

MINISTÉRIO DA SAÚDE
ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE

**PLANEJAMENTO DA
PRODUÇÃO LOCAL DE
INSUMOS FARMACÊUTICOS
UTILIZADOS EM FÁRMACOS E
MEDICAMENTOS PRIORIZADOS
PELO MINISTÉRIO DA SAÚDE**

AVALIAÇÃO DO STATUS DE PATENTEAMENTO DOS
FÁRMACOS ANTIRRETROVIRAIS EFAVIRENZ, RITONAVIR,
LOPINAVIR, ATAZANAVIR, TENOFOVIR E DARUNAVIR E DE
PRODUTOS RELACIONADOS

Série B. Textos Básicos de Saúde

Brasília – DF
2010

© 2010 Ministério da Saúde. Organização Pan-Americana da Saúde
Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução parcial ou total dessa obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens dessa obra é da área técnica.
A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: <http://www.saude.gov.br/bvs>

Série B. Textos Básicos de Saúde

Tiragem: 1ª edição – 2010 – 500 exemplares

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar, sala 819
CEP: 70058-900 Brasília – DF
Tel.: (61) 3315-2790
<http://www.saude.gov.br>

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE – REPRESENTAÇÃO NO BRASIL

Setor de Embaixadas Norte, Lote 19
CEP: 70800-400, Brasília – DF
Tel.: (61) 3251-9595
<http://www.paho.org/bra>

Autora:

Eloan dos Santos Pinheiro

Capa e diagramação:

All Type Assessoria Editorial Ltda

Organizadores:

Reinaldo Guimarães, Zich Moysés Júnior
Pedro Canisio Binsfeld, Tatiana Siqueira Nogueira, Renata
Cireno Fernandes, Adriana Gonçalves Machado e Lilian
Hitomi Mikami (MS/SCTIE)
Felix Rigoli, Christophe Rerat, Priscila Andrade, Giselle
Calado, Myrza Horst e Juliana Loureiro (OPAS/OMS no
Brasil)

Impressão:

Organização Pan-Americana da Saúde – Representação no
Brasil

Editora MS

Coordenação de Gestão Editorial
SIA, trecho 4, lotes 540/610
CEP: 71200-040, Brasília – DF
Tels.: (61) 3233-1774 / 2020

Fax: (61) 3233-9558

E-mail: editora.ms@saude.gov.br

Homepage: <http://www.saude.gov.br/editora>

Revisores Técnicos:

Zich Moysés Júnior (MS/SCTIE)
Priscila Andrade e Giselle Calado (OPAS/OMS no Brasil)

Responsáveis Técnicos:

Adriana Gonçalves Machado e Lilian Hitomi Mikami (MS/
SCTIE)

Equipe editorial:

Normalização: Delano de Aquino Silva

Impresso no Brasil / Printed in Brazil

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Organização Pan-Americana da Saúde.

Planejamento da produção local de insumos farmacêuticos utilizados em fármacos e medicamentos priorizados pelo Ministério da Saúde: avaliação do status de patenteamento dos fármacos antirretrovirais Efavirenz, Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Tenofovir e Darunavir e de produtos relacionados / Ministério da Saúde, Organização Pan-Americana da Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

34 p. : il. – (Série B. Textos Básicos de Saúde)

ISBN 978-85-334-1747-2 Ministério da Saúde

ISBN 978-85-7967-017-6 Organização Pan-Americana da Saúde

1. Medicamentos. 2. Antirretrovirais. 3. Patente de Medicamentos. I. Título. II. Série.

CDU 615.3

Catálogo na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2010/0296

Titulos para indexação:

Em inglês: Local production planning of pharmaceutical raw materials used in prioritized drugs and medicines by the Ministry of Health: Assessment patent *status* of antiretroviral drugs Efavirenz, Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Tenofovir and Darunavir and related products

Em espanhol: Planificación de la producción local de los ingredientes farmacéuticos utilizados en las drogas y medicamentos priorizados por el Ministerio de Salud: Evaluación de la situación de las patentes de los medicamentos antirretrovirales Efavirenz, Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Tenofovir e Darunavir y productos relacionados.

Sumário

PREFÁCIO – MINISTÉRIO DA SAÚDE	5
PREFÁCIO – OPAS	7
1 OBJETIVO	9
2 INTRODUÇÃO	9
3 EFAVIRENZ	11
4 RITONAVIR, LOPINAVIR	15
5 ATAZANAVIR	21
6 TENOFOVIR	24
7 DARUNAVIR	28
8 CONCLUSÃO	31
9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33

AUTORA - MINICURRÍCULO

Eloan dos Santos Pinheiro, química de formação com especialização em Tecnologia Farmacêutica na Universidade de Londres. Aposentada em 2004 após trabalhar 30 anos na indústria farmacêutica pública e privada. Durante dois anos trabalhou na Organização Mundial da Saúde (OMS), no Departamento de HIV/AIDS. Atualmente presta consultoria técnica a organizações nacionais e internacionais.

PREFÁCIO – MINISTÉRIO DA SAÚDE

A proteção patentária na área de saúde figura como tema atual na agenda nacional e internacional, tendo em vista o interesse governamental de que a inovação no campo farmacêutico se desenvolva no sentido de prover melhorias terapêuticas, sanitárias e o maior acesso da população a essas novas tecnologias.

Em suas origens, a proteção dos direitos de patente justifica-se na medida em que resultam de uma parceria entre o Estado e o inventor, em incentivo à pesquisa e à inovação. Em contrapartida, o inventor revela à sociedade o conteúdo completo da nova tecnologia. Em suma, a proteção patentária concedida pelo Estado visa a um fim maior: o interesse coletivo e o desenvolvimento do país.

No campo farmacêutico, o interesse coletivo, enquanto finalidade básica da concessão de direitos de patentes, caracteriza-se pela preocupação fundamental com o acesso à inovação tecnológica em saúde.

Em razão da exclusividade de exploração econômica garantida ao titular, frequentemente a concessão da patente contribui para o fortalecimento do monopólio das empresas farmacêuticas, resultando em geral em aviltamento de preços em decorrência das patentes, o que compromete a capacidade de compra e o acesso da população às tecnologias protegidas.

No contexto de medicamentos, a fabricação de genéricos assume enorme importância para as políticas públicas de saúde e acesso, visto que viabiliza a prática da livre concorrência e, conseqüentemente, pode representar expressiva redução no preço, facilitando a disponibilização dos medicamentos pelo ente público à população.

Nessa perspectiva, desenvolve-se o trabalho de Eloan dos Santos Pinheiro, por meio de um estudo prospectivo das condições de patenteamento, no Brasil, dos princípios ativos antirretrovirais Efavirenz, Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Tenofovir e Darunavir, bem como dos produtos contendo os mesmos, com o fito de averiguar a possibilidade e viabilidade de produção local dos mesmos. Assim, o presente trabalho propôs-se ao levantamento das patentes dos antirretrovirais mencionados, partindo para um mapeamento de alternativas que viabilizem a produção de versões genéricas dos respectivos medicamentos.

O estudo realizado por Eloan Pinheiro apresenta um interesse diferenciado nesse momento em que o Ministério da Saúde vem conseguindo transformar em realidade para o Sistema Único de Saúde (SUS) a estratégia de fortalecimento do Complexo Industrial da Saúde (CIS), com destaque para o estabelecimento dos Acordos de Desenvolvimento Produtivo. Utilizando-se do poder de compra do SUS, essas parcerias firmadas entre os laboratórios públicos e produtores privados de medicamentos e fár-

macos tornam possível a produção local de produtos de alto valor agregado e grande impacto sanitário e social, o fortalecimento dos laboratórios públicos com a ampliação de seu papel de regulação de mercado, bem como contribuem para fomentar o desenvolvimento da capacidade produtiva e tecnológica da indústria farmoquímica nacional.

Nesse conjunto de parceiras, que envolvem 22 produtos estratégicos que representam compras diretas da ordem de 850 milhões por ano e devem gerar uma economia de 170 milhões (20% deste total), encontram-se três antirretrovirais, Tenofir, Ritonavir e Atazanavir, que são objeto do presente estudo.

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
Ministério da Saúde

PREFÁCIO – OPAS

A questão da produção ou distribuição de genéricos de antirretrovirais nos países economicamente menos favorecidos tem-se mostrado, e certamente continuará se apresentando, como um dos grandes desafios a serem enfrentados pelas políticas públicas nos países da região.

No contexto em que se trava uma luta entre interesses comerciais, econômicos e político-sociais, a Comissão de Direitos Humanos da Organização das Nações Unidas (ONU) aprovou uma resolução que define o acesso aos medicamentos antirretrovirais como uma questão de direitos humanos. Esse reconhecimento internacional constitui proeminente vitória pela luta contra a Aids, pois disponibiliza um instrumento normativo a ser utilizado pelos países no decorrer de suas batalhas pelo direito à saúde. Contudo, além de instrumentos normativos globais, esses Estados devem criar outros mecanismos institucionais – nacionais ou regionais – a fim de reunir esforços políticos para que se possa, de fato, garantir, sem discriminação, o acesso a remédios e tecnologia médica para o tratamento da Aids.

