

O patenteamento de polimorfos na indústria farmacêutica e o acesso a medicamentos

I¹ Denise Maria Menezes de Lima, ² Carla Cristina de Freitas da Silveira I

Resumo: Recentemente, as discussões sobre o patenteamento na área farmacêutica e seu impacto sobre o acesso da população aos medicamentos tem se intensificado, e, em 2008, o GIPI decidiu que patentes incrementais não deveriam ser concedidas no Brasil. Assim, neste trabalho, são discutidos os possíveis impactos dessas patentes para o acesso aos medicamentos, por meio do estudo do caso dos polimorfos. Como contribuição, a importância do patenteamento de polimorfos nas várias áreas tecnológicas foi estimada a partir dos depósitos no Brasil. Foi observado que mais de 70% dos depósitos são da área farmacêutica. Estudos de casos foram feitos com dois fármacos: paroxetina e atorvastatina. A detentora do medicamento referência depositou cerca de metade dos pedidos para polimorfos da paroxetina. No caso da atorvastatina, embora a detentora do registro não seja o maior depositante, é ela quem reivindica o maior percentual de polimorfos. O estudo constatou que a indústria farmacêutica tem usado agressivamente as patentes como estratégia econômica, confirmando a preocupação do setor saúde sobre o acesso aos medicamentos.

► **Palavras-chave:** Patentes incrementais, acesso a medicamentos, polimorfos, propriedade industrial, patentes triviais.

¹ Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária, lotada na Coordenação de Propriedade Intelectual da Anvisa.
Endereço eletrônico: denise.lima@anvisa.gov.br

² Consultora contratada por Farmanguinhos, unidade da Fundação Oswaldo Cruz, trabalhando na área de propriedade intelectual.
Endereço eletrônico: carlacfsilveira@gmail.com

Recebido em: 18/07/2010
Aprovado em: 15/05/2011

Introdução

O acesso aos medicamentos envolve cinco dimensões básicas, normalmente utilizadas como indicadores do acompanhamento de políticas públicas: disponibilidade, capacidade aquisitiva, adequação, acessibilidade geográfica ou oportunidade, e qualidade (CHAVES, 2005; OLIVEIRA, 2002).

A proteção por patentes pode interferir em três destas dimensões. Preliminar e mais comumente, na capacidade aquisitiva, tendo em vista que a exclusividade de mercado, a concentração de vendas a um número reduzido de empresas e a baixa substituíbilidade entre produtos farmacêuticos de diferentes classes terapêuticas permitem a prática de preços excessivos (MEINERS, 2008). A segunda dimensão que pode ser afetada é a acessibilidade geográfica, pois a garantia da proteção, não se reflete obrigatoriamente no registro e comercialização do medicamento em um dado país. Finalmente, mesmo que o medicamento seja oferecido em um dado local, não necessariamente haverá disponibilidade para todos os que necessitem do mesmo.

Haja vista esses efeitos deletérios, o patenteamento no setor farmacêutico tem sido objeto de grande discussão entre os atores envolvidos (MEINERS, 2008), especialmente após a aprovação do Acordo ADIPC (TRIPS em inglês). Um dos problemas que vêm sendo apontados em relação ao patenteamento na área de medicamentos tem sido as estratégias utilizadas pelo setor farmacêutico, que visam tanto ao prolongamento dos prazos de proteção, no chamado *evergreening*, quanto ao bloqueio do mercado à concorrência (LIMA, 2009; NETTO, 2008)

No Brasil, os efeitos da proteção patentária sobre a capacidade aquisitiva durante algum período são reduzidos, mas não eliminados, por intermédio da política de regulação de preços, aplicada pela Câmara de Medicamentos (BRASIL, 2003). No entanto, as estratégias de *evergreening*, em geral, não podem ser detectadas ou solucionadas por meio desse instrumento. O *evergreening* é verificado quando a indústria se utiliza do patenteamento sequencial e recorrente de modificações desprezíveis de seu produto, visando prolongar o prazo de exclusão da concorrência. A estratégia é particularmente preocupante quando a exclusão é garantida por ações judiciais, que são custosas e demoradas, inviabilizando a entrada do medicamento genérico concorrente no mercado. Com isso, a única opção de compra é o medicamento referência e preços mais elevados são mantidos, impedindo o acesso de uma fatia da população de menor

poder aquisitivo e inviabilizando a disponibilização do medicamento pelo governo, devido aos orçamentos restritos.

Nesse contexto, em 08 de dezembro de 2008, o Grupo Interministerial de Propriedade Intelectual – GIPI – decidiu que o Brasil não deveria conceder patentes incrementais, tais como de polimorfos e de novos usos médicos, tendo em vista que elas não atendem aos interesses público e de desenvolvimento econômico do país (GIPI, 2008).

A decisão é uma consequência dos inúmeros problemas que o país tem enfrentado desde que passou a conceder patentes na área farmacêutica. Problemas esses que têm comprometido diversas políticas de acesso a medicamentos do governo.

Desde então, o debate sobre o patenteamento de pesquisas incrementais tem se intensificado, e diversas questões têm sido objeto de pauta nos vários foros de discussão (BARBOSA, 2009; ALMEIDA, 2009). Conforme podemos constatar, o tema é complexo, pois envolve aspectos de direito de propriedade intelectual – a nível interno e externo –, econômicos, políticos, técnicos, mas, principalmente, de direitos humanos, relacionados à saúde e à vida.

O presente trabalho traz uma reflexão sobre alguns pontos atualmente em debate, por meio de uma análise de informações recuperadas, enfocando um tipo de patenteamento incremental¹ bastante controverso, que é o de pesquisas envolvendo novas formas cristalinas de substâncias – o dito polimorfismo.

Para realizar esta reflexão, inicialmente, serão apresentados alguns aspectos legais relacionados ao patenteamento, a fim de subsidiar o debate posterior e o entendimento do leitor. Na sequência, o polimorfismo será brevemente discutido sob seus aspectos técnicos e econômicos. Então, serão apresentados alguns dados, visando avaliar as tendências de patenteamento de polimorfos na área farmacêutica e, no item seguinte, algumas questões judiciais que ocorreram em virtude da concessão de patentes para esses materiais em outros países. O trabalho se encerra com uma reflexão sobre possíveis impactos econômicos e sociais que podem advir do patenteamento de polimorfos e de outras pesquisas triviais, tendo por base as informações apresentadas ao longo deste estudo.

