



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MESTRADO PROFISSIONAL EM
FARMACOLOGIA

Rosemery Klauck

Título: Mapeamento de depósitos de patentes referentes à atividade terapêutica de compostos químicos e de estudos clínicos em andamento no Brasil.

Florianópolis
2022

Rosemary Klauck

Título: Mapeamento de depósitos de patentes referentes à atividade terapêutica de compostos químicos e de estudos clínicos em andamento no Brasil.

Dissertação submetida ao Programa de Mestrado Profissional em Farmacologia da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do título de Mestre em Farmacologia.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Luiz Gasnhar Moreira.

Florianópolis
2022

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

Klauck, Rosemary

Mapeamento de depósitos de patentes referentes à atividade terapêutica de compostos químicos e de estudos clínicos em andamento no Brasil. / Rosemary Klauck ; orientador, Eduardo Luiz Gasnhar Moreira, 2022.

72 p.

Dissertação (mestrado profissional) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Farmacologia. 2. Inovação Farmacêutica. 3. Propriedade Intelectual. 4. Patentes. 5. Estudos Clínicos. I. Moreira, Eduardo Luiz Gasnhar. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia. III. Título.

Rosemary Klauck

Título: Mapeamento de depósitos de patentes referentes à atividade terapêutica de compostos químicos e de estudos clínicos em andamento no Brasil.

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Dr. Manuel Adalberto Alfaro de Prá
Consultor do setor farmacêutico

Prof. Dr. Leandro José Bertoglio
Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de mestre em Farmacologia.

Prof. Dr. Leandro José Bertoglio
Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Prof. Dr. Eduardo Luiz Gasnhar Moreira
Orientador

[Florianópolis], [2022].

Este trabalho é dedicado para meu esposo Guilherme, meu principal incentivador e apoiador durante todo esse tempo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu esposo, Guilherme que sempre acreditou em mim e foi meu maior incentivador para que eu ingressasse neste programa de Mestrado Profissional em Farmacologia, me amparou em tantos momentos difíceis, que me deu muita força e amor e nunca me deixou desistir. Cada palavra dita e cada abraço dado foram essenciais para que eu chegasse até aqui hoje, e sem você eu não teria conseguido.

Aos meus pais Arlindo e Hedi que me deram toda a estrutura para que eu me tornasse a pessoa que sou hoje. Apesar dos poucos encontros devido à distância e dos poucos abraços nesse período, principalmente durante a pandemia, sempre me deram muito amor, me apoiaram e me incentivaram a seguir em frente.

Agradeço a minha irmã Rosane e sua família que sempre me animou e me motivou a continuar.

Ao meu orientador Prof. Dr. Eduardo Luiz Gasnhar Moreira, por todo o apoio prestado em suas orientações para a elaboração deste trabalho, pela compreensão e paciência que foram muito importantes para mim.

Agradeço os demais familiares, e em especial a família do meu esposo que também é minha família, família esta que me acolheu, me amparou muitas vezes, acreditou muito no meu trabalho, e sempre torceu pelo meu sucesso.

Agradeço aos meus colegas do Mestrado Profissional em Farmacologia, que através do apoio, troca de experiências e boas risadas compartilhadas tornaram esse período, e principalmente as sextas-feiras mais leves e de muito aprendizado.

Agradeço a todos os docentes do Mestrado Profissional em Farmacologia, pela dedicação, paciência e esforço em compartilharem seus conhecimentos e nos provocar a termos uma visão mais crítica dessa área tão grandiosa que é a Farmacologia.

Agradeço aos meus colegas de trabalho, que sempre me apoiaram e torceram pelo meu sucesso.

A mudança não virá se esperarmos por outra pessoa ou outros tempos. Nós somos aqueles por quem estávamos esperando. Nós somos a mudança que procuramos.

(OBAMA, 2008)

RESUMO

A indústria farmacêutica nacional é caracterizada pela produção de medicamentos finais, importação de insumos farmacêuticos finais (IFAs) e baixo investimento em atividades de pesquisa e desenvolvimento (P & D), e essa característica representa uma grande dependência financeira e tecnológica de outros países desenvolvidos. Este estudo enfatiza a competitividade do setor farmacêutico brasileiro e identifica possíveis ações para o seu desenvolvimento através de uma avaliação dos estudos clínicos ativos no Brasil, bem como o depósito de patentes realizadas no país. Os depósitos de patentes realizados no Brasil foram identificados de acordo com dados dos depósitos no INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial), por meio de busca nas plataformas Questel Orbit e Derwent Innovation Index. Os dados extraídos foram analisados de acordo com a origem do depositante, perfil do depositante, tecnologia desenvolvida e área de aplicação terapêutica relacionada. Já os estudos clínicos foram analisados por meio da plataforma Clinical Trials. Foram extraídos apenas os ensaios clínicos ativos no Brasil, e os mesmos, classificados de acordo com a origem e perfil do patrocinador, fase do estudo clínico, tecnologia em estudo e área de aplicação terapêutica. Através da plataforma Questel Orbit foram identificados 69.157 depósitos de patentes referentes a compostos químicos ou preparações medicinais (Classificação Internacional de Patentes, CIP A61P), destes apenas 4,48% foram depositados por instituições nacionais. As universidades e institutos de pesquisa representam os principais depositantes nacionais, responsáveis por 90% dos depósitos, e somente 10% foram de titularidade da indústria farmacêutica nacional. Dentre as universidades que mais depositam destacamos as federais, responsáveis por 76% dos depósitos. Estas informações corroboram com a análise dos 912 estudos clínicos ativos no país, onde apenas 23,68% dos estudos são patrocinados por instituições nacionais, e destes, a grande maioria, que corresponde a 76,39%, é patrocinada por hospitais e universidades, sendo as universidades federais responsáveis por 70,73% dos estudos clínicos patrocinados por universidades brasileiras. Essas informações denotam que o patenteamento brasileiro é pouco expressivo, o que evidencia o alto índice de dependência comercial e tecnológica no setor farmacêutico nacional frente ao mercado mundial. Percebemos que Brasil possui universidades que se destacam principalmente nas fases iniciais da descoberta de novos medicamentos, porém, devido à alta complexidade e risco financeiros ainda há uma lacuna entre a produção de conhecimento por estas universidades e a transposição deste em forma de inovação no setor farmacêutico nacional. A busca de patentes pela plataforma Derwent trouxe 66.510 resultados os quais foram classificados de acordo a área terapêutica em estudo, o destaque foi para agentes antineoplásicos, com 21.435 resultados. Esses dados vão ao encontro dos resultados da análise dos estudos clínicos, onde 40,24% dos estudos são voltados para tratamento de vários tipos de câncer, o que ressalta a preocupação não só brasileira, mas também mundial, na busca de novas terapias contra esta doença. Por fim, dos 912 estudos clínicos, 16,6% envolvem moléculas inéditas, as quais abrangem terapias químicas e biológicas como anticorpos monoclonais e proteínas recombinantes. Por outro lado, 80,59% dos estudos envolvem moléculas conhecidas, reforçando a estratégia da indústria farmacêutica em buscar reposicionamento de fármacos e reduzir tempo e os custos com as etapas iniciais das pesquisas.

Palavras-chave: Inovação Farmacêutica. Propriedade Intelectual. Prospecção Tecnológica. Patentes. Estudos Clínicos.

ABSTRACT

The national pharmaceutical industry is characterized by the production of final drugs, import of final pharmaceutical ingredients, and low investment in research and development, and this character represents a tremendous financial and technological dependence on other developed countries. This study emphasizes the competitiveness of the Brazilian pharmaceutical sector and identifies possible actions for its development through an evaluation of clinical studies active in Brazil and the filing of patents carried out in the country. The patent filings made in Brazil were identified according to data from the filings at the INPI (National Institute of Industrial Property) through the Questel Orbit and Derwent Innovation Index platforms. The extracted data were analyzed according to the applicant's origin, the applicant's profile, developed technology, and related therapeutic application area. The clinical studies identified were analyzed using the Clinical Trials platform. Only clinical trials active in Brazil were extracted. They were classified according to the origin and profile of the sponsor, phase of the clinical study, technology under study, and area of therapeutic application. Through the Questel Orbit platform, 69.157 patent deposits referring to chemical compounds or medicinal preparations were identified (IPC A61P), of which national institutions deposited only 4.48%. Universities represent the principal national depositor, responsible for 76% of deposits. Only 10% are the responsibility of the national pharmaceutical industry. Among the universities that deposit the most, we highlight the federal ones, which account for 76% of deposits. This information corroborates the analysis of 912 clinical studies, where national institutions sponsor only 23.68% of the studies. The vast majority, which corresponds to 76.39%, is sponsored by hospitals and universities. Federal universities are responsible for 70.73% of clinical studies sponsored by Brazilian universities. This information shows that Brazilian patenting is not very expressive, which shows the high level of technological dependence in the national pharmaceutical sector concerning the world market. We realize that Brazil has universities that stand out mainly in the early stages of discovering new drugs. However, due to the high complexity and financial risk, there is still a gap between the production of knowledge by these universities and its transposition into innovation in the pharmaceutical sector national. The search for patents by the Derwent platform brought 66.510 results, which were classified according to the therapeutic area under study. The highlight was antineoplastic agents, with 21.435 results. These data confirm the results of the analysis of clinical studies where 40.24% of the studies are aimed at treating various types of cancer, highlighting the concern, not only in Brazil but also worldwide, in the search for new therapies against the disease. Finally, this study demonstrates that out of 912 clinical studies, 16.6% were with new molecules encompassing chemical and biological therapies, such as monoclonal antibodies and recombinant proteins. On the other hand, 80.59% of the studies involve known molecules, reinforcing the strategy of the pharmaceutical industry is seeking drug repositioning and reducing time and costs with the initial stages of research.

Keywords: Pharmaceutical Innovation. Intellectual Property. Technological Prospecting. Patents. Clinical Studies.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1. Fases para aprovação de um novo medicamento. | 17 |
| Figura 2. Evolução temporal dos depósitos com IPC A61P no Brasil. | 34 |
| Figura 3. Status legal dos depósitos com IPC A61P no Brasil. | 35 |
| Figura 4. Principais depositários de patentes com classificação A61P no Brasil. | 35 |
| Figura 5. Evolução temporal (desde o ano de 2001) dos depósitos dos principais depositários de patentes com classificação A61P no Brasil. | 36 |
| Figura 6. Origem dos depositários de patentes com classificação A61P no Brasil. | 37 |
| Figura 7. Perfil dos depositários de origem brasileira de patentes com classificação A61P no Brasil. | 40 |
| Figura 8. Estudos clínicos ativos no Brasil utilizando molécula farmacológica. | 43 |
| Figura 9. Situação dos estudos clínicos no Brasil com moléculas farmacológicas. | 43 |
| Figura 10. Fases dos estudos clínicos ativos no Brasil com moléculas farmacológicas. | 44 |
| Figura 11. Perfil dos patrocinadores de estudos clínicos ativos no Brasil com moléculas farmacológicas. | 49 |
| Figura 12. Perfil dos patrocinadores de origem nacional de estudos clínicos ativos no Brasil com moléculas farmacológicas. | 52 |
| Figura 13. Perfil dos patrocinadores de origem estrangeira de estudos clínicos ativos no Brasil com moléculas farmacológicas. | 52 |
| Figura 14. Perfil das moléculas em estudo nos testes clínicos ativos no Brasil. | 53 |
| Figura 15. Perfil das moléculas em estudo nos testes clínicos ativos no Brasil por patrocinadores brasileiros. | 54 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Classificação IPC - Grupos principais da subclasse A61P (Fonte: WIPO). Destaca-se que em cada grupo principal ainda existem subgrupos, os quais não foram listados aqui..... | 31 |
| Tabela 2. Oitenta e cinco principais depositários de origem brasileira na classificação IPC A61P no Brasil..... | 37 |
| Tabela 3. Classificação Internacional de Patentes (IPC) dos depósitos de patentes (66.510) encontrados por meio da Plataforma Derwent, apontando área terapêutica..... | 41 |
| Tabela 4. Condição clínica de estudos clínicos ativos no Brasil de acordo com a plataforma clinicaltrials.gov conforme a frequência que mais aparecem na pesquisa. | 45 |
| Tabela 5. Condição clínica de estudos clínicos ativos no Brasil, patrocinados por instituições nacionais de acordo com a plataforma clinicaltrials.gov conforme a frequência que mais aparecem na pesquisa. | 47 |
| Tabela 6. Sessenta e cinco patrocinadores Brasileiros responsáveis pelos estudos clínicos ativos no Brasil..... | 49 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|---------|---|
| AF | Assistência Farmacêutica |
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| BR | Brasil |
| CONEP | Comissão Nacional de Ética em Pesquisa |
| CIEnP | Centro de Inovação e Ensaios Pré-Clínicos |
| CRO | Contract Research Organizations |
| FDA | Food and Drug Administration |
| IFA | Insumo Farmacêutico Ativo |
| INPI | Instituto Nacional de Propriedade Industrial |
| IPC | Classificação Internacional de Patentes |
| MI | Medicamento Investigacional |
| MS | Ministério da Saúde |
| NBE | Nova Entidade Biológica |
| NIT | Núcleo de Inovação Tecnológica |
| NM | Novo Medicamento |
| NME | Nova Entidade Molecular |
| OECD | Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico |
| OMPI | Organização Mundial de Propriedade Intelectual |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| P & D | Pesquisa e Desenvolvimento |
| ROI | Retorno Razoável do Investimento |
| SAMMED | Sistema de Acompanhamento do Mercado de Medicamentos |
| SUS | Sistema Único de Saúde |
| UNICAMP | Universidade de Campinas |
| USP | Universidade de São Paulo |

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO | 13 |
| 2. REFERENCIAL TEÓRICO | 16 |
| 2.1 CADEIA DE VALOR FARMACÊUTICA..... | 16 |
| 2.2 INOVAÇÃO FARMACÊUTICA | 19 |
| 2.3 PROPRIEDADE INTELECTUAL - FOCO NO SETOR FARMACÊUTICO | 23 |
| 3. JUSTIFICATIVAS | 28 |
| 4. OBJETIVOS | 30 |
| 4.1 OBJETIVO GERAL | 30 |
| 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 30 |
| 5. MATERIAL E MÉTODOS | 31 |
| 5.1 BUSCA DE PATENTES | 31 |
| 5.2 BUSCA DE ESTUDOS CLÍNICOS | 33 |
| 6. RESULTADOS | 34 |
| 7. DISCUSSÃO | 55 |
| 8. CONCLUSÕES | 64 |
| 9. REFERÊNCIAS | 66 |

1. INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, o novo coronavírus, denominado SARS-CoV-2, causador da doença COVID-19, foi descoberto e identificado em Wuhan, China. Posteriormente, no dia 11 de março, a COVID-19 foi caracterizada como uma pandemia global pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Desde este momento, no qual ainda não havia um tratamento definitivo para esta nova doença infecciosa, a indústria farmacêutica vem amparando os diversos governos nas necessidades não atendidas da COVID-19, desde ações de pesquisa e desenvolvimento (P & D) em potenciais tratamentos terapêuticos até a manutenção do equilíbrio da cadeia de suprimentos farmacêuticos em tempos de crise sanitária (Ayati et al., 2020). Contudo, esta recente pandemia evidenciou que o fornecimento confiável de produtos farmacêuticos de qualidade é uma importante necessidade de segurança nacional. Antes da pandemia COVID-19, a cadeia globalizada de suprimentos para a fabricação de medicamentos a preços acessíveis já estava sob forte pressão (Gurvich e Hussain, 2020). Com o início da pandemia COVID-19, constatou-se que o paradigma globalizado está em xeque, em parte por causa das vulnerabilidades extremas na dependência de diversos países, como o Brasil, de ingredientes farmacêuticos ativos (IFAs) de origem estrangeira e produtos farmacêuticos (Gurvich e Hussain, 2020). Esta pandemia também atestou a importância dos investimentos em ciência e tecnologia para o desenvolvimento de novos tratamentos e de vacinas contra o novo coronavírus (INTERFARMA, 2020).

A pandemia da COVID-19 provocou, ainda, grande impacto nos estudos clínicos, pela concentração quase exclusiva de recursos financeiros, tecnológicos e humanos na investigação da COVID-19, de modo que outras áreas igualmente críticas tiveram seus estudos desacelerados ou abandonados. Além disso, a investigação e disponibilização rápida de estudos publicados nem sempre se associa a qualidade destes estudos, sendo que muitas publicações não apresentaram dados originais, várias com amostras muito pequenas, e também com qualidade metodológica questionável com desvios de protocolos e perdas de seguimento (Carneiro, 2021).

Rodrigues et al. (2018) destacam que desde 1988, com o reconhecimento do direito universal à saúde no Brasil, o acesso da população aos medicamentos se tornou essencial para a viabilidade e a sustentabilidade do Sistema Único de Saúde (SUS). Neste sentido, os gastos do Ministério da Saúde e das Secretarias de Saúde com medicamentos vêm aumentando ano após ano. Antes da pandemia causada pela COVID-19, o orçamento previsto do Ministério da Saúde (MS) para o ano de 2020 foi de quase R\$ 148 bilhões, sendo que a chamada Assistência

Farmacêutica (AF), que prevê a compra de medicamentos, teve orçamento de pouco mais de R\$ 19 bilhões. Se comparado a 2012, os recursos destinados ao MS e AF registraram um crescimento de 54% e 86%, respectivamente (INTERFARMA, 2020). O Guia 2020 da Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa (Guia 2020 INTERFARMA) destaca que o mercado farmacêutico brasileiro, que engloba as vendas de todos os laboratórios instalados no Brasil, alcançou a marca de R\$ 102,8 bilhões em 2019, um crescimento de 11,4% em comparação ao ano anterior. Contudo, embora por um lado o Brasil ocupe lugar de destaque no mercado farmacêutico mundial, oscilando entre a sexta e a sétima posição, por outro lado o setor farmacêutico brasileiro é cada vez mais dependente de importações, sendo que o déficit na balança comercial de medicamentos no Brasil tem registrado constante aumento nos últimos anos, chegando a mais de R\$ 6 bilhões em 2019 (INTERFARMA, 2020). A produção interna de IFAs é ínfima, fazendo com que 90% das necessidades do setor sejam supridas atualmente por importações (Rodrigues et al., 2018).

Ressalta-se que a produção de medicamentos é peça fundamental no processo de acumulação de capital internacional, sendo um dos ramos industriais mais lucrativos. Porém, o desenvolvimento de novos medicamentos inovadores é um processo demorado, caro e arriscado. As análises em todas as áreas terapêuticas indicam que o desenvolvimento de um novo medicamento, desde a identificação do alvo até a aprovação para comercialização, leva mais de 12 anos (DiMasi et al., 2010). O custo para desenvolver uma Nova Entidade Molecular (NME; um composto de pequena molécula) ou Nova Entidade Biológica (NBE; um anticorpo, proteína, terapia gênica ou outro medicamento biológico) é superior a US \$ 1 bilhão e, em média, foi estimado em ser cerca de \$ 2,6 bilhões (DiMasi et al., 2016). Dados históricos mostram que o gasto com P & D nas empresas farmacêuticas, que está entre 14% e 18% de suas vendas anuais, é cerca de cinco vezes maior do que o gasto médio com P & D em outras indústrias (Subramanian et al., 2011). No Brasil, de acordo com o ranking do anuário Valor Inovação Brasil 2018, os laboratórios farmacêuticos ocupam a segunda colocação entre os 21 setores do ranking, com o maior nível de investimento da receita líquida em atividades de P & D. Destaca-se que a inovação é a principal prioridade na agenda estratégica de 62% das empresas da área farmacêutica e de ciências da vida no Brasil, sendo que a busca no desenvolvimento de novas moléculas e condução de estudos clínicos levam o setor farmacêutico brasileiro a um investimento em P & D superior a 5% do faturamento anual (SINDUSFARMA, 2018). Em 2019, o setor brasileiro de medicamentos contava com 249 laboratórios farmacêuticos regularizados. Dessas empresas, 41% eram de origem internacional, sendo 59% de capital nacional (SINDUSFARMA, 2020).

No entanto, a baixa produtividade e os altos custos de P & D, regulamentação rígida, baixas probabilidades de sucesso técnico, mercado incerto e recursos humanos qualificados limitados (Blau et al., 2004) estão levando a indústria farmacêutica a desafios sem precedentes no desenvolvimento de novos produtos (Khanna, 2012). Apenas três em dez medicamentos comercializados obtêm receitas que correspondem ou excedem os custos médios de P & D (Grabowski et al., 2002), e os resultados de muitas empresas farmacêuticas não são correspondidos com seus gastos (Rosiello et al., 2013). No caso do Brasil, Pinto e Barreiro (2013) destacam que o setor químico-farmacêutico representa um dos maiores desafios do país e estes só poderão ser enfrentados se empresários, governo e academia atuarem conjuntamente, pois mesmo com o fortalecimento das farmacêuticas devido à lei que estabeleceu o comércio de fármacos genéricos, as empresas limitam-se, em sua grande parte, a formular e embalar os princípios ativos que importam principalmente da Índia e China.

Embora nenhum país seja autossuficiente, ou seja, todos dependem de importações de insumos farmacêuticos e medicamentos, o Guia 2020 da Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa (Guia 2020 INTERFARMA) destaca que:

“É possível impulsionar as exportações com políticas econômicas voltadas ao setor”. Uma das principais medidas seria a criação de um ambiente favorável à pesquisa clínica, com celeridade para avaliação de pedidos de estudos, integração entre governos, universidades e iniciativa privada, fomento à inovação e ao empreendedorismo, redução do “Custo Brasil” que dificulta as exportações, além de tornar o produto brasileiro pouco competitivo ou inviável em relação aos importados. A pesquisa científica no setor farmacêutico resulta em tratamentos inovadores aos pacientes, conhecimento aos profissionais de saúde e investimentos ao país (INTERFARMA, 2020).

Considerando que a inovação é a chave para o sucesso, necessitando investimentos significativos para instigar a inovação na ciência e engenharia farmacêutica, e que o Brasil, a 9ª maior economia do mundo, ocupa a 66ª posição no ranking mundial de inovação, a SINDUSFARMA aponta que “o desenvolvimento do setor farmacêutico deve se basear na seguinte equação: estímulo à produção local, estímulo à inovação, ambiente propício à realização de pesquisas clínicas no país e adoção de políticas públicas de acesso aos medicamentos” (SINDUSFARMA, 2020). Destaca-se que o Brasil reúne condições favoráveis

para se tornar um polo avançado de pesquisas, considerando-se sua biodiversidade, sua crescente produção científica e formação de mestres e doutores, oriundos de seu pujante sistema de pós-graduação, bem como o crescimento significativo das empresas farmacêuticas nacionais, aumentando os investimentos em P & D, incluindo em áreas de medicamentos biotecnológicos, biossimilares e fitoterápicos (FIOCRUZ, 2021). A SINDUSFARMA também destaca que as ações do Ministério da Saúde para agilizar as aprovações dos Estudos Clínicos no Brasil melhoraram o ambiente local para esse investimento, sendo que tanto a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) quanto a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) reduziram os prazos de aprovação dos Estudos Clínicos (SINDUSFARMA, 2020).

