terapêuticas observadas, destacam-se os agentes antineoplásicos, anti-infecciosos, imunomoduladores e com aplicação em dermatologia. Com relação aos dados obtidos quanto aos depositantes brasileiros que realizam pesquisas e desenvolvem tecnologias com aplicação terapêutica ao câncer, destaca-se que esta foi a segunda, em 2016, entre as terapêuticas com maior causa de mortes no Brasil (ZANLORENSSI; ALMEIDA, 2018). Ainda, segundo as estimativas de incidência de mortalidade do Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2018), cerca de 1.171.160 de pessoas estão propensas a algum tipo de câncer no Brasil no biênio (2018-2019).

Dentre as subclasses tecnológicas observadas nos depósitos de patentes, destaca-se que o desenvolvimento de nanopolímeros representa mais de um terço dos depósitos de origem brasileira. Com relação às aplicações terapêuticas dos nanopolímeros, destacam-se o desenvolvimento de agentes antineoplásicos, anti-infecciosos, imunomoduladores e em dermatologia. Entre os principais depositários, nessas terapêuticas, estão a USP, INT-RJ, UFMG e Unicamp.

Por outro lado, o presente estudo mostrou que, no que tange ao desenvolvimento de novos produtos, o Brasil está absorvendo de forma incipiente essas tecnologias associadas às patentes de origem nacional. Nesse sentido, ressalta-se o percentual elevado de depósitos brasileiros oriundos de instituições de pesquisas, as quais apresentam um índice reduzido quanto às transferências de tecnologias, resultantes desses depósitos. Considera-se, como uma das possíveis causas, o número considerado de revogações dessas patentes no INPI, relatado anteriormente neste trabalho. O Brasil é o quarto no quesito revogações de suas patentes com 34% de seus depósitos de patentes revogados e com 64,2% dos depósitos pendentes de avaliação no INPI.

Como grande parte desses depósitos brasileiros são oriundos de ICTs, a questão do trabalho com a transferência de tecnologia é de grande importância, frente ao pequeno resultado de transferências realizadas por estas.

Entre os depósitos realizados por empresas brasileiras, houve resultados promissores em novos produtos. Tendo um produto já comercializado e dois em fase final de registros na Anvisa.

De acordo com César (2017), os produtos Zilt® antifúngico e o Nanorap® nanoanestésico tópico estão em fase final de registros na Anvisa. Sendo frutos dos depósitos de patentes em parceria entre UFRGS e a empresa farmacêutica Biolab, utilizando-se de uma das linhas de pesquisas mantida pela ICT.

Outra parceria de destaque é a da empresa Evidence com as UFC, IFCE e UNP, que resultou no desenvolvimento de pesquisas e registro com aprovação junto à Anvisa da formulação do produto manipulado BIOLIPIDEO B2®. Segundo a empresa, o sistema de reposição hormonal Biolipídeo B2® é considerado o produto final a ser consumido pelo usuário do medicamento. Este produto possui as nanopartículas de hormônio difusas nas micelas da nanoemulsão formando um sistema de escala homogênea e de alta estabilidade, capaz de manter as características do hormônio intactas e de conferir segurança terapêutica, resultado e biodisponibilidade do fármaco (EVIDENCE, 2014).

Ressalta-se que mesmo após a obtenção de tecnologias por emprego da nanotecnologia ao desenvolvimento de fármacos derivando nos depósitos de patentes, há, também, a realização de ensaios clínicos. Dessa forma, nessa área pesquisada, a transformação de pesquisas em produtos é naturalmente mais lenta. Assim, com a proposição de um ambiente favorável para a manutenção das parcerias existentes e criação de novas parcerias entre ICTs e empresas brasileiras, haverá a perspectiva de geração de novas tecnologias e estudos clínicos, possibilitando a inserção novos e inovadores medicamentos de origem brasileira nos próximos anos.

Nesse sentido, corrobora-se o fato que mais de dois terços dos depósitos de origem nacional foram realizados após o ano de 2012, levando-se a crer que muitas das tecnologias depositadas recentemente tendem a produzir efeitos positivos para a indústria brasileira em períodos posteriores.

Com relação aos depósitos de patentes por parte de ICTs, atenta-se ao alto índice de revogações destas. Isso mostra que as ICTs brasileiras precisam aprimorar a gestão da PI, de modo que o processo de registro flua com celeridade a benefício da instituição e do mercado. Esse último, por vezes, pode deixar de licenciar ou adquirir (cessão) determinada tecnologia oriunda de ICT por falta de certeza quanto à validade desta, perante às descontinuidades do processo de registro.

Por fim, o grau de maturidade dessas tecnologias é fator relevante, e para isso é importante que as instituições de pesquisas possuam meios de divulgação às empresas, por exemplo, feiras tecnológicas, vitrines tecnológicas, painéis relatando o estágio de desenvolvimento com as tecnologias e inovações envolvidas, o mercado alvo da tecnologia, entre outros.