A tecnologia e sua patenteabilidade

O sistema de patentes foi construído sob a ótica do contrato, ou seja, os Estados concedem direitos de exclusividade de comercialização a inventores em troca da

revelação da invenção, com o objetivo de propiciar avanços tecnológicos para a sociedade (MAYNARD, 1991; MACEDO, 2000). Particularmente no Brasil, a Constituição de 1988 estabelece que o direito de propriedade intelectual apenas será concedido pelo Estado se atendida a sua função de desenvolvimento tecnológico e social (BRASIL, 1988). Isso porque a legislação, especialmente no que diz respeito às patentes, possui aspectos de relativa discricionariedade – o principal deles é o critério de atividade inventiva, que será discutido posteriormente.

Dessa forma, o legislador, ao condicionar o direito de propriedade intelectual, já demonstra que os aspectos técnicos envolvidos devem estar subordinados aos interesses políticos e sociais do país (BRASIL, 1988; SILVA, 2007; CARVALHO, 2007A). Esse condicionante não fere qualquer acordo internacional ao qual o país tenha aderido. Em especial, ela não conflita com o Acordo TRIPS – acordo sobre os direitos de propriedade intelectual relacionados ao comércio –, que possui estabelecimento similar em seus objetivos (CARVALHO, 2007B; OMC, 1994).

Inclusive, como esclarecido na Declaração de Doha (OMC, 2001) sobre patentes e saúde pública, o Acordo TRIPS possui flexibilidades que permitem aos países se organizarem e tomar todas as medidas necessárias para a proteção da saúde de sua população. Nesse sentido, vários autores têm discutido e recomendado a adoção das diversas flexibilidades previstas no Acordo TRIPS (MEINERS, 2008; CHAVES, 2007; LILLA, 2004).

Uma análise da legislação de patentes mostra que as pesquisas técnicas se inserem em três “classes”: naquilo que não é considerado uma invenção; no que se considera invenção, mas que não pode ser patenteável em um dado país; e, finalmente, no que é invenção patenteável (MACEDO, 2000). E, para realizar essa identificação, preliminarmente é preciso saber o que é uma invenção. A lei brasileira estabelece apenas que uma invenção precisa preencher três requisitos: ser nova, apresentar atividade inventiva e ser aplicável em uma indústria qualquer (BRASIL, 1996).

A novidade de uma invenção, embora, a princípio, aparente ser um critério absoluto, já possui alguma discricionariedade, uma vez que se podem estabelecer limites espaciais, temporais e até mesmo específicos para sua avaliação. Assim, uma invenção pode, por exemplo, ser considerada nova se não tiver sido divulgada no país em que está sendo reivindicada (CARVALHO, 2007B). Um ponto que tem sido tópico de grande debate é aquele em que se considera

que, se uma informação está subentendida nos documentos que compõem o estado da arte da área, a sua revelação traz novidade ao objeto que está sendo reivindicado – a dita necessidade de estar “especificamente revelado”. Esse entendimento é muito usado durante o questionamento de pedidos de patente classificados como seleção. Ou seja, em uma primeira patente, é revelado um produto, ou um processo, constituído por inúmeras possibilidades de variação. Então, alguns anos depois, o requerente determina qual elemento daquele conjunto possui o melhor desempenho, frente aos demais, e deposita novo pedido, fundamentando o cumprimento dos requisitos de patenteabilidade na propriedade diferenciada e, muitas vezes, no fato de o elemento não ter sido apresentado como um dos exemplos da patente anterior. Entretanto, esse elemento já se encontra protegido desde a primeira patente, uma vez que faz parte do conjunto de combinações daquela invenção.

A aplicação industrial, segundo a definição acordada na Convenção da União de Paris, é a mais ampla: considera-se indústria qualquer possibilidade de atividade comercial. Assim, temos a indústria pesqueira, a indústria de entretenimento, e assim por diante (INPI).

Com relação à atividade inventiva, este é talvez o critério mais subjetivo e controverso de todos. A atividade inventiva normalmente é definida como a verificação de que o objeto reivindicado não seria óbvio de ser criado a partir dos conhecimentos ensinados na área até o momento da “invenção”, quando esses conhecimentos são avaliados por um técnico no assunto. Assim, a determinação do que seria um técnico no assunto já traz indefinição, pois seria necessária a existência de um profissional dotado de todos os conhecimentos médios dos procedimentos da área, mas que não possuísse criatividade (CABANELLAS, 2007), ou seja, que não fosse humano. Tal estabelecimento decorre da possibilidade de um examinador de patentes considerar qualquer pedido de patente destituído de atividade inventiva, tendo em vista que sua criatividade é tão grande que tudo se tornaria óbvio a ele. Esse entendimento é ainda mais delicado quando consideramos que uma solução tende a nos parecer óbvia a partir do momento que a conhecemos.

Não obstante, é preciso considerar que nem toda pesquisa científica necessariamente exige criatividade. Existem procedimentos que são padronizados

em cada área, e que serão executados sem a existência de um objetivo final específico e controlado, seguindo protocolos previamente estabelecidos. Isso nos traz a uma reflexão sobre o grau de avanço científico atual, em relação ao início do século passado, e a tendência de imputar a atividade inventiva ao acaso, como no caso do descobrimento da radiação por Marie Curie (MARTINS, 2003). Tal estabelecimento pode ser considerado um contra-senso, visto que o acaso não demanda esforço para sua consecução. E, assim, devemos nos perguntar se ainda temos que fundamentar todo nosso desenvolvimento em “acidentes” científicos. Na atualidade, a humanidade não poderia demonstrar sua criatividade, construída a partir de todo o conhecimento acumulado? Além disso, também é preciso considerar a afirmativa de Carvalho (2007B), de que as descobertas – ou seja, as invenções geradas pela natureza – também podem resultar de atividade inventiva, uma vez que podem demandar criatividade do homem para demonstrá-las.

Essas reflexões decorrem do que pode ser observado na linguagem usada no sistema de patentes, que transforma todo o esforço depreendido pelo inventor em mero acidente, destituído de intelecto, criatividade e conhecimento.

Em um aspecto final desta discussão, também é preciso ter em mente que o dispêndio de grandes investimentos, ou de longos períodos de trabalho, não são justificativa para reduzir as exigências na análise dos critérios de patenteabilidade, já que não são condição *sine qua non* de criatividade, e nem mesmo de novidade – afinal pode-se levar até mesmo mais tempo e investimento para “reinventar uma roda”.

