

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

USO DE INFORMAÇÕES DE PATENTES DE INVENÇÃO NA INDÚSTRIA
FARMACÊUTICA DE GENÉRICOS NO BRASIL

Fernando Luis Soares Pereira

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Orientador:

Prof. Dr. Humberto Gomes Ferraz

São Paulo

2020

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, por estarem presentes direta ou indiretamente no meu desenvolvimento humano, acadêmico e profissional. Especialmente, por me ensinarem os valores do respeito, da humildade, honestidade e do trabalho.

Agradeço ao Ilustre Professor Dr. Humberto Gomes Ferraz, docente desta excelente Faculdade, por toda a confiança e apoio depositados em mim e por encorajar o meu desenvolvimento acadêmico e profissional.

Agradeço as pessoas incríveis, que conheci ao longo da minha trajetória na graduação, que me motivaram a ser melhor.

*Intellectual property is, at its core, information,
which is not exhausted the more that people use it.*
(PALFREY, 2012)

SUMÁRIO

	Pág.
Lista de Abreviaturas	1
RESUMO	2
1. INTRODUÇÃO	3
2. OBJETIVOS	6
3. MATERIAIS E MÉTODOS	6
4. REVISÃO E DISCUSSÃO DA LITERATURA.....	7
5. CONCLUSÃO	23
6. BIBLIOGRAFIA	24

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
EPO	Escritório Europeu de Patentes
FDA	Food and Drug Administration
INPI	Instituto Nacional de Propriedade Industrial
OMPI	Organização Mundial de Propriedade Intelectual

RESUMO

PEREIRA, F. L. S. **Uso de Informações de Patentes de Invenção na Indústria Farmacêutica de Genéricos no Brasil**. 2020. 28 f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.

Palavras-chave: Patentes; Indústria Farmacêutica; Genérico; Pesquisa e Desenvolvimento.

Patentes são documentos públicos contendo informações técnicas muito valiosas. Dessa forma, é objetivo do presente Trabalho de Conclusão de Curso demonstrar situações em que as indústrias de genéricos nacionais possam utilizar as informações contidas nas patentes farmacêuticas, para poupar recursos humanos e financeiros, bem como direcioná-los para desenvolver novas tecnologias. O Trabalho tem como metodologia uma revisão de livros e artigos nacionais e internacionais publicados relacionados às patentes de invenção; e em uma busca de documentos de patentes publicados nacionalmente ou internacionalmente, de acordo com as suas relevâncias para a discussão deste trabalho. De maneira geral, o levantamento bibliográfico realizado abrangeu os principais tópicos que possibilitam o reconhecimento da importância informacional das patentes farmacêuticas, além disso, foram feitas discussões e exemplos mostrando situações em que as patentes podem ser utilizadas de maneira mais consistente e estratégica; também foi apresentado que no Brasil existem menos barreiras patentárias do que comparado a outros países desenvolvidos. Este trabalho reconheceu importância das patentes de invenção da área farmacêutica como fontes de informações técnicas de valor econômico e tecnológico, que podem e devem ser exaustivamente utilizadas de maneira consistente e estratégica pela indústria de genéricos nacional.

1. INTRODUÇÃO

O legislador brasileiro ao definir o artigo 2º da Lei de Propriedade Industrial (LPI) (BRASIL, 1996) reconheceu a necessidade de concessão de patentes de invenção, com o pressuposto de ser em prol do desenvolvimento tecnológico e econômico do País. Portanto, deve existir plausibilidade para que as indústrias de genéricos nacionais, mesmo não possuindo um significativo portfólio de patentes, consigam se beneficiar economicamente e tecnologicamente da publicação desses documentos.

Mesmo porque, nas indústrias de genéricos bem estabelecidas no país as patentes são frequentemente discutidas e trabalhadas em levantamentos de patentes, que é uma atividade corriqueira e fundamental ao avanço de um projeto que visa à exploração comercial de um novo medicamento ao portfólio da empresa. O cenário patentário, obtido por meio de levantamentos, faz parte da etapa chamada “Viabilidade Técnica” que, entre outros pontos, visa por estabelecer a existência de documentos de patentes capazes de agirem como impedimentos legais a exploração comercial de um medicamento em território nacional. (INTERFARMA, BIOMINAS BRASIL, 2012).

A verificação de liberdade de exploração comercial no Brasil, por si só, é estratégica, por garantir que as indústrias não violem direitos de propriedade industrial, mitigando os riscos de se envolverem em custosos litígios indesejados de infração de patentes (OMPI, 2020). Por outro lado, utilizar as patentes apenas para fim de evitar litígios de contrafação representa apenas o lado da moeda benéfico ao titular da patente, pois é a face que lhe garante exclusividade de mercado e reparação de danos em casos de infração.

Se as patentes fossem unicamente benéficas aos seus titulares, poderia ser contestável a posição do legislador brasileiro ao definir o artigo 2º da LPI, já que as patentes seriam em benefício de um grupo de empresas multinacionais de sede não residente no Brasil que detém a titularidade da maioria das patentes farmacêuticas depositadas no INPI (INPI, 2018) (OMPI, 2019).

Entre as 100 primeiras depositantes de pedidos de patentes no Brasil, não se observava nenhuma indústria farmacêutica nacional (PONTES, 2017). Além

disso, considerando todas as áreas do conhecimento, os dados estatísticos publicados pela OMPI (2019), demonstram que em 2018 dos 24857 pedidos de patentes feitos no Brasil, 79,9% foram feitos por Depositantes não residentes no Brasil.

Ocorre que o legislador brasileiro não se equivocou. E, uma das razões, está relacionada ao uso incompleto do sistema de patentes feito no Brasil, derivativo de um desconhecimento cultural do que são as patentes de invenção e de suas oportunidades.

Em uma universidade pública do estado de São Paulo 68,84% de um grupo de pesquisadores entrevistados, nunca utilizaram as patentes como fonte de informação. Acredita-se que a ausência do debate de patentes é cultural e não limitada exclusivamente a universidade estudada (BALTAZAR et al., 2017).

Nas indústrias farmacêuticas nacionais, as informações tecnológicas expostas nas patentes ainda não são exploradas da forma adequada, devido à falta de interesse por parte dessas indústrias, caracterizando a ausência de cultura da propriedade industrial na pesquisa e no desenvolvimento de novos produtos (PONTES, 2017).

O desconhecimento do sistema de patentes nacional e internacional impede que o profissional brasileiro envolvido na Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) utilize exaustivamente as patentes como fonte de informações tecnológicas e econômicas. As patentes de invenção que no mundo são tratadas como documentos públicos contendo informações preciosas à sociedade, não são exaustivamente consultadas de maneira estratégica no Brasil.

A base de dados gratuita do Espacenet® torna pública mais de 110 milhões de documentos de patentes de todas as áreas do conhecimento (EPO, 2020). A OMPI estima que cerca de dois terços das informações técnicas reveladas em patentes não são publicadas em nenhum outro lugar, o que torna as patentes o acervo mais abrangente de dados tecnológicos classificados.

A validade das informações ensinadas em uma patente se deve ao princípio básico do sistema de patentes da troca do conhecimento por direito de exclusividade — “teoria contratual”. Essa troca consiste no inventor/titular permitir a

publicação da detalhada divulgação da descrição técnica de sua invenção, na contrapartida do Estado conceder os direitos de exclusividade por um período de tempo limitado (OMPI; CNIPA, 2019). Na legislação brasileira, conforme expõe o artigo 42 da LPI, o estado concede o “direito de impedir terceiros” a explorarem, sem a permissão do titular, a invenção reivindicada.