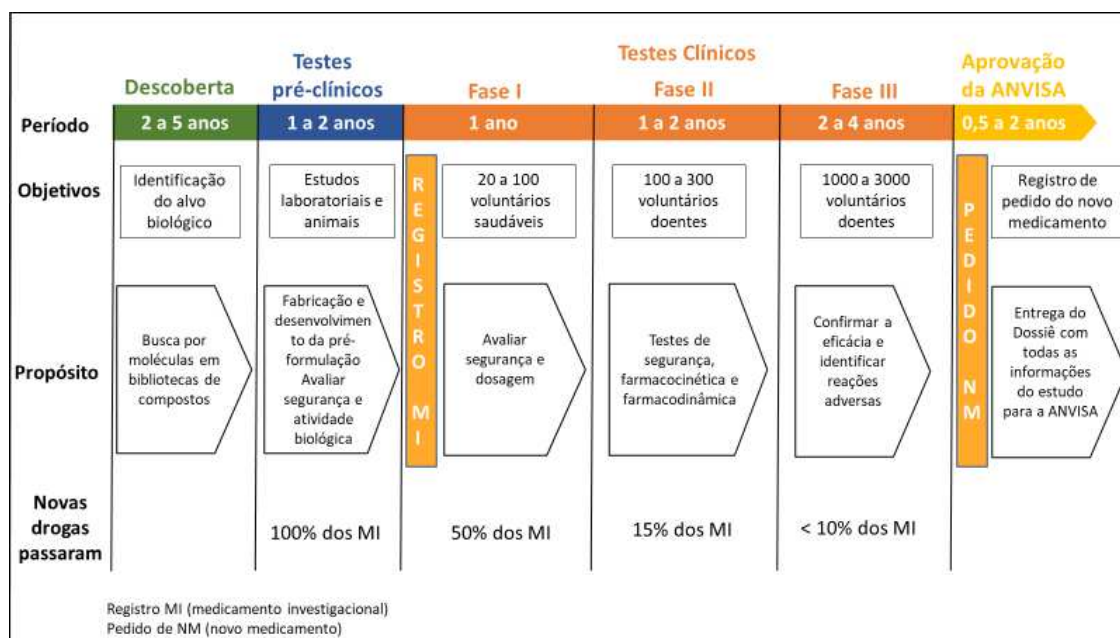
Com base no exposto, este trabalho visa caracterizar as patentes do setor farmacêutico depositadas no Brasil e os estudos clínicos que estão sendo realizados ao momento. Apresenta-se, assim, um panorama do índice de dependência tecnológica do país no setor, das características de P & D da indústria nacional, e das áreas terapêuticas com maior volume de estudo. Tal estudo justifica-se na importância de tais informações ao planejamento de políticas públicas de apoio à inovação farmacêutica no Brasil. Ao longo da introdução será apresentado um referencial teórico acerca do setor farmacêutico brasileiro, das características da indústria nacional, gargalos e desafios da cadeia de valor e inovação no desenvolvimento de medicamentos, e da importância da prospecção tecnológica e da propriedade intelectual neste setor.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 CADEIA DE VALOR FARMACÊUTICA

O processo de desenvolvimento de um novo medicamento até a sua comercialização envolve uma longa e exaustiva jornada que inicia na pesquisa básica, passando pelo processo de descoberta do fármaco, testes de desenvolvimento pré-clínico, testes clínicos, e, por fim, submissão de documentação (dossiê de todo o processo), visando à aprovação por parte das agências reguladoras, no caso a ANVISA no Brasil (Figura 1). O processo não necessariamente precisa seguir um padrão fixo, contudo existe um paradigma padrão que se ajusta bem ao processo em geral. De modo geral, a descoberta e o desenvolvimento de novos medicamentos são obtidos ao longo de uma sequência de fases e atividades (as quais podem se sobrepor) (DiMasi et al., 2016). Este processo é normalmente dividido em três etapas principais: descoberta, desenvolvimento não clínico e ensaio clínico. A transição da descoberta para o

desenvolvimento não clínico é um *continuum*, e os resultados dos testes preliminares de farmacologia e toxicologia contribuem para o processo de seleção de moléculas candidatas a medicamentos. A fronteira entre o desenvolvimento não clínico e o ensaio clínico é definida pelo depósito de uma aplicação de um novo medicamento investigacional, que é necessária antes do início do ensaio clínico (Steinmetz e Spack, 2009).



Adaptado de Onofrey, 2013. **Figura 1.** Fases para aprovação de um novo medicamento.

Na maioria das vezes, o desenvolvimento de um novo medicamento começa quando a ciência básica apresenta informações acerca de um alvo biológico (e.g., um receptor, enzima, proteína, gene, etc.) que está envolvido em um processo biológico considerado disfuncional em pacientes com uma determinada doença (Mohs e Greig, 2017). De fato, muito antes do desenvolvimento de uma nova molécula, o avanço e realização da ciência básica fornece uma compreensão básica, e.g., hipóteses, acerca de um processo fisiológico ou patológico. Essas pesquisas são normalmente conduzidas em laboratórios acadêmicos e institutos de pesquisa em todo o mundo, e apenas parte dela é financiada pela indústria (Corr e Williams, 2009).

Quando um alvo potencialmente relevante para uma determinada doença é identificado e validado, tem-se início uma etapa de busca por moléculas que possam modificar tal alvo terapêutico, ou alvos. Por meio da análise de vastas bibliotecas de compostos, esta etapa fornece uma lista de moléculas em potencial. Produtos de fontes naturais como plantas, fungos, bactérias e organismos marinhos podem ser integrados nestas amplas bibliotecas de compostos, embora a maioria dos compostos seja derivada do uso de técnicas de síntese química (Corr e

Williams, 2009). O objetivo de um programa de descoberta de fármacos pré-clínicos é entregar uma ou mais moléculas candidatas para os ensaios clínicos, cada uma das quais apresentando evidência suficiente de atividade biológica em um alvo relevante para uma determinada doença, bem como perfil de segurança e características farmacocinéticas adequadas para que possam ser inseridas em testes clínicos (Mohs e Greig, 2017). De fato, tais moléculas devem ter propriedades farmacocinéticas que permitam uma relação previsível e consistente entre a dose do medicamento administrado, a exposição do medicamento no local de ação proposto e a ligação do medicamento ao alvo de interesse terapêutico. Os estudos pré-clínicos e clínicos posteriores necessários para determinar essas propriedades farmacocinéticas de um medicamento proposto são extensos (Mohs e Greig, 2017).

Uma vez que uma molécula candidata principal é selecionada, estudos pré-clínicos são realizados para avaliar a segurança, eficácia e toxicidade potencial de um medicamento em modelos animais (Corr e Williams, 2009). De modo geral, o objetivo dos estudos não clínicos é modelar com o máximo de precisão possível, em animais, o efeito biológico desejado desta nova molécula em desenvolvimento, com o intuito de prever os efeitos do tratamento em pacientes (i.e., estudos de eficácia) e identificar e caracterizar os efeitos tóxicos associados com esta molécula com o intuito de prever os eventos adversos nos pacientes (i.e., estudos de segurança) (Polson e Fuji, 2012). De forma geral, um programa de desenvolvimento pré-clínico típico consiste em seis etapas principais: i) fabricação de substância medicamentosa/ingrediente farmacêutico ativo; ii) desenvolvimento da pré-formulação e formulação; iii) desenvolvimento e validação de métodos analíticos e bioanalíticos; iv) estudos não clínicos de farmacocinética; v) estudo não clínicos de toxicologia (e.g., toxicologia de dose única e repetida, genotoxicidade, toxicologia reprodutiva, carcinogenicidade, toxicocinética, e segurança farmacológica); e vi) fabricação e documentação de boas práticas de fabricação de medicamentos para uso em estudos clínicos (Steinmetz e Spack, 2009).

Os ensaios clínicos, de modo geral, são projetados para observar resultados em seres humanos sob condições “experimentais” controladas pelo cientista. Isso é contrastado com desenhos de estudos não intervencionais (isto é, estudos de coorte e caso-controle), nos quais o investigador mede, mas não influencia a exposição de interesse. Um desenho de ensaio clínico permite a randomização da intervenção, removendo assim efetivamente o viés de seleção que resulta do desequilíbrio de fatores de confusão desconhecidos/imensuráveis (Umscheid et al., 2012). Os ensaios clínicos de fase I (sinônimos de estudos de "escalamento de dose" ou "farmacologia humana") são a primeira instância em que a nova molécula investigacional é estudada em seres humanos e geralmente são realizados em um pequeno

número de indivíduos "saudáveis". Os estudos de fase II, também chamados de estudos "exploratórios terapêuticos", geralmente são maiores do que os estudos de fase I e são conduzidos em um pequeno número de voluntários com a doença de interesse. Eles são projetados para testar a segurança, farmacocinética, e farmacodinâmica, mas também podem ser projetados para responder a perguntas essenciais para o planejamento de estudos de fase III, incluindo a determinação de doses ideais, frequências de dose, vias de administração e desfechos. Por outro lado, os estudos de fase III são conduzidos em uma população-alvo maior e frequentemente mais diversa, a fim de demonstrar e/ou confirmar a eficácia e identificar e estimar a incidência de reações adversas comuns. Já os estudos de fase IV são conduzidos após a comercialização do medicamento, e os testes são elaborados e acompanhados em milhares de pessoas, possibilitando o conhecimento de detalhes adicionais sobre a segurança e eficácia do produto, é a fase conhecida como farmacovigilância e tem por objetivo detectar e definir efeitos colaterais previamente desconhecidos ou outros fatores de risco ainda não definidos (Umscheid et al., 2012).

Devido à sua complexidade, a descoberta e o desenvolvimento de novos medicamentos são amplamente reconhecidos como um dos empreendimentos de maior risco financeiro em toda a ciência e um grande desafio para a indústria farmacêutica. Grande parte desse custo vem das falhas no processo de desenvolvimento, que geralmente ocorrem pela falta de conhecimento dos processos da doença, e respondem por 75% dos custos totais de P & D (Corr e Williams, 2009). Dados coletados entre os anos de 1990 e 2004 mostram que o número de ensaios clínicos malsucedidos tem aumentado constantemente nos últimos anos: de 30% para 50% na Fase I, de 40% para 70% na Fase II, e de 20% para quase 50% na Fase III (Akhondzadeh, 2016). Com isso, menos de 10% dos medicamentos que entram em ensaios clínicos acabam sendo aprovados por órgãos reguladores.

2.2 INOVAÇÃO FARMACÊUTICA

Schumpeter (1975) define a inovação como uma aplicação comercial ou industrial de alguma coisa nova (ou significativamente melhorada) – um produto, um processo ou um método de produção, um novo mercado, uma nova forma de organização de negócios, comercial ou financeira (Schumpeter, 1975). A inovação pode ocorrer de duas maneiras diferentes, definidas como "incremental" e "radical". A inovação incremental é a melhoria contínua dentro de um design geralmente fixo. As inovações incrementais tendem a serem

pequenas mudanças locais dentro da arquitetura existente. A inovação radical, por outro lado, envolve a mudança de vários aspectos de design simultaneamente (Burnham e Travisano, 2021). A Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OECD, na sigla em inglês) aponta que a inovação pode ser definida pela introdução no mercado de um produto ou de um processo produtivo tecnologicamente novo ou substancialmente aprimorado (OCDE, 2005). Neste sentido, a inovação pode ser resultado de:

- *Pesquisa e desenvolvimento (P & D);*
- *Novas combinações de tecnologias existentes;*
- *Aplicação de tecnologias existentes em novos usos;*
- *Utilização de novos conhecimentos adquiridos pela empresa.*

O primeiro passo no processo de P & D no setor farmacêutico é o desenvolvimento de novos medicamentos. Isso requer uma massa crítica de cientistas competentes e uma sólida infraestrutura científica e técnica. Neste sentido, Vargas et al. (2010) descrevem a indústria farmacêutica em âmbito internacional como um oligopólio baseado em ciência, cuja diferenciação dos produtos é baseada no esforço de P & D. Após sua descoberta inicial, um medicamento candidato deve demonstrar ser seguro e eficaz; assim, o processo de desenvolvimento é fortemente influenciado pelas regulamentações nacionais que regem a admissão de novos produtos aos mercados (Burstall, 1991). De acordo com Morgan et al. (2008) uma inovação farmacêutica pode ser considerada como incremental, substancial, ou radical de acordo com a importância da necessidade de saúde não atendida (gravidade da necessidade não atendida) e até que ponto melhora os resultados de saúde relacionados a essa necessidade (eficácia comparativa). De acordo com os autores, quanto maior a gravidade da necessidade não atendida, tratada por um novo tratamento, ou quanto maior sua eficácia comparativa no atendimento a essa necessidade, maior o grau de inovação farmacêutica. Inovações radicais são tratamentos de moderada a alta eficácia para condições que, de outra forma, reduziriam significativamente a qualidade e/ou a duração da vida do paciente, ou tratamentos que permitem uma cura quase total nos casos em que as necessidades não atendidas são mais moderadas (Morgan et al., 2008). Para os autores, de modo geral, as inovações farmacêuticas criam valor para a sociedade possibilitando melhorias na saúde do paciente que eram anteriormente inatingíveis (Morgan et al., 2008).

De forma geral, a inovação no desenvolvimento farmacêutico pode ser oriunda de:

- *Nova entidade química/composto/biocomposto (novo medicamento) – inovação radical;(e.g., Sotrovimabe- desenvolvido para tratamento da COVID-19)*

- *Desenvolvimento de novo princípio ativo ao redor de estrutura química já conhecida (fármaco me too) – inovação incremental; (Desenvolvimento do fármaco Rosuvastatina a partir da molécula do fármaco Sinvastatina).*
- *Novas indicações de uso para entidades químicas já conhecidas (novo alvo) – inovação incremental; (Baricitinibe, inicialmente utilizado para tratamento da artrite reumatóide e indicado para tratamento da COVID-19).*
- *Novas associações ou novas formulações – inovação incremental; (Paracetamol associado a codeína).*
- *Duplicação de produtos já comercializados (medicamento genérico ou similar) – mera cópia do composto. (Valsartana genérico do medicamento Diovan®).*

A importância das atividades de P & D para a indústria farmacêutica é evidenciada pelos gastos cumulativos com P & D nesse setor como um todo. O gasto total em P & D de empresas farmacêuticas e de biotecnologia, em todo o mundo, aumentou de US \$ 108 bilhões no ano de 2006, para US \$ 141 bilhões no ano de 2015, sendo a indústria farmacêutica o maior investidor mundial em P & D (Schuhmacher et al., 2016). Contudo, Schuhmacher et al. (2016) indicam que o desafio relacionado aos altos gastos com P & D no setor farmacêutico são as expectativas dos investidores por um retorno razoável do investimento (ROI) fornecido por um grande número de novas entidades moleculares lançadas para os principais mercados farmacêuticos. Embora existam exceções, a indústria farmacêutica como um todo não correspondeu a essas expectativas, pois o número total de novas entidades moleculares comercializadas nos últimos anos não vem correspondendo aos custos extraordinariamente altos de P & D. De acordo com Yuan et al. (2021), no ano de 2020, 53 novos medicamentos, incluindo 15 medicamentos biológicos e 38 entidades químicas (34 novos medicamentos de pequenas moléculas e 4 novos agentes de diagnóstico) foram aprovados pela agência reguladora americana Food and Drug Administration (FDA). Em comparação com o número de aprovações por ano nos últimos 20 anos, o número do ano de 2020 alcança a segunda maior colocação. A área terapêutica dominante foi a oncologia, com dezessete novos fármacos e medicamentos biológicos aprovados. Os medicamentos para o sistema nervoso central obtiveram dez aprovações. Além disso, sete medicamentos anti-infecciosos, dois medicamentos dermatológicos, quatro agentes diagnósticos, cinco medicamentos endócrinos/metabólicos e sete medicamentos de doenças hereditárias também foram aprovados para o mercado (Yuan et al., 2021). Burstall (1991) destaca que para manter o sucesso, as empresas farmacêuticas precisam obter um retorno adequado de seu investimento em P & D. Aqueles que não o fizeram, não terão recursos para desenvolver novos medicamentos. Ainda, a possibilidade de fazer uma devolução financeira

adequada - e considerando que a maioria dos medicamentos acaba fracassando em termos comerciais - será influenciada pelo tempo que leva para registrar um produto e pela vida útil restante da patente (Burstall, 1991).

Em 2019, a indústria farmacêutica gastou US \$83 bilhões em P & D. Ajustado pela inflação, esse valor é cerca de 10 vezes o que a indústria gastava por ano na década de 1980 (Swagel, 2021). Os principais investidores no desenvolvimento de novos medicamentos diferem em cada estágio. Enquanto a pesquisa inicial, i.e., de descoberta básica, é financiada principalmente pelo governo e por organizações filantrópicas, o desenvolvimento em estágio final é financiado principalmente por empresas farmacêuticas ou fundos de capital de risco. DiMasi et al. (2016) relataram um aumento acentuado no custo médio de desenvolvimento de um único novo agente terapêutico de \$1,1 bilhão em 2003 para \$2,8 bilhões em 2013 (em dólares americanos). Com base em uma análise de 1.442 medicamentos experimentais que estavam em testes clínicos nos últimos anos até o final de 2013, DiMasi et al. (2016) indicam que a chance geral de que um medicamento que está entrando em desenvolvimento clínico seja aprovado para comercialização é de pouco menos de 12%, isto é, aproximadamente sete de oito compostos que entram em testes clínicos irão falhar no desenvolvimento. Ni et al. (2017) argumentam que em função de gastos drasticamente crescentes com P & D e aprovações relativamente decrescentes de novos medicamentos, o declínio na eficiência de P & D tem sido a questão central da discussão da inovação farmacêutica (Ni et al., 2017).

Gomes et al. (2012) colocam que, ao longo do século passado, as atividades de P & D e inovação eram conduzidas internamente na indústria farmacêutica, com as empresas possuindo as competências para as diversas atividades inerentes ao desenvolvimento farmacêutico, como prospecção de moléculas, validação de alvos terapêuticos e estudos pré-clínicos, e desenho e acompanhamento dos protocolos clínicos. Os autores destacam que, na década de 1980, com o advento da biotecnologia moderna, em especial em universidades e empresas de base tecnológica dos Estados Unidos, este *modus operandi* de desenvolvimento interno da indústria farmacêutica começou a mudar. Como as empresas de biotecnologia não dispunham da estrutura necessária, o setor de terceirização de atividades de P & D desenvolveu-se sobremaneira, com a condução de testes pré-clínicos e clínicos por meio de empresas especializadas chamadas de organizações de pesquisa por contrato (*Contract Research Organizations* – CROs). Neste sentido, no Brasil, destaca-se o Centro de Inovação e Ensaios Pré-Clínicos (CIEnP) em Florianópolis, uma empresa sem fins lucrativos financiada pelo Governo Federal, que tem como missão a condução de estudos não clínicos de eficácia e segurança de produtos farmacêuticos, atendendo a demanda da indústria farmacêutica nacional

(e internacional) na realização de ensaios não clínicos de análise de moléculas de origem sintética, biológica e fitomedicamentos. De fato, Gomes et al. (2012) destacam que com a crescente pressão de custos sobre a indústria farmacêutica, estas têm revisado seu modelo de P & D, com estratégias de internacionalização e terceirização sendo implementadas.

Gomes et al. (2012) argumentam que a capacidade de desenvolvimento de novos medicamentos é intrinsecamente associada às competências para realização de ensaios clínicos. Os autores destacam que embora o Brasil tenha obtido crescimento significativo nos últimos anos, os principais países emergentes avançam de forma mais rápida. O Guia 2020 da Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa (Guia 2020 INTERFARMA) destaca que *“o Brasil é um país atraente à pesquisa clínica devido ao elevado índice de heterogeneidade. As variações de clima, cultura e condições socioeconômicas também aumentam a atratividade do País, embora haja entraves processuais que tendem a prejudicar a inovação farmacêutica de se estabelecer no Brasil”*. De acordo com este Guia, a participação do Brasil em termos de estudos clínicos iniciados caiu de 3,0% em 2011 para 1,9% em 2019. Em termos de ranking de países, o país caiu da 17ª posição para a 25ª posição, um dos fatores determinantes para esta queda foi a piora na avaliação de ações que estimulam a inovação no Brasil, como o incentivo à pesquisa (Guia INTERFARMA, 2020). O mesmo Guia aponta que o Brasil tem possibilidade para estar entre os dez países com maior número de pesquisas clínicas em andamento, estimando um ganho anual de R\$2 bilhões em investimentos e beneficiando mais de 55 mil pacientes. De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2015), as atividades de pesquisa clínica, no Brasil, estão concentradas em estudos da fase III com participação de 60% de estudos clínicos.

2.3 PROPRIEDADE INTELECTUAL - FOCO NO SETOR FARMACÊUTICO

Collier (2013) argumenta que as opiniões sobre a proteção de patentes para medicamentos tendem a se alinhar com as posições acerca do valor da inovação. Grandes indústrias farmacêuticas geralmente defendem leis de propriedade intelectual mais rígidas; pois sem os lucros auferidos em decorrência dos monopólios de exploração de patentes farmacêuticas, argumenta-se que o P & D farmacêutico estagnaria, privando os pacientes de novos medicamentos e a economia de novo capital. De fato, as patentes são consideradas incentivos essenciais para promover a inovação, particularmente o desenvolvimento de novos medicamentos prescritos, devido à natureza demorada, cara e arriscada do processo de P & D

em comparação com os níveis mais baixos de investimento e risco associado à entrada de medicamentos genéricos (Cockburn e Long, 2015).

A propriedade intelectual está relacionada a qualquer criação original do intelecto humano, como criação artística, literária, técnica ou científica. Os direitos de propriedade intelectual referem-se aos direitos legais dados ao inventor ou criador para proteger sua invenção ou criação por um determinado período de tempo. Esses direitos legais conferem um direito exclusivo ao inventor de utilizar plenamente sua invenção por um determinado período de tempo (Saha e Bhattacharya, 2011). Existem vários tipos de proteção de propriedade intelectual, como patentes, direitos autorais, marcas registradas etc. A patente é uma propriedade temporária, expedida legalmente pelo Estado, sobre uma invenção ou modelo de utilidade. De acordo com o artigo oitavo da Lei de Propriedade Industrial Brasileira (Lei 9279 de 1996) uma patente é concedida para uma invenção que satisfaça os critérios de novidade, atividade inventiva e aplicação industrial. De acordo com o artigo décimo primeiro desta lei, a invenção é considerada nova quando não compreendida no estado da técnica, que é constituído por tudo aquilo tornado acessível ao público antes da data de depósito do pedido de patente. O artigo décimo terceiro indica que a invenção é dotada de atividade inventiva sempre que, para um técnico no assunto, não decorra de maneira evidente ou óbvia do estado da técnica. Por fim, o artigo décimo quinto coloca que a invenção é considerada suscetível de aplicação industrial quando possa ser utilizada ou produzida em qualquer tipo de indústria.

