

Medicamentos biológicos

Ursula Torres Trindade de Almeida

Resumo: A tendência mundial das pesquisas na área de saúde está nitidamente direcionada ao desenvolvimento dos chamados medicamentos biotecnológicos (ou Biomedicamentos). Tal fato reflete o crescente número de pedidos de patentes depositados nos Escritórios de Patente Brasileiro e Internacionais para este tipo de invenção. Neste sentido, são apresentados conceitos básicos envolvendo este tipo de medicamento. Além disso, a proteção através do sistema de patentes deste tipo de invenção no Brasil e em outros países é discutida, levando em conta as particularidades de cada legislação. Por fim, são apresentados conceitos referentes aos medicamentos biossimilares e regulamentação dos mesmos.

Palavras-chave: Medicamentos biotecnológicos; biomedicamentos; Lei 9279/96; biossimilares.

Introdução

Devido aos grandes avanços tecnológicos e científicos e ao grande volume de investimentos, o mercado dos chamados medicamentos biológicos vem crescendo gradativamente ao passar do tempo.

Talvez um dos primeiros medicamentos biológicos disponíveis no mercado tenha sido a insulina. No início, o hormônio insulina administrado aos pacientes diabéticos era aquele extraído de suínos. Com os avanços nas técnicas de DNA recombinante, foi possível a síntese de proteínas artificiais com um grau de semelhança tal que permitiu, em 1982, a substituição da insulina natural suína pela sintética obtida através de técnicas de DNA recombinante (KOZLOWSKI, 2007) sem que isso causasse qualquer dano ao paciente.

O período entre 1986 até 1991 foi um período de grande crescimento para os produtos biotecnológicos. Produtos recombinantes começaram a ser produzidos em mamíferos e células de levedura, bem como em bactérias. Então começam a surgir no mercado as primeiras enzimas recombinantes, fatores de crescimento e anticorpos monoclonais (KOZLOWSKI, 2007).

A partir de 1998, a indústria farmacêutica começou a adotar várias estratégias e técnicas, incluindo proteínas de fusão, conjugação, peguilação, e mutação de forma a aprimorar as proteínas nativas. O objetivo deixou de ser apenas o uso da biotecnologia na produção de proteínas, mas também obtenção de proteínas que alcançassem uma determinada performance clínica de acordo com a necessidade de pacientes. Esse melhoramento não ficou restrito ao design de novas proteínas, mas também aos processos de fabricação, que permitiram uma melhora significativa no rendimento e, conseqüentemente, na disponibilização desses medicamentos no mercado (KOZLOWSKI, 2007).

No ano 2000, as vendas dos medicamentos biológicos totalizaram 22,7 bilhões de dólares, representando 6,4% do total do mercado de medicamentos. Além disso, em comparação com o ano de 2005, em que as vendas dos medicamentos biológicos alcançaram um valor de 70,8 bilhões de dólares, houve um crescimento deste segmento da indústria de cerca de 16,6%, sendo que o crescimento em relação às vendas de medicamentos totais, o crescimento foi de 11,8%.

Como pode ser observado através da Tabela 1 abaixo, quando comparados ao setor de medicamentos, os biofármacos praticamente duplicaram sua participação em percentagem, o que claramente demonstra que esse segmento de mercado é promissor.

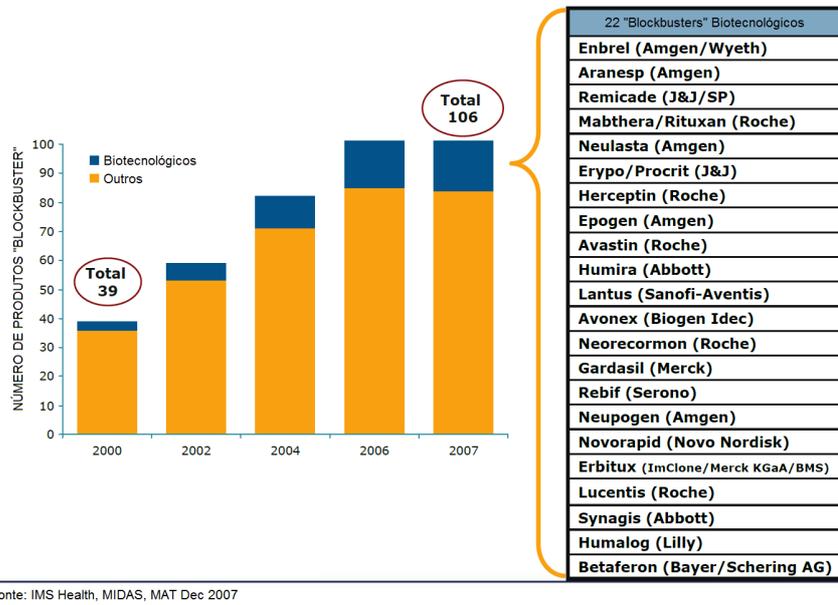
TABELA 1 - MERCADO DE BIOFÁRMACOS E FÁRMACOS NO MUNDO - 2000-2005

ANO	BIOFÁRMACOS		FÁRMACOS		BIOFÁRMACOS/ FÁRMACOS (%)
	US\$ bilhões	Variação (%)	US\$ bilhões	Variação (%)	
2000	22,7	-	356	-	6,4
2001	27,1	19,4	390	9,6	6,9
2002	32,4	19,6	427	9,5	7,6
2003	41,3	27,5	497	16,4	8,3
2004	60,7	47,0	559	12,5	10,9
2005	70,8	16,6	602	7,7	11,8

FONTE: IMS-Health (2005)

Durante os últimos 5 anos, a quantidade de produtos biotecnológicos e seus usos em diversas áreas terapêuticas aumentaram vertiginosamente. Em 2002, apenas 6 produtos farmacêuticos biotecnológicos conseguiram alcançar a marca de \$1 bilhão em vendas, enquanto em 2007 esse número chegou a 22 medicamentos (GATYAS, 2008).

Gráfico 1



As classes terapêuticas mais representativas no mercado dos biofármacos atualmente são as eritropoietinas, seguidas dos medicamentos oncológicos e antidiabéticos.