Para tanto, entender o estágio de desenvolvimento e estruturação dos núcleos de inovação nessa temática seria de grande valia, pois o processo que se insere a nanotecnologia em pesquisas de dada instituição, as oportunidades de proteção e divulgação dependem de um corpo técnico multidisciplinar e estes devem estar conectados com as peculiaridades e necessidades do mercado e, de certa forma, prospectando os desenvolvimentos oriundos das ICTs.

9 CONCLUSÃO

O intuito deste trabalho foi de analisar se a dinâmica de relações entre ICTs e empresas nacionais envolvendo as pesquisas com nanotecnologia propiciaram o desenvolvimento de medicamentos para seres humanos. Nesse sentido, obteve êxito na análise, observando que a maior contribuição para o mercado brasileiro está diretamente relacionada às parcerias firmadas entre ICTs e empresas.

Neste trabalho, foi enfatizada a importância das linhas de pesquisas das ICTs para o desenvolvimento de tecnologias por empresas brasileiras. Tais linhas de pesquisas forneceram estudos que resultaram no incremento de tecnologias depositadas em novos ensaios clínicos e no desenvolvimento de parcerias que propiciaram novos produtos para as empresas brasileiras.

Isso é particularmente exemplificado, analisando-se o caso da empresa Evidence, que realizou parceria com uma ICT brasileira que derivou no deferimento de uma patente no Brasil e nos EUA. Essa patente resultou em produto para a referida empresa, por meio de colaboração de outras duas ICTs nacionais na participação do estudo clínico, gerando o produto Biolipídeo B2®. Também se destaca a empresa Biolab, que tem produtos em fase de registros na Anvisa, os quais envolvem tecnologias desenvolvidas por ICT brasileira.

É notório o crescimento no número de linhas de pesquisas em andamento no Brasil. Considerando-se os 53 depósitos de patentes de origem brasileira encontrados neste estudo, foi possível observar a expressiva participação das ICTs no desenvolvimento de novas tecnologias para utilização terapêutica, demonstrando grande potencialidade na obtenção de novos medicamentos, principalmente com aplicações anti-infecciosas, antineoplásicas, dermatológicas e imunomoduladoras.

Contudo, é salutar que o mesmo resulte em incremento de parcerias com empresas nacionais, com as pesquisas vinculadas às necessidades da indústria brasileira, proporcionando, assim, novos produtos. O Brasil ainda caminha a passos lentos, com relação ao desenvolvimento de pesquisas que geram tecnologias por empresas nacionais nessa temática.

Com esse crescimento dos depósitos de origem brasileira nos últimos anos, é de particular importância a transposição desses conhecimentos e tecnologias para a indústria brasileira, possibilitando a geração de novos produtos. Portanto, é de sumo apreço a utilização de meios que possibilitem a transferência desses conhecimentos e

tecnologias gerados dentro das ICTs brasileiras para as empresas nacionais. Para isso, é importante fomentar cada vez mais o desenvolvimento de pesquisas em conjunto com empresas brasileiras, atreladas às peculiaridades e necessidades da indústria nacional. Também, é primordial que as empresas brasileiras intensifiquem o esforço inovativo. Ressalta-se que em virtude das ações governamentais de fomento houve a disponibilidade de recursos públicos para apoio à inovação, possibilitando as empresas o contato direto com cientistas, infraestrutura científica, capacitação e facilidade de acesso ao sistema de proteção intelectual, dentre outros.

Contudo, é necessário apontar as limitações deste estudo com relação às conclusões supracitadas. Por exemplo, coloca-se o tempo médio para realização de ensaios clínicos até a aprovação do produto final para comercialização. Como ilustração, ressalta-se algumas etapas importantes como: o planejamento da pesquisa, solicitações de aprovação em comissões de ética em estudos com seres humanos, duração dos ensaios clínicos em suas diversas fases, burocracias de formalização de parcerias entre ICTs públicas e empresas, tempo de desenvolvimento e escalonamento da tecnologia, processo de depósito e deferimento pelo INPI e o tempo de aprovação e registro do produto pela Anvisa. Desta forma, há um número considerável de tecnologias desenvolvidas pelo Brasil depositadas recentemente, que podem possibilitar, a geração de produtos de origem brasileira no decorrer dos próximos anos.

No entanto, muitas dessas tecnologias brasileiras, dependem de uma simbiose entre indústrias e ICTs. Através das parcerias entre estas, possibilitando ultrapassar-se a fronteira do conhecimento, partindo para a seara do mercado. Porém, é necessário que a indústria brasileira e as ICTs alinhem-se dentro de uma perspectiva e criem pontes, possibilitando o fomento de parcerias e desenvolvimentos conjuntos. Com isso, poderá haver resultados significativos em um futuro não tão distante, que possibilitem a redução do déficit da balança comercial brasileira no setor de medicamentos.

De modo geral, esse trabalho disponibilizou informações sobre a nanotecnologia com aplicação no desenvolvimento de medicamentos para uso em seres humanos, permitindo um panorama geral no setor após os constantes investimentos do governo brasileiro nas últimas duas décadas.