A importância do polimorfismo

Como se sabe, o polimorfismo é a capacidade que algumas substâncias possuem de assumir diferentes arranjos espaciais de suas moléculas quando no estado sólido. Essa propriedade, intrínseca à substância, pode levar a diferentes propriedades físico-químicas, termodinâmicas, etc. Na indústria farmacêutica, também são classificados como polimorfos – ou, mais especificamente, pseudopolimorfos – as formas sólidas onde moléculas de solvente são incorporadas à rede cristalina, formando solvatos. Como consequência, vários problemas podem ocorrer, tanto na fabricação, quanto no armazenamento, e até mesmo na utilização daquela substância. No caso dos medicamentos, essas alterações podem ser particularmente

relevantes, pois podem afetar sua biodisponibilidade, tornando-o ineficaz, ou até mesmo tóxico (BRITTAIN, 1999; STORPIRTIS, 2004).

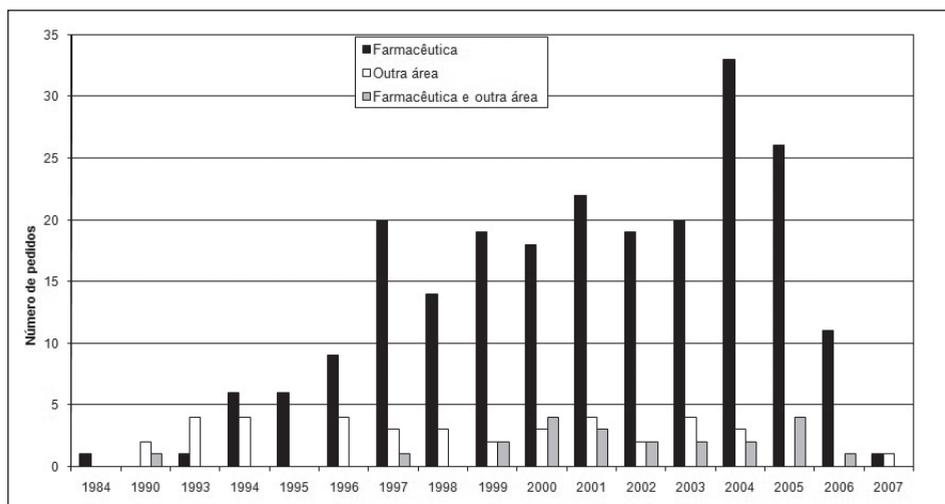
Historicamente, sabe-se que, inicialmente, o polimorfismo não era considerado relevante, e, quando estudado pela indústria, o era internamente, sendo em geral utilizado como segredo (SILVA, 2009). Mas, na indústria farmacêutica, isso propiciou a ocorrência de diversos relatos de efeitos adversos e de ineficácia de medicamentos que puderam ser correlacionados ao polimorfismo. Em decorrência, os órgãos responsáveis pelo registro de medicamentos, a partir do final do último século, passaram a exigir a apresentação de informações referentes à existência de polimorfismo, para a concessão de registro de medicamentos (MOATTI, 2002).

Essa obrigatoriedade de pesquisa e revelação, aliada ao crescente grau de exigências que os órgãos de registro de medicamentos têm estabelecido, vem aumentando significativamente tanto o tempo gasto da pesquisa e desenvolvimento até a obtenção do registro, quanto os custos a eles relacionados. E, sob essa justificativa, a indústria farmacêutica, em particular a norte-americana, tem pressionado seu governo para que se negociem padrões e regras globais, visando ao fortalecimento e à ampliação do escopo de proteções, seja por ações unilaterais (como as pressões através da utilização da Seção 301), ou por negociações multilaterais (MENEZES, 2010) para compensar seus gastos crescentes (MOATTI, 2002).

Sob o ponto de vista da área tecnológica, o polimorfismo é apontado como um dos setores da ciência de materiais de importância crescente, e que tem impacto em diversas áreas tecnológicas (REFFNER, 2005). Assim, as políticas de patenteamento precisam levar em consideração o impacto dessa proteção sobre as demais políticas de governo e a população.

A fim de avaliar se o polimorfismo possui a mesma importância nas diversas áreas tecnológicas, no presente trabalho foi realizado um breve levantamento da quantidade de pedidos de patente depositados no Brasil, disponibilizados no sítio eletrônico do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) até 30 de junho de 2009, visando identificar a representatividade das diferentes áreas de aplicação na pesquisa desses materiais, sendo os resultados apresentados na Figura 1. Foram usadas como palavras-chave “cristalina” e “cristalino”, no campo resumo do modo de pesquisa avançada (<http://pesquisa.inpi.gov.br/MarcaPatente/jsp/patentes/patenteSearchAvancado.jsp>).

Figura 1: Distribuição dos pedidos de patente depositados no Brasil, reivindicando proteção para polímeros, segundo a área tecnológica de aplicação do produto



Preliminarmente, foram analisadas a classificação internacional e o título, a fim de identificar a área de aplicação dos pedidos relacionados a polímeros. Nos casos em que a informação não se encontrava nestes campos, foi realizada a leitura do resumo. Se a informação também não se encontrava no resumo, o texto completo do pedido, ou de um membro da família de patentes foi recuperado através do sitio eletrônico Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com/>) e foi realizada a leitura do relatório descritivo, procurando identificar a área de aplicação do produto. Foram identificados pedidos de patente para polímeros relacionados às indústrias farmacêutica, alimentícia, agrícola, de domissanitários, de aditivos (tais como estabilizadores e catalisadores), de petróleo, de produtos para a saúde (tais como materiais odontológicos), de cosméticos, e de tintas. Em virtude da representatividade, os resultados foram separados em: aplicações exclusivamente na área de medicamentos; aplicações em qualquer outra área tecnológica; e aplicações tanto na área de medicamentos quanto em alguma outra área.

Conforme pode ser observado na figura 1, o número de depósitos anuais de pedidos de patente reivindicando proteção para polímeros na área de medicamentos é significativamente maior que a soma de pedidos em todas as outras áreas tecnológicas², sugerindo que apenas na área farmacêutica esse tipo de patenteamento realmente tem relevância.

É preciso, no entanto, considerar qual o impacto do patenteamento de polimorfos para os mercados. Conforme já foi dito, o polimorfismo pode afetar diversas propriedades de uma substância. Sendo assim, a identificação do polimorfo com o melhor conjunto de propriedades pode conferir ao seu descobridor a vantagem de menores custos de produção e armazenamento e de melhor qualidade do produto final. Os concorrentes, por sua vez, terão de lidar com problemas que deverão ser resolvidos, buscando alternativas que lhes permitam obter produtos competitivos. Portanto, o patenteamento de polimorfos pode ser uma recompensa adicional ao pesquisador, pois lhe permitirá usufruir das vantagens do material com exclusividade. No entanto, a princípio, não haveria impacto significativo, pois os concorrentes poderiam utilizar as outras formas cristalinas da substância para disputar o mercado. Com isso, no caso da indústria farmacêutica, a população poderia ter acesso a medicamentos genéricos logo após a expiração da patente do princípio ativo.