Tabela 2 – Classes Terapêuticas Biotecnológicas Líderes Globais

10 Classes Terapêuticas mais Vendidas	Vendas US\$mn	% "Market Share"
Mercado Biotecnológico Global	75,120	100.0
Eritropoietinas	12,872	17.1
Oncológicos	11,365	15.1
Antidiabéticos	10,231	13.6
Agentes Autoimunes	8,357	11.1
Interferons	6,679	8.9
Immunostim Ag Ex Intfron	6,005	8.0
Agentes Imunosupressores	4,520	6.0
Hormônios do Crescimento	2,627	3.5
Coagulação Sanguínea	2,433	3.2
Vacinas Puras	2,099	2.8
Total dos 10 mais vendidos	67,189	89.4

Fonte: IMS Health, MIDAS, MAT, Dezembro de 2007.

1. Definições

Biofármacos são aqueles medicamentos obtidos pelo emprego industrial de microorganismos ou células geneticamente modificadas para a produção de determinadas proteínas de aplicação terapêutica.

Esta tecnologia permite reproduzir proteínas idênticas às naturais e também elaborar outras totalmente novas, com atividade biológica, meia-vida ou efeitos colaterais modulados.

Os medicamentos biológicos, de uma forma geral, são muito mais complexos do que os medicamentos convencionais que tem como base uma molécula química relativamente simples. É possível notar tal complexidade simplesmente pela diferença entre os pesos moleculares dos princípios ativos presentes nos medicamentos convencionais e aqueles compreendendo material biológico.

Para compreender a complexidade de um medicamento biológico, há que se investigar a fundo a sua origem biológica. De uma forma geral, os medicamentos biológicos compreendem

moléculas extremamente complexas, quase sempre proteínas de alto peso molecular, resultante de processos igualmente complexos que envolvem desde a seleção da molécula viva a partir do qual essa proteína será gerada até todas as etapas do processo de produção (temperatura reacional, substrato fornecido às células produtoras, tamanho do reator utilizado, tempo reacional, etc...).

Tabela 3

Produto químico	Peso molecular (Daltons)	Produto biológico	Peso molecular (Daltons)
Prozac®	166	Intron-A®	19.625
Paxil®	375	ReoPro®	47.615
Claritin®	383	Enbrel®	75.000
Zocor®	419	Rituxan®	145.000

Fonte: EropBio.com, acessado em 08 de julho de 2011.

As proteínas, além de seu peso molecular significativamente maior, quando comparadas com uma molécula química simples presente em um medicamento convencional, possuem uma estrutura tridimensional complexa. As proteínas não apresentam estruturas regulares e uniformes. Isto se deve ao fato de os 20 aminoácidos dos quais as proteínas são feitas apresentarem propriedades físicas e químicas muito distintas. Dependendo de como esses aminoácidos estiverem “enfileirados” na proteína, a sua estrutura pode se modificar significativamente, comprometendo ou potencializando a ação daquela proteína no organismo.

As proteínas apresentam quatro níveis de organização: primária, secundária, terciária e quaternária.

A estrutura primária de uma proteína consiste na sequência de aminoácidos da sua cadeia polipeptídica ou das suas cadeias polipeptídicas, no caso de ela ser constituída por mais de uma cadeia.

Para se ter uma ideia da complexidade e das infinitas possibilidades de proteínas que se pode obter a partir de 20 aminoácidos, basta seguir um raciocínio simples. Para cada proteína com

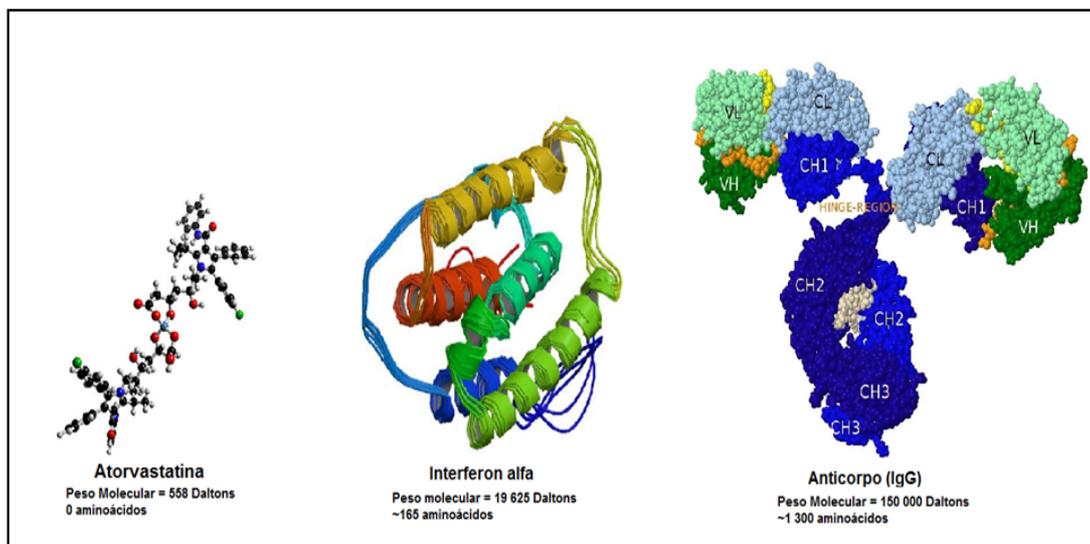
n resíduos, existem 20^n possíveis seqüências. Portanto, para uma proteína relativamente pequena e simples contendo 100 resíduos, teríamos uma quantidade de 20^{100} (aproximadamente $1,27 \times 10^{130}$ cadeias polipeptídicas possíveis com esse comprimento de cadeia.

Diante dessa informação, fica fácil entender que quanto maior o número de resíduos na cadeia polipeptídica, maior será a probabilidade de introdução de erros durante a sua produção.

As estruturas secundária, terciária e quaternária das proteínas estão relacionadas com a sua forma espacial. No entanto, esta forma espacial está intimamente relacionada à estrutura primária acima mencionada. Dependendo da ordem dos aminoácidos no polipeptídeo, a proteína se dobrará de uma certa forma e desempenhará uma função determinada. Tanto é assim que muitas doenças são provocadas por uma mutação que provoca a substituição de apenas um aminoácido no polipeptídeo, gerando, conseqüentemente, uma estrutura tridimensional alterada da proteína, fazendo que com que a mesma não consiga exercer seu papel no organismo.