Como recomendações para próximos estudos, seria salutar a compreensão dos fatores que influenciam, ou não, no processo de transferência de tecnologias de ICTs para as empresas nacionais.

Espera-se que este estudo possa servir de fonte de informação, não só para balizar as ações de agências públicas de fomento, mas, também, para estimular a realização de novos e mais aprofundados estudos sobre essa temática, dada: i) a importância da inovação no contexto econômico atual, ii) a relevância do setor farmacêutico, iii) as peculiaridades que a nanotecnologia pode oferecer e iv) o caráter social inerente às inovações na área de saúde como um todo, no contexto brasileiro atual.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA BRASILEIRA DE DESENVOLVIMENTO INDUSTRIAL (ABDI). **Relatório nanotecnologia na área da saúde: mercado, segurança e regulação**. Janeiro de 2013. Disponível em: <<http://www.abdi.com.br/Estudo/relatorio-nanotecnologia.pdf>>. Acesso em: 9 set. 2017.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico Brasileiro (2015 e 2016)**. 2018. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/>>. Acesso em: 10 maio 2018.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Gerência-Geral de Tecnologia de Produtos para a Saúde. **Nota Técnica nº 004/2016/GGTPS/DIREG/ANVISA**. 8 dez. 2016. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33912/447671/NOTA+T%C3%89CNICA+GGTPS+N%C2%BA+04+de+2016/ca0bb328-412c-4d30-a65a-321b55ed099a>>. Acesso em: 11 dez. 2018.

AHMAD, U.; FAIYAZUDDIN, M. D. Patented Nanopharmaceuticals: A Hope for Patent Expired Formulations. **Intellectual Property Rights**, v. 2, n. 2, 11 feb. 2014. Disponível em: <<https://www.omicsonline.org/open-access/patented-nanopharmaceuticals-a-hope-for-patent-expired-formulations-ipr.1000e104.php?aid=23933>> Acesso em 07 set. 2017.

AKKARI, A. C. S. et. al. Inovação tecnológica na indústria farmacêutica: diferenças entre a Europa, os EUA e os países farmaemergentes. **Gestão & Produção**, São Carlos, v. 23, n. 2, 14 jun. 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104530X2016000200365&script=sci_abstract&tlng=pt>. Acesso em: 8 abri. 2018.

ALENCAR M. S. M.; ANTUNES A. M. S. Análise de patentes pela classificação em nanotecnologia e sua aplicação em fármacos. In: ANTUNES A. M. S.; MAGALHÃES J. L. **Patenteamento e Prospecção Tecnológica no Setor Farmacêutico**. Rio de Janeiro: Interciência, 2008.

ALENCAR M. S. M. et. al. Análise da produção científica brasileira sobre nanotecnologia e saúde. **Reciis**, v. 11, n. 1, jan./mar. 2017. Disponível em: <<https://www.reciis.icict.fiocruz.br/index.php/reciis/article/view/1199>>. Acesso em: 10 maio 2018.

ALICE, L.; BECK, R. C.; RUPPENTHAL, J. E. A Inovação em Nanotecnologia Farmacêutica no Bloco Econômico do BRIC. **Revista Ciência e Tecnologia**, v. 14, 2011. p. 77-85. Disponível em: <<http://www.revista.unisal.br/sj/index.php/123/article/view/166>>. Acesso em: 20 abr. 2018.

AMPARO, K. K. dos S.; et. al. **Estudo de caso utilizando mapeamento de prospecção tecnológica como principal ferramenta de busca científica**. 2012. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/pci/v17n4/12.pdf>>. Acesso em: 22 jan. 2018.

ANDRADE, C. A. A. **Inovação e Externalização: Uma análise de capabilities na indústria farmacêutica**. 2010. 148 p. Tese (Doutorado em Engenharia de Produção), Departamento de Engenharia de Produção, Escola Politécnica, Universidade de São Paulo, 2010. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/3/3136/tde-17082010-112747/publico/Tese_Carolina_Almeida_de_Araujo_Andrade.pdf>. Acesso em: 11 out. 2018.

AQIL, M. et. al. Recent Pat. **Drug Delivery Formulation**. 2009. p. 105-124.

ARONSON, J. K. Something new every day: defining innovation and innovativeness in drug therapy. **The Journal of Ambulatory Care Management**, 31(1), jan./mar. 2008. p. 65-68. Disponível em: <<https://journals.lww.com/ambulatorycaremanagement/pages/articleviewer.aspx?year=2008&issue=01000&article=00011&type=abstract>>. Acesso em: 23 abr. 2018.

ARONSON, J. K., FERNER, R. E., HUGHES, D. A. Defining rewardable innovation in drug therapy. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 11(4), 2012, p. 253-254. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nrd3715>>. Acesso em: 25 maio 2018.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DAS INSTITUIÇÕES DE PESQUISA TECNOLÓGICA E INOVAÇÃO (ABIPTI). **Pesquisa brasileira desenvolve vacina via oral contra a hepatite B**. 2015. Disponível em: <<http://www.agenciacti.com.br/agencia-flat/?p=2356>>. Acesso em: 25 set. 2018.