De acordo com Raj et al. (2015), uma empresa farmacêutica pode buscar diferentes tipos de patentes as quais podem estar relacionadas ao princípio ativo, ao método de uso, ao método de síntese/fabricação, ou à formulação:

- 1) **Patente da composição química:** Esta é uma patente para qualquer composto, medicamento, ou biológico, por exemplo, metformina.
- 2) **Patentes de uso:** Patentes para um uso específico de um dado composto para tratar ou prevenir uma doença, por exemplo, uso da atorvastatina para reduzir os níveis de colesterol plasmático.
- 3) **Patentes de processo ou fabricação:** Patentes para um método de síntese, isolamento ou fabricação de um composto, fármaco, ou produto biológico, por exemplo, síntese de atorvastatina através de um novo método.
- 4) **Patentes de formulação:** As patentes de formulação são dadas a novas formulações de um medicamento conhecido, tais como formulações de liberação prolongada ou novos

sais do medicamento com propriedades inesperadas, por exemplo, uma preparação de liberação prolongada de L-DOPA.

De modo geral, uma patente é um dispositivo legal que concede a um inventor exclusividade de mercado sobre uma nova invenção (e.g., um medicamento). A Organização Mundial de Propriedade Intelectual (OMPI) define patente como um direito exclusivo concedido a uma invenção, que é um produto ou processo que fornece, em geral, uma nova maneira de fazer algo, ou oferece uma nova solução técnica para um problema (OMPI, 2014). Assim, a patente consiste em um contrato entre um órgão de controle (isto é, governo) e o titular da patente (e.g., empresa farmacêutica), documento que concede o direito ao titular de controlar o invento por um determinado número de anos em troca da divulgação completa da invenção (Spilker, 2009). Os direitos de patente não são universais, ou seja, as patentes fornecem apenas proteção territorial. Por exemplo, o direito de patente de um medicamento nos Estados Unidos não confere o mesmo ao Brasil. Assim, os direitos de patente de medicamentos devem ser buscados país por país.

Todos os pedidos de patentes publicados são classificados na área tecnológica que pertencem, isto é, as patentes são classificadas em sistemas hierárquicos de categorias por escritórios de patentes. A Classificação Internacional de Patentes (IPC) é o sistema mais comum - é usado por mais de 100 organismos emissores de patentes em todo o mundo, inclusive pelo Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) no Brasil. A IPC é um sistema internacional, criada a partir do Acordo de Estrasburgo (1971), sendo que as áreas tecnológicas são divididas nas classes A H, conforme abaixo:

- Seção A: Necessidades Humanas;
- Seção B: Operações de Processamento; Transporte;
- Seção C: Química; Metalurgia;
- Seção D: Têxteis; Papel;
- Seção E: Construções Fixas;
- Seção F: Engenharia Mecânica; Iluminação; Aquecimento; Armas; Explosão;
- Seção G: Física;
- Seção H: Eletricidade.

Dentro de cada classe, há subclasses, grupos principais e grupos, através de um sistema hierárquico. Cada seção é composta de várias classes (por exemplo, a classe A61, que se refere à “Ciência Médica ou Veterinária; Higiene”), e cada classe contém várias subclasses (por exemplo, a subclasse A61P, que se refere à “Atividade Terapêutica Específica de Compostos

Químicos ou Preparações Medicinais”). Cada subclasse é novamente dividida em grupos principais (por exemplo, o grupo principal A61P 25/00, que se refere a “Fármacos para o tratamento de doenças do sistema nervoso”) e, para a maioria dos grupos principais, existem subgrupos adicionais (por exemplo, o subgrupo adicional A61P 25/20, que se refere a “Hipnóticos; Sedativos”).

A exclusividade de mercado pode significar enormes retornos econômicos ao detentor da patente, pois este desfruta de monopólio econômico de sua invenção durante um período de tempo, geralmente de 20 anos. Como supracitado, atualmente as empresas farmacêuticas enfrentam custos crescentes para descoberta e desenvolvimento de medicamentos, além da concorrência agressiva de empresas de medicamentos genéricos. À medida que os custos de pesquisa disparam, as empresas de medicamentos genéricos aguardam para competir assim que uma patente expira (Gupta et al., 2010). Para proteger esses esforços e investimentos significativos, as empresas farmacêuticas contam fortemente com a exclusividade concedida pelos direitos de propriedade intelectual (e.g., patentes). Durante os 20 anos de monopólio da patente a empresa farmacêutica goza de exclusividade de mercado e pode cobrar um preço de monopólio para seus produtos. Contudo, cabe destacar que como se leva cerca de 12 a 14 anos para que um novo medicamento chegue ao mercado, a "vida útil efetiva da patente farmacêutica" é reduzida para menos de 10 anos (Raj et al., 2015).

Defensores da lei de patentes argumentam que uma proteção de patente forte é essencial para a indústria recuperar os investimentos, bem como fornece um incentivo vital para o desenvolvimento contínuo de novas invenções. Uma vez que a proteção de patente expire, no entanto, outras empresas podem desenvolver genéricos de um medicamento de referência e começar a competição com medicamentos genéricos, que são versões bioequivalentes do medicamento que perdeu sua proteção de patente. Estima-se que a entrada do genérico normalmente leva a, em média, uma perda de participação de mercado de 80% e uma redução de até 90% no preço de um medicamento (Gurgula, 2020). Vieira e dos Santos (2020) colocam que a produção de medicamentos genéricos contribuiu para a ampliação da relevância econômica das empresas farmacêuticas brasileiras no mercado interno de medicamentos. Segundo os autores, em 2018, do total de 6.154 produtos farmacêuticos cadastrados e com comercialização, constantes no Sistema de Acompanhamento do Mercado de Medicamentos (Sammed) da ANVISA, 34,7% eram medicamentos genéricos e 35,2%, similares. Embora tais medicamentos venderam mais de 67% contando todas as apresentações farmacêuticas, eles foram responsáveis por cerca de 35% do faturamento total das empresas (R\$76,3 bilhões no ano), enquanto os medicamentos categorizados como novos e biológicos foram responsáveis

por 60,4% do faturamento total, mesmo constituindo apenas 25,5% das apresentações comercializadas (Vieira e dos Santos, 2000).

A literatura de patentes é uma fonte valiosa de informações científicas, e, embora a pesquisa publicada em periódicos seja proporcionalmente citada em patentes que tratam de invenções em produtos biotecnológicos e farmacêuticos, o oposto não acontece. Um estudo concluiu que apenas 0,25% dos artigos cobrindo todas as ciências biológicas (referenciados no *Science Citation Index* de 1998) citam patentes (Seeber, 2007). Nesse sentido, Antunes et al. (2018) colocam:

“A análise dos mapeamentos patentários provê informações sobre tendências tecnológicas. Nesse tipo de técnica, é possível identificar os inventores, os titulares, os tipos de tecnologias, as referências a patentes e artigos anteriores, ajudando a entender quem são os principais provedores de tecnologias. As análises quantitativas usam métodos estatísticos para observar o número de documentos depositados de patentes, enquanto as análises qualitativas podem focar mais no conteúdo das patentes. A análise estatística e as representações gráficas dos dados tornam a informação digerível e ajudam na tomada de decisão, permitindo que a empresa avalie sua competitividade atual em ciência e tecnologia e tendências nesta área. O mapeamento e a análise de patentes podem gerar insumos importantes para os estudos de inteligência competitiva e de foresight, mostrando tendências e atores relevantes (Antunes et al., 2018)”.

3. JUSTIFICATIVAS

Os medicamentos essenciais atendem às necessidades prioritárias de saúde da população. As políticas de medicamentos essenciais são cruciais para promover a saúde e alcançar o desenvolvimento sustentável. O Objetivo de Desenvolvimento Sustentável 3.8 menciona especificamente a importância do “acesso a medicamentos e vacinas essenciais seguros, eficazes, de qualidade, e acessíveis para todos”, e o Objetivo de Desenvolvimento Sustentável 3.b enfatiza a necessidade de desenvolver medicamentos para resolver lacunas persistentes de tratamento (Wirtz et al., 2017). Nessa linha de evidência, Calixto e Siqueira Jr (2008) destacam que *“os medicamentos constituem um bem essencial para a população, sendo considerado por muitos uma área muito sensível e mesmo de segurança nacional para os países. Qualquer descontinuidade na disponibilidade externa dos mesmos e/ou no processo de importação poderia causar consequências imprevisíveis para o Brasil”*.

Vargas et al. (2013) colocam que a consolidação da indústria brasileira de produção de medicamentos genéricos na década de 2000 proporcionou um aumento da participação de empresas nacionais no mercado farmacêutico e representou um importante ponto de inflexão na trajetória de crescimento da indústria farmacêutica nacional. Contudo, Vieira e dos Santos (2020) apontam que o setor farmacêutico no Brasil ainda é *“caracterizado pela produção de medicamentos finais, pela importação de IFA e pelo baixo investimento em atividades de P & D, tanto pelas empresas de capital nacional quanto pelas estrangeiras, que investem em P & D em seus países de origem ou em outros países desenvolvidos”*. Os autores destacam que o Brasil permanece muito dependente da importação de farmoquímicos e que o mercado farmacêutico brasileiro é composto majoritariamente por grandes empresas detentoras de registro de medicamentos no país. Destaca-se também que no ranking de faturamento em 2018, entre os vinte grupos econômicos que tiveram faturamento superior a R\$1 bilhão, os grupos internacionais foram majoritários (doze grupos) (Vieira e dos Santos, 2020). Vargas et al. (2013) sugerem que um dos principais reflexos da fragilidade da base produtiva da indústria de base química e biotecnológica no Brasil reside no crescimento acelerado do déficit na balança comercial de medicamentos ao longo da última década.

Embora a grande indústria farmacêutica continue a ser a principal fonte de novos medicamentos, é necessário que a academia se envolva cada vez mais na tradução da ciência fundamental em terapêutica, uma vez que as universidades e laboratórios governamentais estão se tornando cada vez mais confiáveis e consistentes, em especial nos estágios iniciais de descoberta de novos medicamentos (Frearson e Wyatt, 2010). Neste sentido, Vargas et al.

(2013) apontam para um descompasso existente entre o grau de capacitação científica e a atual limitada capacidade de inovação existente na base produtiva da indústria farmacêutica brasileira. Assim, segundo os autores, verifica-se que o principal gargalo existente no tocante à relação entre a produção de conhecimento nas universidades e a inovação no setor produtivo é que os resultados das pesquisas realizadas não se transformam em inovações (Vargas et al., 2013). Com base no supracitado, este estudo objetiva mapear o desenvolvimento científico e tecnológico no setor farmacêutico brasileiro por meio da análise de depósitos de patente junto ao INPI, isto é, patentes depositadas no Brasil. Tal análise permitirá o entendimento do grau de dependência tecnológica do setor, ao analisar separadamente os depósitos de residentes (brasileiros) em relação aos depósitos de não residentes. A análise do perfil do depositante residente (empresa ou universidade) também permitirá uma análise dos principais *players* nacionais nas atividades de P, D & I farmacêutico, além de subdividir as tecnologias farmacêuticas de acordo com as áreas de aplicações terapêuticas (e.g., antidepressivos, anti-inflamatórios etc.). Ademais, objetiva-se também analisar os estudos clínicos realizados no Brasil, identificando as condições clínicas (doenças) objeto dos estudos, bem como a origem dos patrocinadores dos estudos (residentes ou não residentes), o perfil da organização (empresa ou universidade) e tipo da molécula em estudo (conhecida/reposicionada ou inédita). Tal diagnóstico pode favorecer os gestores públicos a direcionar esforços em políticas públicas visando o pleno desenvolvimento do setor farmacêutico nacional e a potencialização de parcerias público-privada por meio do aumento da transferência de tecnologias produzidas em universidades para o setor produtivo. Ainda, pode auxiliar empresas farmacêuticas por meio das informações tecnológicas fornecidas, passíveis de desenvolvimento de 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, ainda que de forma exploratória e preliminar, fornecerá subsídios para as empresas farmacêuticas ao identificar i) as tecnologias farmacêuticas emergentes e suas áreas de aplicações terapêuticas, e ii) possíveis parceiros no desenvolvimento de produtos inovadores, por meio da identificação de quem contribui de forma mais significativa na P & D de novos fármacos, fomentando o desenvolvimento do segmento farmacêutico nacional.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Este trabalho tem como objetivo avaliar os estudos clínicos em andamento no Brasil e depósitos de patentes efetuados no país, aferir a competitividade brasileira nesse segmento, e identificar possíveis ações para seu desenvolvimento.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar os depósitos de patentes farmacêuticas no Brasil, por meio da análise do banco de dados dos depósitos no INPI.
- Classificar os depósitos de patentes farmacêuticas no Brasil de acordo com origem e perfil do depositante, tecnologia desenvolvida e área de aplicação terapêutica relacionada.
- Identificar os ensaios clínicos em andamento no Brasil, por meio da análise do banco de dados de estudos registrados na plataforma ClinicalTrials.gov.
- Classificar os ensaios clínicos em andamento no Brasil de acordo com origem do patrocinador, perfil do patrocinador, fase do estudo clínico, tecnologia em estudo, área de aplicação terapêutica relacionada ao estudo.

5. MATERIAL E MÉTODOS

5.1 BUSCA DE PATENTES

A pesquisa dos depósitos de patentes foi realizada em 25 de agosto de 2021 nas bases de dados do sistema Questel Orbit educacional e do sistema Derwent Innovations Index. O acesso ao sistema Questel Orbit educacional foi realizado pelo Prof. Eduardo Luiz Gasnhar Moreira, sendo acesso fornecido por meio do Programa de Mestrado Profissional em Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia para a Inovação (PROFNIT), até 31 de dezembro de 2021, no qual o mesmo atua como docente orientador permanente e responsável pela disciplina de Prospecção Tecnológica. O acesso ao sistema Derwent Innovations Index foi realizado por meio do Portal Periódicos CAPES, cujo acesso foi permitido via conexão VPN por meio do sistema UFSC.

Com a utilização de ambos os sistemas, foram aplicados os filtros para obtenção dos depósitos de patentes, com prioridade no Brasil, por meio do código de classificação IPC: (i) A61P (Atividade Terapêutica Específica de Compostos Químicos ou Preparações Medicinais), conforme a Tabela 1. Nessa subclasse, o termo “fármacos” inclui os compostos químicos ou composições com atividade terapêutica. Destaca-se que esta subclasse abrange atividade terapêutica de compostos químicos ou preparações medicinais já classificados nas subclasses A61K (Preparações para Finalidades Médicas, Odontológicas ou Higiênicas) ou C12N (Microorganismos ou Enzimas; Engenharia Genética ou de Mutações).

Tabela 1. Classificação IPC - Grupos principais da subclasse A61P (Fonte: WIPO). Destaca-se que em cada grupo principal ainda existem subgrupos, os quais não foram listados aqui.

| Classificação (Grupos principais da subclasse A61P) | Descrição |
|--|---|
| A61P 1/00 | Fármacos para o tratamento de distúrbios do trato alimentar ou do sistema digestivo. |
| A61P 3/00 | Fármacos para o tratamento de distúrbios do metabolismo (do sangue ou fluido extracelular). |
| A61P 5/00 | Fármacos para o tratamento de distúrbios do sistema endócrino. |
| A61P 7/00 | Fármacos para o tratamento de distúrbios do sangue ou de fluido extracelular. |
| A61P 9/00 | Fármacos para o tratamento de distúrbios do sistema cardiovascular. |

| | |
|------------|--|
| A61P 11/00 | Fármacos para o tratamento de distúrbios do sistema respiratório. |
| A61P 13/00 | Fármacos para o tratamento de distúrbios do sistema urinário. |
| A61P 15/00 | Fármacos para o tratamento de doenças genitais ou sexuais; Anticoncepcionais. |
| A61P 17/00 | Fármacos para o tratamento de problemas dermatológicos. |
| A61P 19/00 | Fármacos para o tratamento de distúrbios do esqueleto. |
| A61P 21/00 | Fármacos para o tratamento de distúrbios do sistema muscular ou neuromuscular. |
| A61P 23/00 | Anestésicos. |
| A61P 25/00 | Fármacos para o tratamento de doenças do sistema nervoso. |
| A61P 27/00 | Fármacos para o tratamento de doenças que afetam a percepção. |
| A61P 29/00 | Agentes analgésicos não-centrais, antipiréticos ou anti-inflamatórios, agentes antirreumáticos; Fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais. |
| A61P 31/00 | Anti-infecciosos, i.e., antibióticos, antissépticos, quimioterapêuticos. |
| A61P 33/00 | Agentes antiparasitários. |
| A61P 35/00 | Agentes antineoplásicos. |
| A61P 37/00 | Fármacos para o tratamento de distúrbios imunológicos ou alérgicos. |
| A61P 39/00 | Agentes de proteção geral ou antitóxicos. |
| A61P 41/00 | Fármacos usados em métodos cirúrgicos, p. ex. coadjuvantes de cirurgia para prevenir a aderência ou para substituição vítrea. |
| A61P 43/00 | Fármacos para fins específicos, não previstos anteriormente. |

Os depósitos foram classificados por:

- Data de depósito: evolução temporal;
- Tipologia dos depositantes entre depósitos de residentes e não residentes, realizados por: A) instituições de pesquisa, e B) por empresas ou “pessoas físicas” de direito privado;
- 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 e concessões de cada depósito;

- Classificação das aplicações terapêuticas por doenças, por meio da análise dos grupos principais da subclasse A61P, de acordo com a Tabela 1.

5.2 BUSCA DE ESTUDOS CLÍNICOS

A busca de estudos clínicos foi realizada na Plataforma clinicaltrials.gov, no dia 16 de janeiro de 2021, buscando-se apenas estudos clínicos realizados no Brasil, aplicando os seguintes critérios de inclusão: estudos clínicos ativos, em recrutamento, ainda não recrutados e inscrição por convite. Foram selecionados apenas estudos intervencionais, não se analisando estudos observacionais, totalizando, assim, 1448 estudos clínicos. Estes foram exportados para uma planilha Excel e, posteriormente, foram selecionados apenas os estudos com intervenção utilizando moléculas farmacológicas, excluindo-se, assim, estudos com fisioterapia, exercício físico etc., totalizando, assim, 912 estudos válidos.

Os 912 estudos clínicos selecionados foram separados de acordo com a situação do estudo (i.e., recrutamento - o estudo está, atualmente, recrutando participantes; ativo, não recrutado - o estudo está em andamento, e os participantes estão recebendo uma intervenção ou sendo examinados, mas os participantes em potencial não estão sendo recrutados ou inscritos no momento; ainda não recrutado - o estudo não começou a recrutar participantes; inscrição por convite - o estudo seleciona seus participantes de uma população ou grupo de pessoas, previamente decididos pelos pesquisadores. Esses estudos não são abertos a todos os que atendem aos critérios de elegibilidade, mas apenas às pessoas nessa população em particular, que são, especificamente, convidadas a participar;), condição clínica (e.g., COVID-19, câncer de pulmão, depressão, etc.), fase do estudo clínico (fase I; I e II; II; II e III, III, IV, e não aplicável), local da realização do estudo, patrocinador do estudo (origem e perfil), e medicamento de intervenção (biológico, substância quimicamente definida, suplemento dietético, probiótico, fitoterápico; inédito ou reposicionamento).

6. RESULTADOS

A busca inicial na Plataforma Orbit com o seguinte esquema de busca “(A61P)/IPC AND (BR)/PN” deu origem a 69.157 resultados. Conforme assinalado acima, foi buscada a classificação “A61P” no campo IPC (Classificação Internacional de Patentes), colocando-se BR (Brasil) no campo de país da publicação da patente; ou seja, foram buscadas patentes referentes à “Atividade Terapêutica Específica de Compostos Químicos ou Preparações Medicinais” e depositadas junto INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial), i.e., patentes com vigência no Brasil. Com relação aos dados obtidos na Plataforma Orbit, todos eles foram selecionados, e utilizado o sistema de análise gráfica da plataforma. A Figura 2 apresenta a evolução anual destes depósitos desde o ano de 1960, demonstrando que a partir do ano de 1995 houve um aumento considerável nos depósitos, e que desde o ano de 2004 há número razoavelmente constante de cerca de três mil depósitos por ano. Destaca-se que o baixo número de depósitos nos anos de 2020 e 2021 está relacionado ao período de sigilo de até 18 meses realizado pelo INPI.

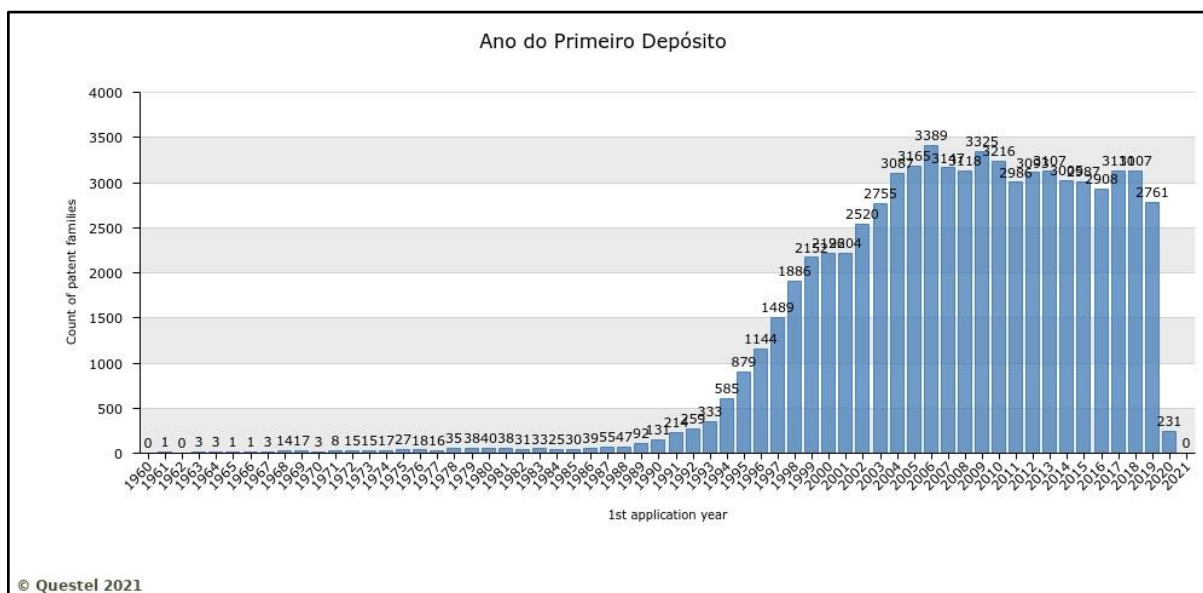


Figura 2. Evolução temporal dos depósitos com IPC A61P no Brasil.