Para se ter uma ideia geral da complexidade dos medicamentos biotecnológicos, são apresentadas abaixo fórmulas estruturais de um medicamento convencional (atorvastatina) e de dois medicamentos biotecnológicos (Interferon alfa e Anticorpo IgG).

Figura 1



Fonte: <http://www.path.cam.ac.uk/~mrc7/mikeimages.html> (acessado em 12 de junho de 2011)

De uma forma geral, os medicamentos biológicos podem ser divididos em três grupos fundamentais:

i. Proteínas: são aquelas muito semelhantes às produzidas pelo organismo humano. Exemplos de proteínas utilizadas como medicamentos biológicos são os hormônios (insulina e hormônio de crescimento) e a eritropoietina;

ii. Anticorpos Monoclonais: são anticorpos (proteínas) muito semelhantes àqueles produzidos pelo corpo humano, mas que são adaptados para reagir especificamente sobre um determinado antígeno de interesse; e

iii. Proteínas de Fusão: são proteínas projetadas para reagir especificamente em receptores naturais do corpo humano.

No Brasil¹, são considerados como medicamentos biológicos:

1. Vacinas²;

2. Soros Hiperimunes³;

3. Hemoderivados⁴;

4. Biomedicamentos:

4.1 - Medicamentos obtidos a partir de fluidos biológicos ou de tecidos de origem animal.

4.2 - Medicamentos obtidos por procedimentos biotecnológicos.

5. Anticorpos monoclonais⁵;

¹ Resolução - RDC Nº 55, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2010.

² Medicamentos imunobiológicos que contêm uma ou mais substâncias antigênicas que, quando inoculados, são capazes de induzir imunidade específica ativa, a fim de proteger contra, reduzir a severidade ou combater a(s) doença(s) causada(s) pelo agente que originou o(s) antígeno(s) (RDC Nº 55, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2010 – Seção II).

³ Imunoglobulinas heterólogas inteiras ou fragmentadas, purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados com substâncias tóxicas originadas de animais, micro-organismos ou vírus (RDC Nº 55, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2010 – Seção II).

⁴ Produtos farmacêuticos obtidos a partir do plasma humano, submetidos a processos de industrialização e normatização que lhes conferem qualidade, estabilidade, atividade e especificidade. (RDC Nº 55, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2010 – Seção II).

⁵ Imunoglobulinas derivadas de um mesmo clone de linfócito B, cuja clonagem e propagação se efetuam em linhas de células contínuas. (RDC Nº 55, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2010 – Seção II).

6. Medicamentos contendo microorganismos vivos, atenuados ou mortos;
7. Probióticos⁶;
8. Alérgenos⁷.

2. Aspectos legais

O antigo Código da Propriedade Industrial – CPI⁸ considerava como não privilegiáveis toda e qualquer invenção que tivesse por objeto substâncias, matérias, misturas ou produtos químico-farmacêuticos e medicamentos, de qualquer espécie, bem como os respectivos processos de obtenção ou modificação, o uso ou empregos relacionados com descobertas, inclusive de variedades ou espécies de microorganismo, para fim determinado.⁹

Portanto, à época, todo e qualquer medicamento, fosse ele biológico ou não, estaria excluído de qualquer tipo de proteção pelo sistema de patentes no Brasil.

Entretanto, tais proibições presentes no CPI passaram a ser incompatíveis com o texto do Acordo TRIPs¹⁰ (Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights) de 1994, do qual o Brasil passou a ser signatário. O dito Acordo prevê em seu Artigo 27 o seguinte:

Artigo 27

Matéria patenteável

1. Sem prejuízo do disposto nos parágrafos 2º e 3º abaixo, **qualquer invenção, de produto ou de processo, em todos os setores tecnológicos, será**

⁶ Preparações ou produtos contendo micro-organismos definidos e viáveis em quantidade suficiente para alterar a microbiota, por implantação ou colonização, de um compartimento do hospedeiro e, assim, exercer efeito benéfico sobre a saúde desse hospedeiro (RDC Nº 55, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2010 – Seção II).

⁷ Substâncias, geralmente de origem proteica, presentes em animais ou vegetais, capazes de induzir uma resposta IgE e/ou uma reação alérgica do tipo I (RDC Nº 55, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2010 – Seção II).

⁸ Lei nº 5.772, de 21 de dezembro de 2001.

⁹ “Art. 9º Não são privilegiáveis: (...)

c) as substâncias, matérias, misturas ou produtos alimentícios, químico-farmacêuticos e medicamentos, de qualquer espécie, bem como os respectivos processos de obtenção ou modificação;

f) os usos ou empregos relacionados com descobertas, inclusive de variedades ou espécies de microorganismo, para fim determinado; (...).”

¹⁰ Também conhecido como Acordo Relativo aos Aspectos do Direito da Propriedade Intelectual Relacionados com o Comércio (ADPIC).

patenteável, desde que seja nova, envolva um passo inventivo e seja passível de aplicação industrial. Sem prejuízo do disposto no parágrafo 4º do art.65, no parágrafo 8º do art.70 e no parágrafo 3º deste Artigo, **as patentes serão disponíveis e os direitos patentários serão usufruíveis sem discriminação** quanto ao local de invenção, **quanto a seu setor tecnológico** e quanto ao fato de os bens serem importados ou produzidos localmente.

2. Os Membros podem **considerar como não patenteáveis** invenções cuja exploração em seu território seja necessário evitar para proteger a ordem pública ou a moralidade, **inclusive para proteger a vida ou a saúde humana**, animal ou vegetal ou para evitar sérios prejuízos ao meio ambiente, desde que esta determinação não seja feita apenas por que a exploração é proibida por sua legislação.

3. Os **Membros também podem considerar como não patenteáveis:**

a) métodos diagnósticos, terapêuticos e cirúrgicos para o tratamento de seres humanos ou de animais;

b) plantas e **animais, exceto microorganismos e processos essencialmente biológicos para a produção de plantas ou animais, excetuando-se os processos não biológicos e microbiológicos.** Não obstante, os Membros concederão proteção a variedades vegetais, seja por meio de patentes, seja por meio de um sistema "sui generis" eficaz, seja por uma combinação de ambos. O disposto neste subparágrafo será revisto quatro anos após a entrada em vigor do Acordo Constitutivo da OMC.