ASSOCIAÇÃO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA DE PESQUISA (INTERFARMA). **Vendas da indústria farmacêutica crescem 13,1% em 2016, diz Interfarma**. 2017. Disponível em: <https://www.interfarma.org.br/noticias/1172>>. Acesso em: 21 set.2018.

BAILEY, M. M.; BERKLAND, C. J. Nanoparticle formulations in pulmonary drug delivery. **Med. Res. Rev.**, v. 29(1), jan. 2009. p. 196–212. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18958847>>. Acesso em: 29 nov. 2018.

BANCO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO ECONÔMICO E SOCIAL (BNDES). **Ensaios clínicos no Brasil: competitividade internacional e desafios**. Brasília, 2012. Disponível em: <https://web.bndes.gov.br/bib/jspui/bitstream/1408/1504/2/A%20set.36_Ensaios%20cl%C3%ADnicos%20no%20Brasil.pdf>. Acesso em: 20 set. 2018.

BARNES, M. R. et. al. Lowering industry firewalls: pre-competitive informatics initiatives in drug discovery. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 8(9), 17 jul. 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19609266>>. Acesso em: 8 out. 2018.

BARREIRO, E. J.; PINTO, A. C. Oportunidades e Desafios para a Inovação em Fármacos: Agora ou Nunca! **Revista Virtual de Química**, Niterói, v. 5, n. 6, 6 set. 2013. Disponível em: <<http://rvq-sub.sbq.org.br/index.php/rvq/article/view/456/369>>. Acesso em: 31 abr. 2018.

BHARALI, D. J. et. al. Nanoparticles and cancer therapy: A concise review with emphasis on dendrimers. **International Journal of Nanomedicine**, v. 4, 2009. p. 1-7. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19421366>>. Acesso em: 29 nov. 2018.

BOURZAC, K. Nanotechnology: carrying drugs. **Nature**, v. 491(7425), 22 nov. 2012
BRAGA, E. J.; THEOTONIO, S. B. Indicadores de proteção da Propriedade Intelectual. Rio de Janeiro: **Embraer**, 18 ago. 2011.

BRASIL. Secretaria de Comércio Exterior (SECEX). **Estatísticas**. 2018. Disponível em: <<http://portal.siscomex.gov.br/servicos/estatisticas>>. Acesso em: 22 abr. 2018.

BRIGGER, I.; DUBERNET, C.; COUVREUR, P. Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis. **Adv. Drug Delivery Rev**, v. 54, n. 5, 13 sep. 2012. p. 24-36. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12204596>>. Acesso em: 29 nov. 2018.

CAIXETA, A. V.; BINSFELD, P. C. Nanomedicamentos e Nanocarreadores de drogas para o uso terapêutico de Câncer. **Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária**, Goiás, 2013. Disponível em: <<http://www.cpgls.pucgoias.edu.br/8mostra/Artigos/SAUDE%20E%20BIOLOGICAS/Nanomedicamentos%20e%20Nanocarreadores%20de%20drogas%20para%20o%20uso%20terap%3AAutico%20de%20C%3%A2ncer.pdf>>. Acesso em: 15 dez. 2017.

CALIXTO, J. B.; SIQUEIRA JR., J. M. Desenvolvimento de Medicamentos no Brasil: Desafios. **Gazeta Médica da Bahia**, Salvador, n. 1 (142), suplemento 1 2008. Disponível em: <<http://www.gmbahia.ufba.br/index.php/gmbahia/article/view/269>>. Acesso em: 10 jan. 2018.

CAPRINO, L.; RUSSO, P. Developing a paradigm of drug innovation: an evaluation algorithm. **Drug Discovery Today**, v. 11(21-22), nov. 2006, p. 999-1006. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359644606003709?via%3Dihub>>. Acesso em: 10 jan. 2018.

CENTRO DE GESTÃO E ESTUDOS ESTRATÉGICOS (CGEE). **II Workshop Nanotecnologias: da ciência ao mundo dos negócios**, Relatório Final. Brasília, 2012. Disponível em: https://www.cgee.org.br/documents/10195/734063/Relat%C3%B3rio+Final_formatado_8336.pdf/3d65079b-2c78-4ce5-b0d2-5aa2a26d1c03?version=1.0>. Acesso em: 12 out. 2018.

CENTRO DE NANOCIÊNCIA E NANOTECNOLOGIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (CNANO-UFRGS). **Homepage**. Disponível em: <<https://www.ufrgs.br/cnano/>>. Acesso em: 10 set. 2018.

CERVO, A.; BERVIAN, P. A.; DA SILVA, R. **Metodologia Científica**. 6ª ed. São Paulo: Pearson, 2006.
CÉSAR, E. Inovação em fármacos. **Revista FAPESP**, ed. 260, out. 2017. Disponível em: <<http://revistapesquisa.fapesp.br/2017/10/25/inovacao-em-farmacos/>>. Acesso em: 21 set. 2018.