Na indústria farmacêutica, no entanto, podemos encontrar situações críticas, nas quais apenas um dos polimorfos possui atividade farmacêutica. Um exemplo disso é o do mebendazol, um conhecido anti-helmíntico, que possui três formas cristalinas importantes, as formas A, B e C. No entanto, apenas a forma C possui as propriedades adequadas. Enquanto a forma A é praticamente inativa em virtude de sua baixa solubilidade, a forma B é tóxica (ROSA, 2007).

Dessa forma, a decisão pelo patenteamento de polimorfos, nos casos extremos em que apenas um deles possui propriedades adequadas para uso como medicamento, em última instância, pode significar que, mesmo após a entrada do princípio ativo em domínio público, com a expiração de sua patente, versões genéricas não poderão ser comercializadas até a expiração da patente do polimorfo ativo. Como consequência, o detentor da patente do polimorfo poderá prorrogar a cobrança de preços de monopólio, mantendo a exclusividade de mercado e, assim, dificultando o acesso da população a medicamentos mais baratos.

Embora a situação acima possa ser rara, um aspecto preocupante foi apontado, por exemplo, nos relatórios publicados pela *Federal Trade Commission* – FTC – dos Estados Unidos – órgão responsável pela regulação de mercado naquele país (FTC, 2002, 2003). Esses estudos apontam que a indústria farmacêutica tem se utilizado do patenteamento de polimorfos, entre outros, para impedir a entrada no mercado de concorrentes genéricos. Esse bloqueio pode ser realizado de

diversas maneiras. Dentre elas, podemos identificar a tentativa de patenteamento do maior número possível de polimorfos, bem como a proposição de ações judiciais contra as empresas interessadas em produzir versões genéricas (LIMA, 2009). Esta. Essa segunda estratégia é particularmente preocupante, pois os relatórios do FTC mostram casos nos quais tal infração não ocorreria, ou ainda aqueles em que, ao final do processo, a patente foi invalidada (United States Court of Appeals for the Federal Circuit, 2005). Assim, nos próximos itens, serão apresentados alguns estudos de casos a fim de verificar se as situações relatadas acima realmente podem ser constatadas.

O patenteamento de polimorfos na indústria farmacêutica

A fim de estabelecer um melhor entendimento sobre o interesse da indústria farmacêutica no patenteamento de polimorfos, neste item tentou-se estabelecer um perfil dos pedidos de patente relacionados a polimorfos, com aplicação na área de medicamentos, tendo sido selecionados dois princípios ativos de relativa importância. O primeiro deles é a paroxetina, um antidepressivo de elevada importância econômica. O segundo é a atorvastatina, um hipocolesterolêmico classificado como *blockbuster*³.

Inicialmente, as pesquisas foram realizadas na base de dados Scifinder Schoolar, no modo “*Research Topics*”, usando o nome do princípio ativo, sendo a seguir refinada por tipo de documento, “patente”. Os documentos foram selecionados pelo título. Nos casos em que a classificação não pode ser feita desse modo, as dúvidas foram esclarecidas pela leitura do resumo. O período da pesquisa inclui os documentos publicados desde o desenvolvimento da molécula até junho de 2009. Cada um dos documentos selecionados foi recuperado através do sítio eletrônico Espacenet e o(s) polimorfo(s) identificado(s) e listado(s) em tabela a partir da leitura dos quadros reivindicatórios dos mesmos. No caso da paroxetina, foram identificados pedidos relacionados a, pelo menos, 20 sais, além da base livre, sendo escolhido para uma análise mais profunda o sal cloridrato, por ser usado no registro do medicamento – o Paxil®. No caso da atorvastatina, foram identificados pelo menos 38 sais⁴, tendo sido escolhido para estudo o sal hemi-cálcico, também por ser aquele empregado no medicamento registrado – o Lipitor®.

Em relação a paroxetina, foi verificado que, até o momento da pesquisa, a GlaxoSmithKline, que comercializa esse fármaco, havia depositado 11 famílias de pedidos de patente⁵, reivindicando proteção para 14 polimorfos do cloridrato de paroxetina. Os demais pedidos encontrados – um total de 09 – foram depositados por 06 empresas (Figura 2). Portanto, a empresa detentora do medicamento inovador solicitou proteção para cerca de 60% de todos os polimorfos reivindicados.

Já em relação à atorvastatina, até o momento da pesquisa tinham sido publicados os depósitos de 32 famílias de pedidos, reivindicando pelo menos 87 polimorfos do sal de hemicálcio. Nesse caso, é interessante notar que a empresa inovadora, Warner-Lambert (atual Pfizer), depositou apenas 15 % dos pedidos, mas estes representam 53 % do total de polimorfos reivindicados até o momento. Por outro lado, a empresa que mais depositou pedidos de patentes de polimorfos, a Teva Pharmaceuticals, com 09 pedidos, reivindicou proteção para 15 polimorfos (Figura 3). Também foram encontrados 03 pedidos de patente depositados por pessoas físicas.

Figura 2: Distribuição dos pedidos de patente que solicitam proteção para polimorfos do cloridrato de paroxetina, por empresa depositante