A análise do status legal dos 69.157 documentos de patentes obtidos demonstrou que 20,5% encontram-se com status revogada, expirada ou extinta, assim não havendo barreiras patentárias vigentes, enquanto 79,5% encontram-se com status vigente, sendo 62% patentes concedidas e 17,5 com status pendente (Figura 3).

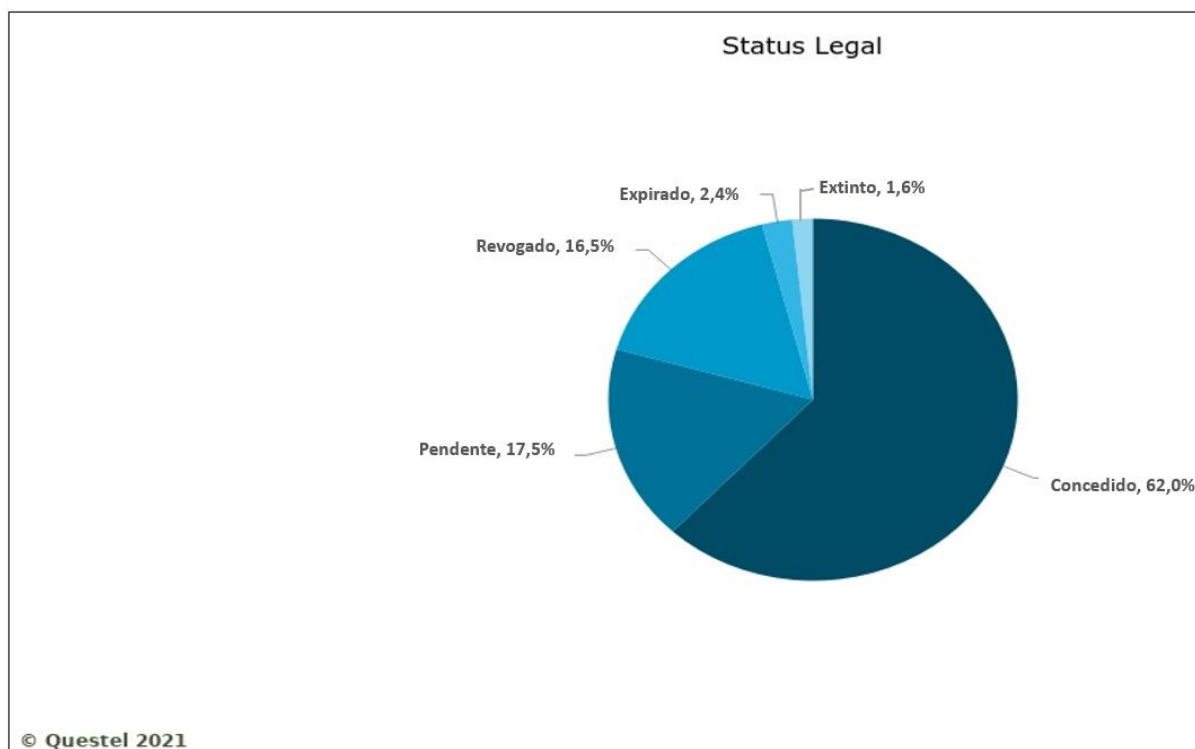


Figura 3. Status legal dos depósitos com IPC A61P no Brasil.

Posteriormente, buscou-se avaliar quem eram os principais depositários desses 69.157 depósitos patentes. A Figura 4 demonstra que, entre os trinta principais depositários, com número total de depósitos variando entre 274 e 2030, encontram-se apenas indústrias farmacêuticas estrangeiras, com destaque para a Novartis e a La Roche, principais depositárias, com mais de dois mil depósitos cada. A Figura 5 apresenta a evolução temporal, por ano, desde 2001, dos depósitos destes trinta principais depositários na classificação IPC A61P no Brasil.

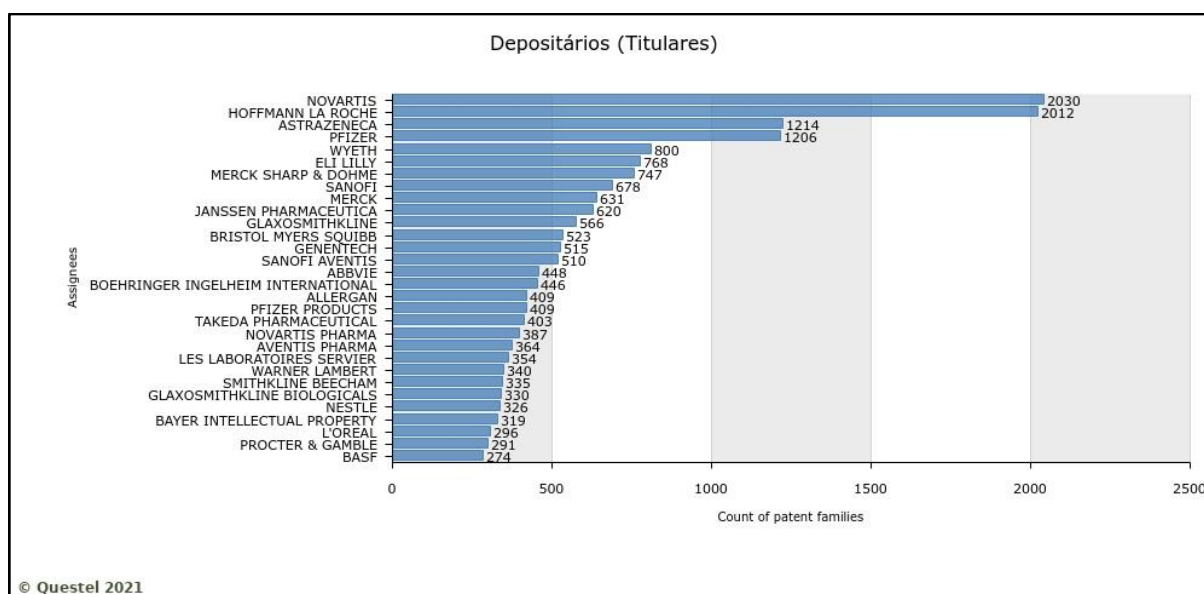


Figura 4. Principais depositários de patentes com classificação A61P no Brasil.

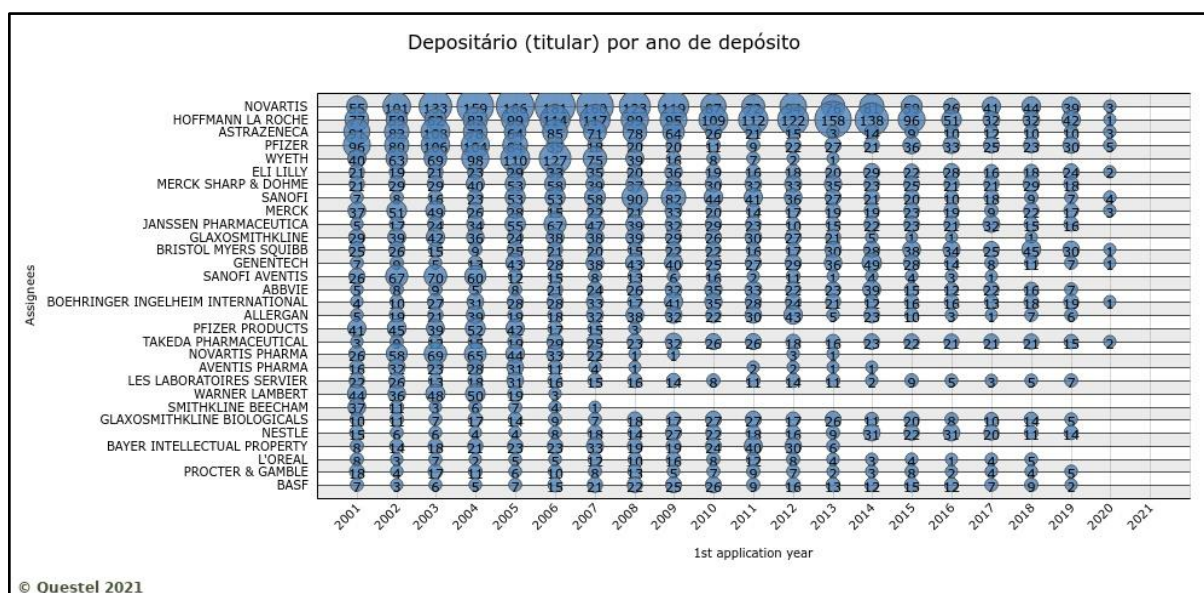


Figura 5. Evolução temporal (desde o ano de 2001) dos depósitos dos principais depositários de patentes com classificação A61P no Brasil.

Para analisar somente as patentes de origem brasileira na Plataforma Orbit, o seguinte esquema de busca foi utilizado: $(A61P)/IPC AND (BR)/PN AND (COUNTRY/PAAD=BR)$. Isto é, foi buscado a classificação “A61P” no campo IPC (Classificação Internacional de Patentes), colocando-se BR (Brasil) no campo de país da publicação da patente, e BR (Brasil) no campo de país do depositário; ou seja, foram buscadas patentes referentes à “Atividade Terapêutica Específica de Compostos Químicos ou Preparações Medicinais” e depositadas junto INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial) por depositários de origem brasileira, i.e., patentes com vigência no Brasil e de depositários brasileiros. Essa busca obteve 3.104 resultados. Ou seja, dos 69.157 depósitos, somente 4,48% dos depósitos são de origem nacional (Figura 6), demonstrando o alto índice de dependência tecnológica no setor farmacêutico no Brasil, algo que se relaciona diretamente com a balança comercial negativa no setor farmacêutico, conforme apresentado na Introdução.

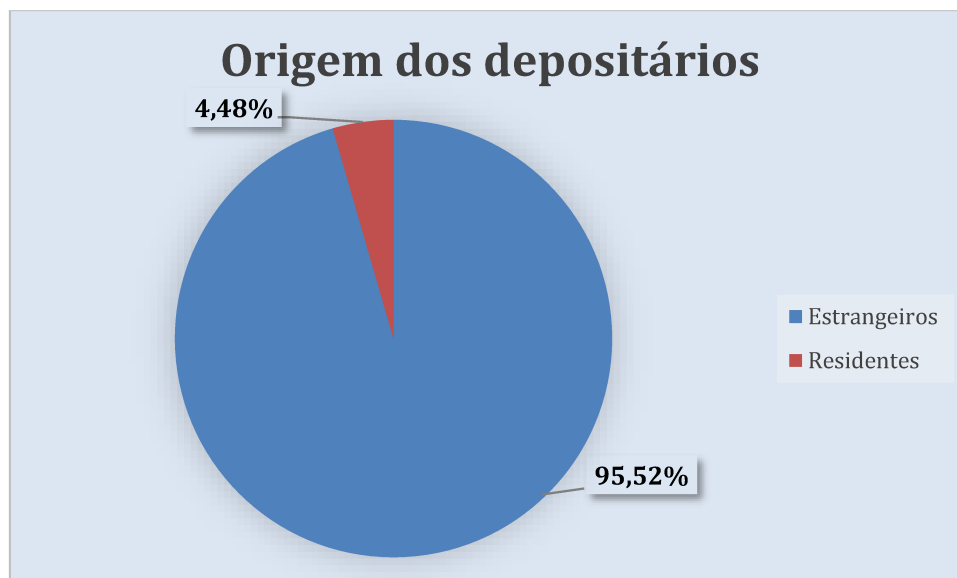


Figura 6. Origem dos depositários de patentes com classificação A61P no Brasil.

Posteriormente, buscou-se avaliar quem eram os principais depositários dessas 3.104 patentes de origem brasileira. A Tabela 2 demonstra que, entre os oitenta e cinco principais depositários, com número total de depósitos variando entre cinco e 248 depósitos, encontram-se universidades públicas, institutos de pesquisa públicos, fundações de amparo à pesquisa estaduais, e empresas farmacêuticas nacionais. Destaques para a Universidade Federal de Minas Gerais, principal depositária, com mais de duzentos depósitos, para a Universidade de São Paulo (USP) e para a Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), segunda e terceira principais depositárias, com mais de cento e quarenta depósitos cada.

Tabela 2. Oitenta e cinco principais depositários de origem brasileira na classificação IPC A61P no Brasil.

| <i>Ordem</i> | <i>Depositário de Origem Brasileira (IPC A61P)</i> | <i>Número de Depósitos</i> |
|--------------|--|----------------------------|
| 1 | "UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS - UFMG" | 248 |
| 2 | "UNIVERSIDADE DE SAO PAULO - USP" | 145 |
| 3 | "UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - UNICAMP" | 142 |
| 4 | "FUND AMPARO PESQUISA ESTADO MINAS GERAIS FAPEMIG" + "FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE MINAS GERAIS FAPEMIG" + "FAPEMIG FUND DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE MINAS GERAIS" | 52 + 51 + 11 = 114 |
| 5 | "UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO - UFPE" | 95 |
| 6 | "INSTITUTO ALBERTO LUIZ COIMBRA DE POS GRADUACAO E PESQUISA DE ENGENHARIA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO" | 89 |
| 7 | "UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANA - UFPR" | 75 |

| | | |
|----|---|-------------------------|
| 8 | "UNIVERSITY PELOTAS FEDERAL" + "UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS - UFPEL" + "UFPEL-UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS" | 56 + 5 + 8 = 69 |
| 9 | "UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE - UFS" | 68 |
| 10 | "UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAIBA UFPB" | 67 |
| 11 | "UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL - UFRGS" + "UNIVERSITY FEDERAL RIO GRANDE SUL" | 35 + 30 = 65 |
| 12 | "FUNDACAO OSWALDO CRUZ FIOCRUZ" | 59 |
| 13 | "UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JULIO DE MESQUITA FILHO - UNESP" | 52 |
| 14 | "FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SAO PAULO FAPESP" + "FUND DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SAO PAULO FAPESP" | 44 + 8 = 52 |
| 15 | "UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHAO" + "UNIVERSITY FEDERAL DO MARANHAO" | 41 + 10 = 51 |
| 16 | "UNIVERSIDADE FEDERAL DE VICOSA - UFV" | 43 |
| 17 | "UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARA - UFC" | 42 |
| 18 | "UFOP - UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO" | 36 |
| 19 | "UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS- UFAL" | 34 |
| 20 | "FUNDACAO BUTANTAN" + "FUND BUTANTAN" + "INSTITUTE BUTANTAN" | 14 + 12 + 7 = 33 |
| 21 | "UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO - UFRPE" | 31 |
| 22 | "UNIVERSITY FEDERAL RIO GRANDE NORTE" + "UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE - UFRN" | 25 + 6 = 31 |
| 23 | "ACHE LAB FARMACEUTICOS" + "ACHE LABORATORIOS FARMACEUTICOS" | 23 + 7 = 30 |
| 24 | "UFU UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLADIA" | 30 |
| 25 | "NATURA" + "INDUSTRIA & COMERCIO DE COSMETICOS NATURA" | 24 + 5 = 29 |
| 26 | "UNIVERSIDADE FEDERAL DE SAO PAULO - UNIFESP" + "UNIVERSITY FEDERAL SAO PAULO UNIFESP" | 23 + 6 = 29 |
| 27 | "BIOLAB SANUS FARMACEUTICA" | 28 |
| 28 | "UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUI - UFPI" | 28 |
| 29 | "INSTITUTE DE TECNOLOGIA & PESQUISA" | 27 |
| 30 | "UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGA - UEM" | 26 |
| 31 | "UEL - UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA" | 25 |
| 32 | "UNIVERSIDADE DE BRASILIA UNB" | 24 |
| 33 | "UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA - UFJF" | 24 |
| 34 | "UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARA - UFPA" | 24 |
| 35 | "UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE - UFF" | 24 |
| 36 | "UNIVERSITY FEDERAL SAO JOAO DEL REI" | 24 |
| 37 | "UNIVERSITY TIRADENTES" | 21 |
| 38 | "UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA UFSC" | 20 |
| 39 | "UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA UFSM" | 20 |
| 40 | "UNIAO BRASILEIRA DE EDUCACAO E ASSISTENCIA MANTENEDORA DA PUCRS" | 19 |
| 41 | "EMPRESA BRASILEIRA DE PESQUISA AGROPECUARIA - EMBRAPA" | 18 |
| 42 | "EMS" | 18 |

| | | |
|----|--|--------------------|
| 43 | "CRISTALIA PRODUCTS QUIMICOS FARM" + "CRISTALIA PRODUTOS QUIMICOS FARMACEUTICOS" | 10 + 7 = 17 |
| 44 | "UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA - UFBA" | 17 |
| 45 | "OURO FINO SAUDE ANIMAL" + "OURO FINO SAUDE ANIMAL PARTICIPACOES" | 9 + 7 = 16 |
| 46 | "UNIVERSITY ESTADUAL PARAIBA" | 16 |
| 47 | "BIOTEC BIOLOGICA INDUSTRIA FARMACEUTICA E" | 14 |
| 48 | "UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL - UCS" | 14 |
| 49 | "UNIVERSITY FEDERAL DO VALE DO SAO FRANCISCO" | 14 |
| 50 | "UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARA UECE" | 13 |
| 51 | "UNIVERSIDADE FEDERAL DE SAO CARLOS UFSCAR" | 13 |
| 52 | "LIBBS FARMACEUTICA" | 12 |
| 53 | "EUROFARMA LABORATORIOS" | 11 |
| 54 | "INSTITUTO NACIONAL DE PESQUISAS DA AMAZONIA - INPA" | 10 |
| 55 | "LABORATORIO CATARINENSE" | 9 |
| 56 | "UNIAO BRASILEIRA DE EDUCACAO CATOLICA UBEC" | 9 |
| 57 | "UNIVERSIDADE ESTADUAL DO RIO DE JANEIRO - UERJ" | 9 |
| 58 | "AMAZONIA FITOMEDICAMENTOS" | 8 |
| 59 | "BIOSINTETICA FARMACEUTICA" | 8 |
| 60 | "FLAVIO ALVES ROCHA" | 8 |
| 61 | "HYPERMARCAS" | 8 |
| 62 | "UNIVERSIDADE ESTADUAL DO NORTE FLUMINENSE DARCY RIBEIRO - UENF" | 8 |
| 63 | "UNIVERSITY ESTADUAL PONTA GROSSA" | 8 |
| 64 | "UNIVERSITY FEDERAL DE CAMPINA GRANDE PB" | 8 |
| 65 | "FUNDACAO UNIVERSITY FEDERAL DO ABC UFABC" | 7 |
| 66 | "FUNDACAO UNIVERSITY FEDERAL DO VALE DO SAO FRANCISCO" | 7 |
| 67 | "UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CENTRO OESTE - UNICENTRO" | 7 |
| 68 | "ARION TECNOLOGIA BRASIL GESTAO DE ATIVOS" | 6 |
| 69 | "COMISSAO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR" | 6 |
| 70 | "CONSELHO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO - CNPQ" | 6 |
| 71 | "FUND EDSON QUEIROZ" | 6 |
| 72 | "GENOA BIOTECNOLOGIA" | 6 |
| 73 | "UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS - UFAM" | 6 |
| 74 | "UNIVERSITE DE GENEVE" | 6 |
| 75 | "UNIVERSITY DE SOROCABA" | 6 |
| 76 | "UNIVERSITY FEDERAL DE GOIAS" | 6 |
| 77 | "APSEN FARMACEUTICA" | 5 |
| 78 | "CENTER BRASILEIRO DE PESQUISAS FISICAS CBPF" | 5 |
| 79 | "CHEMYUNION QUIMICA" | 5 |
| 80 | "FUND DE ENSINO SUPERIOR DO VALE DO SAPUCAI" | 5 |
| 81 | "FUND EZEQUIEL DIAS" | 5 |
| 82 | "LABORATORIO NAC DE COMPUTACAO CIENTIFICA LNCC" | 5 |
| 83 | "MEDLEY" | 5 |
| 84 | "SESPO INDUSTRY & COM" | 5 |
| 85 | "UNIVERSIDAD FEDERAL DE ALFENAS - UNIFAL" | 5 |

A análise dos oitenta e cinco principais depositários de origem brasileira, identificados na Tabela 2, demonstra que, deste total de depósitos, 76% têm universidades brasileiras como titulares, 14% institutos de pesquisa ou fundações de amparo à pesquisa, 10% empresas farmacêuticas, e 0,32% pessoas físicas (Figura 7). Uma análise apenas das universidades mostra que 73% são universidades federais, 23% são universidades estaduais, e 4% universidades comunitárias ou privadas. Com relação às empresas farmacêuticas, a indústria com maior número de depósitos foi a Aché Laboratórios Farmacêuticos, com 30 depósitos, seguida pela Natura Indústria & Comércio de Cosméticos, com 29 depósitos, e a Biolab Sanus Farmacêutica, com 28 depósitos.

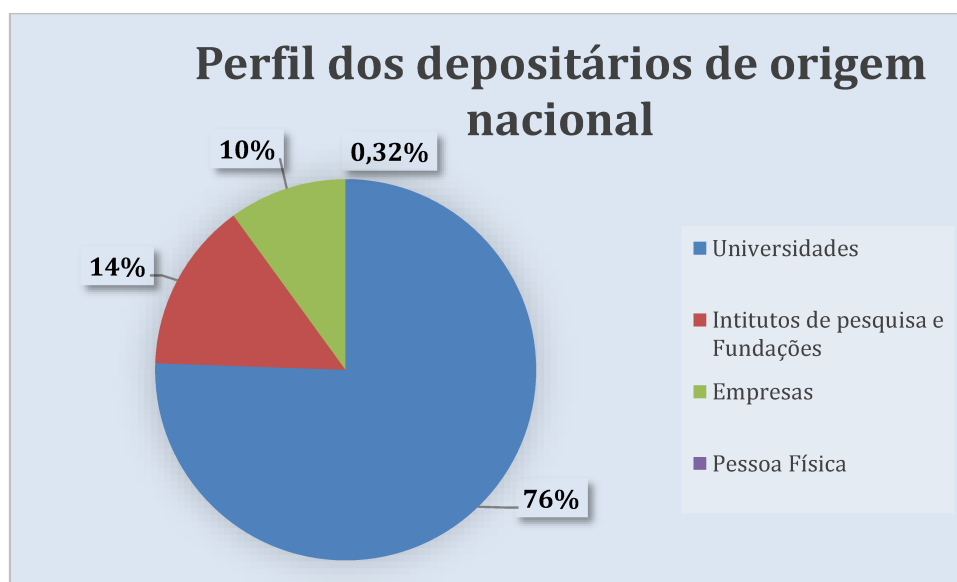


Figura 7. Perfil dos depositários de origem brasileira de patentes com classificação A61P no Brasil.