CHAIYASAN, W.; SRINIVAS, S. P.; TIYABOONCHAI, W. Mucoadhesive Chitosan-Dextran Sulfate Nanoparticles for Sustained Drug Delivery to the Ocular Surface. **J. Ocul. Pharmacol Ther.** v. 29(2), mar. 2013. p. 200–207. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3601816/>>. Acesso em: 29 nov. 2018.

CHEN, J. et. al. Gold Nanocages as Photothermal Transducers for Cancer Treatment. **Small**, v. 6, n. 7, 9 apr. 2010. p. 811-817. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20225187>>. Acesso em: 29 nov. 2018.

CLARK, S. **Dinâmicas e Perspectivas do Mercado Farmacêutico e Consumer Health**. In: WORLD REVIEW CONFERENCE, 15., 6 nov. 2017, Colômbia. **Anais...** Colômbia: Quintiles-IMS, 2017. p. 1-44. Disponível em: <http://sindusfarma.org.br/arquivos/sydney-clark-quintilesims_ago2017.pdf> Acesso em: 20 maio 2018.

CONSELHO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO (CNPQ). **Linhas de pesquisa**. 2018. Disponível em: <http://lattes.cnpq.br/web/dgp/glossario;jsessionid=4GJ7sqZjPJwSoRgU4BjU0rYq.undefined?p_p_id=54_INSTANCE_QoMcDQ9EVoSc&p_p_lifecycle=0&p_p_state=normal&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-3&p_p_col_count=1&_54_INSTANCE_QoMcDQ9EVoSc_struts_action=%2Fwiki_display%2Fview&_54_INSTANCE_QoMcDQ9EVoSc_nodeName=Main&_54_INSTANCE_QoMcDQ9EVoSc_title=Linhas+de+pesquisa>. Acesso em: 9 ago. 2018.

CROSER, M. et. al. Nanoparticle dermal absorption and toxicity: a review of the literature. **International Archives of Occupational Environmental Health**, v. 82(9), 25 aug. 2009. p. 1043-1055. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19705142>>. Acesso em: 29 nov. 2018

DA SILVA, K.; et. al. Domínios Tecnológicos das Patentes Acadêmicas no Brasil: Interação dos Inventores Acadêmicos nos Pedidos de Patentes pela Via Pct 2002-2012, 2015. In: CONGRESSO LATINO-IBEROAMERICANO DE GESTÃO DA TECNOLOGIA, 16., 2015, Porto Alegre. **Anais...** Porto Alegre: ALTEC, 2015. Disponível em: <<http://altec2015.nitec.co/altec/papers/913.pdf>>. Acesso em: 10 maio 2018.

DIAS, A. A. et. al. Atividades de P&D das Multinacionais Farmacêuticas no Brasil. **Sistemas & Gestão**, v. 8, n. 4, 2013, p. 458-468. Disponível em: <<http://www.revistasg.uff.br/index.php/sg/article/view/V8N4A12>>. Acesso em: 15 maio 2018.

DIMER, F. A. et. al. Impactos da Nanotecnologia na Saúde: Produção de Medicamentos. **Química Nova**, v. 36, n. 10, 2013. Disponível em: <http://quimicanova.sbq.org.br/detalhe_artigo.asp?id=3046>. Acesso em 11 dez. 2017.

DOMB, A. J. et. al. **Nanoparticles for Pharmaceutical Applications**. Stevenson Ranch, CA: American Scientific Publishers, 2007.
EVERS P. Nanotechnology in Medical Applications: The Global Market. **BccResearch**, September 2015. Disponível em: <<https://www.bccresearch.com/market-research/healthcare/nanotechnology-medical-applications-market-hlc069c.html>>. Acesso em: 7 set. 2017.

EVIDENCE. **Dossiê Científico Biolipideo**. 2012. Disponível em: <https://issuu.com/grupoevidence4/docs/dossie_biolip_deo_b2_>. Acesso em: 10 out. 2018.

EVIDENCE. **Biolipideo B2 – Reposição Hormonal Nanoestruturada Transdérmica Avançada**. Fortaleza: Evidence, 8 sep. 2014. Disponível em: <https://issuu.com/grupoevidencebrasil/docs/biolipideo_resumido_reseva_press_f>. Acesso em: 4 dez. 2018.

FEDERAÇÃO DAS INDÚSTRIAS DO ESTADO DO PARANÁ (FIEP). Senai ofertará curso técnico bilíngue com foco em indústria 4.0. 4 dez. 2018. Disponível em: <<http://agenciafiep.com.br/2018/12/04/senai-ofertara-curso-tecnico-bilingue-com-foco-em-industria-4-0/>>. Acesso em: 4 dez. 2018.

FONTES, S. Biolab entra em genéricos e avalia compra no Canadá. **Valor**, 2018. Disponível em: <<https://www.valor.com.br/empresas/5636813/biolab-entra-em-genericos-e-avalia-compra-no-canada>>. Acesso em: 21 set. 2018.