Nesse contexto, a Organização Mundial da Saúde (OMS) inseriu na sua agenda a discussão sobre os direitos de propriedade intelectual, inovação e saúde pública, incluindo os aspectos de financiamento e mecanismos de incentivo apropriados para a produção de medicamentos e a criação de estratégias essenciais ao combate das doenças que afetam países em desenvolvimento. Dessa forma, a “Estratégia Global para Inovação, Propriedade Intelectual e Saúde Pública” (Resolução WHA.61.21) foi elaborada com uma importante liderança do Brasil nas negociações dessa nova visão que contou com o apoio de vários países da América Latina e do Caribe, do Grupo de países da África e de países de outras regiões, como Índia e Tailândia. A partir do objetivo comum dos países em desenvolvimento, inseriu-se o conceito de “lentes de saúde” para o exame de políticas que podem ter impacto sobre a saúde pública.

A Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS) tem desenvolvido, em parceria com os estados-membros, o fortalecimento da capacidade produtiva de medicamentos e, em específico, a produção de antirretrovirais nas agendas sanitárias nacionais, regionais e global.

De acordo com os eixos estruturantes da Estratégia de Cooperação da OPAS/OMS com o governo brasileiro, a Organização tem promovido ações no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e promovido a Cooperação Sul-Sul em áreas estratégicas. Como um dos aspectos do desenvolvimento de tecnologias sanitárias de suma importância para as atividades de pesquisa, desenvolvimento tecnológico, inovação e produção, a OPAS/OMS tem apoiado atividades na área da produção de medicamentos e insumos considerados essenciais.

Especialmente em parceria com o Ministério da Saúde, a OPAS/OMS tem promovido a elaboração de estudos sobre produção e patenteamento de medicamentos, acordos para o desenvolvimento produtivo, bem como ações que busquem promover o fortalecimento de capacidades do complexo produtivo da saúde do SUS.

A presente publicação “Planejamento da Produção Local de Insumos Farmacêuticos utilizados em fármacos e medicamentos priorizados pelo Ministério da Saúde” pretende apresentar ao leitor a sistematização da situação patentária dos medicamentos antirretrovirais no Brasil como um dos estudos norteadores para o desenvolvimento produtivo no cenário nacional, segundo os princípios, diretrizes e objetivos do complexo produtivo da saúde.

Representante da OPAS/OMS Brasil

1 OBJETIVO

O presente relatório tem por objetivo avaliar a situação de patenteamento, no Brasil, dos princípios ativos antirretrovirais Efavirenz, Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Tenofovir e Darunavir, bem como dos produtos contendo os mesmos. Esta avaliação tem por meta fornecer informações essenciais no estabelecimento de estratégias para o planejamento da produção local de insumos farmacêuticos utilizados em fármacos e medicamentos priorizados pelo Ministério da Saúde.

2 INTRODUÇÃO

Alguns comentários básicos sobre direitos de Propriedade Industrial estabelecidos por uma patente em vigor no Brasil:

O interesse no presente levantamento de patentes reside no mapeamento das alternativas que viabilizem a produção local dos fármacos Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Efavirenz, Tenofovir e Darunavir, assim como a de seus intermediários e os medicamentos contendo os mesmos. Medicamentos contendo os princípios ativos Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Efavirenz, Tenofovir já fazem parte do Programa de Fornecimento de Antirretrovirais do Ministério da Saúde (MS). O levantamento de patentes sobre o princípio ativo Darunavir e os medicamentos que o contém é feito prospectivamente em razão da possibilidade de esses medicamentos fazerem parte do referido Programa do MS.

Assim, é importante compreender os mecanismos que possibilitem a disponibilidade da tecnologia e da permissão para o uso da mesma.

Tecnologia que não estiver patenteada no País está disponível para uso. Nesse caso, o levantamento de patentes e informação adicional tem sua importância calcada nos ensinamentos de pesquisadores que já realizaram todos os passos imprescindíveis para a fabricação de produtos que atendam às exigências de medicamentos adequados para uso humano, tais como, pureza em grau farmacêutico, toxicidade abaixo do limite ad-

missível, biodisponibilidade dentro dos padrões estabelecidos e bioequivalência com relação aos produtos de referência.

Entretanto, o uso de tecnologia que estiver sob patente vigente no território nacional está condicionado à autorização pelo proprietário da patente ou ao uso de disposições legais que permitam a utilização de tal tecnologia sem a referida autorização, como é o caso da concessão de licença compulsória¹ e do uso dos ensinamentos patenteados em pesquisa e para a produção de informações e dados visando à solicitação de registro para comercialização de produtos².

Portanto, ainda que esteja em vigor uma patente importante na obtenção de um fármaco ou de um seu intermediário ou de um processo para a produção dos mesmos, há possibilidades legais de utilização dos ensinamentos providos por tal patente (ou patentes), seja no desenvolvimento da tecnologia desde a escala laboratorial até a industrial, seja na produção das informações para a solicitação de registro para a comercialização de tais produtos.

É importante esclarecer que a viabilidade de produção local de um fármaco ou de seus intermediários patenteados implica a obtenção de licença voluntária a ser concedida pelo proprietário da patente, ou declaração de licenciamento compulsório, pelo Governo, de todas as patentes envolvidas, o que inclui as de fármaco, intermediários, processo (ou processos) de obtenção das substâncias, composições contendo o fármaco patenteadado ou composições patenteadas, mesmo que o fármaco não esteja mais patenteadado.

Critérios de seleção dos documentos de patente relacionados com os medicamentos ARV Efavirenz, Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Tenofovir e Darunavir

A abrangência da proteção conferida pela patente obedece uma escala hierárquica. A proteção mais ampla é propiciada pela patente de um novo produto, na medida em que, qualquer que seja o uso e qualquer que seja o processo de fabricação do produto, a exploração do produto estará impedida por outro que não o proprietário da patente. A segunda maior abrangência é proporcionada pelo processo de obtenção do produto porque o produto obtido diretamente do processo patenteadado também estará protegido pela patente. A proteção conferida ao uso patenteadado de um produto é considerada de menor abrangência, mas é importante ressaltar que muitas decisões judiciais têm beneficiado os proprietários de patentes dessa categoria. Os usos patenteadados podem ter a forma de novas formulações, processos de produção de novas formulações e similares.

¹ Na Lei 9.279/96 (Lei de Propriedade Industrial – LPI), a licença compulsória está determinada nos artigos 68 a 74.

² O uso livre dos ensinamentos patenteados em pesquisa está determinado, na LPI, no artigo 43, item (III); e o uso livre dos ensinamentos patenteados para a produção de informações e dados visando à solicitação de registro de comercialização de produtos está estabelecido no artigo 43, item VII, item introduzido pela modificação da LPI pela Lei 10.196, de 14 de fevereiro de 2001.

Portanto, para o exercício das atividades de P&D, por meio de engenharia reversa, dos antirretrovirais acima discriminados é interessante conhecer os critérios que nortearam o presente levantamento de patentes. O Quadro 1 mostra os critérios aplicados.

Quadro 1. Critérios de seleção de patentes/pedidos de patente brasileiras candidatas a licenciamento e de informação contida em documentos de patente

Abrangência da patente	Critério
Composto	Patentes/pedidos de patente referentes ao composto em si: Efavirenz, Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Tenofovir e Darunavir.
Processo de obtenção do composto	Patentes/pedidos de patente referentes ao processo de obtenção do composto em si ou aos processos aperfeiçoados de obtenção do composto em si; Patentes/pedidos de patente referentes ao processo ou aperfeiçoamento de processo para a obtenção de família de compostos ARV, desde que mencionados especificamente os princípios ativos objeto deste levantamento.
Intermediários na obtenção de compostos ARV	Patentes/pedidos de patente referentes a intermediários para a obtenção de família de compostos ARV, desde que estejam mencionados especificamente os princípios ativos objeto deste levantamento.
Formulações	Patentes/pedidos de patente referentes a composições baseadas nos princípios ativos objeto deste levantamento; não foram considerados pertinentes patentes/pedidos de patente referentes a formulações baseadas em um novo composto ARV e contendo adicionalmente os princípios ativos objeto deste levantamento.
Métodos de acompanhamento de terapia; kits de diagnóstico	Não foram considerados pertinentes patentes/pedidos de patente referentes a esta matéria por não guardarem estreita relação com a fabricação dos princípios ativos/ medicamentos objeto deste levantamento.

Fonte: Autoria própria

3 EFAVIRENZ

Patentes do Efavirenz relacionadas com o produto disponível no mercado, de acordo com o Orange Book³

De acordo com o Orange Book, as patentes norte-americanas associadas ao fármaco Efavirenz e medicamentos contendo o mesmo são: US5519021, US5663169, US5811423, US6238695 (correspondente ao pedido brasileiro PI9908810), US6555133 (correspondente ao pedido brasileiro PI9908810), US6639071, US6939964.