Já a busca na Plataforma Derwent com o esquema de busca “Código IPC (A61P*) AND Número da Patente (BR*)” deu origem a 66.510 resultados. Considerando que a Plataforma Derwent permite a análise detalhada de cada classificação, estes foram posteriormente subclassificados, conforme detalhado na Tabela 3, exemplificando possível área terapêutica de cada depósito. Destaca-se que a IPC é um sistema classificatório hierárquico, onde os níveis hierárquicos inferiores são subdivisões dos conteúdos dos níveis hierárquicos superiores. Tal classificação separa o conteúdo do conhecimento por meio de diversos níveis hierárquicos, i.e., seção, classe, subclasse, grupo e subgrupo, em ordem decrescente de hierarquia. A subclasse A61P (Atividade Terapêutica Específica de Compostos Químicos ou Preparações Medicinais) apresenta diversos grupos principais (apresentados na Tabela 1), que subdividem tais atividades por área terapêutica (por exemplo, A61P 3/00, i.e., grupo 3 da subclasse A61P, que

se refere a fármacos para o tratamento de distúrbios do metabolismo), e tais grupos são ainda subdivididos em mais especificidades (por exemplo, A61P 3/06, i.e., subgrupo 6 do grupo 3, que se refere à anti-hiperlipidêmicos). Também é necessário se destacar que um documento pode ser membro de mais de uma coleção, ou seja, pode ter mais de uma classificação atribuída a ele.

Tabela 3. Classificação Internacional de Patentes (IPC) dos depósitos de patentes (66.510) encontrados por meio da Plataforma Derwent, apontando área terapêutica.

| Classificação Internacional de Patentes (IPC) | Área Terapêutica | Número de Depósitos* <i>*A mesma patente pode ter mais de uma classificação.</i> |
|---|---|---|
| A61P-043/00 | Fármacos para fins específicos, não previstos nos grupos A61P 1/00 – 41/00. | 28.645 |
| A61P-035/00 | Agentes antineoplásicos. | 21.435 |
| A61P-000/00 | Atividade terapêutica específica de compostos químico ou preparações medicinais. | 17.868 |
| A61P-029/00 | Agentes analgésicos não centrais, antipiréticos ou anti-inflamatórios. | 15.521 |
| A61P-025/00 | Fármacos para o tratamento de doenças do sistema nervoso. | 14.245 |
| A61P-009/00 | Fármacos para o tratamento de distúrbios do sistema cardiovascular. | 10.951 |
| A61P-009/10 | Fármacos para tratamento de doenças isquêmicas ou ateroscleróticas. | 10.479 |
| A61P-025/28 | Fármacos para tratamento de distúrbios neurodegenerativos do sistema nervoso central, p. ex. agentes nootrópicos, intensificadores da cognição, tratamento de doença de Alzheimer e demência. | 10.071 |
| A61P-003/10 | Fármacos para tratamento da hiperglicemia, p. ex. antidiabéticos. | 9.606 |
| A61P-011/00 | Fármacos para o tratamento de distúrbios do sistema respiratório. | 8.658 |
| A61P-017/00 | Fármacos para o tratamento de problemas dermatológicos. | 8.575 |
| A61P-019/02 | Fármacos para o tratamento de doenças das juntas, p. ex. artrite, artrose. | 8.058 |
| A61P-031/04 | Fármacos agentes antibacterianos. | 7.913 |
| A61P-001/04 | Fármacos para úlceras, gastrite ou esofagite de refluxo, p. ex. antiácidos. | 7.373 |
| A61P-027/02 | Fármacos agentes oftálmicos. | 6.665 |
| A61P-001/00 | Fármacos para o tratamento distúrbios do trato alimentar ou do sistema digestivo. | 6.173 |
| A61P-013/12 | Fármacos para tratamento dos rins. | 6.002 |
| A61P-011/06 | Fármacos antiasmáticos. | 5.979 |
| A61P-037/06 | Imunossuppressores, | 5.900 |
| A61P-035/02 | Agentes antineoplásicos específicos para leucemia. | 5.883 |
| A61P-037/02 | Fármacos imunomoduladores. | 5.688 |
| A61P-031/12 | Fármacos antivirais. | 5.561 |

| | | |
|--------------------|--|-------|
| A61P-031/00 | Anti-infecciosos, i.e., antibióticos, antissépticos, quimioterapêuticos. | 5.555 |
| A61P-037/00 | Fármacos para o tratamento de distúrbios imunológicos ou alérgicos. | 5.494 |
| A61P-003/04 | Anorexiantes; Agentes antiobesidade. | 5.402 |
| A61P-003/00 | Fármacos para o tratamento de distúrbios do metabolismo. | 5.390 |
| A61P-017/06 | Antipsoriáticos. | 5.322 |
| A61P-001/16 | Fármacos para distúrbios do fígado ou vesícula biliar. | 5.096 |
| A61P-037/08 | Agentes antialérgicos. | 4.930 |
| A61P-025/16 | Fármacos antiparkinsonianos. | 4.703 |
| A61P-025/24 | Antidepressivos. | 4.502 |
| A61P-025/04 | Analgésicos de atuação central. | 4.496 |
| A61P-009/12 | Anti-hipertensivos. | 4.491 |
| A61P-017/02 | Fármacos para o tratamento de feridas, úlceras, queimaduras e cicatrizes. | 4.312 |
| A61P-015/00 | Fármacos para o tratamento de doenças genitais ou sexuais. | 4.231 |
| A61P-025/18 | Antipsicóticos. | 4.168 |
| A61P-003/06 | Anti-hiperlipidêmicos. | 3.908 |
| A61P-021/00 | Fármacos para o tratamento de distúrbios do sistema muscular ou neuromuscular. | 3.830 |
| A61P-007/00 | Fármacos para o tratamento de distúrbios do sangue ou de fluido extracelular. | 3.636 |
| A61P-037/04 | Imunoestimulantes. | 3.529 |
| A61P-025/22 | Ansiolíticos. | 3.457 |
| A61P-031/18 | Anti-infecciosos para HIV. | 3.331 |
| A61P-025/14 | Fármacos para tratamento de movimentos anormais, p. ex. discinesia. | 3.219 |
| A61P-019/00 | Fármacos para o tratamento de distúrbios do esqueleto. | 3.177 |

A pesquisa inicial na plataforma www.clinicaltrials.gov, buscando estudos clínicos ativos no Brasil, obteve 1.448 resultados, sendo que destes, foram selecionados 912, os quais envolvem o uso de moléculas farmacologicamente ativas. A Figura 8 apresenta os estudos clínicos ativos no Brasil atualmente, onde, do total de 1.448 estudos clínicos ativos, 63% correspondem a estudos envolvendo algum tipo de molécula farmacológica.

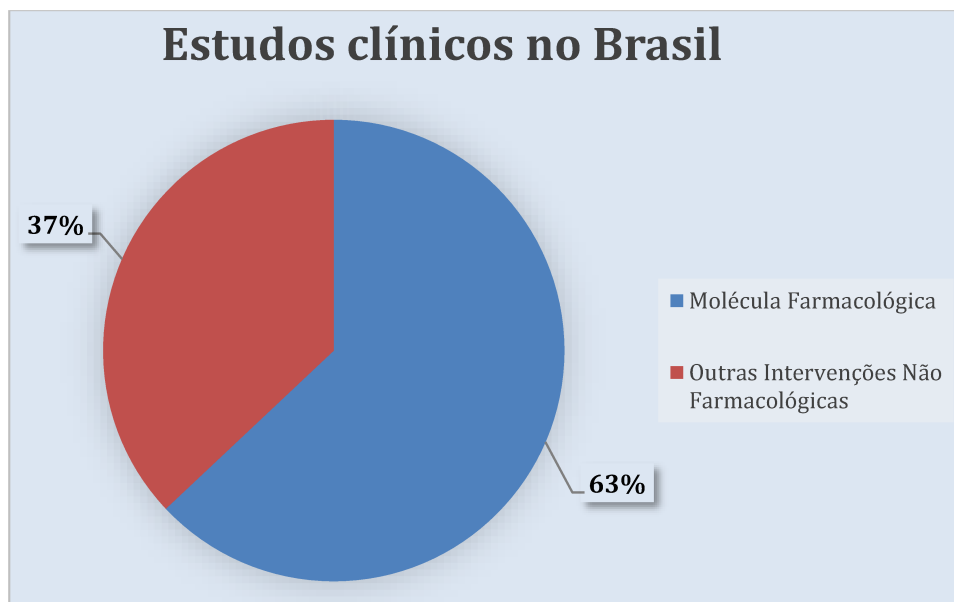


Figura 8. Estudos clínicos ativos no Brasil utilizando molécula farmacológica.

Estes estudos foram classificados de acordo com a situação do estudo, i.e., ativo não recrutado, recrutando, ainda não recrutado, e inscrito por convite. Conforme representado pela Figura 9, dos 912 estudos analisados quanto à situação, observou-se que a maioria está em fase de recrutamento ou em andamento, ou seja, 55% estão em fase de recrutamento, enquanto 37% estão na fase ativo não recrutado onde os pacientes estão recebendo uma intervenção ou estão sendo examinados, e uma pequena parcela, de 6%, corresponde à fase ainda não recrutada, e somente 2% estão inscritos na fase de inscrição por convite.

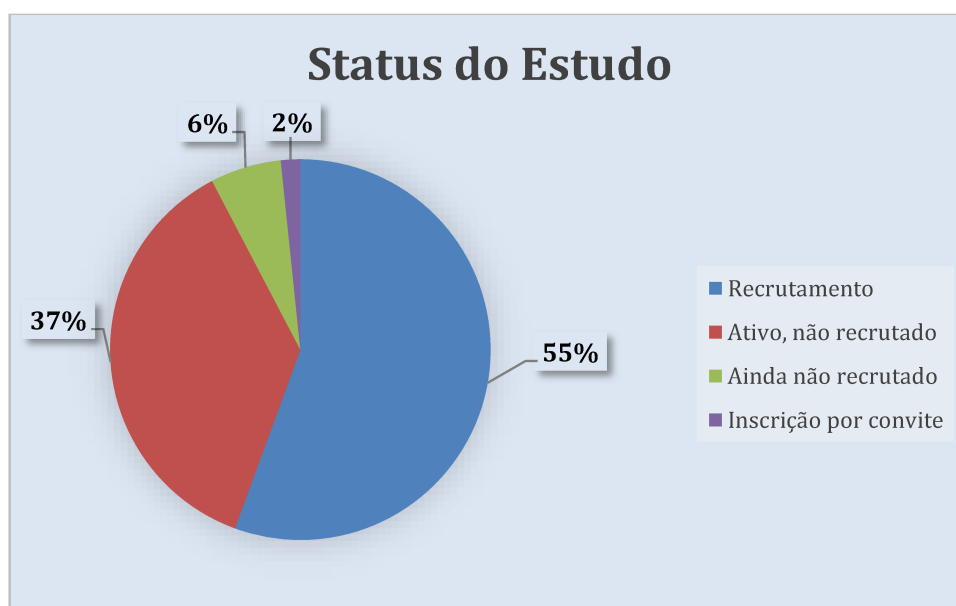


Figura 9. Situação dos estudos clínicos no Brasil com moléculas farmacológicas.

Em análise relacionada à fase do estudo clínico, representada na Figura 10, dos 912 estudos clínicos, somente 1% corresponde ao estudo de fase I, onde estão contemplados os testes de segurança em pequenos grupos de pessoas saudáveis. A fase I/II engloba 3% dos estudos clínicos, enquanto a fase II engloba 19% dos estudos, i.e., testes de segurança e eficácia em maiores grupos de indivíduos que apresentam a condição clínica. A fase II/III inclui 6% dos estudos em questão, já a fase III reúne a maior parte dos estudos clínicos ativos no Brasil, o que corresponde a 58%, i.e., a fase que analisa a segurança, eficácia, e interações medicamentosas em indivíduos que apresentam a condição clínica, e cuja aprovação por agências regulatórias possibilita o registro e aprovação para uso comercial do medicamento. A fase IV compreende 8% dos estudos analisados, e corresponde a etapa da farmacovigilância, em que são visualizados efeitos colaterais previamente desconhecidos.



Figura 10. Fases dos estudos clínicos ativos no Brasil com moléculas farmacológicas.

Para analisar as doenças aos quais os ensaios clínicos estão direcionados, foi criada a tabela 4 contendo a condição clínica de cada um dos 912 estudos. Esses estudos estão classificados em 194 condições clínicas distintas, as quais são apresentadas e organizadas conforme a frequência que mais aparecem na pesquisa (Tabela 4). Podemos destacar que a COVID-19 lidera com 70 estudos clínicos, ou 7,68%. Temos ainda, representando 22,81% dos estudos clínicos, o grupo que engloba câncer de pulmão com 63 estudos, câncer de mama com 50 estudos, câncer de próstata com 35 estudos, leucemia com 34 estudos e câncer de pele com 26 estudos. Destacamos ainda que, entre os 912 estudos ativos, 367 são direcionados para o

câncer, ou seja, 40,24%, sendo que este grupo de enfermidades ocupa 11 colocações entre as 25 condições clínicas mais frequentes (em amarelo na Tabela 4).

Tabela 4. Condição clínica de estudos clínicos ativos no Brasil de acordo com a plataforma clinicaltrials.gov conforme a frequência que mais aparecem na pesquisa.

| Condição Clínica | Total | Condição Clínica | Total |
|----------------------------|-------|---------------------------------|-------|
| COVID-19 | 70 | Hematopoiese | 2 |
| Câncer de pulmão | 63 | Hemorragia | 2 |
| Câncer de mama | 50 | Hepatite C | 2 |
| Câncer de próstata | 35 | Infeção C. difficile | 2 |
| Leucemia | 34 | Infeção de pele | 2 |
| Câncer de pele | 26 | Infeção urinária | 2 |
| HIV | 22 | Influenza | 2 |
| Diabetes mellitus 2 | 19 | Insônia | 2 |
| Linfoma | 17 | Instabilidade hemodinâmica | 2 |
| Câncer de fígado | 15 | Lipidose | 2 |
| Câncer de pescoço | 14 | Malária | 2 |
| Câncer de rim | 14 | Mioma | 2 |
| Dor | 14 | Neoplasias | 2 |
| Mieloma múltiplo | 14 | Reposição hormonal | 2 |
| Sistema Cardiovascular | 13 | Síndrome de Cushing | 2 |
| Doença de crohn | 13 | Síndrome metabólica | 2 |
| Esclerose | 13 | Síndrome mielodisplásica | 2 |
| Hipertensão pulmonar | 13 | Transtorno obsessivo compulsivo | 2 |
| Câncer | 12 | Transtorno bipolar | 2 |
| Lúpus | 12 | Tuberculose | 2 |
| Tumor sólido | 12 | Urticaria crônica | 2 |
| Colite ulcerativa | 11 | Acne vulgar | 1 |
| Depressão | 10 | Alcoolismo | 1 |
| Infeção respiratória | 10 | Alopecia | 1 |
| Artrite juvenil idiopática | 9 | Anorexia caquexia | 1 |
| Câncer de bexiga | 9 | Ataxia de Friederich | 1 |
| Câncer de ovário | 9 | Bloqueio neuromuscular | 1 |
| Câncer gástrico | 9 | Bradicardia fetal | 1 |
| Câncer cervical | 8 | Bronquiectasia | 1 |
| Doença renal crônica | 8 | Câncer cervical | 1 |
| Obesidade | 8 | Câncer colo de útero | 1 |
| Câncer urotelial | 7 | Câncer de boca | 1 |
| Hemofilia | 7 | Câncer de intestino | 1 |
| Insuficiência cardíaca | 7 | Câncer de pênis | 1 |
| Trombose | 7 | Carcinoma de clãs escamosas | 1 |
| Amiloidose | 6 | Cardiopatia | 1 |
| Artrite reumatoide | 6 | Cegueira congênita | 1 |
| Acidente vascular cerebral | 6 | Cicatriz | 1 |
| Carcinoma de esôfago | 6 | Deficiência de piruvato quinase | 1 |

| | | | |
|------------------------------------|---|---|---|
| Doença periodontal | 6 | Degeneração macular | 1 |
| Fibrilação atrial | 6 | Dependência química | 1 |
| Câncer de tireoide | 5 | Desordem periorbital | 1 |
| Epilepsia | 5 | Disfunção endotelial | 1 |
| Fibrose pulmonar idiopática | 5 | Distrofia muscular | 1 |
| Hipertensão arterial | 5 | Distúrbio de memória | 1 |
| Náusea e vômito | 5 | Doença de pompe | 1 |
| Vírus sincicial respiratório | 5 | Doença de Fabry | 1 |
| Artrite psoriática | 4 | doença de hodking | 1 |
| Asma | 4 | Doença de stargard | 1 |
| Câncer colorretal | 4 | Doença de Tay-Sachs | 1 |
| Cirrose | 4 | Doença de wilson | 1 |
| Doença falciforme | 4 | Dor neuropática | 1 |
| Doença pulmonar obstrutiva crônica | 4 | Edema macular diabético | 1 |
| Imunossupressão de transplantado | 4 | Esofagite | 1 |
| Lesão renal aguda | 4 | Espondilite anquilosante | 1 |
| Síndrome coronária aguda | 4 | Febre amarela | 1 |
| Aterosclerose | 3 | Fibrodissplasia Ossificante Progressiva | 1 |
| Atrofia muscular espinhal | 3 | Glaucoma | 1 |
| Déficit de atenção | 3 | Glomeruloesclerose segmentar focal | 1 |
| Dermatite atópica | 3 | Hepatite D | 1 |
| Despertar pós anestesia | 3 | Herpes zoster | 1 |
| Diabetes mellitus 1 | 3 | Hipercalemia | 1 |
| Hemoglobinúria | 3 | Hipercolesterolemia familiar | 1 |
| Hepatite B | 3 | Hipernatremia | 1 |
| HPV | 3 | Hipomelanose | 1 |
| Leishmaniose | 3 | Hipotensão | 1 |
| Mucopolissacaridose | 3 | Hipotireoidismo | 1 |
| Reação adversa | 3 | Homocistinúria | 1 |
| Retinopatia | 3 | Doença de Huntington | 1 |
| Sepse | 3 | Infarto | 1 |
| Trombocitopenia | 3 | Infecção de transplante | 1 |
| Acromegalia | 2 | Infecção pós cirúrgica | 1 |
| Alzheimer | 2 | Inflamação ocular | 1 |
| Anemia | 2 | Leucodistrofia metacromática | 1 |
| Angina refratária | 2 | Lipodistrofia familiar | 1 |
| Arritmia | 2 | Miopatia inflamatória | 1 |
| Atrofia geográfica | 2 | Morte cerebral | 1 |
| Atrofia vulvovaginal | 2 | Nefro litíase | 1 |
| Autismo | 2 | Nefropatia | 1 |
| Câncer cerebral | 2 | Neoplasia endometrial | 1 |
| Câncer de pâncreas | 2 | Osteoartrite | 1 |
| Câncer ósseo | 2 | Polineuropatia amiloidótica | 1 |
| Carcinoma biliar | 2 | Polirradiculoneuropatia | 1 |
| Cardiomiopatia amiloide | 2 | Psoríase | 1 |
| Delírio | 2 | Queilite actínia (lábio) | 1 |

| | | | |
|---------------------------------|---|---------------------------|---|
| Dengue | 2 | Retinoblastoma ocular | 1 |
| Sistema digestório | 2 | Rugas | 1 |
| Doença de chagas | 2 | Sarcoma de tecido mole | 1 |
| Doença neurológica inflamatória | 2 | Sedação | 1 |
| Doenças Vesicobolhosas | 2 | Sífilis | 1 |
| Dor no câncer | 2 | Síndrome de Sjögren | 1 |
| Endoftalmite | 2 | Tabagismo | 1 |
| Endometriose | 2 | Tinea | 1 |
| Espondiloartrite axial | 2 | Transtorno mental | 1 |
| Esquizofrenia | 2 | Transtorno pós-traumático | 1 |
| Esteatose hepática | 2 | Tumor neuroendócrino | 1 |
| Hanseníase | 2 | Vasoplegia | 1 |

Para analisar as doenças aos quais os ensaios clínicos exclusivamente patrocinados por instituições brasileiras estão direcionados, foi criada a tabela 5 contendo a condição clínica de cada um dos 216 estudos. Esta tabela 5 apresenta 97 condições clínicas distintas, organizadas conforme frequência que mais aparecem nestes 216 estudos clínicos patrocinadas por instituições nacionais. Esta segue uma semelhança com o panorama geral do perfil de condições clínicas em estudo nos testes clínicos totais (tabela 4), onde destacamos a COVID-19 aparecendo em 15,27% dos estudos clínicos ativos, no entanto uma grande diferença no perfil dos demais estudos. Outras duas condições clínicas que aparecem com frequência, foram estudos voltados para dor representando 6,48% e estudos voltados ao sistema cardiovascular, representando 4,17%. Dos 216 estudos patrocinados por instituições brasileiras, as condições clínicas relacionadas a oncologia, somam 28 testes clínicos e representam 12,96%.

Tabela 5. Condição clínica de estudos clínicos ativos no Brasil, patrocinados por instituições nacionais de acordo com a plataforma clinicaltrials.gov conforme a frequência que mais aparecem na pesquisa.

| Condição clínica | Total | Condição clínica | Total |
|------------------------|-------|----------------------|-------|
| COVID-19 | 33 | Câncer de ovário | 1 |
| Dor | 14 | Câncer de pâncreas | 1 |
| Sistema Cardiovascular | 9 | Câncer de pulmão | 1 |
| Doença periodontal | 6 | Câncer de rim | 1 |
| Câncer de próstata | 5 | Câncer gástrico | 1 |
| Náusea e vômito | 5 | Câncer ósseo | 1 |
| Depressão | 4 | Cicatriz | 1 |
| Diabetes mellitus 2 | 4 | Cirrose | 1 |
| Hipertensão arterial | 4 | Delírio | 1 |
| Aterosclerose | 3 | Dengue | 1 |
| Câncer | 3 | Dependência química | 1 |
| Déficit de atenção | 3 | Desordem periorbital | 1 |

| | | | |
|----------------------------------|---|------------------------------------|---|
| Despertar pós anestesia | 3 | Disfunção endotelial | 1 |
| Doença renal crônica | 3 | Doença de chagas | 1 |
| Epilepsia | 3 | Doença de crohn | 1 |
| Fibrilação atrial | 3 | Doença de huntington | 1 |
| Lesão renal aguda | 3 | Dor neuropática | 1 |
| Leucemia | 3 | Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica | 1 |
| Obesidade | 3 | Febre amarela | 1 |
| Sepse | 3 | Hematopoiese | 1 |
| Transtorno bipolar | 3 | Hepatite B | 1 |
| Angina refratária | 2 | Hepatite C | 1 |
| Acidente Vascular Cerebral | 2 | Hipernatremia | 1 |
| Câncer de mama | 2 | Hipertensão pulmonar | 1 |
| Câncer de pele | 2 | Hipomelanose | 1 |
| Carcinoma de esôfago | 2 | Hipotireoidismo | 1 |
| Cardiopatía | 2 | HIV | 1 |
| Distúrbio de memória | 2 | Homocistinúria | 1 |
| Endoftalmite | 2 | Infecção de transplante | 1 |
| Esquizofrenia | 2 | Infecção pós cirúrgica | 1 |
| Hemorragia | 2 | Inflamação ocular | 1 |
| Hipotensão | 2 | Influenza | 1 |
| Imunossupressão de transplantado | 2 | Insuficiência cardíaca | 1 |
| Infecção urinária | 2 | Lúpus | 1 |
| Insônia | 2 | Mieloma múltiplo | 1 |
| Instabilidade hemodinâmica | 2 | Morte cerebral | 1 |
| Leishmaniose | 2 | Mucopolissacaridose | 1 |
| Malária | 2 | Osteoartrite | 1 |
| Neoplasias | 2 | Queilite actínia (lábio) | 1 |
| Síndrome coronária aguda | 2 | Reação adversa | 1 |
| Transtorno Obsessivo Compulsivo | 2 | Reposição hormonal | 1 |
| Alcoolismo | 1 | Sedação | 1 |
| Anemia | 1 | Tabagismo | 1 |
| Arritmia | 1 | Tinea | 1 |
| Asma | 1 | Transtorno mental | 1 |
| Atrofia vulvovaginal | 1 | Trombose | 1 |
| Bradycardia fetal | 1 | Tuberculose | 1 |
| Bronquiectasia | 1 | Vasoplegia | 1 |
| Câncer colo de útero | 1 | | |

O perfil dos patrocinadores dos estudos clínicos é predominantemente estrangeiro, sendo que dos 912 estudos clínicos ativos, 696 são patrocinados por instituições internacionais, o que corresponde a 76,32%. Por outro lado, os patrocinadores nacionais são responsáveis por

apenas 23,68% dos estudos em andamento, ou seja, apenas 216 estudos clínicos são patrocinados por instituições locais (Figura 11).