A Lei da Propriedade Industrial – LPI¹¹, atualmente vigente no Brasil, seguindo o disposto no Artigo 27 do Acordo TRIPS, não considera como invenção o todo ou parte de seres vivos naturais e materiais biológicos encontrados na natureza, ou ainda que dela isolados, inclusive o genoma ou germoplasma de qualquer ser vivo natural e os processos biológicos naturais¹². Além disso, a LPI proíbe o patenteamento do todo ou parte dos seres vivos, com exceção dos microorganismos transgênicos¹³ que atendam aos requisitos básicos de patenteabilidade, a saber,

¹¹ Lei 9279, de 14 de maio de 1996.

¹² “Artigo 10. Não se considera invenção nem modelo de utilidade: (...)

IX – o todo ou parte de seres vivos naturais e materiais biológicos encontrados na natureza, ou ainda que dela isolados, inclusive o genoma ou germoplasma de qualquer ser vivo natural.”

¹³ “Artigo 18. Não são patenteáveis: (...)

novidade, atividade inventiva e aplicação industrial¹⁴. São considerados como microorganismos transgênicos aqueles que expressem, mediante intervenção humana direta em sua composição genética, uma característica normalmente alcançável pela espécie em condições naturais¹⁵.

De uma forma bem objetiva, o entendimento do Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI¹⁶ é de que qualquer molécula (seja ela uma molécula biológica ou não) extraída de um ser vivo (plantas ou animais), ou ainda moléculas idênticas àquelas encontradas na natureza, mesmo sintéticas, não seriam passíveis de proteção, uma vez que são consideradas como “todo ou parte de seres vivos”.

O INPI trata os polipeptídeos e os polinucleotídeos da mesma forma como compostos químicos¹⁷ de qualquer outra espécie. Neste sentido, o INPI considera que qualquer material tão somente isolado da natureza não é considerado como invenção frente às disposições da LPI¹⁸. Da mesma forma, compostos químicos obtidos sinteticamente que possuam correspondentes de ocorrência natural, não havendo como distingui-los entre si, não são considerados como invenção pelo órgão, independentemente se são considerados como biológicos ou não biológicos¹⁹.

Os pedidos de patente envolvendo medicamentos biológicos englobam via de regra (mas não limitados a) os seguintes tipos de reivindicação.

III – o todo ou parte dos seres vivos, exceto os microorganismos transgênicos que atendam aos três requisitos de patenteabilidade – novidade, atividade inventiva e aplicação industrial – previstos no artigo 8º e que não sejam mera descoberta. (...)”

¹⁴ “Artigo 8º. É patenteável a invenção que atenda aos requisitos de novidade, atividade inventiva e aplicação industrial.”

¹⁵ “Artigo 18. Não são patenteáveis: (...)”

Parágrafo único - Para os fins desta Lei, microorganismos transgênicos são organismos, exceto o todo ou parte de plantas ou de animais, que expressem, mediante intervenção humana direta em sua composição genética, uma característica normalmente não alcançável pela espécie em condições naturais.”

¹⁶ O INPI é a autarquia federal responsável pelo exame e concessão de patentes no Brasil.

¹⁷ Item 2.3.1. das Diretrizes para o Exame de Pedidos de Patente, nas Áreas de biotecnologia e Farmacêutica Depositados após 31/12/1994, disponível no sítio eletrônico do INPI (www.inpi.gov.br).

¹⁸ Item 2.4.2 das Diretrizes para o Exame de Pedidos de Patente, nas Áreas de biotecnologia e Farmacêutica Depositados após 31/12/1994, disponível no sítio eletrônico do INPI (www.inpi.gov.br).

¹⁹ Item 2.4.3 das Diretrizes para o Exame de Pedidos de Patente, nas Áreas de biotecnologia e Farmacêutica Depositados após 31/12/1994, disponível no sítio eletrônico do INPI (www.inpi.gov.br).

i. Polinucleotídeos e Polipeptídeos

Os polinucleotídeos representam a sequência de nucleotídeos, DNA²⁰ ou de RNA²¹, que dará origem ao polipeptídeo (proteína). No entender do INPI, este tipo de molécula deve ser precisamente descrito através de sua sequência de nucleotídeos ou de peptídeos²² e só será considerado como patenteável se houver um distanciamento suficiente dos polinucleotídeos e polipeptídeos encontrados na natureza. Isto é, só será considerado como patenteável se apresentar em sua estrutura alterações (mutações, deleções, inserções) suficientemente significativas que permitam um técnico no assunto distingui-lo daquele de ocorrência natural;

ii. Vetores de Expressão

São moléculas de DNA circular (plasmídeo) que contêm uma sequência de DNA específica (introduzida por engenharia genética na maioria das vezes), que dará origem à proteína de interesse. Os vetores de expressão, por definição, carregam uma sequência de DNA (gene) exógeno e, por esse motivo, não podem ser encontrados na natureza. Sendo assim, são considerados como matéria patenteável, uma vez que são estruturas sintéticas.

iii. Microorganismos/ Células hospedeiras

São células nas quais a sequência de DNA/RNA específica exógena será introduzida e que produzirá a proteína de interesse. Aqui deve-se ressaltar que, de acordo com a LPI, apenas os microorganismos transgênicos estariam excluídos das proibições previstas no Artigo 18 (III), sendo tais microorganismos considerados como aqueles, exceto o todo ou parte de plantas ou de animais, que expressem mediante intervenção humana direta em sua composição genética uma característica normalmente não alcançável pela espécie em condições naturais. Sendo assim, células procarióticas transgênicas (bactérias, fungos, leveduras, etc...) estariam incluídas na exceção prevista pelo Artigo 18 (III) da LPI, sendo patenteáveis desde que estáveis e reproduzíveis²³.

²⁰ Ácido Desoxiribonucléico

²¹ Ácido Ribonucléico

²² Item 2.3.2 das Diretrizes para o Exame de Pedidos de Patente, nas Áreas de biotecnologia e Farmacêutica Depositados após 31/12/1994, disponível no sítio eletrônico do INPI (www.inpi.gov.br).