FRYE, S. v. et. al. Academic Drug Discovery in the US: a Survey and Analysis. **Nature Rev Drug Discov.**, v. 10(6), jun. 2011, p. 409-410. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4461005/>>. Acesso em: 8 out. 2018.

GABIZON, A.; SHMEEDA, H.; BARENHOLZ, Y. Pharmacokinetics of pegylated liposomal Doxorubicin: review of animal and human studies. **Clin. Pharmacokinet**, v. 42(5), 2003. p. 419-436. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12739982>>. Acesso em: 29 nov. 2018.

GONÇALVES, C. R.. **Direito Civil Brasileiro - Volume II - Teoria Geral das Obrigações**. São Paulo: Saraiva, 2014.

HENNING, A.; et. al. Pulmonary drug delivery: medicines for inhalation. **Handb. Exp. Pharmacol**, 2011. p. 171–192. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20217530>>. Acesso em: 29 nov. 2018.

HOFFMAN, T. L. et. al. A biosensor assay for studying ligand-membrane receptor interactions: binding of antibodies and HIV-1 Env to chemokine receptors. **Proc. Natl. Acad. Sci., USA**. v. 97(21), 10 oct. 2000. p. 11215–11220. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC17180/>>. Acesso em: 29 nov. 2018.

HOLTZ, R. D. **Desenvolvimento, caracterização e mecanismos de ação de nanopartículas para uso em terapias químicas (quimioterapia)**. 2009. Tese (Doutorado em Química) - Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, 2009.

HU, Y. et. Al. Effect of PEG conformation and particle size on the cellular uptake efficiency of nanoparticles with the HepG2 cells. **J. Controlled Release**, v. 118, n. 1, 12 mar. 2007. p. 7–17. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17241684>>. Acesso em: 29 nov. 2018.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA BRASILEIRO (IBGE). **Pesquisa de Inovação (PINTEC)**. 2014. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/estatisticas-novoportal/multidominio/ciencia-tecnologia-e-inovacao/9141-pesquisa-de-inovacao.html?=&t=o-que-e>>. Acesso em: 21 dez. 2012.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). **Estimativa 2018 de Incidência de Câncer no Brasil**. 2018. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/sintese-de-resultados-comentarios.asp>>. Acesso em: 12 out. 2018.

INSTITUTOS NACIONAIS DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA (INCT). **Homepage**. 2018. Disponível em: <<http://inct.cnpq.br/home>>. Acesso em: 4 dez. 2018.

JAIN, K. K. The role of nanobiotechnology in drug discovery. **Drug Discov. Today**, v. 10(21), 1º nov. 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16243263>>. Acesso em: 10 maio 2018.

KAITIN, KI. Deconstructing the Drug Development Process: The New Face of Innovation. **Clin Pharmacol Ther**, v. 87 (3), 3 feb. 2010. p. 356–361. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2953249/>>. Acesso em: 10 abr. 2018.

LALLEMAND, F. et. al. Successfully improving ocular drug delivery using the cationic nanoemulsion, novasorb. **J. Drug Delivery**, 27 feb. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22506123>>. Acesso em: 29 nov. 2018.

LEITE, M. J. **A Propriedade Intelectual como veículo de operações empresariais. Migalhas**, 4 ago. 2015. Disponível em: <<https://www.migalhas.com.br/dePeso/16,MI224517,91041-A+Propriedade+Intelectual+como+veiculo+de+operacoes+empresariais>>. Acesso em: 20 abr.2018.

LIU, C.; CONSTANTINIDES, P. C.; LI, Y. Research and development in drug innovation: reflections from the 2013 bioeconomy conference in China, lessons learned and future perspectives. **Acta Pharm Sin B**, v. 4 (2), 18 feb. 2014. p. 112-199. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4590300/>>. Acesso em: 28 nov. 2018.

MAGALHÃES, J. et. al. **Pesquisa sobre Patentes Farmacêuticas em Tempos de Big Data: Uma Contribuição da Web 2.0 para a Química Medicinal**. 2013. Disponível em: <<https://www.omicsonline.org/open-access/research-on-pharmaceuticals-patents-in-times-of-big-data-a-contribution-of-the-web-for-medicinal-chemistry-ipr.1000105.php?aid=18535>>. Acesso em: 10 abr. 2018.

MAHMOUD, A. A. et. al. Chitosan/sulfobutylether- β -cyclodextrin nanoparticles as a potential approach for ocular drug delivery. **Int. J. Pharm.**, v. 413(1-2), 21 apr. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21540097>>. Acesso em: 29 nov. 2018.

MANSOUR, H. M.; RHEE, Y. S.; WU, X. Nanomedicine in pulmonary delivery. **Int. J. Nanomedicine**, v. 4, 29 dec. 2009. p. 299–319. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20054434>>. Acesso em: 29 nov. 2018.

MARTINS, D. Brasil realiza poucos testes clínicos de medicamentos em humanos. **Folha de São Paulo**, 2017. Disponível em: <<https://www1.folha.uol.com.br/seminariosfolha/2017/04/1878809-brasil-realiza-poucos-testes-clinicos-de-medicamentos-em-humanos.shtml>>. Acesso em: 5 out. 2018.