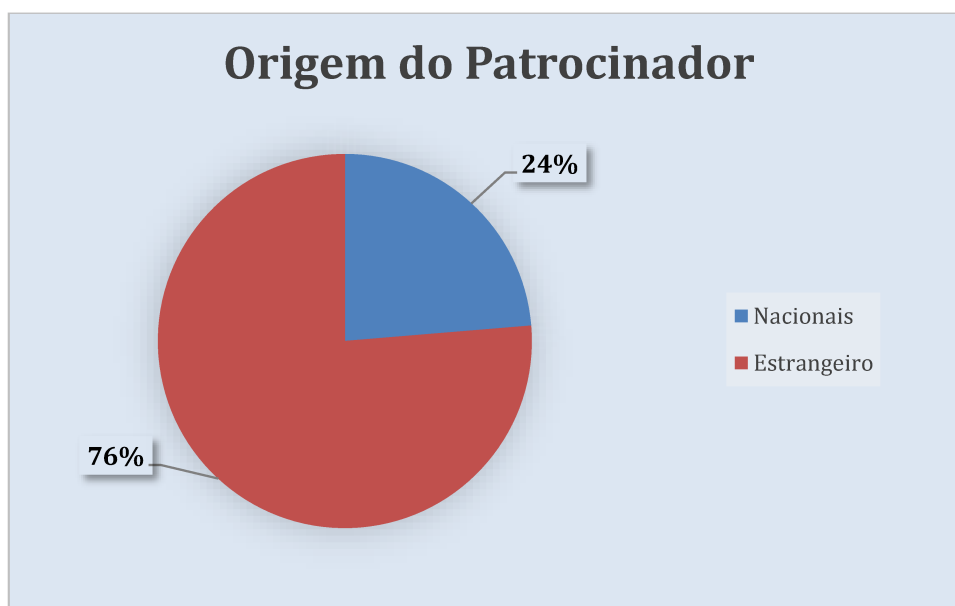


Figura 11. Perfil dos patrocinadores de estudos clínicos ativos no Brasil com moléculas farmacológicas.

Posteriormente, buscou-se avaliar quem eram os patrocinadores brasileiros que estão investindo capital em estudos clínicos no Brasil. A Tabela 6 demonstra que são 65 patrocinadores brasileiros, responsáveis por financiar 216 estudos clínicos. Dentre estes estão universidades públicas e privadas, institutos de pesquisa, hospitais, indústrias, clínicas e o Ministério da Saúde. Destaques para o Hospital Geral da Universidade de São Paulo, principal patrocinador, financiando 33 estudos, em segundo lugar para a Universidade de São Paulo (USP) responsável por 27 estudos clínicos, e em terceiro lugar para o Hospital de Clínicas de Porto Alegre, patrocinando 19 estudos.

Tabela 6. Sessenta e cinco patrocinadores Brasileiros responsáveis pelos estudos clínicos ativos no Brasil

| Ordem | Patrocinadores Brasileiros | Número de estudos |
|-------|---|-------------------|
| 1 | Hospital Geral da Universidade de São Paulo | 33 |
| 2 | Universidade de São Paulo | 27 |
| 3 | Hospital de Clínicas de Porto Alegre | 19 |
| 4 | Instituto do Câncer do Estado de São Paulo | 13 |
| 5 | Hospital Israelita Albert Einstein | 7 |
| 6 | Universidade de Campinas | 6 |
| 7 | Universidade Federal de Goiás | 6 |

| | | |
|----|---|---|
| 8 | Universidade Federal de São Paulo | 6 |
| 9 | Hospital do Coração de São Paulo | 5 |
| 10 | Instituto do Coração INCOR | 5 |
| 11 | Azidus Brasil | 4 |
| 12 | Hospital Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado | 4 |
| 13 | Hospital de Base do Distrito Federal | 4 |
| 14 | EMS | 3 |
| 15 | Hospital do Câncer de Barretos | 3 |
| 16 | Instituto Butantan | 3 |
| 17 | Instituto Nacional do Câncer INCA | 3 |
| 18 | Núcleo De Pesquisa E Desenvolvimento De Medicamentos Da Universidade Federal Do Ceará | 3 |
| 19 | Universidade de Guarulhos | 3 |
| 20 | Universidade Federal Fluminense | 3 |
| 21 | Ache Laboratórios Farmacêuticos S.A. | 2 |
| 22 | Apsen Farmacêutica S.A. | 2 |
| 23 | Clínica Dermatológica Arbache Ltda | 2 |
| 24 | Fundação Osvaldo Cruz FIOCRUZ | 2 |
| 25 | Hospital A.C.Camargo Câncer Center | 2 |
| 26 | Hospital Alemão Oswaldo Cruz | 2 |
| 27 | Hospital Moinhos de Vento | 2 |
| 28 | Instituto Brasileiro de Controle do Câncer | 2 |
| 29 | Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul | 2 |
| 30 | Instituto D'Or de Pesquisa e Educação | 2 |
| 31 | Universidade Federal do Rio de Janeiro | 2 |
| 32 | Clínica Cardresearch - Cardiologia Assistencial e de Pesquisa LTDA | 1 |
| 33 | Clínica Centro de Hematologia e Oncologia da Bahia | 1 |
| 34 | Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda | 1 |
| 35 | Eurofarma Laboratórios S.A. | 1 |
| 36 | Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo | 1 |
| 37 | Faculdade de Medicina do ABC | 1 |
| 38 | Fundação Educacional Serra dos Órgãos | 1 |
| 39 | Hospital Grupo de Apoio ao Adolescente e a Criança com Câncer GRAAC | 1 |
| 40 | Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto | 1 |
| 41 | Hospital do Rim e Hipertensão de São Paulo | 1 |
| 42 | Hospital Federal de Bonsucesso | 1 |
| 43 | Hospital Geral de Fortaleza | 1 |
| 44 | Hospital Geral Roberto Santos | 1 |
| 45 | Hospital Sírio-libanês | 1 |
| 46 | Hospital Universitário de Brasília | 1 |
| 47 | Instituto de Cardiologia de Santa Catarina | 1 |
| 48 | Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Biomanguinhos | 1 |
| 49 | Kaiser Clínica e Hospital | 1 |
| 50 | Laboratório Catarinense AS | 1 |
| 51 | Ministério da saúde | 1 |
| 52 | Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul | 1 |

| | | |
|----|--|---|
| 53 | Universidade de Brasília | 1 |
| 54 | Universidade de Taubaté | 1 |
| 55 | Universidade do Extremo Sul Catarinense - Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde | 1 |
| 56 | Universidade do Vale do Sapucaí | 1 |
| 57 | Universidade Federal da Bahia | 1 |
| 58 | Universidade Federal de Alfenas | 1 |
| 59 | Universidade Federal de Juiz de Fora | 1 |
| 60 | Universidade Federal de Minas Gerais | 1 |
| 61 | Universidade Federal de Pernambuco | 1 |
| 62 | Universidade Federal de São Carlos | 1 |
| 63 | Universidade Federal do Ceará | 1 |
| 64 | Universidade Federal do Piauí | 1 |
| 65 | Universidade Federal do Rio Grande do Norte | 1 |

A análise dos sessenta e cinco patrocinadores de origem brasileira, identificados na Tabela 2, demonstra que, destes 216 estudos clínicos ativos no Brasil, que são patrocinados por instituições nacionais, a maioria, 76,39%, é patrocinada por hospitais e universidades. São 90 estudos patrocinados por hospitais, o que corresponde 41,67%, e as universidades patrocinam 75 estudos, correspondendo a 34,72%. 32 estudos são patrocinados por institutos que corresponde a 14,81% dos patrocinadores locais, e a indústria nacional financia 14 estudos clínicos, representando 6,48% dos patrocinadores nacionais. As clínicas patrocinam 4 estudos e, o Ministério da Saúde apoia 1 estudo (Figura 12). Uma análise apenas das universidades mostra que 70,73% são universidades federais, 9,76% são universidades estaduais, 14,63% universidades comunitárias ou privadas, e 4,88% são fundações. Dentre os hospitais, 52,63% são públicos, 36,84% são privados, e 10,53% são filantrópicos.

Com relação à indústria com maior participação em patrocínio de estudos clínicos, destacamos a EMS com 3 estudos, e Aché Laboratórios Farmacêuticos e Apsen Farmacêutica, ambas patrocinando 2 estudos clínicos cada uma. Destacamos ainda como CRO (Organização de Pesquisa por Contrato) a empresa Azidus Brasil, patrocinando 4 estudos clínicos.

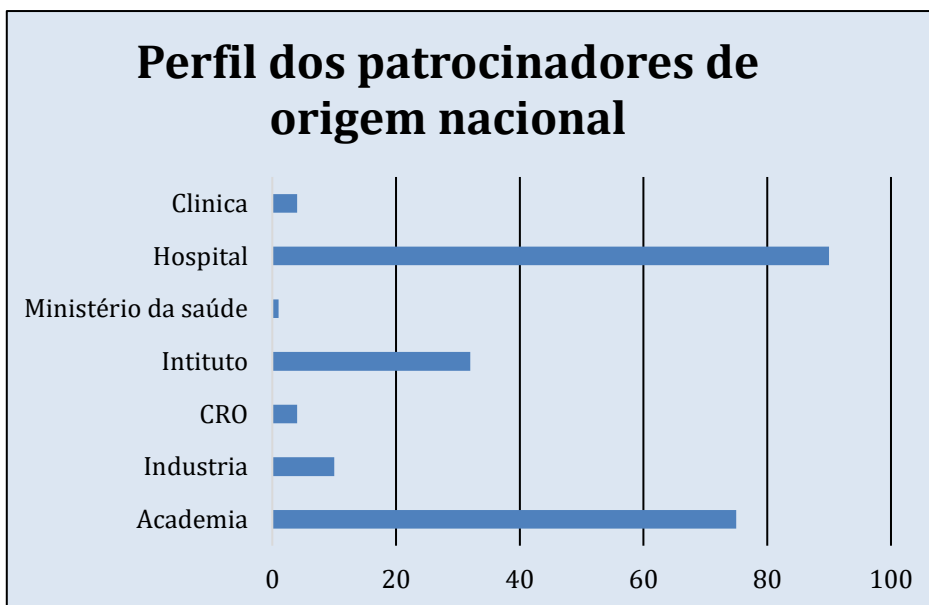


Figura 12. Perfil dos patrocinadores de origem nacional de estudos clínicos ativos no Brasil com moléculas farmacológicas.

O perfil dos patrocinadores estrangeiros de estudos clínicos ativos no Brasil é o oposto do perfil dos patrocinadores nacionais. A Figura 13 retrata que o monopólio dos patrocinadores internacionais é representado pelas indústrias farmacêuticas, ou seja, dos 696 estudos com financiamento internacional, 641 são financiados por indústrias farmacêuticas globais, o que corresponde a 92,10%. O custeio de institutos engloba 39 estudos, o que representa 5,60%, já a academia internacional patrocina 15 estudos, representando 2,16%, e a OMS patrocina apenas 1 estudo clínico.

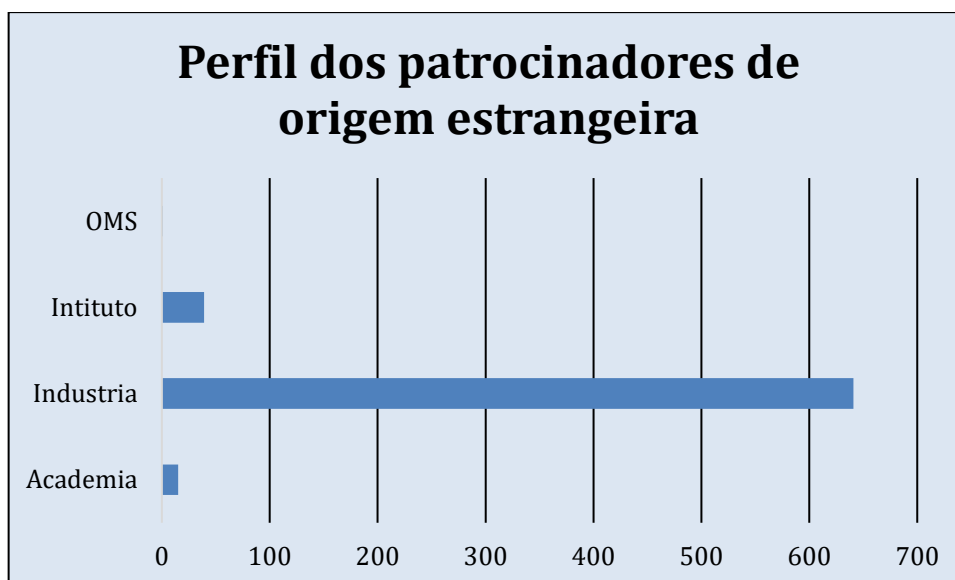


Figura 13. Perfil dos patrocinadores de origem estrangeira de estudos clínicos ativos no Brasil com moléculas farmacológicas.

A Figura 14 apresenta a classificação dos estudos de acordo com moléculas conhecidas e/ou reposicionadas e moléculas inéditas, sendo estas moléculas químicas ou biológicas. Dentre os estudos com moléculas inéditas temos 152 registros, destes, 59 estudos são com ativos biológicos e 93 com ativos químicos. Já os estudos envolvendo moléculas conhecidas predominam com 735 estudos, destes, 397 são moléculas químicas conhecidas como, por exemplo, o antiviral tenofovir que é utilizado no tratamento de infecção pós-HIV e estudado para terapia contra COVID-19, e 338 registros correspondem a moléculas biológicas conhecidas, como, por exemplo, o anticorpo monoclonal golimumabe que é utilizado para tratamento de artrite psoriática ativa e estudado para terapia de colite ulcerativa. Foram analisadas ainda 10 moléculas apresentadas no estudo como suplementação dietética, 3 como probióticos e 10 como fitoterápicos conhecidos e 2 fitoterápicos inéditos.

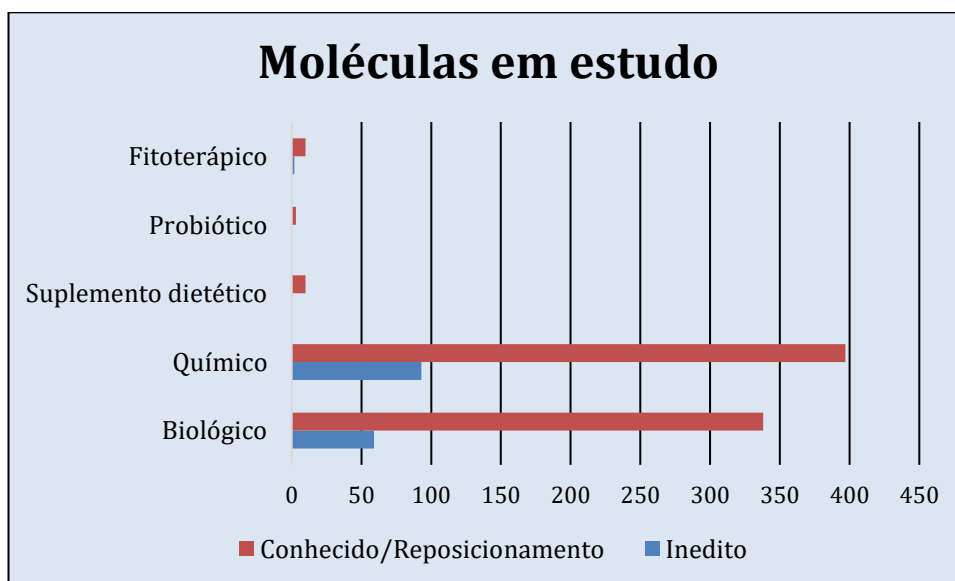


Figura 14. Perfil das moléculas em estudo nos testes clínicos ativos no Brasil.

Analisando os 216 estudos patrocinados por instituições brasileiras, podemos observar, na figura 15, que a grande maioria, ou seja, 98,61% correspondem a estudos com moléculas conhecidas (visando reposicionamento). Destes, os estudos com as moléculas químicas correspondem a 83,80%, enquanto os estudos com as moléculas biológicas representam 8,80%. Já os ensaios clínicos com suplementos dietéticos representam 3,70%, com fitoterápicos representam 1,85%, e com probiótico apenas um estudo, representando 0,46%. Com relação aos estudos clínicos com moléculas inéditas, patrocinados por instituições nacionais, foram dois biológicos, um envolvendo vacina para prevenção da COVID-19, e outro envolvendo terapia com células-tronco para tratamento da Doença de Huntington, e um estudo com

molécula química que corresponde a um oligonucleotídeo antisense que inibe a síntese de pré-caliceína em pacientes com COVID-19 moderado a grave.

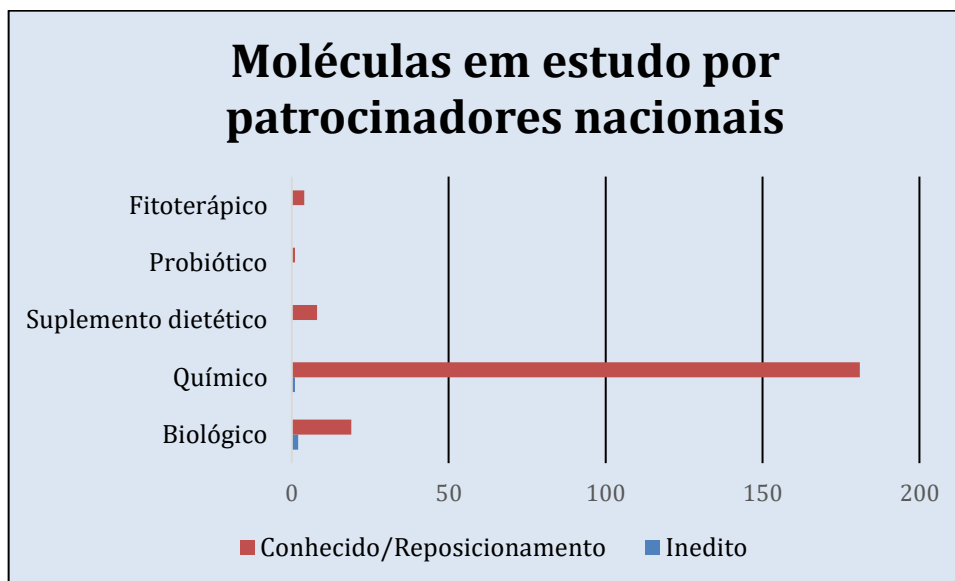


Figura 15. Perfil das moléculas em estudo nos testes clínicos ativos no Brasil por patrocinadores brasileiros.

7. DISCUSSÃO

O setor farmacêutico caracteriza-se por atividades de pesquisa, desenvolvimento, produção, comercialização e transporte de farmoquímicos, medicamentos e preparações farmacêuticas (Vieira e Dos Santos, 2020). O imenso mercado brasileiro de medicamentos, que movimentou R\$ 76,98 bilhões no ano de 2020 (SINDUSFARMA, 2021), sendo o sétimo maior mercado mundial em termos de faturamento, tem grande relação com o tamanho da população brasileira, bem como a existência, aqui, do maior sistema público de saúde do mundo. De acordo com dados da SINDUSFARMA (2021). No ano de 2020, o mercado brasileiro de medicamentos apresentava 441 empresas farmacêuticas, com faturamento anual igual ou maior do que R\$ 100 mil. Dessas empresas, destaca-se que oitenta e nove (89) eram de origem internacional e trezentas e cinquenta e duas (352) de capital nacional. Contudo, o déficit anual da balança comercial brasileira no setor farmacêutico é da ordem de R\$ 6 bilhões, sendo que no ano de 2020, as exportações da indústria farmacêutica foram da ordem de US\$ 1,07 bilhão, e as importações de acabados, semiacabados, vacinas, hemoderivados e demais produtos farmacêuticos atingiram US\$ 7,05 bilhões, denotando a dependência externa de produtos do setor farmacêutico.

Corroborando tal dependência tecnológica, no presente estudo demonstramos que, dos 69.157 depósitos de patentes, no Brasil, referentes à “*Atividade Terapêutica Específica de Compostos Químicos ou Preparações Medicinais*” somente 4,48% dos depósitos são de depositários de origem nacional. Ainda, mostramos que, dos 912 estudos clínicos ativos no Brasil, somente 23,68% dos estudos em andamento são patrocinados por instituições e/ou empresas de origem nacional. Zucoloto (2011) aponta que, por permitirem elevada comparabilidade internacional, as patentes são valorizadas como importantes indicadores tecnológicos. Contudo, diversos levantamentos, como o nosso que avaliou a dinâmica de patenteamento no setor farmacêutico, tem mostrado que o patenteamento brasileiro é ainda pouco expressivo levando-se em consideração a importância do Brasil no panorama mundial (Zucoloto, 2011). Com relação aos principais depositários de origem brasileira, demonstramos em nosso trabalho que apenas 10% dos depositários eram empresas farmacêuticas. É interessante notar que a indústria brasileira com maior número de depósitos foi a Aché Laboratórios Farmacêuticos, atualmente (2020) a terceira maior farmacêutica nacional em termos de faturamento, tendo sido segunda no ano de 2019 e primeira entre os anos de 2014 e 2018. Também demonstramos, no presente estudo, que a indústria farmacêutica nacional é a patrocinadora de apenas 4,63% dos estudos clínicos que apresentam patrocinadores nacionais.