²³ Item 2.13.6 das Diretrizes para o Exame de Pedidos de Patente, nas Áreas de biotecnologia e Farmacêutica Depositados após 31/12/1994, disponível no sítio eletrônico do INPI (www.inpi.gov.br).

iv. Hibridomas e Anticorpos Monoclonais

Os hibridomas são células resultantes da fusão de duas ou mais células provenientes de seres vivos e produzem os chamados anticorpos monoclonais, isto é, anticorpos engenheirados para reconhecer um determinado antígeno específico de interesse. Por definição, os hibridomas não podem ser considerados como “todo ou parte de plantas ou animais”, uma vez que são oriundos de um processo de fusão induzido pelo homem. Tanto é assim que o INPI considera os hibridomas como microorganismos, por entender que eles representam uma unidade autônoma²⁴.

Anticorpos monoclonais nada mais são que proteínas (polipeptídeos) produzidas pelos seus respectivos hibridomas e, dessa forma, são analisados como tais pelo INPI²⁵.

v. Vírus

Os vírus nada mais são do que agentes infecciosos compreendendo basicamente DNA/RNA e proteínas e, dessa forma, são considerados pelo INPI como um composto químico simples²⁶. Portanto, desde que não sejam de ocorrência natural ou que não possam ser distinguidos daqueles de ocorrência natural, os vírus são considerados como patenteáveis pelo INPI.

vi. Processos biológicos ou enzimáticos de obtenção de compostos químicos (proteínas, anticorpos monoclonais, vírus, etc.)

De acordo com o disposto no Artigo 10(IX) da LPI, os processos essencialmente biológicos não são considerados como invenção, sendo enquadrados como “mera descoberta” pelo INPI. Ainda, o INPI entende como “processo biológico natural” todo processo que não utilize meios artificiais para a obtenção de produtos biológicos ou que, mesmo utilizando meio artificial, seria passível de ocorrer na natureza sem intervenção humana, consistindo inteiramente de fenômenos naturais²⁷.

²⁴ Item 2.15.1 das Diretrizes para o Exame de Pedidos de Patente, nas Áreas de biotecnologia e Farmacêutica Depositados após 31/12/1994, disponível no sítio eletrônico do INPI (www.inpi.gov.br).

²⁵ Item 2.15.2 das Diretrizes para o Exame de Pedidos de Patente, nas Áreas de biotecnologia e Farmacêutica Depositados após 31/12/1994, disponível no sítio eletrônico do INPI (www.inpi.gov.br).

²⁶ Item 2.16 das Diretrizes para o Exame de Pedidos de Patente, nas Áreas de biotecnologia e Farmacêutica Depositados após 31/12/1994, disponível no sítio eletrônico do INPI (www.inpi.gov.br).

²⁷ Item 2.28.2 das Diretrizes para o Exame de Pedidos de Patente, nas Áreas de biotecnologia e Farmacêutica Depositados após 31/12/1994, disponível no sítio eletrônico do INPI (www.inpi.gov.br).

Assim, os demais processos que não recaiam sobre o entendimento acima apresentado como “processo biológico natural” seriam, a princípio, patenteáveis, desde que apresentem os requisitos básicos de patenteabilidade do Artigo 8º da LPI.

Como já discutido anteriormente, a patenteabilidade de produtos biológicos de origem natural fica sempre restrita às proibições legais previstas nos Artigos 10 e 18 da LPI.

Em outras jurisdições, como por exemplo, na Europa, as proibições à patenteabilidade de produtos essencialmente naturais não são diferentes. Segundo a Convenção Europeia de Patente (*European Patent Convention - EPC*), patentes não devem ser concedidas para variedades de plantas ou animais ou processos essencialmente biológicos para a produção de plantas e animais, tal previsão não se aplicando a processos microbiológicos ou produtos dos mesmos²⁸.

Entretanto, apesar de as proibições serem essencialmente semelhantes, a interpretação das mesmas pelo Escritório Europeu de Patentes acontece de forma substancialmente diferente. Destaca-se aqui a diferença entre processos essencialmente biológicos e processos microbiológicos. Segundo a EPC, um processo é essencialmente biológico quando consiste inteiramente de fenômeno natural, tal como cruzamento ou seleção²⁹. Já um processo microbiológico corresponde àquele que envolve, ou que é realizado em, ou que resulta em material microbiológico³⁰.

A LPI não faz qualquer distinção entre esses dois termos e em ambos os casos a matéria é considerada como não patenteável. No entanto, de acordo com a EPC, os processos microbiológicos estão excluídos da proibição legal acima mencionada, sendo, portanto, patenteáveis.

Este posicionamento é confirmado pela interpretação legal da EPC, que determina que invenções biotecnológicas são patenteáveis se forem direcionadas a (a) um material biológico que é isolado de seu ambiente natural ou produzido através de um processo técnico, mesmo que o referido material já tenha ocorrido previamente na natureza; (b) plantas ou animais, desde que a característica principal da invenção não esteja restrita a uma variedade específica de planta ou animal; e (c) um processo microbiológico ou outro processo técnico, ou um produto obtido por meio de tal processo diferente de uma variedade de planta ou animal³¹.

²⁸ Artigo 53 (b) da *European Patent Convention (EPC)*, 14ª Edição.

²⁹ Capítulo V, Rule 26 (5) (Biotechnological inventions) da EPC.

³⁰ Capítulo V, Rule 26 (6) (Biotechnological inventions) da EPC.

³¹ Capítulo V, Rule 27 (Patentable Biotechnological Inventions) da EPC.

De todas as legislações, talvez a dos Estados Unidos seja aquela que permite um escopo de proteção mais amplo. Segundo o Escritório de Patentes dos Estados Unidos (USPTO), qualquer composto ou composição que seja nova e inventiva é patenteável. Isto significa que qualquer material biológico que resulte de intervenção humana, seja extraído da natureza ou sintetizado, é considerado como material passível de proteção³².

Esse posicionamento adotado pelo USPTO tem como origem primária a decisão da Suprema Corte Norte-Americana no caso *Diamond v. Chakrabarty*³³, em 1980, em que foi definido pela primeira vez que microorganismos manipulados pelo homem efetivamente seriam considerados como matéria patenteável.

Tal decisão abriu caminho para o patenteamento não apenas de microorganismos transgênicos, mas também para animais transgênicos, como foi o caso do chamado “Harvard Mouse”, que foi protegido através da patente US 4,736,866 em abril de 1988. Este rato foi o primeiro animal transgênico (isto é, um animal criado através da introdução de genes de outras espécies em um óvulo de um animal fertilizado e implantação cirúrgica do óvulo na mãe) a ter a sua proteção por patente garantida (ROBINSON, 2005).