O Efavirenz está protegido pela patente PI1100250, vigente até 2012. Entretanto, em maio de 2007, o governo brasileiro decretou a licença compulsória dessa patente,

³ O Orange Book é uma publicação, disponível na Web, da Agência de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos da América (US FDA – United States Food and Drug Administration) que contém uma parte em que são relacionados os produtos no mercado com as patentes que protegem tais produtos em território norte-americano.

possibilitando, com isso, a produção local desse fármaco e da formulação correspondente. Atualmente, os laboratórios públicos Farmanguinhos e Lafepe estão encarregados da produção do medicamento Efavirenz cujo fármaco é produzido pelas empresas Globequímica, Cristália e Nortec (ver notícia disponível na Web em http://www.protec.org.br/noticias_inovacao_tecnologica_farmacos_medicamentos_produtos_farmaceuticos.asp?cod=48). Os laboratórios públicos devem entregar, no ano de 2009, 15 milhões de comprimidos de um total necessário de 30 milhões de comprimidos, sendo o restante adquirido por importação da empresa indiana Aurobindo.

O Efavirenz é um dos componentes da combinação tripla efavirenz+disoproxil-fumarato-de-tenofovir(DFT)+emtricitabina, comercializado sob o nome de Atripla®. O caso Atripla® é o exemplo de uma atitude singular tendo em vista que não foi requerida patente para a combinação. Esse medicamento é o primeiro antirretroviral multiclasse e representa a primeira colaboração entre companhias norte-americanas para combinar fármacos anti-HIV patenteados em um só produto, sendo que os direitos de propriedade permaneceram com os proprietários das patentes dos compostos Efavirenz (Merck Inc.) e Gilead Sciences (Tenofovir e Emtricitabina).

A empresa Bristol-Meyers Squibb Pharma Company depositou o pedido de patente PI9908810, sob o título “CÁPSULA OU TABLETE COMPRIMIDO E SEU MÉTODO DE PRODUÇÃO”, (correspondente ao WO9951239, disponível na Web em http://ep.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP, digitando o número do documento). Esse pedido brasileiro é correspondente à patente US 6238695 mencionada no Orange Book como associada a produto no mercado. Portanto, o pedido PI9908810 está relacionado com produto disponível no mercado. Entretanto, o Inpi negou a concessão de patente em novembro de 2008 por falta de atividade inventiva. Vale observar que ainda é possível a reversão dessa decisão se a empresa Bristol recorrer administrativamente (instância do Inpi) e judicialmente.

Outros Pedidos ou Patentes relativas ao Efavirenz

O Efavirenz é, ainda, objeto de outros pedidos de patente que reivindicam processos de obtenção desse fármaco, composições contendo o mesmo e seus usos. O quadro 2 resume as informações mais importantes sobre esses pedidos de patente.

Fornecedores de Efavirenz e intermediários

Alguns exemplos de fornecedores internacionais de Efavirenz e intermediários estão disponíveis na Web em <http://www.alibaba.com/showroom/efavirenz.html>.

Quadro 2: Documentos de patente cujo objeto é Efavirenz

Documento nº	Depositante ou Titular	Objeto	Status	Comentários
P19908132* Corresp. ao WO9940921**	Bristol-Myers Squibb Pharma Company	Composição farmacêutica líquida para administração oral.	Indeferido em outubro de 2008 por falta de atividade inventiva	Ainda cabe recurso. Deve ser mantido acompanhamento para saber se há recurso e o desenrolar deste.
P19608839* P1960883***	Merck and Co., Inc.	Aperfeiçoamento em processo de obtenção de compostos quirais da família à qual pertence o Efavirenz (que é previsto na reivindicação 2).	Concedida patente em junho de 2005	Se a tecnologia dessa patente for importante, para a sua utilização é necessário o licenciamento da mesma (voluntário ou compulsório).
P19809628* Corresp. ao WO9851676**	Merck and Co., Inc.	Processo de obtenção de intermediário-chave na produção do Efavirenz.	Indeferido em março de 2009 por falta de atividade inventiva	Ainda cabe recurso. Deve ser mantido acompanhamento para saber se há recurso e o desenrolar deste.
P19807213* Corresp. ao WO9834928**	Bristol-Myers Squibb	Aperfeiçoamento em processo de obtenção do Efavirenz.	Pedido arquivado em março de 2007 por falta de pagamento de anuidade	Esta tecnologia está disponível para uso.
P19911523* Corresp. ao WO9964405**	Bristol-Myers Squibb Pharma Company	Efavirenz é produzido na forma cristalina.	Fase de exame com parecer contrário à concessão.	Apesar de o Inpi estar se manifestando contrário à concessão da patente, é possível que haja reversão dessa posição. É necessário acompanhamento do exame no Inpi.
P19606782* Corresp. ao WO9622955**	Merck and Co., Inc.	Processo para produzir intermediário do Efavirenz.	Pedido indeferido em 2002.	Tecnologia disponível para exploração no Brasil.
P19809127* Corresp. ao WO9852570**	Glaxo Group Limited	Formulação farmacêutica.	Arquivado definitiva-mente por não ter sido requerido exame.	Tecnologia disponível para exploração no Brasil.
WO9833782**	Merck and Co., Inc.	Processo de cristalização de RTI (inibidor de transcriptase reversa), incluindo Efavirenz, usando um anti-solvente.	Não foi depositado pedido correspondente no Brasil.	Tecnologia disponível para exploração no Brasil.
WO9961026**	Merck and Co., Inc.	Formulação de comprimido de Efavirenz.	Não foi depositado pedido correspondente no Brasil.	Tecnologia disponível para exploração no Brasil.
WO03045327**	Bristol-Myers Squibb Co.	Formulação de comprimido de Efavirenz tendo características biofarmacêuticas únicas.	Não foi depositado pedido correspondente no Brasil.	Tecnologia disponível para exploração no Brasil.

Continua

Continuação

Documento nº	Depositante ou Titular	Objeto	Status	Comentários
US 2006217552**	Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences	Processo de obtenção de um dos precursores-chave na produção de RTIs, incluindo Efavirenz.	Não foi depositado pedido correspondente no Brasil.	Tecnologia disponível para exploração no Brasil. Atenção: Havendo interesse nesta tecnologia, é necessário analisar se a mesma não está protegida por uma outra patente ou pedido.
WO 2006018853**	Hetero Drugs Ltd.	Novos polimorfos de Efavirenz.	Não foi depositado pedido correspondente no Brasil.	Tecnologia disponível para exploração no Brasil. Atenção: Havendo interesse nesta tecnologia, é necessário analisar se a mesma não está protegida por uma outra patente ou pedido.
WO 2006030299**	Ranbaxy Laboratories Ltd.	Processo de preparação de polimorfos de Efavirenz.	Não foi depositado pedido correspondente no Brasil.	Tecnologia disponível para exploração no Brasil. Atenção: Havendo interesse nesta tecnologia, é necessário analisar se a mesma não está protegida por uma outra patente ou pedido.
WO 2006040643**	Ranbaxy Laboratories Ltd.	Polimorfos de Efavirenz.	Não foi depositado pedido correspondente no Brasil.	Tecnologia disponível para exploração no Brasil. Atenção: Havendo interesse nesta tecnologia, é necessário analisar se a mesma não está protegida por uma outra patente ou pedido.
WO 2006134610**	Hetero Drugs Ltd.	Composição contendo Efavirenz e tendo perfil de dissolução aperfeiçoada.	Não foi depositado pedido correspondente no Brasil.	Tecnologia disponível para exploração no Brasil. Atenção: Havendo interesse nesta tecnologia, é necessário analisar se a mesma não está protegida por uma outra patente ou pedido.
WO 2006135933**	Bristol-Myers Squibb and Gilead Sciences, LLC	Forma farmacêutica unitária contendo Efavirenz, tenofovir (DF) e emtricitabina	Não foi depositado pedido correspondente no Brasil.	Tecnologia disponível para exploração no Brasil. Apesar de ter sido realizada busca exaustiva, não foi encontrado pedido correspondente a esse depositado no Brasil.
WO 2008108630**	Ultimorphix Technologies B.V.	Formas polimórficas de Efavirenz		Esse pedido de patente ainda está no prazo de depósito de pedido correspondente no Brasil.
WO 2009011567**	Ultimorphix Technologies B.V.	Formas cristalinas de Efavirenz		Esse pedido de patente ainda está no prazo de depósito de pedido correspondente no Brasil.

Fonte: Autoria própria

* status do pedido disponível na Web em <http://pesquisa.inpi.gov.br/MarcaPatente/jsp/BuscaPesquisa=Patentes>, digitando o número do documento (por exemplo, P19608839).

** disponível na Web em http://ep.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP, digitando o número do documento (por exemplo, WO9940921).

*** disponível na Web em http://ep.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP, digitando o número do documento (por exemplo, BR9608839).