Destaque, em primeiro lugar, para a indústria farmacêutica EMS patrocinando 3 estudos clínicos, e classificada como a segunda maior farmacêutica nacional em faturamento no ano de 2020, e a Aché Laboratórios Farmacêuticos, com dois estudos clínicos patrocinados, em segundo lugar entre as empresas farmacêuticas. Assim, embora a produção de medicamentos genéricos tenha contribuído sobremaneira à expansão econômica das indústrias farmacêuticas nacionais no mercado interno (Vieira e dos Santos, 2020), sendo que das dez empresas farmacêuticas com maior faturamento no Brasil, seis são indústrias nacionais (Guia 2019 INTERFARMA). É notório que o depósito de patentes relacionadas à “*Atividade Terapêutica Específica de Compostos Químicos ou Preparações Medicinais*”, bem como o patrocínio de estudos clínicos, ambas as situações que remetem ao desenvolvimento de medicamentos inovadores, sejam novas moléculas ou reposicionamento de fármacos, ainda são incipientes na indústria nacional, com o foco ainda maior na produção de medicamentos genéricos. Mais recentemente, apesar de pouco expressivo, a produção de biossimilares vem se apresentando um importante ponto de desenvolvimento, uma vez que o déficit desse tipo de produto é muito relevante.

Como supracitado na introdução desta dissertação, o processo de desenvolvimento de medicamentos é altamente caro, arriscado e demorado, e os custos com P & D e ensaios pré-clínicos e clínicos têm apresentado tendência de aumento significativo. A ciência básica, ao apresentar informações acerca de um alvo biológico, que está envolvido em um processo fisiológico considerado disfuncional em pacientes com uma determinada doença, pode ser considerada o gatilho inicial do desenvolvimento de um novo medicamento (Mohs e Greig, 2017). Essas pesquisas, majoritariamente realizadas em laboratórios acadêmicos e institutos de pesquisa em todo o mundo, fornecem uma compreensão básica, e.g., hipóteses, acerca de um processo fisiopatológico. Após a identificação e validação de um alvo potencialmente relevante para uma determinada doença, tem-se início uma etapa de busca por moléculas que possam modificar tal alvo terapêutico (Corr e Williams, 2009). No presente estudo, demonstramos que, das 3.104 patentes de origem brasileira relacionadas à “*Atividade Terapêutica Específica de Compostos Químicos ou Preparações Medicinais*”, em 76% dos depósitos uma universidade brasileira era depositária. A análise posterior demonstrou que, destas, 73% eram universidades federais, 23% universidades estaduais, e 4% universidades comunitárias ou privadas. Aqui, pode-se fazer um paralelo com o pujante sistema de pós-graduação *stricto sensu* brasileiro, que segundo dados do Ministério de Educação, cresceu 48,6% na última década, passando de 3.128 programas, em 2011, para 4.650, em 2020 (MEC, 2021). Ainda, segundo dados do Ministério da Educação, de 2007 a 2017 todos os níveis de formação cresceram. Praticamente dobrou a

quantidade de cursos de doutorado, os cursos de mestrado profissional mais que triplicaram e o número de mestrados acadêmicos cresceu 65%. O número de profissionais formados também obteve crescimento de 59% na quantidade de mestres formados, a titulação de doutores cresceu quase 94%, e foi registrado crescimento de 193% na titulação de mestres profissionais. A produção intelectual dos programas também teve um crescimento expressivo de 89% no número de artigos publicados em periódicos e 80% na produção de livros ou capítulos de livros (MEC, 2017). Assim, é evidente que as universidades brasileiras, sobretudo as públicas, oferecem um enorme potencial de inovação ao setor farmacêutico nacional. Portanto, é de particular importância a transposição das tecnologias desenvolvidas nas universidades para a indústria brasileira, possibilitando a geração de novos produtos farmacêuticos. Tais invenções, objeto das patentes supracitadas, i.e., compostos químicos com atividade terapêutica, necessitam evoluir para o desenvolvimento pré-clínico e, caso bem-sucedido, em desenvolvimento clínico, para, em última análise, obtermos um medicamento aprovado, sendo etapas que necessitam do investimento e da participação preponderante da indústria farmacêutica.

As atividades de P,D&I produção de conhecimento derivam de uma dinâmica não linear e de interações entre universidades e indústrias. A colaboração entre estes, abrange duas fases: motivação e parceria. Em estudo realizado por Zhimin e colaboradores (2016), junto a cem universidades e institutos de pesquisa e cem empresas na China, constatou-se que aproximadamente 90% das universidades e institutos de pesquisa são motivados a firmarem parcerias com empresas, pois acreditam que a cooperação contribui para o aperfeiçoamento acadêmico e sua capacidade de P&D. E para as empresas o mesmo percentual foi encontrado, acreditando que a cooperação mútua contribui significativamente no aperfeiçoamento das atividades de P&D e lucratividade do negócio. Segundo Noveli e Segatto (2012), as parcerias podem beneficiar as universidades, desde a possibilidade de obtenção de recursos financeiros adicionais, aumento do conhecimento sobre os problemas existentes, incorporação de novas informações nos processos de ensino e pesquisa; acesso a equipamentos modernos, divulgação da imagem da universidade e realização de ações sociais no desenvolvimento econômico regional, até da possibilidade de emprego para egressos das universidades e contratos de consultoria para pesquisadores. Ainda segundo os autores, a indústria pode se beneficiar através do acesso a recursos humanos altamente qualificados e a novos conhecimentos com resolução de problemas técnicos, e acesso à soluções com rapidez no desenvolvimento de novas tecnologias, acesso às instalações e laboratórios das universidades e recursos públicos, redução de custos e riscos, crença no valor estratégico da inovação tecnológica a curto e longo prazos,

publicações científicas conjuntas, e prestígio na sociedade através da formação de seus funcionários. Alguns exemplos de atividades entre universidades e empresas brasileiras são licenciamento de patentes, pesquisa e patentes conjuntas, parceria em projetos de P&D, fomento e apoio à criação de empresas spin-off (Machado e Sartori, 2018). Como mencionado anteriormente na introdução, em decorrência de sua complexidade, a descoberta e o desenvolvimento de novos medicamentos é um dos empreendimentos de maior risco financeiro em toda a ciência. A inovação farmacêutica é intimamente dependente de atividades de P & D, incluindo-se as pesquisas básicas, as quais, no Brasil, são realizadas principalmente em universidades públicas. Em decorrência do alto grau de incerteza técnica e comercial associado, em uma economia de livre mercado, as empresas são pouco propensas a investir em pesquisas básicas, sendo o subinvestimento evitado por meio do apoio financeiro direto do governo às universidades. Assim, a interação das universidades e centros de pesquisa com indústrias farmacêuticas constitui um meio essencial para transformar o conhecimento científico em aplicações práticas, i.e., novos medicamentos. Nessa linha de evidência, Seyhan (2019) aponta que o objetivo final da pesquisa translacional é orientar as primeiras descobertas no âmbito de pesquisas básicas, principalmente conduzidas na academia, ou mesmo na indústria, até o ponto de investimento. O pesquisador indica, ainda, que para que a pesquisa translacional obtenha sucesso, devem existir interações funcionais entre a academia, o governo, e os componentes financeiros e operacionais da indústria farmacêutica (Seyhan, 2019). Porém, no que tange ao desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos, a indústria farmacêutica nacional ainda está absorvendo de maneira incipiente as tecnologias desenvolvidas nas universidades brasileiras. Nesse sentido, Giuriatti et al. (2020) analisaram se a dinâmica de relações entre universidades e indústrias nacionais envolvendo as pesquisas com nanotecnologia propiciaram o desenvolvimento de medicamentos para seres humanos. Os pesquisadores observaram que os depósitos de patentes em nanotecnologia aplicada a fármacos, no Brasil, e por depositários de origem brasileira, foram majoritariamente depositados por instituições de ciência de tecnologia, resultado semelhante ao que obtivemos no presente estudo. Ainda, os autores identificaram que as empresas brasileiras apresentam números de depósitos de patentes ainda incipientes, embora fosse observado um número expressivo de depósitos em parceria com instituições de ciência de tecnologia brasileiras. Em particular, algumas empresas brasileiras realizaram desenvolvimento de ensaios clínicos com parcerias de instituições de ciência de tecnologia, resultando no desenvolvimento de produtos de origem brasileira (Giuriatti et al., 2020). De forma geral, como grande parte dos depósitos de patentes de origem brasileira acerca de compostos químicos com atividade terapêutica são de universidades públicas, as ações de

transferência de tecnologia assumem particular relevância, ainda mais frente ao baixo número de transferências realizadas por estas. Embora em processo de estruturação e consolidação de Núcleos de Inovação Tecnológica (NIT), as universidades públicas brasileiras ainda não apresentam gestão suficiente capaz de suplantar os gargalos nos processos de transferência de tecnologia e transpor o conhecimento dos muros da universidade ao setor privado (Simões e dos Santos, 2018).

Desta forma, é evidente que o desenvolvimento de novos medicamentos de origem nacional seria potencializado por meio de simbiose entre universidades e indústrias farmacêuticas. Com a consolidação de parcerias existentes entre universidades e indústrias, e, principalmente, pela criação de novas parcerias, há a perspectiva de transferência de tecnologias e maior número de desenvolvimentos pré-clínicos e clínicos de medicamentos de origem nacional. Mas é destaque que essa relação necessita ser bidirecional, fomentando-se o desenvolvimento de pesquisas universitárias em conjunto com as empresas brasileiras, atrelando as pesquisas às peculiaridades e necessidades da indústria farmacêutica nacional (Giuriatti et al., 2020). Também se destaca a necessidade de financiamento público subsidiado no setor farmacêutico, pois, como supracitado, o risco de insucesso é alto. Porém, ao considerar também o crescimento significativo das indústrias farmacêuticas nacionais, é notório que o país detém condições propícias para se tornar um polo avançado de pesquisas. Torres-Freire, Golgher e Callil (2014) argumentam que o setor farmacêutico brasileiro apresenta uma pujante base acadêmica realizando P & D em áreas estratégicas, sendo que no Brasil a maioria dos pesquisadores nacionais trabalha em universidades e institutos de pesquisa e não no setor privado, como ocorre nos países desenvolvidos. De acordo com os autores, é necessária uma maior aproximação entre a academia e o setor privado, investimentos do setor privado em novos medicamentos, políticas públicas para o setor como parcerias público-privadas, compras governamentais e subsídios para inovação, buscando reduzir a dependência externa e o déficit na balança comercial de medicamentos (Torres-Freire, Golgher e Callil, 2014).

Em nosso estudo demonstramos que, dos 912 estudos clínicos ativos, 152 (ou 16,6%) são estudos com moléculas inéditas, e 735 (ou 80,59%) envolvem moléculas conhecidas. Neste sentido, o reposicionamento de fármacos é uma estratégia para acelerar o desenvolvimento de medicamentos bem como reduzir os custos relacionados às fases iniciais da pesquisa clínica. A estratégia de reposicionamento avalia os medicamentos que já estão aprovados por agências reguladoras para tratar uma indicação ou condição para averiguar se eles são seguros e eficazes para o tratamento de outras indicações (Seyhan, 2019). Essa abordagem diminui o tempo de pesquisa, estudos clínicos e os investimentos necessários. Isso ocorre porque muitos

medicamentos reposicionados já passaram pelas fases iniciais de desenvolvimento, segurança clínica e teste de biodisponibilidade, portanto, podem potencialmente obter aprovações de agências reguladoras em menos da metade do tempo e a um quarto do custo (Seyhan, 2019). Dentre os estudos clínicos com moléculas inéditas, demonstramos que 61,18% envolvem ativos químicos e 38,81% ativos biológicos. Já os estudos envolvendo moléculas conhecidas, 54% envolvem ativos químicos e 46% ativos biológicos. Estes dados demonstram o crescimento e a importância dos ativos biológicos no desenvolvimento de medicamentos. Kabir et al. (2019) destacam que com o panorama atual desses produtos prometendo crescimento contínuo, a terapia biológica está expandindo o alcance da medicina sem restringir a pesquisa e o desenvolvimento de medicamentos de pequenas moléculas. De fato, com o crescente sucesso médico e comercial de proteínas recombinantes e anticorpos monoclonais, muitas indústrias farmacêuticas têm investido vultosas quantias no campo dos ativos biológicos. A expiração de diversas patentes também representa oportunidade para a indústria farmacêutica por meio do desenvolvimento de medicamentos biossimilares (Kabir et al., 2019).

No presente estudo também foi demonstrado que a maioria dos estudos clínicos ativos no Brasil, i.e., 58%, referem-se à fase III, fase cuja aprovação por agências regulatórias possibilita o registro e aprovação para uso comercial do medicamento. Assim, nota-se que os ensaios clínicos realizados no país se concentram em fases de menor risco tecnológico, i.e., fase III, reforçando a necessidade de obter condições para impulsionar a inovação nas indústrias nacionais e criar condições para atrair multinacionais a realizarem estudos de fase I e II no Brasil (Gomes et al., 2012; Pinto e Barreiro, 2013). Gomes et al. (2012) destacam que a capacidade de desenvolvimento de medicamentos inovadores está intrinsecamente ligada às competências para a realização de ensaios clínicos. Quanto mais ensaios clínicos em fases iniciais, maior tende a ser o esforço de inovação naquele país ou área de conhecimento. Conforme supracitado na introdução desta dissertação, o Guia 2020 INTERFARMA indicou que a participação do Brasil em termos de estudos clínicos iniciados foi de 1,9% em 2019. Em termos de ranking de países, o país ocupa a 25ª posição. Este mesmo Guia aponta que o Brasil tem possibilidade para figurar entre os dez países com maior número de pesquisas clínicas em andamento, estimando um ganho anual de R\$2 bilhões em investimentos e beneficiando mais de 55 mil pacientes. Contudo, diversos fatores determinam a competitividade dos ensaios clínicos de um país, como custo, recrutamento de pacientes, infraestrutura, alta capacitação profissional, e ambiente ético-regulatório. A SINDUSFARMA (2021) aponta que “*o desenvolvimento do setor farmacêutico deve se basear na seguinte equação: estímulo à produção local, estímulo à inovação, ambiente propício à realização de pesquisas clínicas no*

país e adoção de políticas públicas de acesso aos medicamentos”. Neste mesmo documento, a SINDUSFARMA (2021) indica que determinadas ações do Ministério de Saúde visando acelerar as aprovações de Estudos Clínicos no país, aprimoraram o ambiente local para tais investimentos. Contudo, ressalta que há a necessidade de modernização dos marcos regulatórios e melhor definição dos direitos dos indivíduos da pesquisa (SINDUSFARMA, 2021). Neste sentido, destaca-se que no dia 3 de agosto de 2021, a Comissão de Constituição e Justiça (CCJ) aprovou na Câmara dos Deputados uma proposta com o intuito de estabelecer o novo marco legal para nortear as pesquisas clínicas com humanos no Brasil. Este novo marco visa assegurar direitos e princípios éticos na relação entre o patrocinador da pesquisa, pesquisador e paciente, além de estabelecer agilidade na análise e no registro de medicamentos no País. A proposta irá para votação no Plenário da Câmara dos Deputados (Billar, 2021). Ressalta-se que a pesquisa clínica no Brasil está sujeita à regulação do Conselho Nacional de Saúde e da ANVISA.

Ademais, em nosso estudo, a busca dos depósitos de patentes relacionadas à “*Atividade Terapêutica Específica de Compostos Químicos ou Preparações Medicinais*”, por meio da plataforma *Derwent Innovation Index*, trouxe 66.510 resultados, que foram subdivididas por área terapêutica (Tabela 3). Podemos destacar que 21.435 depósitos foram direcionados ao grande grupo dos agentes antineoplásicos, classificada como A61P35/00. Um estudo publicado por Almendra et al. (2021) avaliou as patentes registradas por universidades brasileiras nos anos de 2016, 2017 e 2018 na Plataforma Espacenet, demonstrando que a classificação internacional A61P35/00 foi aquela que mais figurou na pesquisa, sendo responsável por 25 depósitos de universidades brasileiras entre os anos de 2016 a 2018, ressaltando a preocupação em buscar novas opções para tratamento do câncer. O estudo de Giuriatti et al. (2020), que avaliou os depósitos de patentes no Brasil, e por depositários brasileiros, relacionados com nanotecnologia e aplicação em fármacos, também demonstrou que a principal aplicação terapêutica da nanotecnologia em fármacos foi o câncer, com 25,62% dos depósitos. Com relação aos estudos clínicos em andamento no Brasil, os dados são muito semelhantes aos depósitos de patentes. Entre os 912 estudos ativos, 367 são direcionados para o câncer, ou seja, 40,24%, refletindo um padrão mundial de busca por medicamentos para esta enfermidade. A busca, realizada em 16 de janeiro de 2021, também encontrou um alto número de estudos clínicos relacionados ao COVID-19 (70 estudos). De fato, desde que a doença emergiu em Wuhan, China, em dezembro de 2019, cientistas, acadêmicos, a comunidade médica, e indústrias farmacêuticas começaram a revisar dados de ciência básica, translacionais e clínicos para identificar possíveis opções de tratamento. Uma infinidade de agentes terapêuticos, novos

ou reposicionados, foi usada empiricamente e estudados em ensaios clínicos (Kory et al., 2021). Entre as abordagens de estudo relacionadas ao COVID-10 destaca-se o reposicionamento de fármacos, desenvolvimento de novos fármacos (como por exemplo, anticorpos) e o desenvolvimento de vacinas.

De modo geral, demonstramos que as inovações tecnológicas relacionadas à “*Atividade Terapêutica Específica de Compostos Químicos ou Preparações Medicinais*”, protegidas no Brasil, têm se concentrado principalmente em cânceres, diabetes mellitus, doenças neurodegenerativas e distúrbios do sistema nervoso, analgésicos e anti-inflamatórios, e doenças cardiovasculares/isquêmico-ateroscleróticas. Os estudos clínicos em andamento no país seguem o mesmo perfil de principais condições terapêuticas dos depósitos de patentes, apesar de uma parcela significativa dos estudos clínicos serem direcionada ao COVID-19, em função do momento mundial da pandemia e alta necessidade de tratamento efetivo para a doença. É importante ressaltar, ainda, que 40,24% dos estudos clínicos são direcionados à oncologia, evidenciando a preocupação da comunidade científica na busca pela cura ou tratamento que retarde a progressão da doença e melhore qualidade de vida do paciente. A maior concentração de estudos clínicos ativos no Brasil está na fase III, com 58%, onde o risco tecnológico é menor. Com relação às moléculas em estudo, apenas 16,6% dos estudos clínicos são com moléculas inéditas, comprovando que o mercado farmacêutico nacional ainda prioriza esforços e investimentos para o estudo de moléculas conhecidas, com o objetivo principal de reduzir tempo e custos do processo. Com relação às patentes, as principais depositárias são as grandes indústrias farmacêuticas internacionais, como Novartis, La Roche, Astrazeneca, Pfizer, Eli Lilly, e Sanofi. Somente 4,48% dos depósitos foram feitos por depositários de origem brasileira, mostrando o alto índice de dependência tecnológica no setor,. Com relação aos estudos clínicos, o mesmo perfil foi observado, com 76,32% sendo patrocinados por instituições internacionais, onde destes, 92,10% são patrocinados por indústrias farmacêuticas internacionais. Contudo, a análise das patentes de origem nacional demonstrou que 76% apresentam universidades brasileiras como titulares, e 14% institutos de pesquisa ou fundações de amparo à pesquisa, sendo que das universidades, 73% são universidades federais, e 23% são universidades estaduais. Assim, estas se mostram um importante caminho para transferência de tecnologia ao setor produtivo, i.e., indústrias farmacêuticas, possibilitando a geração de novos produtos de origem nacional. Nesse sentido, é necessário que o Brasil amplie as ações políticas que desenvolvam o capital humano no que tange a cadeia produtiva farmacêutica, em especial referente a estudos clínicos, fomentando atividades de pesquisa e desenvolvimento (P & D) e inovação, promovendo parcerias público-privadas e as interações entre universidades e

indústrias, de modo a estimular a economia, refletindo em aumento do PIB em médio e longo prazo, e impulsionando as exportações no setor (INTERFARMA, 2020).

A análise de modo conjunto e quantitativo das patentes, utilizando-se as plataformas de buscas e suas ferramentas de análise integrada de dados, constitui uma limitação do nosso estudo. É salutar que novos estudos façam uma análise qualitativa de patentes de origem nacional, em especial as depositadas por instituições públicas de ciência e tecnologia, fornecendo fonte de informação tecnológica, com vistas à prospecção de novas tecnologias, desenvolvimento conjunto entre universidades e indústrias, estudos pré-clínicos e clínicos e, por fim, desenvolvimento de novos medicamentos de origem nacional. É necessária, ainda, a melhor compreensão dos fatores que influenciam, ou não, o processo de transferências destas tecnologias das universidades e institutos de pesquisa públicos para as indústrias nacionais.

8. CONCLUSÕES

Este estudo demonstrou um panorama do setor farmacêutico brasileiro, através de uma análise do perfil dos estudos clínicos em andamento no Brasil e depósitos de patentes efetuadas no país, com o objetivo de compreender a competitividade do mercado farmacêutico nacional e identificar ações para o seu desenvolvimento. Foi possível observar o monopólio das patentes depositadas no Brasil por parte das indústrias internacionais, já a maioria dos depósitos de instituições nacionais são representados por universidades públicas, e uma parcela pouco representativa depositadas por indústrias nacionais. A mesma característica predomina para os patrocinadores dos estudos clínicos em andamento no Brasil, evidenciando uma carência da P&D e inovação na cadeia de novos medicamentos, e a dependência do setor privado em relação aos investimentos públicos para P&D, ressaltando uma desconexão entre os avanços de ciência e tecnologia e inovação do mercado farmacêutico internacional e baixa competitividade brasileira frente a este mercado.

Como condição clínica predominante no perfil dos estudos clínicos analisados, podemos ressaltar a COVID-19, a qual tem sido a doença mais estudada na atualidade. A sua recente descoberta em 2019, o desconhecimento do perfil da doença, a ausência de tratamento comprovado, o grande acometimento da população mundial, e o surgimento de novas variantes do vírus, tornou-se uma emergência de saúde pública global no mais alto nível, direcionando inúmeros estudos com o objetivo de tratamento eficaz para melhorar o prognóstico e reduzir a taxa de mortalidade pela doença. Apesar deste cenário de pandemia, observou-se ainda neste estudo, que grande parcela dos depósitos de patentes são para estudos com agentes antineoplásicos, e a mesma característica foi visualizada ao analisar os estudos clínicos em andamento no Brasil. Isso reforça o foco na oncologia, para o desenvolvimento de novos fármacos e melhoramento de moléculas já existentes, usados isoladamente ou em combinação com terapias convencionais, e atribuídos ao tratamento de doenças debilitantes e com alto grau de mortalidade, buscando a cura, mas, quando esta não é possível, busca-se o maior tempo e qualidade de vida.