É uma exigência do INPI, mas também observada em todo o sistema internacional de patentes, que o nível de detalhamento que o inventor/titular deve descrever a sua invenção é tal que um técnico no assunto consiga reproduzi-la apenas através da leitura do texto técnico. Caso o inventor não descreva a sua invenção de maneira clara e suficientemente para que tal técnico no assunto consiga compreendê-la no momento do depósito, esse põe inviabiliza o seu pedido de invenção, já que se não for entendido o requisito de suficiência descritiva os direitos de patentes não serão outorgados (BRAGA; SOUZA; SOARES, 2018).

Para os profissionais da P&D possam fazer o uso consistente, eficaz e estratégico das informações de patentes, devem reconhecer e estudar a importância do sistema de patentes. Sabendo que as patentes podem: de um lado, não representar qualquer barreira ao lançamento de um medicamento, sendo puramente uma fonte de informação técnica ou; por outro lado, ser uma barreira, que a depender do escopo de proteção reivindicada, deve ser ponderada e estudada quanto aos riscos de que um medicamento genérico produzido seja considerado como infringente os direitos de patentes de terceiros (GARCIA, 2004).

Assim, serão discutidas as oportunidades relacionadas ao uso das informações de patentes, para que essas possam ser utilizadas de maneira mais estratégica nas indústrias de genéricos.

2. OBJETIVO(S)

Este Trabalho de Conclusão de Curso tem por objetivo demonstrar que as indústrias de genéricos nacionais podem se beneficiarem economicamente e tecnicamente das informações técnicas contidas nos documentos patentários. Mostrando que levantamentos e análise das informações de patentes evitam custos no desenvolvimento de um novo medicamento ao portfólio da indústria, bem como

evitam riscos de infringência de direitos de propriedade industrial de terceiros. Além disso, é objetivo expor situações em que pode ser lucrativo o investir em recursos na pesquisa e desenvolvimento para contornar documentos de patentes vigentes, para viabilizar lançamentos de medicamentos não infringentes.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

A metodologia empregada para a realização deste TCC envolveu a revisão de livros e artigos nacionais e internacionais publicados ao tema de Patentes, através da consulta do acervo de livros das Bibliotecas da USP e busca em bases de dados gratuitas como o Google, bem como aquelas disponíveis pelo CAPES. Os artigos e livros foram selecionados de acordo com sua relevância para a discussão deste trabalho. Os locais de estudo indicados nos artigos e livros contemplam diversos países, para permitir um melhor cenário global do tema em estudo.

Fez parte da metodologia empregada à realização de busca de documentos de patentes publicados nas bases de dados gratuitas do INPI, Espacenet[®], Orangebook[®] e Patentscope[®], bem como a base de dados Scifinder[®] (disponível pelo sistema CAPES). As patentes foram selecionadas de acordo com a sua relevância para a discussão deste trabalho.

4. REVISÃO E DISCUSSÃO DA LITERATURA

No Brasil, a patente de invenção é definida como um direito outorgado pelo Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), que atribui temporariamente ao seu titular o poder de impedir terceiros a explorarem indevidamente a sua invenção em território nacional, na contrapartida do titular tornar pública toda a descrição técnica do invento. Após a extinção do direito, todo o conhecimento descrito pela mesma tornará de Domínio Público (BARBOSA, 2017).

Essa definição é acompanhada do fato de que as patentes são:

- Limitadas quanto ao território — o direito será atribuído apenas se houve o depósito e concessão do pedido de patente no Brasil;

- Limitadas quanto ao tempo — o direito será assegurado apenas pelo período de 20 anos do depósito ou de pelo menos 10 anos após a concessão (o que for maior);
- Limitadas quanto ao escopo de proteção — independente do que for escrito no relatório descritivo da patente, é sob a matéria reivindicada que é dada os direitos do titular.

Os documentos de patentes publicados ao redor do mundo (o que inclui o Brasil) são substancialmente semelhantes entre si, isso porque diferentes órgãos nacionais e órgãos regionais de exame e concessão de patentes de convergem-se em mesmos critérios mínimos de apresentação do texto das patentes. Braga, Souza e Soares (2018), ao demonstrar a questão da capacidade de descrição dos documentos de patentes publicados no Brasil, Europa, Japão e Estados Unidos, descrevem a semelhança dos documentos publicados ao redor do mundo.

De maneira didática Murphy, Orcutt e Remus (2012) optaram por separar os documentos de patentes em três seções fundamentais, ditas como “*Blocos Anatômicos*”. O primeiro bloco é o relatório descritivo, que tem por papel apresentar uma detalhada descrição técnica da invenção.

O relatório tem importante dever de fornece todo o suporte necessário para que um profissional da área consiga reproduzir a invenção mentalmente ou em bancada e, além disso, que entenda qual é a contribuição prática da invenção para resolve um problema técnico existente em determinada área. Para as patentes farmacêuticas, esses profissionais são farmacêuticos e/ou quaisquer outros profissionais versados no desenvolvimento de medicamentos.

Por conta dessa imprescindível função o INPI (2013), estabelece que para o relatório descritivo ser mais claro na sua função de descrever a invenção, esse deve conter:

- A – uma descrição do campo técnico que a invenção se insere;
- B – uma descrição do problema técnico que a invenção irá resolver;
- C – uma descrição das tentativas existentes para solucionar tal problema;
- D – uma descrição de como a invenção soluciona esse problema;
- E – uma descrição detalhadas de como reproduzir a invenção.

Esses aspectos do texto estabelecidos pelo INPI podem ser encontrados em documentos de patentes de outras jurisdições. Em exemplo ilustrativo, a patente norte americana US9855335, depositada por Galenicum Health, compreende os aspectos A-E (Quadro 1). A patente americana encontra-se em Domínio Público no Brasil, pois não houve depósito de um pedido de patente em território nacional.

QUADRO 1 – Ressaltes dos trechos do relatório descritivo da patente americana US9855335, evidenciando as partes de A-E.

Descrição da parte do relatório descritivo	Trecho do relatório descritivo
A- Descrição do campo técnico que a invenção se insere.	<p>The invention belongs to the technical field of pharmaceutical preparations, and particularly relates to a stable tigecycline composition for injection.</p> <p>(col. 1, l. 14-16)</p>
B- Descrição do problema técnico que a invenção irá resolver.	<p>Tigecycline is not stable enough in solution, and is easily subjected to breakage due to oxidation degradation and epimerization, and the breakage can be accelerated by heating; a common solution is that tigecycline is prepared</p> <p>(col. 2, l. 4-6)</p>
C- Descrição das tentativas existentes para solucionar tal problema.	<p>CN 101132775 A discloses a freeze-dried powder for injection consisting of tigecycline and a suitable carbohydrate. The occurrence of oxidation and epimerization in the powder for injection is also effectively inhibited by the formulation. The suitable carbohydrate disclosed by Wyeth is lactose, and was validated by the FDA and approved to appear on the market. However, according to the lactose</p> <p>(col. 2, l. 17-23)</p>
D- Descrição de como a invenção soluciona esse problema.	<p>A purpose of the invention is providing a stable tigecycline composition for injection.</p> <p>(col. 2, l. 39-40)</p> <p>In one preferred embodiment of the invention, the proping agent is L-arginine hydrochloride, and the stabilizing agent is sodium chloride.</p> <p>(col. 2, l. 65-67)</p>