Os dois casos acima mencionados foram os marcos para a proteção pelo sistema de patentes e desenvolvimento de invenções biotecnológicas e, conseqüentemente, de medicamentos biológicos nos EUA.

3. Suficiência Descritiva

Independente do grau de proteção conferido pelo sistema de patentes dos diferentes países, uma questão muito importante que deve ser levada em consideração é o momento ideal (“*timing*”) para depósito de um pedido de patente envolvendo um medicamento biológico, tendo em vista a suficiência descritiva.

A LPI prevê que o relatório descritivo de um pedido de patente deve descrever de forma clara e suficientemente o seu objeto, de modo a possibilitar a reprodução da invenção ali reivindicada por um técnico no assunto³⁴. Além disso, as reivindicações deverão ser fundamentadas

³² 35 U.S.C. 103

³³ *Diamond v. Chakrabarty*, 447 U.S. 303 (1980).

³⁴ Artigo 24. O relatório deverá descrever clara e suficientemente o objeto, de modo a possibilitar sua realização por técnico no assunto e indicar, quando for o caso, a melhor forma de execução.

no relatório descritivo do pedido de patente, caracterizando as particularidades do pedido e definindo, de modo claro e preciso, a matéria objeto da proteção³⁵.

Particularmente com relação aos pedidos de patente brasileiros na área de biotecnologia e, conseqüentemente, na área de medicamentos biotecnológicos, o INPI vem adotando procedimentos extremamente rígidos no que diz respeito à avaliação de suficiência descritiva da matéria pleiteada.

Tanto é assim que reivindicações de polinucleotídeos e polipeptídeos só são consideradas pelo INPI como suficientemente descritas se as respectivas sequências forem precisamente definidas³⁶. Portanto, a definição de polinucleotídeos e polipeptídeos através de outros parâmetros (homologia com alguma sequência natural, ou mesmo através da proteína originada a partir do dito polipeptídeo) não é considerada como suficientemente precisa.

A EPC, por sua vez, também determina que o pedido de patente deve descrever a invenção de forma suficientemente clara e completa, de forma a ser reproduzida por um técnico no assunto³⁷. Da mesma forma, as reivindicações devem definir a matéria para qual a proteção é pleiteada e devem ser claras, concisas e fundamentadas pelo relatório descritivo³⁸.

No caso de invenções biotecnológicas, apesar de elementos isolados da natureza ou produzidos por meio de processo técnico, incluindo sequências ou sequência parcial de um gene, serem considerados como matéria patenteável, mesmo que esses elementos sejam idênticos àqueles encontrados na natureza³⁹, é necessário que a aplicação industrial dessa sequência ou parte de sequência seja precisamente definida. Ou seja, para que uma determinada sequência polinucleotídica ou polipeptídica construída sinteticamente através de bioinformática seja considerada como suficientemente descrita no relatório, ela tem que ser associada a uma função bem definida e sua aplicação industrial deverá ser informada.

³⁵ Art. 25. As reivindicações deverão ser fundamentadas no relatório descritivo, caracterizando as particularidades do pedido e definindo, de modo claro e preciso, a matéria objeto da proteção.

³⁶ Item 2.3.2 das Diretrizes para o Exame de Pedidos de Patente, nas Áreas de biotecnologia e Farmacêutica Depositados após 31/12/1994, disponível no sítio eletrônico do INPI (www.inpi.gov.br).

³⁷ Artigo 83 do EPC “*Disclosure of the invention – The European patent application shall disclose the invention for it to be carried out by a person skilled in the art.*”

³⁸ Artigo 84 do EPC “*Claims – The claims shall define the matter for which protection is sought. They shall be clear and concise and be supported by the description.*”

³⁹ Regra 29 do EPC “*The Human body and its elements – (2) An element isolated from the human body or otherwise produced by means of a technical process, including the sequence or partial sequence of a gene, may constitute a patentable invention, even if the structure of that element is identical to that of a natural element; (3) The industrial application of a sequence or a partial sequence of a gene must be disclosed in the patent application.*”

Tal dispositivo tem como finalidade evitar que moléculas aleatoriamente projetadas, sobre as quais nenhum estudo aprofundado foi realizado, mas que tenham algum tipo de potencial biológico, sejam objeto de pedido de patente.

Neste sentido, as empresas atuantes na área enfrentam sempre a questão de quanto tempo deve-se esperar para depositar um pedido de patente referente a esse tipo de matéria. É importante encontrar o ponto de equilíbrio entre a quantidade de informação sobre aquele novo medicamento biotecnológico, ou seja, a quantidade de estudos sobre aquele novo medicamento biotecnológico, e a data de depósito do pedido de patente. Se uma empresa realiza um número muito grande de testes de forma a suprir todas as informações consideradas como essenciais para que o requisito de suficiência descritiva seja alcançado, está correndo o risco de atrasar o depósito de seu pedido de patente e, conseqüentemente, prejudicar a novidade da invenção. Por outro lado, se o pedido de patente é depositado sem que haja dados suficientes que demonstrem a função daquela nova molécula biológica, garante-se uma data de depósito anterior, porém o depositante corre o risco de indeferimento de seu pedido de patente por falta de suficiência descritiva.

Tendo em vista o problema posto acima, os escritórios de patente pelo mundo deveriam estabelecer parâmetros claros no que tange aos requisitos mínimos necessários para a descrição suficiente de uma invenção na área biotecnológica, evitando assim que massivos investimentos no desenvolvimento de novos medicamentos sejam despendidos sem a devida proteção da propriedade industrial correspondente.

4. Biossimilares (*Follow-on biologics*)

Como já discutido anteriormente, o mercado de medicamentos biotecnológicos vem crescendo rapidamente e despontando como um mercado muito promissor.

No entanto, um movimento natural das indústrias farmacêuticas do mundo inteiro começa a afetar o mercado de medicamentos biotecnológicos. Aos poucos, muitas das patentes referentes aos primeiros medicamentos biotecnológicos começam a expirar, abrindo, dessa forma, caminho para a entrada no mercado dos chamados biossimilares ou "*follow-on products*". Espera-se que o impacto da entrada desse tipo de medicamento no mercado nos próximos anos para a indústria farmacêutica seja cada vez mais significativo. Tal fato indica claramente uma mudança mercadológica na área biotecnológica (GATYAS, 2008).