Outra contribuição deste estudo foi mostrar que a maioria dos ensaios clínicos analisados correspondem a fase III, ou seja, a fase de menor risco tecnológico, ressaltando novamente que os estudos de fase I e II, os quais representam as fases de maior grau de inovação, são realizados em sua maioria nos países desenvolvidos. O Brasil é um país atraente à pesquisa clínica, devido sua heterogeneidade, condições climáticas e socioeconômicas, no entanto os entraves processuais prejudicam as fases iniciais da pesquisa de se estabelecerem

aqui. Isso denota que, para refletir nossa capacidade inventiva, o Brasil precisa incentivar a produção local e o interesse dos países desenvolvidos em realizar seus estudos de fase I e II nas nossas instituições, além de estimular a inovação e o desenvolvimento de novos fármacos em território brasileiro, propiciando maior desenvolvimento do mercado farmacêutico nacional e beneficiando inúmeros pacientes brasileiros tratados com estas moléculas. Importante notar, neste estudo, que o foco maior dos testes clínicos ainda está voltado principalmente para o reposicionamento de fármacos, estudados com foco na inovação incremental, como para a aplicação em novos alvos ou novas associações de formulação. Esse fato acontece, com o objetivo de reduzir os custos e tempo, uma vez que as fases iniciais da pesquisa são cortadas.

De modo geral, este estudo apresentou um delineamento relacionado a P&D e inovação farmacêutica nacional, refletindo o grau de dependência tecnológica no Brasil. Atualmente, as universidades brasileiras representam a grande maioria das instituições depositárias de patentes e patrocinadores de estudos clínicos, o que demonstra a importância das pesquisas para a base científica e tecnológica do Brasil, apresentando-se um importante caminho para a transferência de tecnologia ao setor produtivo, além de ensino, é necessário ainda estimular o desenvolvimento tecnológico empreendedor dos pesquisadores. A interação entre universidade e empresa, também deve ser estimulada, através de políticas públicas para o setor, compras governamentais e subsídios para inovação, para que o setor privado invista mais em P&D, inclusive em projetos de maior risco. É necessário a combinação de diferentes condições que possibilite a geração de novos produtos farmacêuticos de origem nacional, e que possam contribuir com mais força, para um processo de desenvolvimento baseado em inovação no Brasil, reduzindo a dependência externa e o déficit na balança comercial de medicamentos.

9. REFERÊNCIAS

ALMENDRA, Rafael Sales *et al.* Mapeamento tecnológico nas Universidades Brasileiras. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v. 7, n. 4, p. 40674-40688, 14 Abr 2021. Disponível em: doi:10.34117/bjdv7n4-499. Acesso em: 7 nov. 2021.

ANTUNES, et al. Métodos de Prospecção Tecnológica, Inteligência Competitiva e Foresight: principais conceitos e técnicas. **Prospecção tecnológica**. Salvador BA, 2018. IFBA 2018. Disponível em: <https://profnit.org.br/wp-content/uploads/2018/08/PROFNIT-Serie-Prospeccao-Tecnologica-Volume-1-1.pdf>. Acesso em: 10 nov. 2021.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Anvisa divulga perfil de pesquisa clínica de medicamentos no Brasil. 26 jul. 2015. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/anos-anteriores/anvisa-divulga-perfil-de-pesquisa-clinica-de-medicamentos-no-brasil>. Acesso em: 15 jan. 2022.

AYATI, Nayyereh ; SAIYARSARAI, Parisa; NIKFAR, Shekoufeh. Short and long term impacts of COVID-19 on the pharmaceutical sector. **DARU Journal of Pharmaceutical Sciences**, Published online, v. 28 (2), p. 799-805, 3 jul 2020. Disponível em: <https://doi:10.1007/s40199-020-00358-5>. Acesso em: 3 nov. 2021.

AKHONDZADEH, Shahin. The Importance of Clinical Trials in Drug Development. **Avicenna Journal of Medical Biotechnology**, v. 8, n. 4, Oct-Dec 2016. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/311485303_The_Importance_of_Clinical_Trials_in_Drug_Development. Acesso em: 4 nov. 2021.

BITTAR, Paula. CCJ aprova marco legal para pesquisa clínica em seres humanos. **Câmara dos deputados**. 3 ago 2021. Disponível em: <https://www.camara.leg.br/noticias/789246-ccj-aprova-marco-legal-para-pesquisa-clinica-em-seres-humanos/>. Acesso em: 10 nov 2021.

BURNHAM, Terence C.; TRAVISANO, Michael. The landscape of innovation in bacteria, battleships, and beyond. **Proceedings of the National Academy of Sciences PNAS**, v. 18, n. 26, 29 Jun 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.2015565118>. Acesso em: 4 nov. 2021.

BURSTALL, Michael L.. European Policies Influencing Pharmaceutical Innovation. *In*: GELIJNS, Annetine C.; HALM, Ethan A.. **Medical Innovation at the Crossroads: The Changing Economics of Medical Technology**. Washington: DC National Academies Press, v. 2, f. 112, 1991. 224 p. cap. 8, p. 123-140. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK234308/pdf/Bookshelf_NBK234308.pdf. Acesso em: 4 nov. 2021.

CARNEIRO, Antonio Vaz, HENRIQUES, Susana Oliveira. O impacto da pandemia COVID-19 na investigação biomédica : uma nova (e pior) realidade. **Revista da Ordem dos Médicos**, n. 212 p. 30-31, Março 2021, Disponível em: https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/47712/1/Impacto_pandemia.pdf. Acesso em 11 jan 2022.

CALIXTO, João B. SIQUEIRA JR, Jarbas M. Desenvolvimento de Medicamentos no Brasil: Desafios. **Gazeta Médica da Bahia**. v.78, n.1 p.98-106, 2008. Disponível em: http://www.gmbahia.ufba.br/adm/arquivos/artigo19_2008sup1.pdf. Acesso em: 10 nov. 2021.

COCKBURN, Iain; LONG, Genia. The importance of patents to innovation: updated cross-industry comparisons with biopharmaceuticals. **Expert Opinion on Therapeutic Patents**, v. 25, n. 7, p. 739-742, 30 Apr 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1517/13543776.2015.1040762>. Acesso em: 4 nov. 2021.

COLLIER, Roger. Drug patents: innovation v. accessibility. **Canadian Medical Association or its licensors CMAJ**, v. 185, n. 9, p. 379-380, 11 Jun 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1503/cmaj.109-4465>. Acesso em: 4 nov. 2021.

CORR, Peter; WILLIAMS, David. The Pathway from Idea to Regulatory Approval: Examples for Drug Development. *In*: LO, Bernard; FIELD, Marilyn Jane; PRACTICE, Institute of Medicine (U.S.). Committee on Conflict of Interest in Medical Research, Education, and. **Conflict of Interest in Medical Research, Education, and Practice**. Washington: DC The National Academies Press, f. 207, 2009. 414 p. cap. Appendix E, p. 375-383. Disponível em: doi: 10.17226/12598. Acesso em: 3 nov. 2021.

DIMASI J.A., FELDMAN L., SECKLER A., WILSON A. Trends in risks associated with new drug development: success rates for investigational drugs. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 87, n. 3, p. 272-277, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/clpt.2009.295> Acesso em: 3 nov. 2021.

DIMASI J.A., GRABOWSKI H.G., HANSEN R.W. Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs. **Journal of Health Economics**, v. 47, p. 20-33, 1 dec 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2016.01.012> Acesso em: 3 nov. 2021.

DIMASI, Joseph A.; GRABOWSKI, Henry G.; HANSEN, Ronald W.. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. **Journal of Health Economics**, v. 47, p.20-33, May 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2016.01.012>. Acesso em: 3 nov. 2021.

FREARSON, Julie; WYATT, Paul. Drug Discovery in Academia- the third way?. **Expert Opin Drug Discov**, v. 5, n. 10, p. 909-919, 1 Oct 2010. Disponível em: doi: 10.1517/17460441.2010.506508. Acesso em: 5 nov. 2021.

GIURIATTI, T. *et al.* Análise do P&D Brasileiro com Uso da Nanotecnologia em Medicamentos para Uso Humano: pesquisas, tecnologias e produtos. **Cadernos De Prospecção**. v. 13, n. 1, p. 225. 27 mar 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.9771/cp.v13i1.31806>. Acesso em: 10 nov. 2021.

GOMES, Renata de Pinho *et al.* Ensaio clínico no Brasil: competitividade internacional e desafios. **BNDES Setorial**, v. 36, p. 45-84, Set 2012. Disponível em: https://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/export/sites/default/bndes_pt/Galerias/Arquivos/conhecimento/bnset/set3602.pdf. Acesso em: 4 nov. 2021.

GUPTA, Himanshu *et al.* Patent protection strategies. **Journal of Pharmacy Bioallied Sciences**, v. 2, n. 1, p. 2–7, Jan 2010. Disponível em: doi: 10.4103/0975-7406.62694. Acesso em: 4 nov. 2021.

GURGULA, Olga. Strategic Patenting by Pharmaceutical Companies - Should Competition Law Intervene?. **IIC International Review of Intellectual Property and Competition Law**, p. 1-24, 28 Oct 2020. Disponível em: doi: 10.1007/s40319-020-00985-0. Acesso em: 4 nov. 2021.

GURVICH, Vadim J. ; HUSSAIN, Ajaz S.. In and Beyond COVID-19: US Academic Pharmaceutical Science and Engineering Community Must Engage to Meet Critical National Needs. **American Association of Pharmaceutical Scientists**, n. 21. p.153. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01718-9>. Acesso em: 3 nov 2021.

GRABOWSKI, Henry; VERNON, John; DIMASI, Joseph A.. Returns on Research and Development for 1990s New Drug Introductions. **Pharmaco Economics**, v. 20, p. 11-29, 17 Sep 2012.

INTERFARMA (Associação Da Indústria Farmacêutica De Pesquisa). Guia Interfarma 2019. São Paulo, 2019. Disponível em: <https://www.passeidireto.com/arquivo/92770594/guia-interfarma-2019-interfarma-2>. Acesso em: 10 nov. 2021.

INTERFARMA (Associação Da Indústria Farmacêutica De Pesquisa). Guia Interfarma 2020. São Paulo, 2020. Disponível em: https://www.interfarma.org.br/app/uploads/2020/12/2020_VD_JAN.pdf. Acesso em: 7 nov. 2021.

KABIR E.R., MOREINO S.S., SHARIF SIAM M.K. The Breakthrough of Biosimilars: A Twist in the Narrative of Biological Therapy. **Biomolecules**. 2019; v.9, n.9; p.410. 24 Aug 2019. Disponível em: doi:10.3390/biom9090410. Acesso em: 10 nov. 2021.

KHANNA, Ish. Drug discovery in pharmaceutical industry: productivity challenges and trends. **Drug Discovery Today**, v. 17, n. 19-20, p. 1088-1102, Oct 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2012.05.007>. Acesso em: 3 nov. 2021.

KORY, Pierre *et al.* Revisão das evidências emergentes que demonstram a eficácia da ivermectina na profilaxia e tratamento de COVID-19. **American Journal of Therapeutics** v. 28, n.3 p. 299-318. 22 apr 2021. Disponível em: doi: 10.1097 / MJT.0000000000001377. Acesso em 10 nov. 2021.

MACHADO, H. P. V.; SARTORI, R. Conhecimento e Inovação no Âmbito da Cooperação entre Universidade e Empresa: Um Estudo de Caso. **Desenvolvimento em Questão**, v. 16, n. 44, p. 483–507, 2018. DOI: 10.21527/2237-6453.2018.44.483-507. Disponível em: <https://www.revistas.unijui.edu.br/index.php/desenvolvimentoemquestao/article/view/5980>. Acesso em: 30 jan. 2022.

MEC. **Pós-graduação brasileira teve avanço qualitativo na última década**. Ministério da Educação 2017. Disponível em: <https://www.gov.br/capes/pt-br/assuntos/noticias/pos-graduacao-brasileira-teve-avanco-qualitativo-na-ultima-decada>. Acesso em: 30 jan 2022.

MEC. **Pós-graduação brasileira cresceu 48% na última década.** Ministério da Educação 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/noticias/educacao-e-pesquisa/2021/02/pos-graduacao-brasileira-cresceu-48-na-ultima-decada>. Acesso em: 10 nov. 2021.

MOHS, Richard C.; GREIG, Nigel H.. Drug discovery and development: Role of basic biological research. **Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions**, v. 3, n. 4, p. 651-657, Nov 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.trci.2017.10.005>. Acesso em: 3 nov. 2021.

MORGAN, Steven; LOPERT, Ruth; GREYSON, Devon. Toward a definition of pharmaceutical innovation. **Open Medicine**, v. 2, n. 1, p. 4–7, 29 Jan 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3091590/pdf/OpenMed-02-e4.pdf>. Acesso em: 4 nov. 2021.

NI, Jingyun *et al.* Obstacles and opportunities in Chinese pharmaceutical innovation. **Globalization and Health**, v. 13, n. 21, 24 Mar 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12992-017-0244-6>. Acesso em: 4 nov. 2021.

NOVELI, Marcio.; SEGATTO, Andréa. P. Processo de cooperação universidade empresa para a inovação tecnológica em um parque tecnológico: evidências empíricas e proposição de um modelo conceitual. **INMR - Innovation & Management Review**, v. 9, n. 1, p. 81-105, 2012. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rai/article/view/79251>. Acesso em: 30 jan. 2022.

OMPI. What is Intellectual Property?. **Organização Mundial de Propriedade Intelectual**. 2014. Disponível em: <https://www.wipo.int/about-ip/en/index.html#ip>. Acesso em: 5 nov. 2021.

ONOFREY, Bruce E. From Molecule to Medicine Cabinet: A Drug's Long Journey from Development to Approval. **Review of optometry**. Jun 2013. Disponível em: <https://www.reviewofoptometry.com/article/from-molecule-to-medicine-cabinet-a-drugs-long-journey-from-development-to-approval>. Acesso em: 14 nov 2021.

PINTO, Angelo C.; BARREIRO, Eliezer J.. Desafios da indústria farmacêutica brasileira. **Química Nova**, v. 23, n. 10, p. 1557-1560, 4 nov 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422013001000012>. Acesso em: 3 nov. 2021.

POLSON, Andrew G.; FUJI, Reina N.. The successes and limitations of preclinical studies in predicting the pharmacodynamics and safety of cell-surface-targeted biological agents in patients. **British Journal of Pharmacology**, v. 166(5), p. 1600–1602, Jul 2012. Disponível em: doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.01916.x. Acesso em: 4 nov. 2021.

PONTES, C.E.C. Patentes De Medicamentos E A Indústria Farmacêutica Nacional: Estudo Dos Depósitos Feitos No Brasil. **Revista Produção e Desenvolvimento**, v. 3, n. 2, p. 38-51, Ago 2017. Disponível em: file:///C:/Users/gui_d/Downloads/213-Article%20Text-882-1-10-20170901.pdf. Acesso em: 7 nov. 2021.

RAJ, Gerard Marshall; PRIYADARSHINI, Rekha; MATHAIYAN, Jayanthi. Drug patents and intellectual property rights. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 7, p. 403-409, 3 Feb 2015. Disponível em: doi 10.1007/s00228-015-1811-5. Acesso em: 5 nov. 2021.

ROSIELLO, Alessandro; DIMITRI, Nicola; FIORINI, Filippo. A new approach to assess drug development performance. **Drug Discovery Today**, v. 18, n. 9-10, p. 420-427, May 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2013.01.004>. Acesso em: 3 nov. 2021.

RODRIGUES, Paulo Henrique Almeida; COSTA, Roberta Dorneles Ferreira; KISS, Catalina. A evolução recente da indústria farmacêutica brasileira nos limites da subordinação econômica. **Revista de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 28(1), 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-73312018280104>. Acesso em: 3 nov. 2021.

SAHA, Chandra Nath; BHATTACHARYA, Sanjib. Intellectual property rights: An overview and implications in pharmaceutical industry. **Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research**, v. 2, n. 2, p. 88-93, Apr 2011. Disponível em: doi: 10.4103/2231-4040.82952.. Acesso em: 4 nov. 2021.

SANT'ANNA, Leonardo, Silva; ALENCAR, Maria, Simone Menezes; FERREIRA, Aldo, Pacheco. A dinâmica de patenteamento oferece uma inteligência potencialmente valiosa sobre produtos emergentes. **Quim. Nova**, v. 36, n. 2, p. 348-353, 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/GQrZcsw7ZSZQvxghsJdVRkQ/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 10 nov. 2021.

SEEBER, Frank. Patent searches as a complement to literature searches in the life sciences—a ‘how-to’ tutorial. **Nature Protocols**. v. 2, n.7, p 2418-2428, 2007. Disponível em: DOI: 10.1038 / nprot.2007.355. Acesso em: 10 nov. 2021.

SINDUSFARMA. **Indústria farmacêutica é o 2º setor que mais investe em inovação no Brasil**. SINDUSFARMA. 2018. Disponível em: <https://sindusfarma.org.br/noticias/indice/exibir/7747-industria-farmacautica-e-o-2o-setor-que-mais-investe-em-inovacao-no-brasil>. Acesso em: 3 nov. 2021.

SINDUSFARMA. **Perfil da indústria farmacêutica e aspectos relevantes do setor**. SINDUSFARMA 2020. Disponível em: https://sindusfarma.org.br/uploads/Publicacoes/Perfil_IF2020_PORT.pdf. Acesso em: 10 nov 2021.

SINDUSFARMA. **Perfil da indústria farmacêutica e aspectos relevantes do setor**. SINDUSFARMA 2021. Disponível em: https://sindusfarma.org.br/uploads/files/229d-gerson-almeida/Publicacoes_PPTs/Perfil_da_IF_2021_SINDUSFARMA_po.pdf. Acesso em: 10 nov 2021.

SUBRAMANIAN, Ram; TONEY, Jeffrey H.; JAYACHANDRAN, C.. The evolution of research and development in the pharmaceutical industry: toward the open innovation model – can pharma reinvent itself?. **International Journal of Business Innovation and Research**, v. 5, n. 1, p. 63-74, 3 Dec 2011.

SCHUHMACHER, Alexander; GASSMANN, Oliver; HINDER, Markus. Changing R&D models in research-based pharmaceutical companies. **Journal of Translational Medicine**,

v. 14, n. 105, 27 Apr 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12967-016-0838-4>. Acesso em: 4 nov. 2021.

SCHUMPETER, J. 1975. *Capitalism, Socialism and Democracy* New York: Harper & Row

SEYHAN, Atila A. Lost in translation: the valley of death across preclinical and clinical divide — identification of problems and overcoming obstacles. **Translational Medicine Communications** 2019; v. 4, p. 18. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s41231-019-0050-7>. Acesso em 10 nov 2021.

SIMÕES, Fabricio. D. S., SANTOS, Wagna. P. C. Análise dos Fluxos de Transferência de Tecnologia de Universidades Públicas Brasileiras, Casos de Sucesso: UnB e UNICAMP. **Cadernos De Prospecção**, 2018, v.11, n. 3, p. 741. Disponível em: <https://doi.org/10.9771/cp.v11i3.27128>. Acesso em 10 nov 2021.

STEINMETZ, Karen L; SPACK, Edward G . The basics of preclinical drug development for neurodegenerative disease indications. **BMC Neurology**, v. 9, 12 Jun 2009. Disponível em: doi:10.1186/1471-2377-9-S1-S2. Acesso em: 3 nov. 2021.

SWAGEL, Phillip L; CBO's Budget and Economic Analysis During the Pandemic. **Congressional Budget Office**, 13 oct 2021. Disponível em: <https://www.cbo.gov/system/files/2021-10/57520-Pandemic-Budget-Analysis.pdf>. Acesso em 7 nov. 2021.

TORRES-FREIRE, Carlos; GOLGHER, Denise; CALLIL, Victor. Biotecnologia em saúde humana no Brasil: produção científica e pesquisa e desenvolvimento. **Novos Estudos - CEBRAP**, n.98, p.69-93, 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/nec/a/cy779zrswfxHX7k6KGwbkDG/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 7 nov. 2021.

UMSCHEID, Craig A.; MARGOLIS, David J.; GROSSMAN, Craig E.. Key Concepts of Clinical Trials: A Narrative Review. **Postgrad Med**, v. 123, n. 5. 194–204 p, 6 Feb 2012. Disponível em: doi:10.3810/pgm.2011.09.2475.. Acesso em: 4 nov. 2021.

VARGAS, Marco Antonio *et al.* Reestruturação na indústria farmacêutica mundial e seus impactos na dinâmica produtiva e inovativa do setor farmacêutico brasileiro. In: ANAIS DO XV ENCONTRO NACIONAL DE ECONOMIA POLÍTICA. 2010, São Luiz. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Marco-Vargas-6/publication/267179584_Reestruturacao_na_industria_farmaceutica_mundial_e_seus_impactos_na_dinamica_produtiva_e_inovativa_do_setor_farmaceutico_brasileiro/links/560c8b1108ae6c9b0c42c695/Reestruturacao-na-industria-farmaceutica-mundial-e-seus-impactos-na-dinamica-produtiva-e-inovativa-do-setor-farmaceutico-brasileiro.pdf. Acesso em: 5 nov. 2021.

VARGAS, MA., et al. Indústrias de base química e biotecnológica voltadas para a saúde no Brasil: panorama atual e perspectivas para 2030. In FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. A saúde no Brasil em 2030 - prospecção estratégica do sistema de saúde brasileiro: desenvolvimento produtivo e complexo da saúde [online]. Rio de Janeiro: Fiocruz/Ipea/Ministério da Saúde/Secretaria de Assuntos Estratégicos da Presidência da República, 2013. Vol. 5. p. 31-

78. ISBN 978-85-8110-019-7. Disponível em: <https://books.scielo.org/id/scfy6/pdf/noronha-9788581100197-04.pdf>. Acesso em: 5 nov. 2021.

VIEIRA, Fabiola Sulpino; SANTOS, Maria Angelica Borges dos. **Texto para Discussão: O Setor Farmacêutico No Brasil Sob As Lentes Da Conta-Satélite De Saúde**. Brasília: Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada – IPEA 2020, 2020. Disponível em: DOI: <http://dx.doi.org/10.38116/td2615>. Acesso em: 5 nov. 2021.

WIRTZ, Veronika J. *et al.* Essential medicines for universal health coverage. **The Lancet Journal**, v. 289, n. 10067, p. 403-476, 28 Jan 2017. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31599-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31599-9). Acesso em: 5 nov. 2021.

YUAN, Shuo *et al.* Review article: New drug approvals for 2020: Synthesis and clinical applications. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 215. 113284 p, 5 Apr 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113284>. Acesso em: 4 nov. 2021.

ZHIMIN, G *et al.* Empirical Study of the Role of government Support and Success Factors in Industry-University-Institute Cooperation. **Chinese Education & Society**, v. 49, p. 166-181, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10611932.2016.1218249>. Acesso em: 30 jan 2022.

ZUCOLOTTI, Graziela Ferrero; Panorama Do Patenteamento Brasileiro. **Repositório do conhecimento do IPEA**. Out 2011. Disponível em: http://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/5412/1/Radar_n16_Panorama.pdf. Acesso em: 4 nov 2021.