	<p>The experiments demonstrated that the tigecycline composition for injection and the reconstituted solution formed by diluting the tigecycline composition for injection of the invention had significantly lowered the oxidation degradation and epimer generation, and enhanced the stability of a tigecycline preparation. Compared with existing compositions for clinical use, the composition of the invention can avoid potential safety hazards which may be caused by lactose, has stability during production, storage and clinical use, and meets the requirements of clinical medications.</p> <p>(col. 3, l. 17-26)</p>
<p>E- Descrição detalhadas de como reproduzir a invenção. <u>Demonstrado apenas a melhor forma de reprodução.</u></p>	<p>Formulation XII: L-arginine+tigecycline (0.5:1), pH 8 250 mg of L-arginine was weighed and dissolved in 20 ml of deoxidized water, 500 mg of tigecycline was added and shaken for dissolution, the pH was adjusted to 8.0 with 1 mol/l HCl, and then the solution was distributed into 10 vials of 10 ml, with 2 ml per vial.</p> <p>(Col. 5, l. 4-9)</p>

*O texto na íntegra envolve outros detalhes técnicos da invenção não apresentados no quadro.

Outro bloco anatômico destacado pelos autores Murphy, Orcutt e Remus (2012) é o Quadro Reivindicatório. Este é considerado a seção mais importante de uma patente, especialmente por apresentar uma dupla função: uma técnica de definir qual é a invenção que o relatório descritivo ensina e outra legal, pois é sobre essa invenção definida nas reivindicações que ao titular é outorgado pelo Estado o direito de exclusividade temporário e territorial. No Brasil, essa dualidade é prevista nos artigos 25 e 42 da LPI.

O terceiro e último bloco anatômico exposto por Murphy, Orcutt e Remus (2012) são os desenhos que, quando presentes, tem por importante função de apresentar detalhes da invenção reivindicada ou de algum aspecto do texto técnico do relatório descritivo.

A razão das semelhanças observadas nos documentos de patentes ao redor do mundo é oriunda do que se conhece por Sistema Internacional de Patentes, que se resume em uma série de acordos multilaterais adotados no mundo. Nesses acordos, os países signatários mobilizam-se em harmonizar suas legislações e

regras nacionais, para que existam critérios comuns mínimos para facilitar que um inventor consiga depositar sua invenção em diferentes jurisdições. Tais acordos partem do pressuposto que as invenções não conhecem fronteiras, tendo as mesmas aplicações e funções em todo lugar, fato que é importante principalmente quando se considera a dinamicidade do comércio internacional (LABRUNIE, 2006).

E, graças ao sistema internacional de patentes e as gratuitas bases de dados nacionais e regionais, que são acessíveis a qualquer pessoa física ou jurídica, a maioria dos documentos de patentes publicados no mundo podem ser acessados na íntegra e sem nenhum custo, por meios eletrônicos (SOUZA; AGUIAR; MENDES, 2010). Assim, mesmo quando uma invenção estrangeira não tiver a sua proteção estendida para o Brasil (no caso que não houve depósito do pedido de patente dentro do prazo legal estabelecido), um brasileiro pode acessar a completa informação técnica dessa invenção através da consulta de bases de dados gratuitas.

As patentes da área químico-farmacêutica ensinam sobre moléculas, sais, solvatos, formas cristalinas, rotas de sínteses, composições farmacêuticas contendo um ou mais ativos, processos de preparação de uma composição farmacêutica e uso de um ativo para tratar uma determinada doença (indicação terapêutica) (INPI, 2013, 2016, 2017). Em alguns casos as invenções estão relacionadas a dispositivos ou kits que exercem alguma funcionalidade médica particular.

Analisando todas as publicações patentárias relacionadas a um fármaco específico, é possível identificar e aprender todos os saltos tecnológicos relacionados ao mesmo. Isto é, desde a sua primeira descrição e síntese; evoluções da forma de sintetizar este ativo, surgimento de novas entidades químicas (novos sais, solvatos, formas cristalinas etc), surgimentos e evolução das distintas formas de dosagem, surgimento das novas indicações terapêuticas e surgimentos de associações com outros fármacos.

Por exemplo, se fosse de interesse de uma indústria nacional acrescentar em seu portfólio de medicamentos uma nova forma de dosagem para a molécula da benzilpenicilina. Valeria a pena essa empresa antes de iniciar investimentos e

esforços com P&D para produzir uma forma de dosagem sólida ou líquida, saber que:

- Em 1955 o documento americano US2864744 descreveu uma composição sólida, contendo benzilpenicilina potássica, em que o dito comprimido é resistente ao suco gástrico e tem boa solubilidade no sulco intestinal;
- Em 1978 o documento inglês GB829055 descreveu uma cápsula com liberação prolongada de benzilpenicilina, compreendendo núcleo com grânulos.
- Em 1997 o documento chinês CN1201665 descreveu uma composição implantável de liberação controlada, contendo penicilina, e um liberador sustentável (polímero biodegradável).
- Em 2006 o documento chinês CN1939259 descreveu uma composição sublingual, compreendendo benzilpenicilina e uma matriz.
- Em 2010 o documento chinês CN1879620 descreveu uma composição injetável com liberação controlada, contendo microesferas de benzilpenicilina, em excipientes de liberação controlada.

Nessa busca realizada, a empresa notaria o importante fato de que todos os documentos de composição acima expostos são de Domínio Público no Brasil, uma vez que por decorrência do tempo e/ou falta de interesse do titular em fazer a extensão da proteção, esses documentos não representam nenhum risco de patentes a terceiros em território nacional.

Portanto, as formas de dosagem de benzilpenicilina tecnicamente descritas nos documentos citados, poderiam ser reproduzidas de maneira *ipsis litteris*, por qualquer profissional de P&D de uma indústria nacional, para produzir um medicamento a ser comercializado no Brasil.

Além do mais, caso eventualmente nenhum dos documentos no levantamento de patentes fossem de interesse da empresa, por questão de algum problema de cunho técnico/operacional, regulatório ou de mercado identificado, a indústria ao investir esforços de pesquisa para propor alternativa de forma de dosagem, poderia vislumbrar maiores chances de que o produto desenvolvido pudesse ser protegido por patentes, o que significaria uma oportunidade para recuperar todo o investimento gasto em P&D.

O indesejado seria se a empresa gastasse às cegas recursos de P&D para preparar um medicamento de benzilpenicilina diferentes dos apresentados no mercado nacional, e o resultado do investimento fosse uma forma já descrita no estado da técnica patentário.

Outro exemplo seria o caso de uma indústria tecnologicamente e/ou economicamente interessada no medicamento Onivyde® (não comercializado no Brasil) — o primeiro a descrever a forma lipossomal do ativo irinotecano.

A empresa não precisaria gastar grandes esforços com a equipe de P&D para que os farmacotécnicos descubram a partir da composição descrita em bula (qualitativa), qual é a composição quantitativa ideal para a produção desse medicamento. Já que, a informação necessária está descrita na patente que faz a proteção do medicamento Onivyde®.