Inicialmente, há que se definir o que é um medicamento biossimilar. Segundo a Agência Europeia para Avaliação de Produtos Medicinais⁴⁰ - EMEA, um medicamento biossimilar é um

medicamento que é similar a um medicamento biológico que foi previamente autorizado (“medicamento biológico de referência”).

No caso dos medicamentos tradicionais, que possuem como princípio ativo pequenas moléculas, uma vez expirada a sua patente é possível a entrada dos chamados medicamentos genéricos no mercado. O medicamento genérico é aquele que contém o mesmo fármaco (princípio ativo), na mesma dose e forma farmacêutica, é administrado pela mesma via e com a mesma indicação terapêutica do medicamento de referência, apresentando a mesma segurança que o medicamento de referência no país, podendo, com este, ser intercambiável⁴¹.

Então por que não chamar os medicamentos biotecnológicos contendo o mesmo agente biológico de “biogênicos”? Como já esclarecido anteriormente, os medicamentos biotecnológicos são entidades que apresentam uma estrutura infinitamente mais complexa do que os medicamentos comuns. Além disso, existem inúmeros fatores que podem influenciar na obtenção de um medicamento biotecnológico, particularmente com relação ao processo de fabricação.

No Brasil, medicamentos biotecnológicos⁴² são definidos como um produto farmacêutico, de origem biológica, obtido por processo biotecnológico, com finalidades profiláticas, curativas, paliativas ou para fins de diagnóstico *in vivo*. Em linhas muito gerais, um medicamento biotecnológico é obtido a partir da expressão de uma determinada sequência de nucleotídeos que é inserida em um vetor de expressão. Esse vetor de expressão é introduzido em uma célula hospedeira (bacteriana ou de mamífero), para que então o polipeptídeo (proteína) de interesse seja produzido. Essa célula hospedeira será reproduzida em fermentadores, de forma que a proteína possa ser produzida em uma escala industrial. Este processo envolve uma série de parâmetros, tais como estágio de desenvolvimento celular, substrato fornecido às células, temperatura utilizada, tamanho do fermentador, etc., que serão decisivos para que, em todos os casos, a mesma proteína seja obtida. Muitas vezes, o próprio fabricante do medicamento biotecnológico de referência encontra dificuldades em obter um mesmo medicamento de batelada para batelada. Assim, qualquer alteração em um dos parâmetros acima mencionados ou em qualquer outro envolvido no processo pode dar origem a uma proteína ligeiramente diferente. A substituição de apenas um aminoácido na estrutura primária da proteína pode ocasionar um dobramento ligeiramente diferente da mesma, o que pode significar uma perda ou alteração de atividade biológica.

⁴⁰ *European Medicines Evaluation Agency*

⁴¹ <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home/medicamentos> (acessado em 12 de junho de 2011)

⁴² Resolução - RDC Nº 55, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2010 – Seção II.

Portanto, diante da complexidade do processo e do tipo de produto em questão, é possível obter um produto com um grau de similaridade altíssimo, porém não exatamente idêntico ao medicamento de referência. Por este motivo, a nomenclatura mais correta e adotada no mundo inteiro é “biossimilar” e não “biogénico”.

Pelo mesmo motivo discutido acima, isto é, a complexidade das moléculas biotecnológicas, não é possível tratar um medicamento genérico e um medicamento similar da mesma forma no que diz respeito aos seus registros de comercialização. A comprovação de bioequivalência e de biodisponibilidade geralmente requerida para os medicamentos genéricos não é suficiente para atestar a correspondência e eficácia de um medicamento biotecnológico. Além disso, tanto os medicamentos biológicos como os biossimilares têm como objetivo substituir uma proteína endógena, causando assim um risco muito grande de reação do sistema imune do paciente, que poderá desenvolver anticorpos contra aquela proteína sintética, especialmente quando administrada como doses múltiplas e por um longo período de tempo. O nível de imunogenicidade pode ser completamente diferente para moléculas consideradas como similares, podendo também ser diferenciado de paciente para paciente. Portanto, não há como prever este tipo de reação (SCHELLEKENS, 2009).

A primeira Agência Internacional a estabelecer normas claras para o registro de medicamentos biossimilares foi a europeia (EMA) que, em 2004, lançou um regulamento que trata não apenas do registro de produtos medicinais biológicos para uso humano, mas também de produtos medicinais biológicos que sejam similares a produtos biológicos de referência⁴³. Além disso, foi instituída uma série de diretrizes para os medicamentos biossimilares direcionadas à qualidade deste tipo de produto, testes clínicos e pré-clínicos necessários dependendo da classe terapêutica. De uma forma geral, todos os requisitos relativos à qualidade e segurança (incluindo imunogenicidade) para os produtos biológicos são aplicados a todos os medicamentos biotecnológicos, incluindo os medicamentos biossimilares. A semelhança de um medicamento biossimilar com o seu medicamento biológico de referência deve ser comprovada em todos os níveis, ou seja, deve-se efetuar um estudo independente para a caracterização físico-química, biológica do produto em questão, bem como estudos pré-clínicos e comprovação de eficácia e segurança do medicamento biossimilar.

No Brasil, a primeira regulamentação publicada pela ANVISA referente a medicamentos biológicos foi a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 315/05, que dispunha sobre o regulamento técnico de registro, alterações pós-registro e revalidações de produtos biológicos

⁴³ EU Directive 2004/27/EC de 31 de março de 2004.

terminados, é a única norma vigente relacionada ao assunto. Entretanto, tal Resolução não tratava especificamente de medicamentos biossimilares.

Em dezembro de 2010, foi publicada a RDC nº 55/2010 que dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos. De acordo com a dita Resolução, produtos biológicos novos são aqueles medicamentos biológicos que contêm molécula com atividade biológica conhecida, ainda não registrado no Brasil e que tenha passado por todas as etapas de fabricação⁴⁴. Em outras palavras, os produtos biológicos novos são os produtos inovadores. Já produto biológico, segundo a dita RDC nº 55/2010, é aquele medicamento biológico não novo ou conhecido que contém molécula com atividade biológica conhecida, já registrado no Brasil e que tenha passado por todas as etapas de fabricação⁴⁵. Os chamados medicamentos biossimilares estariam enquadrados nesta última categoria.