4 RITONAVIR, LOPINAVIR

As substâncias Ritonavir e Lopinavir são inibidores de protease de HIV. Isoladamente, cada um desses fármacos apresenta desvantagens que são compensadas pela preparação de medicamentos de combinação, seja a combinação ritonavir/lopinavir, seja qualquer outra combinação de cada um deles com outro fármaco antirretroviral. Uma das combinações mais bem-sucedidas é a desses dois inibidores de protease, combinação essa que é comercializada sob o nome de marca Kaletra®.

Para facilitar o entendimento das questões patentárias envolvidas, será feita a seguir a análise das patentes de cada fármaco em separado e, quando for o caso, da combinação desses dois fármacos.

Patentes do Ritonavir relacionadas com o produto disponível no mercado, de acordo com o Orange Book

De acordo com o Orange Book, as patentes norte-americanas associadas ao fármaco Ritonavir e medicamentos contendo o mesmo são: US5484801, US5541206, US5635523, US5648497, US5674882, US5846987, US5948436, US6037157, US6232333, US6703403, US7141593 e US7432294.

De todas essas patentes norte-americanas, as que têm correspondente patente no Brasil são US5541206, US5635523, US5648497, US5674882, US5846987. A patente brasileira é a pipeline PI1100661 é derivada da patente US5846987 e protege a combinação ritonavir + um inibidor de transcriptase reversa. Essa patente brasileira foi concedida em 11/04/2000 e teve a sua nulidade requerida pela empresa Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Embora no *site* do Inpi não tenha sido disponibilizada nenhuma informação posterior a 2002 (ver informação disponível na Web em <http://pesquisa.inpi.gov.br/MarcaPatente/jsp/servimg/servimg.jsp?BasePesquisa=Patentes>, digitando o número do documento) a decisão do Inpi foi a de manter a concessão dessa patente. A patente PI1100661 está vigente até 2012.

É importante frisar que o fármaco Ritonavir não está protegido por patente no Brasil, estando sua tecnologia disponível para uso no País.

Outros Pedidos ou Patentes relativas ao Ritonavir.

O composto denominado Ritonavir é, também, objeto de outros pedidos de patente que reivindicam processos de obtenção desse fármaco, composições contendo o mesmo e seus usos. O Quadro 3 resume as informações mais importantes sobre esses pedidos de patente.

Quadro 3: Documentos de patente cujo objeto é Ritonavir

Documento nº	Depositante ou Titular	Objeto	Status	Comentários
PI9912010* Corresp. ao WO00/04016**	Abbott Laboratories	Forma polimórfica cristalina do ritonavir.	Fase de exame; pedido deferido pelo Inpi; aguardando anuência prévia da Anvisa.	Se a Anvisa mantiver a decisão do Inpi, esta tecnologia estará indisponível, a menos que haja o seu licenciamento.
PI0007294* Corresp. ao WO00/74677**	Abbott Laboratories	Formulações contendo ritonavir	Fase de exame.	Nesse pedido são previstas composições contendo ritonavir e ritonavir+ lopinavir. Se concedida patente como está sendo solicitada, será mais uma patente a impedir a disponibilidade dessa tecnologia.
PI0401742* Corresp. ao WO05111006**	Cristália Produtos Químicos Farmacêuti-cos	Composto análogo do ritonavir.	Fase de exame.	Esse pedido está sendo citado a título de informação sobre tecnologia que está sendo desenvolvida no País.
PI0513051* PI0513051***	Tibotec Pharmaceuticals	Combinação tenofovir (DF) + ritonavir + TMC114.	Fase de exame	Esta é mais uma combinação envolvendo o ritonavir que pode vir a se transformar em patente.
PI0202252* Corresp. ao WO03105826**	Cristália Produtos Químicos Farmacêuti-cos	Composição estável solúvel compreendendo inibidores de protease, podendo o PI ser o ritonavir	-	Esse pedido pode se transformar em patente, sendo que tal tecnologia só poderá ser usada por licenciamento.
WO08067164**	Abbott Laboratories	Formulação sólida compreendendo ritonavir	-	Esse pedido de patente ainda está no prazo de depósito de pedido correspondente no Brasil.
WO08041176**	Ranbaxy Laboratories Ltd.	Processo de preparação das formas I e II do ritonavir	-	Esse pedido de patente ainda está no prazo de depósito de pedido correspondente no Brasil.
WO06129276**	Ranbaxy Laboratories Ltd.	Processo de preparação da forma I polimórfica estável de ritonavir.	-	Tecnologia disponível para exploração no Brasil. Atenção: Havendo interesse nesta tecnologia, é necessário analisar se a mesma não está protegida por uma outra patente.
US6407272**	Clariant Life Sciences Molecules S.p.A.	Processo de síntese do ritonavir	-	Não foi encontrado pedido ou patente correspondente no Brasil. Tecnologia disponível. Atenção: Havendo interesse nesta tecnologia, é necessário analisar se a mesma não está protegida por uma outra patente.
US 2007/ 0249692**	Abbott Laboratories	Formulação de dispersão sólida compreendendo ritonavir	-	Não foi encontrado pedido ou patente correspondente no Brasil. Tecnologia disponível. Atenção: Havendo interesse nesta tecnologia, é necessário analisar se a mesma não está protegida por uma outra patente.

Continua

Planejamento da produção local de insumos farmacêuticos utilizados em fármacos e medicamentos priorizados pelo Ministério da Saúde

Continuação

Documento nº	Depositante ou Titular	Objeto	Status	Comentários
US 2007/ 015804**	Abbott Laboratories	Polimorfo do ritonavir	-	Não foi encontrado pedido ou patente correspondente no Brasil. Tecnologia disponível.
WO06090270**	Ranbaxy Laboratories Ltd.	Intermediário de síntese do ritonavir	-	Não foi encontrado pedido ou patente correspondente no Brasil. Tecnologia disponível. Atenção: Havendo interesse nesta tecnologia, é necessário analisar se a mesma não está protegida por uma outra patente.
WO06090264**	Ranbaxy Laboratories Ltd.	Intermediário de síntese do ritonavir	-	Não foi encontrado pedido ou patente correspondente no Brasil. Tecnologia disponível. Atenção: Havendo interesse nesta tecnologia, é necessário analisar se a mesma não está protegida por uma outra patente.
US 2004/ 024031**	Transform Pharmaceuticals Inc.	Polimorfos do ritonavir	-	Não foi encontrado pedido ou patente correspondente no Brasil. Tecnologia disponível. Atenção: Havendo interesse nesta tecnologia, é necessário analisar se a mesma não está protegida por uma outra patente.
WO 2008/ 8067164**	Abbott Laboratories	Formulações de forma farmacêutica sólida compreendendo ritonavir		Ainda pode ser requerida patente no Brasil.
WO01034118**	Abbott Laboratories	Formulações de forma farmacêutica sólida compreendendo ritonavir		Não foi encontrado pedido ou patente correspondente no Brasil. Tecnologia disponível. Atenção: Havendo interesse nesta tecnologia, é necessário analisar se a mesma não está protegida por uma outra patente.
US7364752**	Abbott Laboratories	Formulações de forma farmacêutica sólida compreendendo ritonavir		Não foi encontrado pedido ou patente correspondente no Brasil. Tecnologia disponível. Atenção: Havendo interesse nesta tecnologia, é necessário analisar se a mesma não está protegida por uma outra patente.

Fonte: Autoria própria

* status do pedido disponível na Web em [http://pesquisa.npi.gov.br/MarcaPatente/jsp/servimg/servimg.jsp?BasePesquisa=Patentes;digitando o número do documento \(por exemplo, P19608839\).](http://pesquisa.npi.gov.br/MarcaPatente/jsp/servimg/servimg.jsp?BasePesquisa=Patentes;digitando o número do documento (por exemplo, P19608839).)

** disponível na Web em [http://ep.espacenet.com/number/search?locale=en_EP;digitando o número do documento \(por exemplo, WO9940921\).](http://ep.espacenet.com/number/search?locale=en_EP;digitando o número do documento (por exemplo, WO9940921).)

*** disponível na Web em [http://ep.espacenet.com/number/search?locale=en_EP;digitando o número do documento \(por exemplo, BRPI0513051 \(após 2003 a sigla de acesso no espacenet para documentos brasileiros passou a ser acrescida dos dígitos PI, patente de invenção\).](http://ep.espacenet.com/number/search?locale=en_EP;digitando o número do documento (por exemplo, BRPI0513051 (após 2003 a sigla de acesso no espacenet para documentos brasileiros passou a ser acrescida dos dígitos PI, patente de invenção).)

Patentes do Lopinavir e de combinações compreendendo Lopinavir relacionadas com o produto disponível no mercado, de acordo com o Orange Book.

De acordo com o Orange Book, as patentes norte-americanas associadas ao fármaco Lopinavir e a combinação lopinavir/ritonavir (comercializado sob o nome de Kaletra®), são: US5484801, US5541206, US5635523, US5648497, US5674882, US5846987, US5886036, US5914332, US5948436, US6037157, US6232333, US6284767, US6458818, US6521651, US6703403, US6911214, US7141593, US7364752 e US7432294. Como pode ser observado, várias patentes também são relacionadas com o ritonavir.