Realizando uma busca prévia de patentes na base de dados gratuitas do Orangebook® os profissionais do P&D encontrariam que a composição do medicamento Onivyde® está atreladas as patentes americanas US8147867, US8329213, US8703181, US8992970, US9724303, US9730891 e US9782349, depositadas pela Merrimack Pharmaceuticals. E, consultando o conteúdo desses documentos um profissional farmacotécnico saberia, entre outros pontos, que a produção do lipossoma medicamento Onivyde® envolve os ingredientes DSPC, Colesterol e PEG-DSPE, na razão em peso de 3:2:0,03.

Assim, a partir da composição descrita nesses documentos, o profissional de P&D economizaria um valioso tempo de investigação e estudo e, poderia focar em outros aspectos para saber se o projeto é ou não de interesse econômico à empresa.

Para esse caso específico, embora o Onivyde® tenha sido registrado no FDA, até o momento, esse não foi encontrado como registrado na ANVISA de modo uma forma lipossomal do irotecano desenvolvida poderia viabilizar um registro de medicamento referência na ANVISA. Até mesmo porque sobre patentes americanas citadas, não foram encontradas extensão de suas proteções para o território brasileiro.

Pela dualidade inerente das patentes de invenção, prevista pela “teoria contratual”, cada patente só vai cobrir a proteção da tecnologia que estiver efetivamente divulgada no documento, para toda a sociedade (OMPI, 2015).

Considerando a teoria contratual, a indústria de genéricos deve ter plena ciência ao pensar em patentes que o lado da moeda que lhe é favorável é a divulgação da informação técnica. Compreensível que a questão da “exclusividade” não pode ser ignorada, todavia nem sempre aquilo que se deseja comercializar está reivindicado por uma patente ativa em território nacional.

Para que os profissionais de P&D versados nas indústrias de genéricos nacionais possam fazer o uso eficaz e estratégico das informações de patentes, estes devem analisar que, conforme expõe GARCIA (2004), as patentes podem:

1 – Não representar qualquer barreira, sendo puramente uma fonte de obtenção de conhecimento técnico (Domínio Público);

2 – Representar uma barreira que, a depender da dimensão do escopo de proteção, podem ser intransponíveis ou transponíveis, mas também uma fonte de obtenção de conhecimento técnico.

Assim, quando se realiza um levantamento de patentes, para fazer o uso estratégico deve minimamente estar clara a distinção daqueles documentos que são considerados uma “barreira” dos que não são.

A patente é uma barreira quando os direitos de exclusividades por ela previstos são tais que podem atrasar ou inviabilizar o desenvolvimento de um novo medicamento ao portfólio da empresa.

A barreira é real quando se refere a uma patente concedida e vigente, pois nesse caso o titular da patente detém do real direito de exclusividade sobre o escopo de proteção reivindicado; e uma barreira é potencial quando se refere a um pedido de patente, pois nesse caso o depositante apenas detém uma expectativa de direito de exclusividade, que só será confirmada se houver a concessão da patente (se não for, não há direito). A “expectativa de direito” esta amparada pelo artigo 44 da LPI (BRASIL, 1996).

Normalmente, uma empresa farmacêutica pode mensurar o risco de patentes para o lançamento de um medicamento, estudando se o medicamento como um

todo e suas partes infringem alguma patente vigente no território em que se deseja comercializar. Esse estudo de liberdade de exploração comercial verifica:

- Se os aspectos da IFA (molécula base, sal, polimorfo e rota de síntese) adquirida por um fornecedor infringem direitos de exclusividade de terceiros.
- Se os aspectos farmacotécnicos (composição farmacêutica, preparação da composição e tamanho de partículas utilizadas) executados pela indústria de transformação infringem direitos de exclusividade de terceiros.
- Se as indicações terapêuticas tais quais estarão na bula infringem direitos de exclusividade de terceiros.

O risco de patentes não é mensurável, mas estimado e está associado a existência (ou não) de contrafação e da vivência do titular da patente em mover ações judiciais civis e/ou criminais (amparadas pelos artigos 42 e 44 e/ou 183 e 184 da LPI) por infração de patentes (GARCIA, 2004).

De todo modo, na prática farmacêutica as barreiras podem ser contornáveis ou incontornáveis.

As barreiras incontornáveis são as patentes que reivindicam o ativo farmacêutico (molécula) ou as de indicação terapêutica dessa molécula, já que nesse caso, se o desejo é lançar um medicamento a uma específica finalidade terapêutica, torna-se inviável a exploração comercial desse ativo, sem a devida permissão do titular da patente.

As barreiras contornáveis são as patentes que normalmente reivindicam uma composição farmacêutica particular ou alguma particularidade da IFA adquirida por um fornecedor como, por exemplo, a rota de síntese utilizada e/ou forma cristalina. A patente de composição farmacêutica pode ser contornada por uma indústria de transformação (genérico), ao dedicar esforços de P&D em encontram uma composição alternativa não infringente; já a patente que reivindica particularidades da IFA pode ser contornada com a alteração do fornecedor.

Por exemplo, no caso de uma patente reivindicar uma rota de síntese específica para produzir um ativo farmacêutico, uma empresa de genérico ainda pode adquirir esse ativo sem a necessidade de licenciamento ou pagamento de *royalties*, desde exista algum fornecedor da IFA que não utilize a rota de síntese

reivindicada. O fornecedor não infringente deve conter distintos parâmetros de reação, isto é material de partida, catalisadores, condições de reação etc.

O exemplo acima é ilustrado em um levantamento de patentes relacionado à rota de síntese do ativo Fulvestranto (Tabela 1).

Tabela 1 – Levantamento de Patentes Relacionado à Rota de Síntese do Ativo Fulvestranto.

Documento / Depositantes que reivindicam rotas de síntese específicas do Fulvestranto.	Observação
PI0114649-1, Astrazeneca	Não é Barreira*
PI0212982-5, Astrazeneca	Barreira Real, patente vigente até 12/09/2027
WO2009039700, Xi An Liband Pharmaceutical	Não é Barreira**
CN102993257, Huzhou Rongda Medicine	Não é Barreira**
WO2014064712, Intas Pharmaceuticalas	Não é Barreira**
CN103980336, Tianjin Pharmaceutical Innovation	Não é Barreira**
WO2015181116, Crystal Pharma Sau	Não é Barreira**
WO2017064724, Natco Pharma Ltd	Não é Barreira**
CN106279342, Wisdom Pharmaceutical	Não é Barreira**
CN107033210, Chia Tai Tianqing Pharmaceutical	Não é Barreira**
CN107286213, Hangzhou Gongze Pharmaceutical	Não é Barreira**
CN107488205, Chongqing Shenghuaxi Pharmaceutical	Não é Barreira**
CN107325028, Lianyungang Hengyun Pharmaceutical	Não é Barreira**

* Pedido de patente foi arquivado.

** Não houve extensão da proteção para o Brasil.

Pela tabela 1, nota-se que de um lado tem-se a patente PI0212982-5 de titularidade da AstraZeneca como uma barreira real, que deve ser evitada caso uma empresa de genéricos quisesse lançar um medicamento equivalente ao Faslodex®. Por outro lado, o próprio levantamento de patentes apresenta indícios de que o estado da técnica identificado é rico em diferentes rotas de síntese do fulvestranto de matéria em Domínio Público no Brasil.

Outro exemplo, é quando uma patente reivindica uma específica forma cristalina de um ativo farmacêutico. Nesse caso, a empresa de genéricos para continuar no seu desejo de exploração comercial, deveria buscar no mercado outras formas cristalinas distintas da reivindicada na patente. Esse caso é particularmente comum, principalmente quando a IFA apresenta polimorfismos.