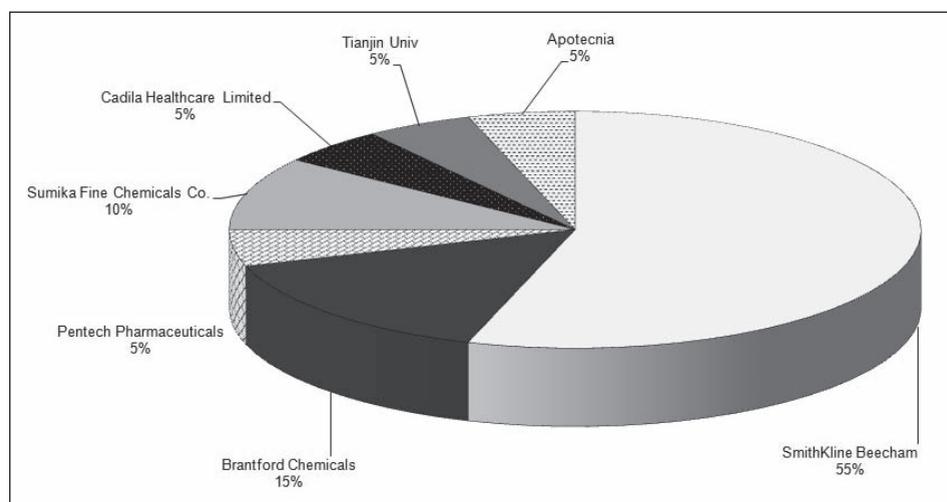
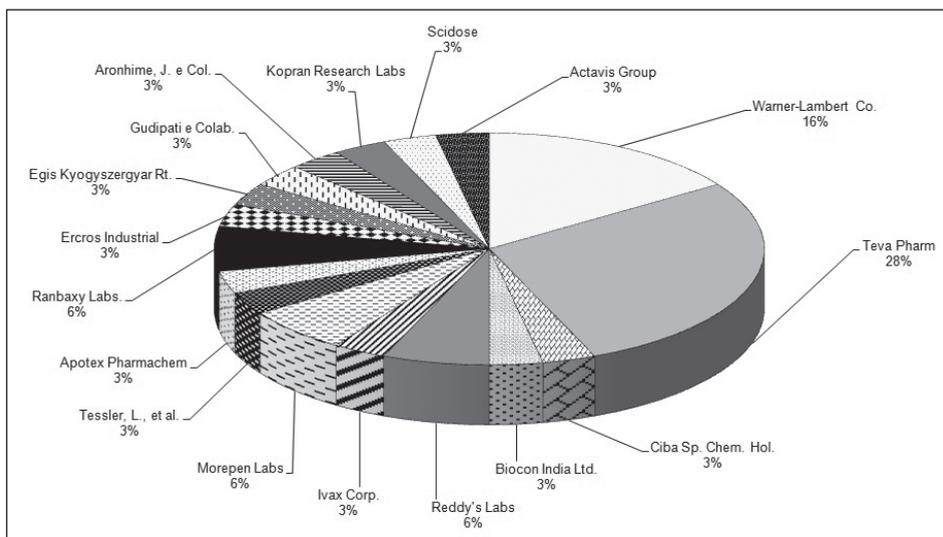


Figura 3: Distribuição dos pedidos de patente que solicitem proteção para polimorfos do sal de hemicálcio da atorvastatina, por empresa depositante



Outra constatação importante é a de que os depósitos de empresas concorrentes apenas começaram a ser realizados 13 e 11 anos após o desenvolvimento da paroxetina e da atorvastatina, respectivamente. No entanto, tal constatação é esperada, visto que ela é compatível com o momento de lançamento comercial do produto. Essa constatação envolve duas situações interessantes. A primeira é que a concorrência apenas inicia investimentos de pesquisa e desenvolvimento após ter sido assegurado o sucesso comercial do produto – o que deixa a cargo da empresa inovadora todo o risco envolvido. Por outro lado, a empresa inovadora tem cerca de 10 anos a sua disposição para pesquisar o produto, o que lhe dá a vantagem de uma maior probabilidade de identificar os polimorfos mais relevantes da substância – a qual pode ser considerada como compensação para o risco enfrentado.

O estudo também suscitou uma nova preocupação, pois, se considerarmos, por exemplo, o caso da atorvastatina, em relação à qual já foram depositados pedidos para tal quantidade de polimorfos, a dificuldade de avaliação dos requisitos de novidade e atividade inventiva desses pedidos será imensa. Essa situação pode levar, ainda, ao estabelecimento de uma barreira adicional à entrada de concorrentes, tendo em vista a impossibilidade de discernimento entre o que está, ou não, sob proteção patentária, o que causa grande insegurança jurídica para

a concorrência. Com isso, não haverá incentivo à fabricação de medicamentos genéricos e a população terá menor possibilidade de acesso a esses medicamentos.

No entanto, é preciso que estudos similares sejam realizados com outros princípios ativos, a fim de estabelecer se o caso da atorvastatina é atípico ou se é uma tendência da indústria farmacêutica atual.

O preenchimento dos requisitos de patenteabilidade pelos polimorfos

Um dos tópicos de maior debate em relação ao patenteamento, ou não, de polimorfos reside no preenchimento dos requisitos de patenteabilidade da lei brasileira (INPI, 2007). Inicialmente, há o questionamento se a maioria preenche o requisito de novidade, pois há uma grande carência de informações no estado da técnica, o que praticamente impede que os interessados constatem se o polimorfo já havia sido produzido anteriormente – e apenas estaria sendo caracterizado no pedido em questão – ou se realmente seria um material novo.

Algo a se questionar também é se, ao revelar uma família de compostos, com previsão de inclusão dos seus sais na proteção, não estariam incluídas, também, as diversas formas físicas desses compostos – gasosos, líquidos ou sólidos. Afinal, é preciso considerar que, ao aceitar as diferenças de propriedades entre os vários compostos, não seria proporcionalmente significativa a variabilidade em um único membro da família.

Não obstante, se considerarmos que os polimorfos são novos frente ao estado da técnica, surge o debate sobre o preenchimento do requisito da atividade inventiva. Conforme já mencionado, o polimorfismo é uma área da ciência de materiais ainda em estágio inicial de desenvolvimento. Como consequência, um dos problemas encontrados é que o homem ainda não possui conhecimentos suficientes para controlar e direcionar a produção da maioria dos polimorfos de uma substância. Assim, os opositores do patenteamento de polimorfos argumentam que sua produção se constitui em mera sequência de tentativas e erros, sem exigência de criatividade humana (INPI, 2007). Por outro lado, a obtenção de alguns desses materiais - tais como os mais estáveis, alguns solvatos, e o menos estável, ou seja, o amorfo – seria óbvia para um técnico no assunto, também carecendo de criatividade. Tal fato é agravado pela impossibilidade de antecipação da maioria das propriedades

de um polimorfo. Há quem argumente, ainda, que as modernas técnicas de modelagem computacional, e os testes de *high throughput screening* (ensaios nos quais uma grande quantidade de micro-processos, previamente programados e controlados por computador são executados) contribuem significativamente para destituir esses pedidos da atividade inventiva.

Os defensores do patenteamento de polimorfos, por sua vez, alegam que a atividade inventiva residiria justamente nessas indefinições (INPI, 2007). No entanto, sempre enfatizam o esforço envolvido na produção do polimorfo, sem mencionar os conhecimentos técnicos necessários à sua concretização. Assim, é reforçado o posicionamento dos opositores, que alegam que, se há invenção no pedido, esta se encontra restrita ao processo de obtenção do polimorfo, e não no material em si.