De todas essas patentes norte-americanas, as que têm correspondente patente no Brasil são: (i) US5541206, US5635523, US5648497, US5674882, US5846987, correspondentes à patente brasileira pipeline PI1100661; (ii) US5886036, correspondente à patente brasileira pipeline PI1100663 e (iii) US5914332, correspondente à patente brasileira pipeline PI1100397.

A patente PI 1100397 (ver *status* dessa patente disponível na *Web* em <http://pesquisa.inpi.gov.br/MarcaPatente/jsp/servimg/servimg.jsp?BasePesquisa=Patentes>, digitando o número do documento) foi concedida em 11/04/2000, dando início à vigência da mesma que expira em 13/12/2015 (acompanhando a vigência da correspondente patente US 5914332). Essa patente protege o composto lopinavir (reivindicação 6) e composição compreendendo lopinavir e um veículo, o que não inclui a combinação lopinavir+ritonavir.

O pedido PI 1100663 reivindica combinações de ritonavir com outro inibidor de protease, o que inclui a combinação lopinavir+ritonavir. A última informação obtida no *site* do Inpi (ver *status* disponível na *Web* em <http://pesquisa.inpi.gov.br/MarcaPatente/jsp/servimg/servimg.jsp?BasePesquisa=Patentes>, digitando o número do documento) mostra que a decisão de concessão está dependendo da anuência prévia pela Anvisa. De qualquer modo, a tecnologia da combinação lopinavir+ritonavir não estará disponível, pelo menos até 2015, quando terminará a vigência da patente PI 1100397 que protege o lopinavir e conseqüentemente o seu uso em qualquer formulação.

Outros Pedidos ou Patentes relativas ao Lopinavir

O lopinavir e suas combinações com outros fármacos antirretrovirais são, também, objeto de outros pedidos de patente que reivindicam processos de obtenção do lopinavir, composições contendo o mesmo e seus usos. O Quadro 4 resume as informações mais importantes sobre esses pedidos de patente.

Quadro 4: Documentos de patente cujo objeto é Lopinavir e suas combinações

Documento nº	Depositante ou Titular	Objeto	Status	Comentários
P11101190*	Abbott Laboratories	Combinações do lopinavir com inibidores de transcriptase reversa, ou com inibidores de protease.	Em exame.	Pedido de divisão do P11100397 e que reivindica um grande número de combinações. O monitoramento deste pedido de patente é importante. Pode-se dizer que há boas chances de impedir de não ser concedida a patente.
P19714310* Corresp. ao W09822106**	Abbott Laboratories	Composição contendo 1 ou uma combinação de inibidores de protease; podendo ser o ritonavir ou a combinação ritonavir+lopinavir.	Patente concedida.	Esta patente protege a combinação lopinavir+ritonavir. O uso dessa tecnologia requer licenciamento (voluntário ou compulsório).
P10109433* Corresp. ao W00174787**	Abbott Laboratories	Forma cristalina do lopinavir.	Fase de exame.	Esse pedido pode se transformar em patente, ficando tal tecnologia indisponível.
P10108433* Corresp. ao W00220057**	Abbott Laboratories	Sistemas flavorizantes para composições farmacêuticas, especialmente para formulações líquidas de antirretrovirais, incluindo a combinação ritonavir+lopinavir.	Arquivado definitiva-mente.	Tecnologia disponível.
P10011864* Corresp. ao W00152821**	Abbott Laboratories	Composição contendo 1 ou uma combinação de inibidores de protease, podendo ser o ritonavir ou a combinação ritonavir+lopinavir.	Fase de exame.	Esse pedido pode se transformar em patente, ficando tal tecnologia indisponível.
P10413882* P10413882***	Abbott Laboratories	Forma farmacêutica sólida contendo ritonavir ou a combinação ritonavir+lopinavir.	Fase de exame.	Esse pedido pode se transformar em patente, ficando tal tecnologia indisponível.
W008149228**	Aurobindo Pharma Ltd.	Intermediário para preparar ritonavir e lopinavir.	-	Esse pedido de patente ainda está no prazo de depósito de pedido correspondente no Brasil.

Continua

Continuação

Documento nº	Depositante ou Titular	Objeto	Status	Comentários
WO08017867**	Cipla Ltd.	Composição de lopinavir+ritonavir	-	Esse pedido de patente ainda está no prazo de depósito de pedido correspondente no Brasil.
WO09004653**	Matrix Laboratories Ltd.	Processo para preparar forma amorfa de lopinavir	-	Esse pedido de patente ainda está no prazo de depósito de pedido correspondente no Brasil.
WO09019661**	Ranbaxy Laboratories Ltd.	Processo para preparar forma amorfa de lopinavir	-	Esse pedido de patente ainda está no prazo de depósito de pedido correspondente no Brasil.
WO02087585**	Abbott Laboratories	Composições contendo lopinavir com biodisponibilidade aperfeiçoada.	-	Não foi encontrado pedido ou patente correspondente no Brasil. Tecnologia disponível. Atenção: Havendo interesse nesta tecnologia, é necessário analisar se a mesma não está protegida por uma outra patente.
WO03084462**	Modi Indravadan	Composições contendo lopinavir.	-	Não foi encontrado pedido ou patente correspondente no Brasil. Tecnologia disponível. Atenção: Havendo interesse nesta tecnologia, é necessário analisar se a mesma não está protegida por uma outra patente.
WO02096395**	Abbott Laboratories	Cápsulas moles contendo ritonavir e/ou lopinavir.	-	Não foi encontrado pedido ou patente correspondente no Brasil. Tecnologia disponível. Atenção: Havendo interesse nesta tecnologia, é necessário analisar se a mesma não está protegida por uma outra patente.
WO06091529**	Abbott Laboratories	Formulação contendo ritonavir e/ou lopinavir.	-	Não foi encontrado pedido ou patente correspondente no Brasil. Tecnologia disponível. Atenção: Havendo interesse nesta tecnologia, é necessário analisar se a mesma não está protegida por uma outra patente.

Fonte: Autoria própria

* status do pedido disponível na Web em [http://pesquisa.impi.gov.br/MarcaPatente/jsp/servimg/servimg.jsp?BasePesquisa=Patentes;digitando o número do documento \(por exemplo, P19608839\).](http://pesquisa.impi.gov.br/MarcaPatente/jsp/servimg/servimg.jsp?BasePesquisa=Patentes;digitando o número do documento (por exemplo, P19608839).)

** disponível na Web em [http://ep.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP;digitando o número do documento \(por exemplo, WO9940921\).](http://ep.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP;digitando o número do documento (por exemplo, WO9940921).)

*** disponível na Web em [http://ep.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP;digitando o número do documento \(por exemplo, BRPI0513051 \(após 2003 a sigla de acesso no espacenet para documentos brasileiros passou a ser acrescida dos dígitos PI, patente de invenção\).](http://ep.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP;digitando o número do documento (por exemplo, BRPI0513051 (após 2003 a sigla de acesso no espacenet para documentos brasileiros passou a ser acrescida dos dígitos PI, patente de invenção).)

5 ATAZANAVIR

Patentes do Atazanavir relacionadas com o produto disponível no mercado, de acordo com o Orange Book

De acordo com o Orange Book, as patentes norte-americanas associadas ao fármaco Atazanavir são: US5849911 e US6087383.

O composto denominado atazanavir está protegido pela patente PI9701877 (documento disponível na Web em http://ep.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP, digitando o número do documento BR9701877), mais especificamente, o atazanavir base livre está protegido pela reivindicação 9 da referida patente e a sua obtenção está descrita nos exemplos 46 e 54. A PI 9701877 foi concedida em 28/09/2004 e ficará em vigor até 22/04/2017, sendo proprietária de dita patente a empresa Novartis AG.

A empresa Bristol-Myers Squibb Co. depositou o pedido de patente PI9814736 (ver documento WO9936404, correspondente ao PI9814736, disponível na Web em http://ep.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP, digitando o número do documento) em 22/12/1998, requerendo proteção para o bissulfato de atazanavir com alegada maior solubilidade/dissolução em comparação com o atazanavir base livre, o qual está protegido pela PI9701877. O PI9814736 ainda está em fase de exame. O Inpi emitiu dois pareceres contrários à concessão da patente, o primeiro em 25/09/2007 e o segundo em 21/10/2008. Embora o posicionamento do Inpi seja o de não conceder a patente, a concessão do privilégio ainda é possível, concessão essa que poderá ocorrer por via administrativa (concessão da patente pelo Inpi, após o exame por esse Órgão e tramitação pela Anvisa para análise de anuência prévia) ou por via judicial. Se a depositante do pedido, Bristol-Myers Squibb Co., não obtiver patente por via administrativa é muito provável que ela recorra à via judicial por ser um produto já colocado no mercado e que traz lucros para a empresa. Enquanto a demanda não for concluída, a produção local e declaração de licença compulsória pelo governo ficam inviabilizadas.