Em um levantamento de patentes relacionado à forma cristalina do ativo Doripenem. A base de dados do INPI aponta a existência da patente PI0109712-1, de titularidade de Shionogi & Co., com vigência até 24/10/2027. E, embora a patente reivindique as formas cristalinas III e IV do Doripenem, a própria patente aponta a existência das fórmulas I e II, descritas na patente japonesa JP2843444, que se encontra em Domínio Público no Brasil. Portanto, uma empresa de genérico poderia adquirir o ativo Doripenem de algum fornecedor que a venda na formula cristalina I e II.

As patentes que reivindicam uma composição farmacêutica contendo uma IFA em excipientes farmacêuticos definidos em seus aspectos qualitativa e quantitativos podem ser contornáveis, a depender o grau de limitação da reivindicação e habilidades das técnicas dos profissionais de P&D e conhecimentos de patentes. Normalmente, quanto mais limitada à reivindicação por seus componentes e faixas especificadas, mais viável é o contorno, já que o contorno envolveria a alteração de excipientes, emprego de teores fora da faixa especificada e alteração de outros parâmetros da composição, que não são cobertos pela patente.

Nas indústrias de genéricos o trabalho de desenvolver uma composição farmacêutica não infringente em relação às reivindicações de uma patente de composição normalmente é conhecido por "*Design Around*". Investir esforços em P&D para propor composições alternativas pode ser muito significativo e rentável, principalmente se a conquista for ser a primeira empresa a fazer registro do medicamento genérico.

A questão do *Design Around* sempre estará relacionada a um risco de patentes, já que o titular poderá, mesmo sem ter amparo técnico, buscar através de

ações judiciais tentando impor seus direitos de patentes para tentar afastar seus concorrentes.

Wang (2008) apresenta uma metodologia auxiliadora para propor *Design Around* de patentes, sendo o objetivo fazer com que um interessado consiga concretizar seus interesses comerciais, sem a violação dos direitos de patentes de uma barreira. O método descrito envolve a partir de uma barreira identificada seguir os passos de:

- 1 – determinar precisamente o escopo de proteção reivindicado;
- 2 – compara o produto de interesse comercial com o escopo de proteção, em uma análise elemento por elemento;
- 3 – propor adição, remoção e/ou alteração de componentes ao produto de modo a sair do escopo reivindicado;
- 4 – avaliar se o produto ainda pode ser considerado dentro do escopo reivindicado pela doutrina dos equivalentes.

Caso a análise da doutrina dos equivalentes aponte que as modificações não são equivalentes, a composição alternativa de interesse comercial pode ser considerada não infringente.

Barbosa et al., (2007), definem a doutrina de equivalentes como uma metodologia para se verificar infração não literal de patentes. Na doutrina dos equivalentes, mesmo que um produto não infrinja literalmente uma patente, entende-se que os ingredientes substitutos para afastar a infração literal podem ser equivalentes aos definidos na reivindicação e, nesse caso, há uma infração não literal do escopo reivindicado.

Uma infração literal ocorre quando cada elemento do produto infrator coincide com a definição contida na reivindicação. Já na infração por equivalência (forma de infração não literal), se apresenta quando o elemento do produto infrator não se enquadra diretamente na definição do elemento da reivindicação, no entanto, ele constitui um equivalente técnico funcional desse último. Tanto a violação literal quanto a equivalente está sujeita a reparação de danos, se assim por o interesse do titular da patente. (BARBOSA et al., 2007).

Uma maneira de fugir da questão da equivalência é buscando alternativas conhecidas no estado da técnica anterior a data do depósito da primeira patente identificada como barreira, já que nesse caso a empresa estará resguardada nos limites do estado da técnica. Outra maneira vislumbrável, é quando a modificações proposta podem ser tais quais que resultem um novo efeito técnico – essa opção é particularmente vantajosa já que além de elaborar uma composição não infringente, a empresa ainda pode obter uma patente, o que compensará os investimentos de P&D com o *Design Around* (BARBOSA et al., 2007).

Entre vários casos de sucesso que se pode citar, sobre *Design Around*, um em especial ganhou destaque por estar relacionado às grandes empresas GlaxoSmithKline e Sandoz. Nesse específico caso, a GlaxoSmithKline era titular da patente que reivindicava uma composição de cefuroxima axetil contendo um agente formador de filme e a Sandoz lançou um medicamento genérico (bioequivalente) antes da expiração da patente sem o agente formador de filme (Quadro 2) (THOMSEN, 2014).

A GlaxoSmithKline judicialmente acusou a Sandoz de infringir sua patente, e requereu uma liminar para retirar o produto genérico do mercado, todavia após comprovação técnica a Sandoz conseguiu comprovar que sua composição genérica não infringia os direitos de patentes da GlaxoSmithKline, por apresentar distintos excipientes farmacêuticos. Como consequência, GlaxoSmithKline desistiu da ação de infração contra Sandoz (THOMSEN, 2014).

Quadro 2 – Comparação do escopo reivindicado na referência patentária EP0223365, de titularidade GlaxoSmithKline, e o revestimento utilizado na composição alternativa da Sandoz.

Referência	Descrição
EP0223365, GSK (Sem Depósito no Brasil)	<p>Claims</p> <p>1. A pharmaceutical tablet for oral administration which comprises a tablet core containing an effective amount of cefuroxime axetil as active ingredient and a film coat which serves to mask the bitter taste of cefuroxime axetil upon oral administration, the film coat having a thickness whereby the rupture time is less than 40 seconds when measured by a rupture test wherein the tablet is placed in a beaker of still 0.07 M hydrochloric acid at 37°C, the rupture time being measured as the time which elapses before the core of the tablet becomes visible to the naked eye through the ruptured film coat, and the tablet core disintegrating immediately following rupture of the film coat in the said rupture test.</p> <p>Reivindicação 1, EP0223365 (GlaxoSmithKline)</p>

	<p>Film-forming composition</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>% w/v</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hydroxypropylmethylcellulose 5 or 6</td> <td>10.00</td> </tr> <tr> <td>Propylene glycol</td> <td>0.60</td> </tr> <tr> <td>Methyl hydroxybenzoate</td> <td>0.10</td> </tr> <tr> <td>Opaspray[®] blue M-1-4399</td> <td>12.00</td> </tr> <tr> <td>Propyl hydroxybenzoate</td> <td>0.08</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Distilled water to 100%.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Agente formador de filme</p> <p>Trecho do exemplo 4, EP0223365 (GlaxoSmithKline).</p>		% w/v	Hydroxypropylmethylcellulose 5 or 6	10.00	Propylene glycol	0.60	Methyl hydroxybenzoate	0.10	Opaspray [®] blue M-1-4399	12.00	Propyl hydroxybenzoate	0.08	Distilled water to 100%.	
	% w/v														
Hydroxypropylmethylcellulose 5 or 6	10.00														
Propylene glycol	0.60														
Methyl hydroxybenzoate	0.10														
Opaspray [®] blue M-1-4399	12.00														
Propyl hydroxybenzoate	0.08														
Distilled water to 100%.															
Revestimento usado na composição alternativa da Sandoz	<p>Example-4</p> <p>Tablet cores obtainable as described in example 3-A are coated with the following coating mixture (amounts in % (w/w) per total weight of the coating mixture):</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>Mannitol (21.8%), soluble starch (21.8%), talcum (32.5%), titanium dioxide (21.8%), aspartame (2.1%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Sem formação da filme</p> <p>Trecho do estudo de Thomsen, 2014.</p>	Mannitol (21.8%), soluble starch (21.8%), talcum (32.5%), titanium dioxide (21.8%), aspartame (2.1%)													
Mannitol (21.8%), soluble starch (21.8%), talcum (32.5%), titanium dioxide (21.8%), aspartame (2.1%)															

Um *Desing Around* bem sucedido de patentes de composição envolve encontrar uma composição alternativa que atenda os requisitos regulatórios (Bioequivalência e Biodisponibilidade), mas que não possa ser considerada como um ato de contrafação e patentes. E, a grande vantagem de propor um *Desing Around* é conseguir ser a primeira empresa a lançar um medicamento genérico (THOMSEN, 2014).