Outra grande controvérsia no patenteamento de polimorfos diz respeito ao atendimento do requisito de suficiência descritiva do relatório. Isso porque, segundo os cientistas da área, não são apresentadas inúmeras informações essenciais à caracterização e à reprodução dos polimorfos pleiteados (INPI, 2007). Além disso, a redação das reivindicações também gera uma série de indefinições que comprometem a delimitação do que está sendo protegido. Dessa forma, torna-se difícil não apenas a avaliação da novidade, quanto à reprodução dos polimorfos após a expiração da patente, mas também a definição do que está sob proteção. Como consequência, um mesmo produto pode estar sendo protegido mais de uma vez – gerando extensão de proteção – bem como pode abrir-se um amplo campo para a proposição de ações judiciais contra empresas concorrentes.

A judicialização na indústria farmacêutica

Um dos aspectos mais preocupantes relacionados aos direitos de propriedade reside nas disputas judiciais que os envolvem. Em alguns países, como os Estados Unidos, as estratégias de uso de patentes incrementais como objeto de litígio a fim de postergar a entrada de genéricos, já foi, inclusive, discutida em relatórios da FTC (2002, 2003). Nesses estudos foram apontados diversos exemplos de litígios que demonstram claramente a intenção de retardar ao máximo o início da comercialização de medicamentos genéricos concorrentes para medicamentos considerados de relevância para algumas indústrias.

Especificamente em relação ao polimorfismo, é citado o caso do hemi-hidrato do cloridrato de paroxetina. O cloridrato de paroxetina foi desenvolvido em meados da década de 1970, sendo registrado sob o nome comercial de Paxil®. Em 1985, foi depositado pela empresa detentora do registro um pedido de patente reivindicando proteção para a(s) forma(s) hemi-hidratada(s) desse sal. Em 1998, a empresa Apotex depositou pedido de registro para um medicamento genérico nos Estados Unidos e no Canadá – informando que produziria o medicamento usando a forma anidra do cloridrato de paroxetina. A detentora do medicamento referência imediatamente iniciou uma ação judicial contra a Apotex, alegando que esta estaria infringindo sua patente do hemi-hidrato⁶.

As discussões relatadas durante o processo nos Estados Unidos (United States Court of Appeals for the Federal Circuit, 2005) mostram que uma das alegações da empresa era que a Apotex “obrigatoriamente” iria infringir a patente do hemi-hidrato, uma vez que a forma anidra sempre iria se transformar na forma hemi-hidratada, após seu surgimento inicial, baseado na teoria do “desaparecimento do polimorfo”⁷. A empresa do medicamento referência perdeu a causa em todas as instâncias nos Estados Unidos, embora em cada uma a fundamentação usada pelos juízes tenha sido diferente. Entre as alegações, foi apontado que se o fato de reproduzir o estado da técnica – na forma da patente do anidro – levaria à infração da segunda patente, então a primeira anteciparia a última e não haveria atividade inventiva. Em outro momento, foi apontado que as patentes são conferidas para proteger invenções humanas. Se a forma hemi-hidratada surge independentemente da ação humana, então ela seria uma descoberta da natureza e, portanto, não seria privilegiável. Mas, desconsiderando as razões legais usadas na decisão, o resultado foi que a reivindicação que protegia a forma hemi-hidratada foi anulada nos Estados Unidos.

Embora essa decisão tenha favorecido a empresa de medicamentos genéricos, é preciso considerar que o litígio perdurou por vários anos, período em que a empresa detentora do medicamento referência pôde continuar a explorar o mercado sem concorrentes. Esse é um problema que tem sido apontado, pois, no caso de um *blockbuster*, o atraso na entrada de medicamentos genéricos no mercado por um único dia já pode justificar a proposição de uma ação judicial, mesmo que se antecipe uma decisão final contrária. Isso sem contar que, em

muitos casos, a empresa de genéricos não possui infraestrutura que lhe permita arcar com os custos de um processo judicial.

Ainda em relação à disputa entre Glaxo Smithkline e Apotex, de maneira surpreendente, no país de origem da última, o Canadá, a decisão judicial foi de que realmente haveria infração da patente, que foi mantida válida. Infelizmente, não foram encontrados os autos do processo canadense para avaliação das alegações. Assim, nesse país, a Apotex apenas pôde iniciar a comercialização de sua versão genérica após a expiração da patente do polimorfo.

No caso do Brasil, já se tem notícia de ações judiciais envolvendo polimorfos. Talvez o mais relevante seja o do docetaxel – um medicamento usado no tratamento de câncer. O docetaxel já era comercializado por várias empresas no Brasil, quando da entrada em vigor da atual lei de patentes. A empresa que desenvolveu o medicamento, com base na Lei 9.279/96 (BRASIL, 1996), depositou um pedido de patente reivindicando proteção para um processo de obtenção da forma tri-hidratada do docetaxel. No entanto, a nova lei previa um período de transição, no qual não seriam concedidas patentes para processos da área farmacêutica. A empresa, então, alterou seu quadro reivindicatório para produto – em flagrante desobediência à lei nacional. No entanto, ao mesmo tempo, a empresa solicitou ao INPI a emissão de um Certificado de Exclusividade de Comercialização – instrumento previsto no Acordo TRIPS, a ser concedido por aqueles países que tivessem optado por postergar a mudança de sua legislação até o prazo máximo previsto no Acordo. De posse do referido documento, a empresa tentou interromper uma licitação de compra desse medicamento pelo governo (PORFÍRIO, 2005).

Considerações finais

A partir das discussões desenvolvidas ao longo deste trabalho, é possível constatar que o tema patenteamento de polimorfos é controverso, pois envolve a possibilidade de proteção em um campo de pesquisas novo e de crescente relevância. No entanto, provavelmente em função da insipiência deste campo, ele pode ser mal utilizado, causando grandes prejuízos.

Quando pensamos no setor farmacêutico, é preciso considerar ainda, que os prejuízos serão refletidos no acesso da população aos medicamentos. Afinal, a garantia do monopólio de comercialização de um medicamento se reflete na manutenção de preços mais elevados, o que inviabiliza sua aquisição por grande

parte da população brasileira, assim como pode comprometer diversas políticas de assistência farmacêuticas do governo⁸.

Assim, a concessão de patentes que não preenchem adequadamente os requisitos legais pode causar sérios prejuízos à população, uma vez que produtos que poderiam estar em domínio público, para a exploração por empresas concorrentes, têm seus prazos de exclusividade aumentados, por conta do patenteamento de modificações desprezíveis do material, nas chamadas patentes triviais. Esta estratégia é mundialmente conhecida por *evergreening*. Adicionalmente, o uso de ações judiciais para impedir a entrada da concorrência no mercado de um medicamento, tendo por base alguma dessas patentes triviais é ainda mais sério, do ponto de vista dos prejuízos à população.