A patente PI9701877 é correspondente à patente US5849911 e o PI9814736 é correspondente à patente US6097383. As duas patentes norte-americanas são citadas no Orange Book 2009 como as patentes relacionadas com o produto disponível no mercado sob o nome de marca Reyataz®.

Outros Pedidos ou Patentes relativas ao Atazanavir

O composto denominado atazanavir é, também, objeto de outros pedidos de patente que reivindicam processos de obtenção do Atazanavir, composições contendo esse fármaco e seus usos. O Quadro 5 resume as informações mais importantes sobre esses pedidos de patente.

Quadro 5: Documentos de patente cujo objeto é atazanavir

Documento nº	Depositante ou Titular	Objeto	Status	Comentários
P10509595***	Bristol-Myers Squibb	Processo de preparação do bissulfato de atazanavir, novas formas cristalinas do bissulfato de atazanavir e formulação farmacêutica contendo esse fármaco.	Fase de exame.	O alegado aperfeiçoamento é dirigido para a obtenção de formas cristalinas do bissulfato de atazanavir. Se a patente for concedida, a tecnologia deste processo só poderá ser usada sob licenciamento, voluntário ou compulsório.
W008065490**	Solmag S.p.A.	Processo de preparação de atazanavir.	-	O alegado aperfeiçoamento visa eliminar problemas relativos ao escalonamento dos processos conhecidos para obtenção do produto industrial. Ainda há chances de ser depositado pedido correspondente no Brasil.
P10413882***	Abbott Laboratories	Forma de dosagem farmacêutica sólida para melhorar a biodisponibilidade de inibidores de protease de HIV, sendo o atazanavir uma das possibilidades do princípio ativo.	Fase de exame	Se a patente for concedida, a tecnologia de tais formulações só poderá ser utilizada mediante licença voluntária ou compulsória.
W005058248**	Bristol-Myers Squibb	Método de tratamento de infecção por HIV de pacientes resistentes a atazanavir usando a combinação de atazanavir com um outro inibidor de protease.		Esta tecnologia não foi objeto de solicitação de patente no Brasil porque métodos terapêuticos não são patenteáveis. Esse documento é citado a título de informação.
W007013047**	Ranbaxy Laboratories Ltd.	Composições antiretrovirais dispersíveis em água em que uma das possibilidades de princípio ativo é o atazanavir.		Ainda é possível o depósito de pedido correspondente no Brasil.

Continua

Planejamento da produção local de insumos farmacêuticos utilizados em fármacos e medicamentos priorizados pelo Ministério da Saúde

Continuação

Documento nº	Depositante ou Titular	Objeto	Status	Comentários
WO09002821** WO09002823** WO09002826** WO09002829**	Bristol-Myers Squibb	Formulação de comprimido contendo sulfato de atazanavir.		Os possíveis aperfeiçoamentos residem na disposição dos componentes do excipiente. Ainda é possível o depósito de pedido correspondente no Brasil.
PI0211544* Corresp. WO 03020206**	Bristol-Myers Squibb	Uso do atazanavir em pacientes infectados por HIV com elevados níveis de colesterol (LDL) e/ou triglicérides.	Fase de exame.	É muito provável que esse pedido de patente seja indeferido por se tratar de método terapêutico.
PI0518741* PI0518741***	Merck & Co. Inc.	Uso do atazanavir para melhorar a farmacocinética de um fármaco administrado oralmente que é diretamente metabolizado por UGT1A1.	Fase de exame	Se for concedida patente, será somente para a composição já que métodos terapêuticos não são patenteáveis no Brasil.

Fonte: Autoria própria

* status do pedido disponível na Web em <http://pesquisa.inpi.gov.br/MarcaPatente/jsp/servimg/servimg.jsp?BasePesquisa=Patentes>, digitando o número do documento (por exemplo, PI9608839).

** disponível na Web em http://ep.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP, digitando o número do documento (por exemplo, WO9940921).

*** disponível na Web em http://ep.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP, digitando o número do documento (por exemplo, BRPI0513051 (após 2003 a sigla de acesso no espacenet para documentos brasileiros passou a ser acrescida dos dígitos PI, patente de invenção)).

Desenvolvimento da tecnologia de produção do Atazanavir

Além da informação contida em documentos de patente, outras publicações também podem ser úteis no desenvolvimento da tecnologia de produção do atazanavir. Por exemplo, consultar o aperfeiçoamento no processo de síntese do Atazanavir disponível na *Web* em <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/op7001563?journalCode=oprdfk>.

Há informações de cunho não-técnico, informações de negócios, que devem ser buscadas para possibilitar a reconstrução dos passos que os inventores tiveram que dar para chegar às invenções que podem estar ainda sob patente ou até mesmo aquelas que não estão mais sob patente. Tais informações incluem: rotas de síntese para a obtenção do produto desejado, disponibilidade de intermediários, disponibilidade de insumos necessários à realização de todas as reações, fornecedores de ditos insumos, disponibilidade de insumos para as formulações e outras informações semelhantes. A título de exemplo, são fornecidos, a seguir, alguns dos fornecedores de Atazanavir e de intermediários para a sua produção.

Fornecedores de Sulfato de Atazanavir:

- Ver, por exemplo, informação disponível na *Web* em: http://www.chemicalregister.com/Atazanavir_Sulfate/Suppliers/pid33108.htm

Fornecedores de intermediários de síntese de Atazanavir:

- Ver, por exemplo, informação disponível na *Web* em: <http://www.made-in-china.com/china-products/productviewXbznkmGChAWF/Intermediates-of-Ritonavir-Liponavir-Core-Atazanavir.html>
- ou em: <http://www.ecplaza.net/tradeleads/seller/4979086/intermediates.html>
- ou em: <http://www.ecplaza.net/tradeleads/seller/5278711/lalanyllproline.html>
- ou em: <http://www.tradeindia.com/selloffer/1323834/Sunitinib-Malate-and-Ramelteon.html>.

6 TENOFOVIR

Documentos de patente referentes ao Tenofovir relacionadas com o produto disponível no mercado, de acordo com o Orange Book.

De acordo com o Orange Book, as patentes norte-americanas associadas ao fármaco Tenofovir são: US5922695, US5935946, US5977089 e US6043230.

A empresa Gilead Sciences Inc requereu patente no Brasil para o composto denominado Tenofovir, PI9811045 (correspondente ao documento WO 9905150 (disponível na *Web* em http://ep.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP, digitando o número do documento). A concessão da patente foi negada pelo Inpi (decisão publicada em 26/08/2008). A empresa Gilead impetrou recurso contra essa decisão em 24/10/2008 (publicação da existência de recurso feita em 03/03/2009). Em sendo

mantida a decisão do Inpi, em grau de recurso, ainda resta, para a Gilead, a possibilidade de recorrer ao Poder Judiciário com vistas à concessão do privilégio. Embora seja cogitada a manutenção da decisão do Inpi pela Justiça, não pode ser descartada a concessão de tal patente. No mercado internacional, o medicamento produzido pela Gilead Sciences é comercializado sob o nome de marca Viread®.

Além do medicamento Viread®, estão disponíveis no mercado as combinações dupla e tripla contendo Tenofovir. A combinação dupla compreende emtricitabina (ou emitricitabina) + diisoproxil fumarato de tenofovir e é comercializada sob o nome de marca Truvada®. A combinação tripla compreende emtricitabina + efavirenz + diisoproxil fumarato de tenofovir e é comercializada sob o nome de marca Atripla®. Para a combinação tripla não há patente por tratar-se de medicamento que reúne princípios ativos patenteados por mais de uma empresa. No Brasil, somente o Efavirenz está sob patente. No entanto, vale lembrar que essa patente (PI 1100250), vigente até 2012, foi declarada pelo Governo como licenciada compulsoriamente. Com relação à combinação dupla, é necessário acompanhar o procedimento de exame do pedido de patente PI0406760 que se refere à combinação de uma pró-droga do tenofovir (GS-7340) com emtricitabina, combinação esta que se encontra em fase de estudos clínicos. Em resumo, a tecnologia de manufatura das combinações dupla e tripla contendo diisoproxil fumarato de tenofovir, disponíveis no mercado, está acessível, em princípio⁴, mediante a permissão governamental para a utilização da licença compulsória da patente PI 1100250 (Efavirenz).

Vale notar que as patentes norte-americanas US5922695 e US60432305, que haviam sido negadas por decisão do USPTO (United States Patent and Trademark Office), foram confirmadas, encontrando-se, atualmente, em vigor, ver informação na publicação Current Patents Gazette, (News and Highlights from week 0824, disponibilizada na Web em http://thomsonreuters.com/content/PDF/scientific/currop-contents/news2008_CPG.

Outros Pedidos ou Patentes relativas ao Tenofovir.

O composto denominado tenofovir é objeto de outros pedidos de patente que reivindicam processos de obtenção do tenofovir, composições contendo esse fármaco e seus usos. O Quadro 6 resume as informações mais importantes sobre esses pedidos de patente.