Do outro lado das “barreiras”, existem documentos que são chamados de “Domínio Público”, isto que é documentos que não impõe nenhum risco de patente no Brasil. Documentos em Domínio Público não são barreiras (BARBOSA, 2017).

A LPI aponta que as patentes de invenção caem em Domínio Público quando:

- 1 – expira o prazo de vigência;
- 2 – há renúncia do seu titular, ressalvado o direito de terceiros;
- 3 – não há exploração da invenção (caducidade);
- 4 – há falta de pagamento das retribuições anuais (arquivamento);
- 5 – ausência de procurador legal para sua representação legal no país;
- 6 – comprovada Nulidade (matéria foi concedida de maneira indevida)

Além disso, no Brasil, pedidos de patentes também podem ser considerados de Domínio Público principalmente, quando não há pagamento das retribuições anuais e o pedido é arquivado definitivamente. Outra causa, é quando o INPI

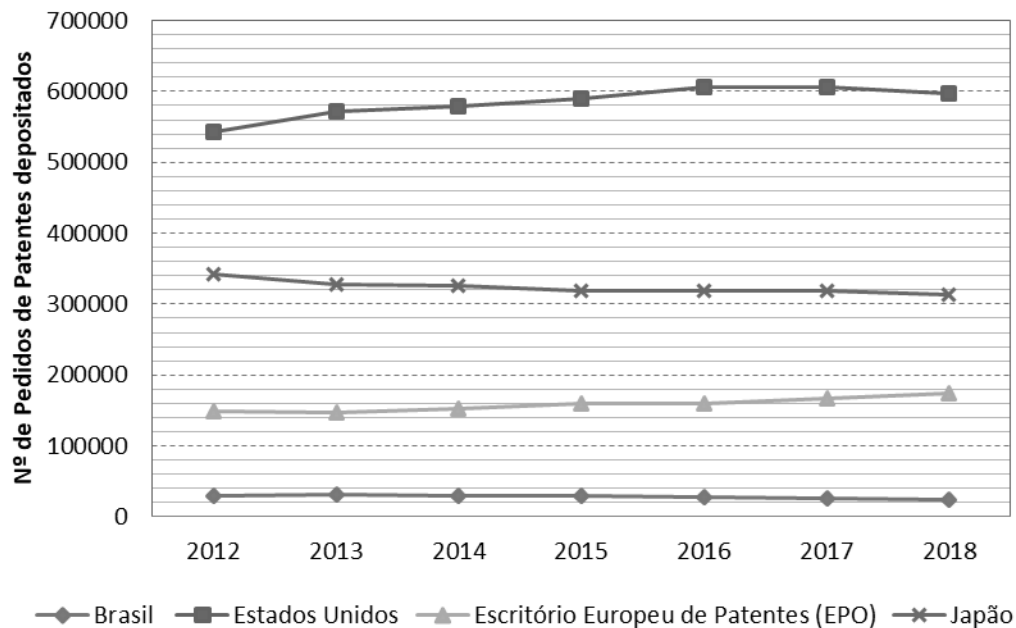
indefer o pedido de patente por entender que não é matéria merecida de receber o título de patente (INPI, 2020).

É imprescindível a ressalva de que se fala Domínio Público para um documento de patente em específico, não querendo dizer há liberdade de exploração comercial um medicamento genérico. Para verificação da liberdade de exploração deve ser feita uma exaustiva análise de todos os eventuais direitos que podem estar em vigor (BARBOSA, 2017). O exemplo mais comum é sobre patentes de inovação incrementais onde, por exemplo, a patente da molécula pode já ter caído em Domínio Público, mas ainda existem patentes de composições farmacêuticas melhoradas contendo a molécula ainda vigente, que podem impedir a plena exploração de um medicamento, da mesma maneira que a patente da molécula fazia.

Um ponto de reflexão interessante é sobre as obrigações financeiras envolvidas entre depositar um pedido de patente em muitos países. Pois, é elevado o custo de depositar um pedido de patente e mantê-lo até a extinção da vigência do direito, visto que cada país cobra suas próprias taxas federais para a tramitação e manutenção de um documento de patente. E, juntamente com outras razões, esse preço faz com algumas empresas limite-se ao escolher quantos países fará o depósito de suas invenções.

Normalmente, as empresas buscam por fazer depositar suas patentes em países estratégicos, principalmente países desenvolvidos buscando travar o mercado internacional. Assim, países em desenvolvimento, como, o Brasil, nem sempre são de interesse de multinacionais fazer o patenteamento de suas invenções nesses países. De fato, quando observamos os indicadores da OMPI dos anos de 2013 a 2019, vemos que o patenteamento no Brasil é muito inferior quando comparado aos países desenvolvidos (Gráfico 1).

Gráfico 1. Comparação do número de depósitos de pedidos de patentes depositados no Brasil (INPI), em relação a países desenvolvidos (OMPI, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018 e 2019).



Evidentemente, os dados do Gráfico 1 referem-se às patentes de todos os campos do conhecimento. Contudo, de acordo com o “World Intellectual Property Indicators 2019”, 5,9% do total de pedidos de patentes depositados em 2007, 2012 e 2017, referem-se à área farmacêutica e de química orgânica fina.

O Gráfico 1 permite visualizar que há menos barreiras no Brasil do que comparado a outros países desenvolvidos. Esse fato mostra viabilidade nacional de consultar as patentes estrangeiras como mera fonte de informação tecnológica em Domínio Público. Já que as patentes estrangeiras que não foram aqui depositadas poderão ser consultadas e usadas, sem a necessidade de pagamento de royalties ou licenciamento da tecnologia.

Assim, os levantamentos de patentes são de grande valor econômico e tecnológico para as indústrias de genérico nacionais, já que no Brasil podem existir mais documentos em Domínio Público do que comparado a outros países. Ainda, são documentos que auxiliam a indústria a:

A utilização exaustiva dos levantamentos auxilia na identificação de todo o estado da técnica, a respeito da tecnologia que se deseja desenvolver e comercializar, auxiliando a indústria de genérico a:

- Evitar violar os direitos de patentes de terceiros;
- Evitar duplicidade de trabalho e desperdício de investimento em P&D;

- Garantir os retornos financeiros do investimento realizado em P&D;
- Acompanhar as tecnologias emergentes, tendências tecnológicas e potenciais áreas para atuar;
- Analisar quando uma tecnologia cairá em Domínio Público, permitindo que a mesma seja explorada sem a necessidade de licenciamento e pagamento de royalties;
- Vislumbrar oportunidades de criação de novos produtos e processos e de melhoria em produtos e processo já existentes.