Os exemplos apresentados ao longo deste trabalho, e outros não incluídos aqui, demonstram que a indústria farmacêutica vem usando agressivamente o patenteamento, não apenas de polimorfos, mas de diversas pesquisas triviais e incrementais, com o objetivo de ampliar ao máximo a sua exclusividade de comercialização. Sendo assim, embora se reconheça que, ao longo das últimas décadas, as autoridades sanitárias tenham aumentado as exigências para a concessão de registros de comercialização de medicamentos, é preciso considerar até que ponto a estratégia dessa indústria é justificável e merecida. Não se pode esquecer, também, que o montante em investimentos não pode ser usado como justificativa para reduzir o nível de exigência na análise de pedidos de patente. Assim, é preciso discutir qual a forma mais justa de recompensar os investimentos crescentes dessa indústria, mas sem que isso signifique prejuízo ao acesso da população aos medicamentos.

Referências

ALMEIDA, C. Desencontros e descaminhos do GIPI. *Propriedade e Ética*, nº. 6, 2009. Disponível em: < http://www.revistapropriedade.com.br/conteudo.asp?qs_str_ID_AREA=6&qs_id_texto=834 >. Acesso em: 17 jul 2009.

BARBOSA, D. Entrevista. Disponível em: < http://www.protec.org.br/noticias_inovacao_tecnologica_farmacos_medicamentos_produtos_farmaceuticos.asp?cod=19 >. Acesso em: 17 jul 2009.

BRASIL. Constituição. Constituição da República Federativa do Brasil: promulgada em 5 de outubro de 1988: atualizada até a Emenda Constitucional nº 57, de 18 de dezembro de 2008. Disponível em: < <http://www.senado.gov.br/sf/legislacao/const/> >. Acesso em: 23 jul 2009.

- BRASIL. Lei nº. 9.279, de 14 de maio de 1996. Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. Disponível em: < <http://www.planalto.gov.br> >. Acesso em: 23 jul 2009.
- BRASIL. Lei nº 10.742, de 6 de outubro de 2003. Define normas de regulação para o setor farmacêutico, cria a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED e altera a Lei 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. Disponível em: < <http://www.planalto.gov.br> >. Acesso em: 03 mar 2011.
- BRITAIN, H.G. (Ed.). Polymorphism in pharmaceutical solids. In: _____. *Drugs and the Pharmaceutical Sciences Ser.*, V. 95. New York: Marcel Dekker, 1999.
- CABANELLAS, G. El nivel inventivo en la nueva jurisprudencia de la Corte Suprema Estadounidense. *Diario La Ley*. 10 set 2007.
- CARVALHO, P.L. de. O acesso a medicamentos e as patentes farmacêuticas na ordem jurídica brasileira. *Revista CEJ*, Brasília, n. 37, p. 94-102, abr./jun.2007(a).
- CARVALHO, N.P. de. Curso: Condições e requisitos de patenteabilidade. Os direitos de patente. Organização Anvisa/OMPI. Rio de Janeiro. 17-21, setembro, 2007(b). Comunicação oral.
- CHAVES, G.C. et al. Indicadores de uso racional de medicamentos e acesso a medicamentos: um estudo de caso. *Rev. Bras. Farm.* Rio de Janeiro, v. 86, n. 3, p. 97-103, 2005.
- CHAVES, G.C. et al. A evolução do sistema internacional de propriedade intelectual: proteção patentária para o setor farmacêutico e acesso a medicamentos. *Cad. Saúde Pública*. Rio de Janeiro, v. 23, n. 2, p. 257-67. 2007.
- FEDERAL TRADE COMMISSION. Generic drug entry prior to patent expiration: an FTC study. Federal Trade Commission, July, 2002. Disponível em: < <http://www.ftc.gov/os/2002/07/genericdrugstudy.pdf> >. Acesso em: 05 out 2006.
- _____. To promote innovation: the proper balance of competition and patent law and policy. Federal Trade Commission, October, 2003. Disponível em: < <http://www.ftc.gov/os/2003/10/innovationrpt.pdf> >. Acesso em: 05 out 2006.
- GRUPO INTERMINISTERIAL DE PROPRIEDADE INTELECTUAL. Resumo de Ata de Reunião GIPI, 01/12/2008. Disponível em: < http://www.mdic.gov.br/arquivos/dwnl_1229696044.pdf >. Acesso em: 17 jul 2009.
- INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL. Critérios de patenteabilidade. Disponível em: < http://www.inpi.gov.br/menu-esquerdo/patente/pasta_protecao/criterios_html >. Acesso em: 22 jul 2009.
- _____. Patenteabilidade de Formas Polimórficas. Disponível em: <https://www.inpi.gov.br/menu-esquerdo/patente/discussoes-tecnicas/polimorfismo/patenteabilidade/>. Acesso em: 28 abr 2011.

LILLA, P.E. Acesso a medicamentos nos países em desenvolvimento e proteção das patentes farmacêuticas no contexto do acordo TRIPS-OMC: implicações concorrenciais. *Revista do IBRAC*, v. 11, p. 33-65. 2004. Disponível em: < <http://bastos.com.br/artigos/IBRAC.doc> >. Acesso em: 20 jul 2009.

LIMA, D.M.M. *O patenteamento de polimorfos como estratégia econômica*. II Simpósio Latino Americano de Polimorfismo e Cristalização em Fármacos e Medicamentos. Estância de São Pedro/SP. 10-11 de março de 2009. Disponível em: < http://www2.fisica.ufc.br/lapolc/images/stories/lapolc09/simposio/11_07_denise_lima.pdf >. Acesso em: 03 mar 2011.

MACEDO, M.F.G; BARBOSA, A.L.F. *Patentes, pesquisa e desenvolvimento: um manual de propriedade industrial*. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2000.164 p.

MARTINS, R.A. As primeiras investigações de Marie Curie sobre elementos radioativos. *Revista da SBHC*, v. 1, p. 29-41. 2003.

MAYNARD, J.T.; PETERS, H.M. Introduction: the purpose of patents. In: _____. *Understanding chemical patents: a guide for the inventor*. Washington/DC: ACS Professional Reference Book. 2º Ed. 1991. pp. 1-6.

MEINERS, C.M.M.A. Patentes farmacêuticas e saúde pública: desafios à política brasileira de acesso ao tratamento antiRetroviral. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 24, n. 7, p. 1467-78. 2008.