⁴ O termo “em princípio” visa alertar aos interessados em usar a tecnologia do diisoproxil fumarato de tenofovir de que enquanto não houver um pronunciamento definitivo das instâncias de decisão de concessão de patente (administrativa (hoje em grau de recurso) e judicial) há o risco de violação de uma possível patente, ainda que seja remota essa possibilidade.

⁵ Essas duas patentes são correspondentes ao PI9811045 que foi indeferido pelo Inpi e encontra-se, atualmente, em fase de recurso administrativo (instância que compete ao Inpi).

Quadro 6: Documentos de patente cujo objeto é Tenofovir

Documento nº	Depositante ou Titular	Objeto	Status	Comentários
P19811045* Corresp. ao WO9905150**	Gilead Sciences Inc.	Composição de análogo e processo de síntese para obtenção do fumarato de tenofovir.	Negada patente, encontrando-se em grau de recurso administrativo.	Trata-se da obtenção do disoproxil fumarato de tenofovir. Ainda restam os passos de recurso administrativo e de ação judicial.
P10513196***	Gilead Sciences Inc.	Gel vaginal e preservativo compreendendo tenofovir e um veículo específico.	Fase de exame.	Trata-se de uma formulação tópica específica para a qual pode ser concedida patente.
P10414027***	Tibotec Pharmaceuticals Ltd.	Composição antirretroviral compreendendo o NNRTI TMC278 + tenofovir (reivindicação 8).	Fase de exame.	Apesar de o Inpi ter negado concessão de patente para o tenofovir, esta combinação pode vir a ser patenteadada.
P10513051***	Tibotec Pharmaceuticals Ltd.	Composição antirretroviral compreendendo o tenofovir + ritonavir + TMC114 (darunavir).	Fase de exame.	Apesar de o Inpi ter negado concessão de patente para o tenofovir, esta combinação pode vir a ser patenteadada.
P10406760* Corresp. ao WO 04064846**	Gilead Sciences Inc.	Composição antirretroviral compreendendo GS-7340 (pró-droga de tenofovir) + emtricitabina.	Fase de exame.	Apesar de o Inpi ter negado concessão de patente para o tenofovir, esta combinação pode vir a ser patenteadada. O GS-7340 está em testes clínicos (fases I e II).
W006135932**	Gilead Sciences Inc.	Formulação estável granulada seca compreendendo Tenofovir DF + emtricitabina		Não foi requerida patente no Brasil (já expirou o prazo para tanto, como disposto no PCT (Patent Cooperation Treaty)). Tecnologia está livre para reprodução no Brasil.
W007013085**	Hetero Drugs Ltd.	Processo para preparação de tenofovir DF usando novos intermediários		Não foi requerida patente no Brasil. Tecnologia está livre para reprodução no Brasil.
W007013086**	Hetero Drugs Ltd.	Novos polimorfos de Tenofovir DF		Não foi requerida patente no Brasil. Tecnologia está livre para reprodução no Brasil.

Continua

Planejamento da produção local de insumos farmacêuticos utilizados em fármacos e medicamentos priorizados pelo Ministério da Saúde

Continuação

Documento nº	Depositante ou Titular	Objeto	Status	Comentários
WO07068934**	Cipla Ltd.	Combinações de NRTIs com estabilidade melhorada, em que algumas das possibilidades incluem Tenofovir DF e Tenofovir DF com outros NRTIs, por exemplo lamivudina		Não foi requerida patente no Brasil. Tecnologia está livre para reprodução no Brasil.
WO08043829**	Boehringer Ingelheim International GmbH	Método de tratamento de infecção por HIV-1 pela administração combinada de nevirapina, tenofovir e emtricitabina.		Ainda pode ser requerida patente no Brasil. No entanto, é muito provável que não seja requerida patente no Brasil que não reconhece patente de método terapêutico.
WO08143500**	Ultimorphix Technologies B.V.	Co-cristal de ácido tenofovir disoproxil hemi-fumárico.		Ainda pode ser requerida patente no Brasil.
WO08157657**	Protia LLC	Tenofovir enriquecido com deutério.		Ainda pode ser requerida patente no Brasil.

Fonte: Autoria própria

* status do pedido disponível na Web em <http://pesquisa.inpi.gov.br/MarcaPatente/jsp/serwing/serwing.jsp?BasePesquisa=Patentes>, digitando o número do documento (por exemplo, P19608839).

** disponível na Web em http://ep.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP, digitando o número do documento (por exemplo, WO9940921).

*** disponível na Web em http://ep.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP, digitando o número do documento (por exemplo, BRPI0513051 (após 2003 a sigla de acesso no espacenet para documentos brasileiros passou a ser acrescida dos dígitos PI, patente de invenção)).

Desenvolvimento da tecnologia de produção do Tenofovir

Além da informação contida em documentos de patente, outras publicações também são recomendadas para auxiliar no desenvolvimento da tecnologia de produção do Tenofovir. Para exemplificar, cita-se a publicação feita pelo EMEA (órgão regulador de produtos farmacêuticos para a Comunidade Européia), que trata da discussão científica sobre o medicamento Truvada® (combinação de dose fixa de emtricitabina e tenofovir), disponível na Web em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000594/WC500043716.pdf. Outros exemplos são as informações disponíveis na Web em: <http://www.aidsmap.com/page/1426326/> (informações de negócios sobre o produto Atripla®) e <http://www.keionline.org/misc-docs/ftcgilead12feb07.pdf>.

Fornecedores de Tenofovir Fumarato:

Alguns exemplos de fornecedores internacionais de tenofovir e intermediários podem ser encontrados na Web em: <http://www.chemicalregister.com/Tenofovir/Suppliers/pid33296.htm>, <http://www.alibaba.com/showroom/tenofovir.html> e http://www.ecplaza.net/tradeleads/seller/5473085/tenofovir_disoproxil.html.

7 DARUNAVIR

Documentos de patente referentes ao Darunavir relacionadas com o produto disponível no mercado, de acordo com o Orange Book

Primeiramente, esclarece-se que o levantamento de informações sobre patentes do fármaco Darunavir é feito em caráter prospectivo, em razão de haver fortes indícios que esse medicamento venha a fazer parte do Programa de Fornecimento de Antirretrovirais pelo Ministério da Saúde. Também vale dizer, inicialmente, que o composto Darunavir é denominado na maioria dos países como darunavir. Outros sinônimos de darunavir são: TMC114 e UIC-94017.

De acordo com o Orange Book, as patentes norte-americanas associadas ao fármaco darunavir são: US5583131, US5843946, US6248775, US6335460 e US6987102.

As patentes que tratam da obtenção do Darunavir são US5583131, US5843946, US6248775 e US6335460. Nenhuma dessas patentes norte-americanas possui correspondente no Brasil. Isso significa que o fármaco Darunavir (ou Darunavir) não está protegido por patente no País. Algumas razões que podem ser apontadas para esse fato são: (i) a solicitação de patente para a família de compostos na qual está incluída o darunavir foi feita nos Estados Unidos em 1989 (informação dada no documento WO9967254 (disponível na Web em http://ep.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP, digitando o número do documento) que descreve a síntese do darunavir) – patente US5021409 (disponível na Web em http://ep.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP, digitando o número do documento); (ii) o daru-

navir foi desenvolvido por instituições públicas (NIH e Universidade de Illinois); (iii) houve um relativo retardo para colocar o composto no mercado, possivelmente por não ter sido detectado o valor terapêutico do Darunavir (o produto de marca Prezista® (medicamento contendo o darunavir) só foi aprovado pelo US FDA em 2006; ver informação disponível na *Web* a partir do USFDA em <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search DrugDetails>).

O único pedido de patente brasileiro que é correspondente a uma das patentes relacionadas com o Darunavir, de acordo com o Orange Book, é o PI0211570 (correspondente ao WO03011277 (disponível na *Web* em http://ep.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP, digitando o número do documento), ver comentários na Quadro 6) o qual é correspondente à patente US6987102.

Outros Pedidos ou Patentes relativas ao Darunavir.

O composto denominado Darunavir é objeto de outros pedidos de patente que reivindicam processos de obtenção desse fármaco, composições contendo o mesmo e seus usos. O Quadro 7 resume as informações mais importantes sobre esses pedidos de patente.