MASAKA, Y. et. al. Site of drug absorption after oral administration: assessment of membrane permeability and luminal concentration of drugs in each segment of gastrointestinal tract. **Eur. J. Pharm. Sci.**, v. 29, 27 jun. 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16876987>>. Acesso em: 28 nov. 2018.

MASIAKOWSKI, P.; WANG, S. Integration of software tools in patent analysis. **World Patent Information**, v. 35, n. 2, 2013. p. 97-104. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.wpi.2012.12.010>>. Acesso em: 25 abr. 2018.

MERRIFIELD, C. J.; PERRAIS, D.; ZENISEK, D. Coupling between clathrin-coated-pit invagination, cortactin recruitment, and membrane scission observed in live cells. **Cell**, v.121(4), jun. 2005. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/7835071_Coupling_between_Clathrin-Coated-Pit_Invagination_Cortactin_Recruitment_and_Membrane_Scission_Observed_in_Live_Cells>. Acesso em: 8 out. 2018.

MIGUEL, S. Pesquisa em humanos no Brasil poderá avançar com nova legislação. **Instituto de Estudos Avançados da Universidade de São Paulo (IEA)**, 2016. Disponível

em: <<http://www.iea.usp.br/noticias/pesquisa-em-humanos-no-brasil-podera-avancar-com-nova-legislacao>>. Acesso em: 9 out. 2018.

MORGAN, S.; LOPERT, R.; GREYSON, D. Toward a definition of pharmaceutical innovation. *Open Medicine*, v. 2(1); 30 jan. 2008.

Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3091590/>>. Acesso em: 25 abr. 2018.

MULLER, R. H.; WALLIS, K. H. Surface modification of i.v. injectable biodegradable nanoparticles with poloxamer polymers and poloxamine 908. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 89, jan. 1993. p. 25–31. Disponível em: <

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/037851739390304X>>. Acesso em: 29 nov. 2018.

ORGANIZAÇÃO DE COOPERAÇÃO E DE DESENVOLVIMENTO ECONÔMICO (OCDE). **Relatório Anual OCDE**. 2007. Disponível em: <<https://www.oecd.org/fr/presse/38528227.pdf>>. Acesso em: 20 maio 2018.

PATRA, C. R. et. al. Fabrication of gold nanoparticles for targeted therapy in pancreatic cancer. **Adv. Drug Deliv. Ver.**, v. 62, n. 3, mar. 2010. p. 346-361 Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19914317>>. Acesso em: 29 nov. 2018.

PEREIRA, J. A. S. R. **Social Media Intelligence versus Inteligência Competitiva Os dados das redes sociais na Informação Empresarial: O caso da ANA – Aeroportos de Portugal, S.A.** 2017. 172 p. Dissertação (Mestrado em Informação Empresarial) – Instituto Superior de Contabilidade e Administração do Porto, Instituto Politécnico do Porto, Portugal, 2017. Disponível em: <http://recipp.ipp.pt/bitstream/10400.22/11189/1/jose_pereira_MIE_2017.pdf>. Acesso em: 20 abr. 2018.

PFEIFER, M. O. A vez das moléculas hightech. **Interfarma**, 2015. Disponível em: <<https://www.interfarma.org.br/noticias/738>>. Acesso em: 31 set. 2018.

PIERRET, J. D. **Metodologia e estrutura de uma ferramenta de descoberta conhecimento básico da literatura biomédica: uma aplicação baseada no MeSH**. 2006. Disponível em: <<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00011704/document>>. Acesso em: 12 maio 2018.

PINTO, A. C.; BARREIRO, E. J. Desafios da Indústria Farmacêutica Brasileira. **Química Nova**, São Paulo, v. 36, n. 10, 4 nov. 2013. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/qn/v36n10/12.pdf>> Acesso em: 12 jan. 2018.

PITASSI, C. Inovação aberta nas estratégias competitivas das empresas brasileiras. **REBRAE**, Curitiba, v. 7, n. 1, jan./mar. 2014, p. 18-36. Disponível em: <<https://periodicos.pucpr.br/index.php/REBRAE/article/view/13973/13403>>. Acesso em: 8 out. 2018.

PORTAL DE NANOTECNOLOGIA BRASILEIRO (NANOCOM). **Incrementa lança primeiro fármaco brasileiro desenvolvido com nanotecnologia**. 2007. Disponível em: <<http://nanocom.com.br/inovacao/incrementa-lanca-primeiro-farmaco-brasileiro-desenvolvido-com-nanotecnologia/>>. Acesso em: 8 ago. 2018. properties of nanoscale delivery formulation. **Nanoscale**, v. 5(18), sep. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23860639>>. Acesso em 4 abr. 2018.

QUONIAM, L. Inteligência Competitiva 2.0. **ISTE Ltd**, França, 2011. Disponível em: <<http://www.iste.co.uk/index.php?p=a&ACTION=View&id=40>>. Acesso em: 29 nov. 2018.