MENEZES, H.Z. *Mudanças e dilemas na agenda de negociações internacionais norte-americana em propriedade intelectual*. I Simpósio INCT-INEU. Balanço e Perspectiva dos Estudos sobre os Estados Unidos. São Paulo. 22-26 de novembro de 2010. Disponível em: < http://inct-ineu.org.br/simposio/?page_id=171 >. Acesso em: 27 abr 2011.

MOATTI, J.P., LUCHINI, S., SOUTEYRAND, Y. Some reflections of economists on prices of HIV/AIDS drugs in developing countries. In: UNAIDS; WHO; French Ministry of Foreign Affairs. *Improving access to care in developing countries: lessons from practice, research, resources and partnerships [report]*. Paris; 2002. p. 88-96. Disponível em: < http://www.who.int/entity/hiv/pub/prev_care/en/ImprovingaccessE.pdf >. Acesso em: 23 jul 2009.

NETTO, A. Europa acusa laboratórios de bloquear comércio de genéricos. O Estado de São Paulo. 28 de novembro de 2008. Disponível em: < <http://www.estadao.com.br/noticias/vidae,europa-acusa-laboratorios-de-bloquear-comercio-de-genericos,285399,0.htm> >. Acesso em: 03 mar 2011.

OLIVEIRA, M.A. et al. Avaliação da assistência farmacêutica às pessoas vivendo com HIV/AIDS no Município do Rio de Janeiro. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 18, n. 5, p. 1429-1439. 2002.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE COMÉRCIO. Acordo sobre os direitos de propriedade intelectual relacionados ao comércio – Acordo TRIPS. GeneBRa, 1994. Disponível em: < http://www.wto.org/english/docs_e/legal_e/27-trips.pdf >. Acesso em 18/07/2009.

_____. Declaração de Doha. Declaração da 4ª Reunião Ministerial da OMC, Catar, 14 de novembro de 2001. Disponível em: < http://www.mre.gov.br/index.php?option=com_content&task=view&id=802 >. Acesso em: 10 jul 2008.

PORFÍRIO, F. Multinacional francesa leva a melhor em briga com fabricante. Consultor Jurídico. 02 de março de 2005. Disponível em: < http://www.conjur.com.br/2005-mar-02/multinacional_francesa_leva_melhor_tj_paulista>. Acesso em: 22 jul 2009.

REFFNER, J.A.; SEELENBINDER, J.A.; NORMAN, M.L. Integrating polarized light microscopy with vibrational spectroscopy for solid-state characterization of drug substances. *Microsc. Microanal.* v. 11, suppl. 2, p. 1234-5, 2005.

ROSA, P.C.P. et al. Identificação dos polimorfos presentes em matéria-prima e comprimidos de mebendazol. In: Simpósio Latino Americano de Polimorfismo e Cristalização em Fármacos e Medicamentos, 2007, Fortaleza. *Anais...* Fortaleza: Universidade Federal do Ceará. 2007. Disponível em: < <http://www.fisica.ufc.br/lapolc/lapolc2007/resumos/RE-127.pdf> >. Acesso em: 23 jul 2009.

SILVA, C.M. Patentes farmacêuticas e controle de mercados. *Revista da Escola da Magistratura Regional Federal*. Escola da Magistratura Regional Federal, Tribunal Regional Federal: 2ª Região. *Cadernos temáticos – Propriedade industrial*. Rio de Janeiro: EMARF – TRF 2ª Região / RJ 2007 – fevereiro 2007. p. 249-371.

SILVA, J.C. *Polimorfismo como oportunidade no desenvolvimento tecnológico farmacêutico brasileiro*. II Simpósio Latino Americano de Polimorfismo e Cristalização em Fármacos e Medicamentos. Estância São Pedro/SP. 2009. Comunicação oral.

STORPIRTIS, S. et al. A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. *Infarma*, v. 16, n. 9-10, p. 51-6, 2004.

UNITED STATES COURT OF APPEALS FOR THE FEDERAL CIRCUIT. Smithkline x Apotex. In: Decision. 03-1285. 08 de abril de 2005. Disponível em: < <http://www.fedcir.gov/opinions/03-1285.pdf> >. Acesso em: 05 fev 2007.

Notas

- ¹ Recentemente, os pedidos de patente correlacionados à estratégia de *evergreening* são chamados de triviais.
- ² Nesta pesquisa foram descartados os pedidos relacionados a zeólitas e polímeros, uma vez que estes materiais não podem ser classificados como polimorfos de uma substância, no sentido científico.
- ³ Um *blockbuster* é um medicamento cujo faturamento anual é da ordem de milhões de dólares.
- ⁴ Uma definição exata da quantidade de sais não foi possível em virtude de muitos pedidos tratarem de sais formados a partir de classes de bases, sem uma delimitação clara dos possíveis sais formados.
- ⁵ Uma família de pedidos de patente se constitui no conjunto de todos os pedidos depositados nos mais diversos países tendo por base uma invenção inicial comum.
- ⁶ Com isso, o processo de registro do medicamento genérico foi interrompido nos Estados Unidos, em virtude do *Hatmann Act*, mais conhecido por *linkage*.
- ⁷ Para obter uma discussão mais profunda da teoria, ler Dunitz, J.D. e Bernstein, J. Disappearing polymorphs. *Acc. Chem. Res.*, n. 28. p. 193-200, 1995.
- ⁸ Um exemplo da força de mercado de uma patente pode ser verificado no caso recente do fim da patente de princípio ativo sildenafil, usado no medicamento Viagra que, com a possibilidade de entrada no mercado de medicamentos genéricos, levou a Pfizer a anunciar uma redução de 50% no valor do medicamento.

Abstract

The patenting of polymorphs in the pharmaceutical industry and access to medicines

Recently, discussions on patenting in the pharmaceutical area and its impact on people's access to drugs have intensified, and in 2008 the GIPI decided that the incremental patents should not be granted in Brazil. So this paper discusses the possible impacts of these patents on access to medicines through the case study of the polymorphs. As a contribution, the importance of patenting of polymorphs in various technology areas was estimated from the deposits in Brazil. It was observed that more than 70% of deposits are in the pharmaceutical area. Case studies were made with two drugs: atorvastatin and paroxetine. The holder of the reference drug deposited about half of the requests for polymorphs of paroxetine. In the case of atorvastatin, although the holder of the registration is not the largest depositor, who claims it is the highest percentage of polymorphs. The study found that the pharmaceutical industry has aggressively used patents as economic strategy, confirming the concern of the health sector on access to medicines.

► **Key words:** incremental patents, access to drugs, polymorphs, industrial property, trivial patents.