Quadro 7: Documentos de patente cujo objeto é Darunavir

Documento nº	Depositante ou Titular	Objeto	Status	Comentários
PI0211570* Corresp. ao WO 03011277**	Anormed Inc.	Método para elevar a contagem de células progenitoras e tronco pela administração de um composto que pode ser o darunavir.	Fase de exame.	É provável que seja negada patente pelo Inpi por tratar-se de um método terapêutico. É necessário acompanhar a tramitação desse pedido.
WO9312096**	Johnson Matthey Public Limited Co.	Composição farmacêutica contendo como ingrediente ativo darunavir.		Não houve depósito no Brasil. Corresponde à patente US5583131 (Orange Book). Esta tecnologia está disponível.
WO9404492**	Searle & Co. e Monsanto	Composto etanolato de darunavir.		Não houve depósito no Brasil. Corresponde às patentes US5843946, US6248775 e US6335460 (Orange Book). Esta tecnologia está disponível.
WO2004/087139**	Boehringer Ingelheim International GmbH	Combinação de tipranavir com outro ARV, que pode ser TMC-114 (darunavir).		Não houve depósito no Brasil. Esta tecnologia está disponível.
WO 2006/055455**	Boehringer Ingelheim International GmbH	Método de tratamento de infecção por HIV pela co-administração de tipranavir e darunavir.		Não houve depósito no Brasil. Esta tecnologia está disponível.
WO 2009/000853**	Tibotec Pharmaceuticals	Combinação de TMC-114 (darunavir) com TMC-125 (etravirine).		Ainda pode ser requerida patente no Brasil.
WO 2009/013356**	Tibotec Pharmaceuticals	Formulação de comprimido de darunavir.		Ainda pode ser requerida patente no Brasil.

Fonte: Autoria própria

* status do pedido disponível na Web em <http://pesquisa.inpi.gov.br/MarcaPatente/jsp/servimg/servimg.jsp?BasePesquisa=Patentes>, digitando o número do documento (por exemplo, PI9608839).

** disponível na Web em http://ep.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP, digitando o número do documento (por exemplo, WO9940921).

*** disponível na Web em http://ep.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP, digitando o número do documento (por exemplo, BRPI0513051 (após 2003 a sigla de acesso no espacenet para documentos brasileiros passou a ser acrescida dos dígitos PI, patente de invenção)).

8 CONCLUSÃO

A análise aqui detalhada permite concluir que:

Com relação ao fármaco Efavirenz:

1. a decretação, pelo governo brasileiro, da licença compulsória da patente do Efavirenz está possibilitando a produção local desse fármaco e da formulação correspondente, estando a formulação a cargo dos laboratórios públicos Farmanguinhos e Lafepe, enquanto que a produção do fármaco é realizada pelas empresas Globequímica, Cristália e Nortec.
2. A tecnologia da combinação tripla efavirenz+disoproxil-fumarato-detenofovir(DFT)+emtricitabina, comercializado sob o nome de Atripla®, está, em princípio, disponível para uso na medida em que: (i) o Efavirenz está sob licença compulsória, (ii) o Inpi negou patente para o composto disoproxil-fumarato-detenofovir e (iii) não há patente, no Brasil, para o fármaco emtricitabina.
3. Os pedidos que requerem patente para as demais combinações de Efavirenz com outro fármaco antirretroviral, assim como para os aperfeiçoamentos em processos de obtenção e para formas cristalinas específicas, devem ser acompanhados como indica o Quadro 2 dessa análise.

Com relação ao Ritonavir, Lopinavir e suas combinações:

1. O fármaco ritonavir não está sob patente no Brasil, portanto, a tecnologia para a sua produção está disponível, com exceção dos aperfeiçoamentos em processo de obtenção do ritonavir para os quais está sendo requerida patente (ver informação no Quadro 3 dessa análise).
2. O fármaco Lopinavir está sob patente (PI1100397) até 2015, estando, portanto, a tecnologia de produção desse fármaco indisponível até 2015, a menos que o proprietário dessa patente (Abbott Laboratories) conceda licença voluntária ou que o governo brasileiro decrete licença compulsória da referida patente.
3. A combinação ritonavir+lopinavir está prevista em vários pedidos/patentes, tais como, PI1100663, PI1101190, PI9714310 (patente concedida) e vários outros; o acompanhamento desses pedidos é importante para saber qual a tecnologia que fica indisponível; de qualquer forma, a tecnologia da combinação ritonavir+lopinavir (comercializada como Kaletra®) está indisponível até 2015, a menos que haja licenciamento (voluntário ou compulsório) da mesma.
4. Os pedidos que requerem patente para as demais combinações de Ritonavir ou Lopinavir com outro fármaco antirretroviral, assim como para os aperfeiçoamentos em processos de obtenção de cada um desses fármacos e para formas cristalinas específicas de Ritonavir ou Lopinavir, devem ser acompanhados como indicam os quadros 3 e 4 dessa análise.

Com relação ao Atazanavir e suas combinações:

1. O fármaco atazanavir está sob patente (PI9701877) até 2015, estando, portanto, a tecnologia de produção desse fármaco indisponível até 2017, a menos que o proprietário dessa patente (Novartis AG) conceda licença voluntária ou que o governo brasileiro decreta licença compulsória da referida patente.
2. Os pedidos que requerem patente para as combinações de Atazanavir com outro fármaco antirretroviral, assim como para os aperfeiçoamentos em processos de obtenção desse fármaco e para formas cristalinas específicas do mesmo, devem ser acompanhados como indica o Quadro 5 dessa análise.

Com relação ao Tenofovir e suas combinações:

1. O fármaco tenofovir não está sob patente no Brasil em razão de o Inpi ter negado a concessão; entretanto, há possibilidade, ainda que pequena, de que tal privilégio seja concedido, seja pelo próprio Inpi/Anvisa, seja por força de decisão judicial; assim, há o risco de a produção desse fármaco no País vir a se constituir em infração de patente; nesse caso há necessidade de estudos aprofundados/negociações de estratégias que viabilizem tal produção.
2. A tecnologia da combinação tripla efavirenz+disoproxil-fumarato-de-tenofovir (DFT)+emtricitabina, comercializado sob o nome de Atripla®, está, em princípio, disponível para uso na medida em que: (i) o Efavirenz está sob licença compulsória, (ii) o Inpi negou patente para o composto disoproxil-fumarato-de-tenofovir e (iii) não há patente, no Brasil, para o fármaco emtricitabina.
3. A tecnologia da combinação dupla disoproxil-fumarato-de-tenofovir(DFT)+emtricitabina, comercializado sob o nome de Truvada®, está, em princípio, disponível para uso na medida em que: (i) o Inpi negou patente para o composto disoproxil-fumarato-de-tenofovir e (ii) não há patente, no Brasil, para o fármaco emtricitabina.
4. Os pedidos que requerem patente para as demais combinações de Tenofovir com outro fármaco antirretroviral, assim como para os aperfeiçoamentos em processos de obtenção desse fármaco e para formas cristalinas específicas do mesmo, devem ser acompanhados como indica o Quadro 6 dessa análise.

Com relação ao Darunavir e suas combinações:

1. O fármaco Darunavir não está patenteado no Brasil, estando sua tecnologia disponível.
2. O pedido de patente que foi depositado no Brasil envolvendo o fármaco Darunavir requer proteção para método de tratamento e composição contendo o Darunavir, havendo necessidade de acompanhar a decisão sobre tal pedido.

REFERÊNCIAS

AGENCIA LATINO AMERICANA DE INFORMACIÓN – ALAI. América Latina em Movimento. **Nota Do GTPI Sobre A Não Concessão Da Patente Do Tenofovir**. 03 set. 2008. Disponível em: <<http://alainet.org/active/26078&lang=pt>>. Acesso em: 14 nov. 2009.

BERMUDEZ, Jorge; HOEN, Ellen t. The Unitaid Patent Pool Initiative: Bringing Patents Together for the Common Good. **Open AIDS J.**, n. 4, p. 37-40, 2010. 19 jan. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2842943/>>. Acesso em: 14 set. 2010.

BRASIL. Presidência da República. lei n. 10.196, de 14 de fevereiro de 2001. Altera e acresce dispositivos à Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996, que regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 16 fev. 2001. Seção 1, p. 4.

BRASIL. Presidência da República. Lei n. 12.270, de 24 de junho de 2010. Dispõe sobre medidas de suspensão de concessões ou outras obrigações do País relativas aos direitos de propriedade intelectual e outros, em casos de descumprimento de obrigações do Acordo Constitutivo da Organização Mundial do Comércio - OMC. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 24 jun. 2010. Seção 1, p. 2.

FLYNN, Matthew. **Corporate Power and State resistance in Latin America: Brazil's Use of TRIPS Flexibilities of its national AIDS Program**. Atlanta, GA. 2010. Disponível em: <http://www.allacademic.com/meta/p_mla_apa_research_citation/4/0/9/6/7/p409673_index.html>. Acesso em: 14 set. 2010.

GILEAD SCIENCES. **Uso de um composto e produto**. BR n. PI 9816239-0. 23 jul. 1998. Disponível em: <<http://www.deolhonaspateentes.org.br/media/file/Subsidio%20Divisional%20Tenofovir.pdf>>. Acesso em: 14 nov. 2009.

UNITAID HIV/AIDS MEDICINES PATENT POOL INITIATIVE. **Briefing for Delegates to the 62nd World Health Assembly**. 20 mai. 2009. Disponível em: <<http://www.unitaid.eu/en/Briefing-for-Delegates-to-the-62nd-World-Health-Assembly.html>>. Acesso em: 14 nov. 2009.