5. CONCLUSÃO

As patentes de invenção da área farmacêutica são importantes fontes de informações de valor econômico e tecnológico às indústrias de genéricos nacionais, principalmente quando estas detêm o desejo de lançar um novo medicamento ao seu portfólio. Especialmente, na razão de que no Brasil existem menos barreiras patentárias do que comparado a outros países desenvolvidos, sendo mais brando o cenário patentário, o que viabiliza a utilização das tecnologias descritas nas patentes estrangeiras que podem ter importante valor econômico.

Os levantamentos de patentes precisam ser analisados e estudados com um olhar de que as patentes cumprem com o principal objetivo de disseminar informações tecnológicas, tal olhar atribui maiores oportunidades a indústria do que meramente a análise da liberdade de exploração comercial. Até porque, mesmo as patentes que são barreiras ao lançamento de um medicamento, a depender do escopo de proteção reivindicado, podem eventualmente ser contornáveis, o que pode representar uma grande vantagem competitiva, especialmente se o resultado do contorno for uma indústria nacional ser a primeira a inserir no mercado brasileiro um medicamento genérico.

Por fim, há evidências de que no Brasil ainda não é difundido a cultura da propriedade industrial, especialmente sobre Patentes. Cenário que deve ser revertido, para que a sociedade brasileira possa usufruir exaustivamente das vantagens das patentes. Existindo, portanto, a necessidade de publicações de trabalhos acadêmicos para a difusão do tema da propriedade industrial.

6. BIBLIOGRAFIA

1. ALFONSO, P. E. ANGEL, T., H., J., JAVIER, G., N., F. et al. Process and intermediates for the preparation of 7-alkylated steroids. Int. Cl. C07J1/00; C07J31/00. Crystal Pharma Sau. WO2015181116. 26/05/2015.
2. ANWAR, J., DEUTSCH, D., S. Cefuroxime axetil dragee. Int. Cl. A61K31/545; A61K9/20; A61K9/28. Glaxo Group LTD. EP0223365. Depósito: 29/09/1986
3. ASSOCIAÇÃO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA DE PESQUISA (INTERFARMA) e BIOMINAS BRASIL. Da Bancada Ao Mercado: Guia Prático Para Inovação Farmacêutica. 2012. Disponível em: <<https://biominas.org.br/downloads/da-bancada-ao-mercado-guia-pratico-para-inovacao-farmacautica/>>. Acesso em: 26, Janeiro 2020.
4. BALTAZAR, L., F. VILHA, A., O., M. FERREIRA, F., D. et al. Patentes como fonte de informação tecnológica para subsídio à pesquisa: Uma análise amostral de Universidade Federal do ABC. Cad. Prospec., Salvador, v. 10, n. 4, p. 681-695, 2017.
5. BARBOSA, D., B. Tratado da Propriedade Intelectual: Patentes. Tomo II. Segunda Edição. Rio de Janeiro: Lumen Juris, 2017.
6. BARBOSA, D., B., AHLERT, I., B., LABRUNIE, J., MORO, M., C., F., SILVEIRA, N., JABUR, W., P. Propriedade Intelectual: Criações Industriais, Segredo de Negócio e Concorrência Desleal. Primeira Edição. São Paulo: Editora Saraiva, 2007.
7. BRAGA, E., J. SOUZA, A., R. SOARES, P., L., L. The Role of specification in patent applications: A comparative study on sufficiency disclosure. World Patent Information. V. 53, 58-65, 2018.
8. BRASIL. Lei no 9.279, de 14 de maio de 1996. Regulamenta Direitos e Obrigações Relativos à Propriedade Industrial. Diário Oficial [da República Federativa do Brasil], Brasília, DF, 15 mai. 1996.
9. DONG-HUI, W., LIN, H. JUN-QIANG, W. et al. Preparation of fulvestrant. Int. Cl. C07J31/00. Wisdom Pharmaceutical Co. EP0223365. Depósito: 09/08/2016

10. EPO - EUROPEAN PATENT OFFICE. Espacenet. Disponível em: <https://worldwide.espacenet.com/?locale=en_EP>. Acesso em: 26, Janeiro 2020.
11. FENGMING, L. Oral preparation containing penicillin G and its making method. Int. Cl. A61K31/43; A61K9/00; A61K9/20; A61K9/48; A61P31/04. Liu Fengming. CN1939259. Depósito: 25/09/2006.
12. FENGYING, Z. DANDAN, D. FANGFANG, Y. Synthetic method of fulvestrant side chain intermediate Int. Cl. C07C303/28; C07C303/32; C07C309/30. Lianyungang, Hengyun Pharmaceutical Co LTD. CN107325028. Depósito: 16/08/2017.
13. GARCIA, B., V. Contrafação de Patentes: Violação de Direito de Propriedade Industrial com ênfase na área Químico-Farmacêutica. São Paulo, LTr Editora, 2004.
14. INPI - INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INTELECTUAL. Resolução Nº 124/2013, de 04 de Dezembro de 2013 – Instituir as Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente – Conteúdo do Pedido de Patente.
15. INPI - INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INTELECTUAL. Resolução Nº 169/2016, de 15 de Julho de 2016 – Institui as Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente – Bloco II – Patenteabilidade
16. INPI - INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INTELECTUAL. Resolução Nº 208/2017, de 27 de Dezembro de 2017 – Institui as Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente na Área de Química.
17. INPI - Instituto Nacional de Propriedade Industrial. Relatório de Atividades. Edição 2018. Disponível em: <http://antigo.inpi.gov.br/sobre/estatistica>. Acesso em 13/06/2020.
18. INPI. Instituto Nacional de Propriedade Industrial. Perguntas frequentes – Patente. Disponível em: <http://www.inpi.gov.br/servicos/perguntas-frequentes-paginas-internas/perguntas-frequentes-patente>. Acesso em: 11 jan. 2020.
19. JIANJIAN, X., SHILIANG, W. Slowly releasing implanted medicines of penicillins and preparation thereof. Int. Cl. A61K31/04; A61K31/43; A61K9/00. Zhongren Science and Technolog. CN1201665. Depósito: 15/08/1997.
20. JIHONG, Q. Tigecycline Composition for Injeciton. Int. Cl. A61K31/65; A61K47/02; A61K47/18. Galenicum Health. US9855335. Depósito: 09/01/2015.