REVETS, H.; DE BAETSELIER, P.; MUYLDERMANS, S. Nanobodies as novel agents for cancer therapy. **Expert Opin. Biol. Ther.**, v. 5(1), jan. 2005. p. 111–124. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15709914>>. Acesso em: 29 nov. 2018.

RODRIGUES, P. H. A.; COSTA, R. D. F. da; KISS, C. A Evolução recente da indústria farmacêutica brasileira nos limites da subordinação econômica. **Revista de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 1, jan./mar. 2018. Disponível em: <<https://scielosp.org/article/physis/2018.v28n1/e280104/#>> Acesso em: 20 set. 2018.

SANT'ANNA, L. S.; ALENCAR, M. S. M.; FERREIRA, A. P. Patenteamento em Nanotecnologia no Brasil: desenvolvimento, potencialidades e reflexões para o meio ambiente e a saúde humana. **Química Nova**, v. 36, n. 2, São Paulo, 2013. p. 348-353. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422013000200024>. Acesso em: 2 set. 2017.

SANTOS, M. de M. et. al. Prospecção de tecnologias de futuro: métodos, técnicas e abordagens. **Parcerias Estratégicas**, v. 9, n. 19, dez. 2004. Disponível em: <http://seer.cgee.org.br/index.php/parcerias_estrategicas/article/view/253>. Acesso em: 29 nov. 2018.

SILVA NETO, A. M. **Método para avaliação do grau de maturidade no Processo de Desenvolvimento de Produtos na indústria metal-mecânica**. 2015. 162 p. Dissertação (Mestrado Profissional em Engenharia Aeronáutica e Mecânica), Instituto Tecnológico de Aeronáutica, São José dos Campos, 2015. Disponível em: <http://www.fcmfmpep.org.br/site/sites/default/files/dissertacoes/turma2/Almiro_dp_078_2015.pdf>. Acesso em: 28 nov, 2018.

SKRABALAK, S. E. et. al. Gold Nanocages: Synthesis, properties, and applications. **Acc. Chem. Res.**, v. 41, n. 12, p. 1587-1595, dec. 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18570442>>. Acesso em: 29 nov. 2018.

STATNANO. **Informações e estatísticas sobre ciência, tecnologia e indústria baseadas em nanotecnologia**. 2018. Disponível em: <<http://statnano.com>>. Acesso em: 10 set. 2018.

TIWARI, G. et. al. Drug delivery systems: An updated review. **Int. J. Pharm. Investig.**, v. 2, n. 1, jan-mar. 2012. p. 2-11. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23071954>>. Acesso em: 29 nov. 2018.

UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ (UTFPR). **Busca em Banco de Dados de Patentes**. 2018. Disponível em: <<http://www.utfpr.edu.br/medianeira/estrutura/diretorias/direc/downloads/PROCEDIMENTOPARAPESQUISAUMAPATENTE.pdf>>. Acesso em: 22 maio 2018.

VASCONCELOS, Y. Inovação em fármacos. **Revista FAPESP**, ed. 238, dez. 2015. Disponível em: <<http://revista.pesquisa.fapesp.br/2015/12/15/moleculas-inovadoras/?cat=tecnologia>>. Acesso em: 21 set. 2018.

VAUTHIER, C. **Nanoformulation**. 2012. Disponível em: <<http://pubs.rsc.org/en/Content/eBook/978-1-84973-378-6>>. Acesso em: 28 nov. 2018.

VIEIRA, V. M. da M.; OHAYON, P. Inovação em fármacos e medicamentos: estado-da-arte no Brasil e políticas de P&D. **Revista Economia & Gestão**, Belo Horizonte, v. 6, n. 13, 26 mar. 2006. Disponível em: <<http://periodicos.pucminas.br/index.php/economiaegestao/article/viewFile/26/23>>. Acesso em: 22 maio 2018.

WANG, W. U. et. al. Label-free detection of small-molecule-protein interactions by using nanowire nanosensors. **Proc. Natl. Acad. Sci., USA**, v. 102(9), 1º mar. 2005. p. 3208–3212. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15716362>>. Acesso em: 29 nov. 2018.

WINTER, E. Prospecção Tecnológica. In: **III Simpósio Brasileiro de Pesquisa Aplicada e Inovação. Salvador**, 2017. Disponível em: <<http://npai.com.br/simposio/wp-content/uploads/2018/01/minicurso-prospec%C3%A7%C3%A3o-tecnol%C3%B3gica-uneb-2017.ppt>>. Acesso em: 20 Maio de 2018.

ZANLORENSSI, G.; ALMEIDA, R. As causas de morte no Brasil em 2016, segundo o SUS. **Nexo Jornal**, 2018. Disponível em: <<https://www.nexojornal.com.br/grafico/2018/07/23/As-causas-de-morte-no-Brasil-em-2016-segundo-o-SUS>>. Acesso em: 10 out.2018.

ZIKOPOULOS, P. et. al. **Harness the power of big data: the IBM big data platform**. New York: McGraw-Hill, 2013.