- 21.** KEELUNG, H. DARLY, C., D. KIRPOTIN, D. Liposomes useful for drug delivery. Int. Cl. A61K9/127. Hermes Biosciences, Inc. US8147867. Depósito: 02/05/2005.
- 22.** KEELUNG, H. DARLY, C., D. KIRPOTIN, D. Liposomes useful for drug delivery. Int. Cl. A61K31/337; A61K31/437; A61K9/127. Hermes Biosciences, Inc. US8329213. Depósito: 09/03/2012.
- 23.** KEELUNG, H. DARLY, C., D. KIRPOTIN, D. Liposomes useful for drug delivery. Int. Cl. A61K31/337; A61K31/437; A61K9/127. Hermes Biosciences, Inc. US9782349. Depósito: 11/12/2015.
- 24.** KEELUNG, H. DARLY, C., D. KIRPOTIN, D. Liposomes useful for drug delivery. Int. Cl. A61K31/4745; A61K31/475; A61K31/704. Hermes Biosciences, Inc. US8703181. Depósito: 17/10/2012.
- 25.** KEELUNG, H. DARLY, C., D. KIRPOTIN, D. Liposomes useful for drug delivery. Int. Cl. A61K9/127. Merrimack Pharmaceuticals, Inc. US8992970. Depósito: 07/02/2014.
- 26.** KEELUNG, H. DARLY, C., D. KIRPOTIN, D. Liposomes useful for drug delivery. Int. Cl. A61K31/4745; A61K9/127. Merrimack Pharmaceuticals, Inc. US9724303. Depósito: 10/12/2015.
- 27.** KEELUNG, H. DARLY, C., D. KIRPOTIN, D. Liposomes useful for drug delivery. Int. Cl. A61K31/4745; A61K47/26; A61K9/127. Merrimack Pharmaceuticals, Inc. US9730891. Depósito: 09/10/2015.
- 28.** LABRUNIE, J. Direito de Patentes: Condições legais de obtenção e nulidades. Primeira Edição. Barueri, SP: Editora Manole Ltda, 2006.
- 29.** MASAYOSHI, I. KAZUICHI, F. KENJI, S. et al. Crystal of pyrrolidylthiocarbapenem derivative, lyophilized preparation containing said crystal, and process for producing the same. Int. Cl. A61K31/40; A61K9/14; A61K9/19. Shionogi and CO LTD. JP2843444. Depósito: 06/01/1995.
- 30.** MENDELSON, J., J. Penicillin in solid dosage unit form. Application. Int. Cl. A61K31/43. American Home Prod. US2864744. Depósito: 05/12/1955.

31. METTILDA, L. IOSIF, R., I. DINKARRAI, D., B. An improved process for the preparation of fulvestrant. Int. Cl. C07J1/007; C07J17/00; C07J31/006. Intas Pharmaceuticals LTD. WO2014064712. Depósito: 01/10/2013.
32. MILLAR, J., F. HARDER, S., W. FINDLAY, L. E. Improvements in or relating to pharmaceutical preparations. Int. Cl. A61K31/43. Charles e Frost and Company. GB829055 Depósito: 07/02/1958.
33. MURPHY, W., J. ORCUTT, J., L. REMUS, P., C. Patent Valuation: Improving Decision Making through Analysis. First Edition. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc, 2012.
34. OMPI - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA PROPRIEDADE INTELECTUAL. Finding Technology Using Patents: An Introduction. Geneva, Wipo Publications, 2015.
35. OMPI - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA PROPRIEDADE INTELECTUAL. World Intellectual Property Indicators 2013. Geneva. World Intellectual Property Organization, 2013.
36. OMPI - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA PROPRIEDADE INTELECTUAL. World Intellectual Property Indicators 2014. Geneva. World Intellectual Property Organization, 2014.
37. OMPI - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA PROPRIEDADE INTELECTUAL. World Intellectual Property Indicators 2015. Geneva. World Intellectual Property Organization, 2015.
38. OMPI - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA PROPRIEDADE INTELECTUAL. World Intellectual Property Indicators 2016. Geneva. World Intellectual Property Organization, 2016.
39. OMPI - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA PROPRIEDADE INTELECTUAL. World Intellectual Property Indicators 2017. Geneva. World Intellectual Property Organization, 2017.
40. OMPI - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA PROPRIEDADE INTELECTUAL. World Intellectual Property Indicators 2018. Geneva. World Intellectual Property Organization, 2018.

41. OMPI - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA PROPRIEDADE INTELECTUAL. World Intellectual Property Indicators 2019. Geneva. World Intellectual Property Organization, 2019.
42. OMPI - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE PROPRIEDADE INTELECTUAL. Patent Information in Brief. Disponível em: http://www.OMPI.int/patentscope/en/data/patent_information.html. Acesso em: 23 fev. 2020
43. OMPI - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE PROPRIEDADE INTELECTUAL e CNIPA - CHINA NATIONAL INTELLECTUAL PROPERTY ADMINISTRATION. Intellectual Property Basics: A Q&A for Students. Geneva, Wipo Publications, 2019.
44. 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, 38-51, 2017.
45. PRASAD, K., D. RAO, P., D. KUMAR, M., L., V., V., P. et al. Novel process and intermediates for the preparation of high purity fulvestrant. Int. Cl. C07J31/00. Natco Pharma Ltd. WO2017064724. Depósito: 09/12/2015.
46. SAITOH, I. TAKAHIRA, M. KAWAKITA, T. et al. Forma de cristal de derivado de pirroliditiocarbenemo. Int. Cl. C07J31/00. Shionogi & Co. PI0109712-1. Depósito: 30/03/2001.
47. SOUZA, C., G. AGUIAR, R., A., A. MENDES, H., S. Como Usar Documentos de Patentes como Fonte de Informação Tecnológica. XXXVIII - Congresso Brasileiro de Educação em Engenharia - COBENGE, 2010.
48. STEVENSON, R., KERR, F., W. LANE, A, R. et al. Processo para preparar um composto e fulvestranto, e, composto. Int. C07J 31/00. Astrazeneca AB. PI0114649-1. Depósito: 09/10/2001.
49. SUODING, C. YUANLIN, Z. YAPING, S. et al. Process for the manufacture of 7-alpha-[9-(4,4,5,5,5-penta fluoropentylsulphonyl) nonyl]estra-1,3,5-(10)- triene-3,17-beta-diol. Int. C07J31/00. Xi an Libang Pharmaceutical Co. WO2009039700. Depósito: 27/09/2007
50. THOMSEN, P. The Role of Patents in the Pharmaceutical Industry. Novartis, Issyk Kul, 2014.

51. WANG, S. Designing Around Patents: a guideline. Nature Biotechnology. V. 26, N5, 2008.
52. WARREN, K., E., H. KANE, A., M., L. Processo para preparar um composto, e, composto. Int. C07J31/00. Astrazeneca AB. PI0212982-5. Depósito: 03/10/2002.
53. WELEIN, C. TENG, W. YANBING, L. et al. New fulvestrant preparation method. Applicant: Huzhou Rongda Medicine Co. Int. C07J31/00. Huzhou Rongda Medicine Co. CN102993257. Depósito: 13/09/2011.
54. WENJUAN, L. LAN, M. New fulvestrant synthesis method. Int. C07J31/00. Tianjin Pharmaceutical Innovation Co. CN103980336. Depósito: 21/05/2014.
55. WING, W. QIN, Z. Fulvestrant related substance preparation method and detection method for fulvestrant related substance in preparations. Int. C07J31/00. Chongqing Shenghuaxi Pharmaceutical CO LTD. CN107488205. Depósito: 13/06/2016.
56. XUEJIN, C. Preparation method of fulvestrant intermediate. Int. cl. C07J1/00. Hangzhou Gongze Pharmaceutical Tech Co. CN107286213. Depósito: 31/03/2016.
57. YONG, W., MENG, G. YONGHUI, S. et al. Fulvestrant and preparation method of intermediate thereof. Int. C07C303/28; C07C303/32; C07C309/40. Chia Tai Tianqing Pharmaceutical. CN107033210. Depósito: 03/02/2016.
58. ZHONGHOU, S. A sustained release injection containing penicillins antibiotic and application thereof. Int. Cl. A61K31/43; A61K45/00; A61K47/34. Jinan Shuaihua Pharmaceutical. CN1879620. Depósito: 17/05/2006



Fernando Luis Soares Pereira
26/06/2020



Prof. Dr. Humberto Gomes Ferraz
26/06/2020