A RDC nº 55/2010 prevê ainda os requisitos básicos que um medicamento biológico deverá possuir para ser considerado como medicamento biossimilar, bem como para que o seu registro seja concedido. A palavra-chave neste caso é comparabilidade, ou seja, comparação científica, com base em parâmetros não-clínicos e clínicos, de um determinado medicamento biológico em comparação com o medicamento biológico comparador, que é definido como o produto biológico já registrado na ANVISA com base na submissão de um dossiê completo, e que já tenha sido comercializado no País.⁴⁶ Tais testes têm como objetivo demonstrar que não há diferenças significativas entre os dois medicamentos, no que diz respeito a qualidade, segurança e eficácia. Neste sentido, devem ser apresentados dados comparativos não-clínicos, estudos de farmacodinâmica, toxicidade cumulativa (doses repetidas), estudos clínicos de segurança e eficácia, bem como estudos clínicos comparativos entre o medicamento biossimilar e seu comparador. É importante ressaltar que o nível de exigência e o grau de comparabilidade entre os medicamentos são determinados de acordo com a complexidade do medicamento.

A publicação da RDC nº 55/2010 significou um grande avanço em relação à regulamentação do registro de medicamentos biossimilares no Brasil, que são medicamentos de alta complexidade e que podem causar danos sérios à saúde de pacientes, se tratados com negligência.

⁴⁴ Resolução - RDC Nº 55, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2010 – Seção II.

⁴⁵ Resolução - RDC Nº 55, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2010 – Seção II.

⁴⁶ Resolução - RDC Nº 55, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2010 – Seção II.

Referências Bibliográficas

BRASIL, Diretrizes para o Exame de Pedidos de Patente nas Áreas de Biotecnologia e Farmacêutica Depositados Após 31/12/1994. Disponível em: www.inpi.gov.br.

BRASIL. Lei n.º 9.279, de 14 de maio de 1996. Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br>.

BRASIL, Resolução-RDC Nº 315, de 26 de outubro de 2005. Dispõe sobre o Regulamento Técnico de Registro, Alterações Pós-Registro e Revalidação de Registro dos Produtos Biológicos Terminados. Disponível em: www.anvisa.gov.br.

BRASIL, Resolução-RDC Nº 55, de 16 de dezembro de 2010. Dispõe sobre o Registro de Produtos Biológicos Novos e Produtos Biológicos e Dá outras Providências. Disponível em: www.anvisa.gov.br.

Cambridge Pharma Report: Low Number of New Product Launches Continues to Hamper Pharma Companies' Growth Potential, IMS Health, Jun. 2003. Disponível em <http://www.imshealth.com/portal/site/ims/>. Acessado em: 03.08.2011.

CAPANEMA, L.X.L., A Indústria Farmacêutica Brasileira e a Atuação do BNDES, BNDES, Mar. 2006. Disponível em: http://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/bndes/bndes_pt/Institucional/Publicacoes/Consulta_Expressa/Setor/Complexo_Quimico/200603_4.html. Acessado em 25.05.2011.

CAPANEMA, L.X.L., FILHO, P.L.P., Indústria Farmacêutica Brasileira: Reflexões sobre sua Estrutura e Potencial de Investimento, BNDES, Jun. 2007. Disponível em: http://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/bndes/bndes_pt/Institucional/Publicacoes/Consulta_Expressa/Tipo/Livro/200706_1.html. Acessado em 25.05.2011.

CERQUEIRA, D.M., Política de Regulação de Produtos Biotecnológicos, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2009. Disponível em http://www.britcham.com.br/download/211010_Daniela_Cerqueira_ANVISA.pdf. Acessado em 21.05.2011.

CHU, R.; Pugatch, M., Biogenerics or Biosimilars? – Discussing the Present, Considering the Future, Stockholm Network, 2009. Disponível em: <http://www.stockholm-network.org/Publications/4>. Acessado em 25.05.2011.

Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community Code Relating to Medicinal Products for Human Use, 2004.

Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use, 2003.

Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on Community code relating to medicinal products for human use, 2004.

Directive 98/44/EC of the European Parliament and of the Council of 6 July 1998 on the Legal Protection of Biotechnological Inventions, 1998.

European Patent Convention, 14^a Edição, 2010.

FARDELONE, L.C.; BRANCHI, B. A., O Setor de Biofármacos e as Oportunidades para o Brasil, Rev. FAE, Curitiba, v.9, n.2, p.29-38, jul./dez. 2006.

Guidelin on Similar Biological Medicinal Products, European Medicines Agency (EMA), oct. 2005.

GATYAS, G., IMS Health Reports Global Biotech Sales Grew 12.5 Percent in 2007, Exceeding \$75 Billion, IMS Health, Jun. 2008. Disponível em <http://www.imshealth.com/portal/site/ims/>. Acessado em: 03.08.2011.

HAVRANEK, B., Pharmaceutical Patents, Paragraph IV, and Pay-for-Delay: The Landscape of Drug Patent Litigation and the Lessons Provided for the Recently Passed Biosimilar Approval Pathway, Intellectual Property Brief, v.1, 2010.

IDS- Instituto Dannemann Siemsen de estudos de Propriedade Intelectual, Comentários à Lei da Propriedade Industrial, Editora Renovar, 2005.

JAMA Study casts cloud over biologic safety, Nature Biology, v. 27, n. 1, p. 11-12, jan. 2009.

KOSLOWSKI, S., Protein Therapeutics and the Regulation of Quality: A Brief History As the Biotechnology has Matured Through Various Stages of Growth, Regulatory Agencies have Evolved in Response to the Need to Define Quality Standards, BioPharm International, v.20, issue 10, oct. 2007.

LALITHA, N., Biopharmaceutical Patents: Emerging Issues for Biogeneric Industry in India, 3^a Conferência Internacional Organizada pela Política Europeia para Propriedade Intelectual, oct. 2008.

PIMENTA, C.G, O Ambiente Institucional da Biotecnologia Voltada Para a Saúde Humana no Brasil, Dissertação de Mestrado pela Universidade de Brasília – Centro de Desenvolvimento Sustentável, Abr. 2008.

RADER, R.A., What is a Biopharmaceutical? Part 1: (Bio) Technology-based Definitions, BioExecutive International, p. 60-65, 2005. Disponível em: <http://www.biopharma.com/terminology.html>. Acessado em 21.05.2011

RADER, R.A., What is a Biopharmaceutical? Part 2: Company and Industry Definitions, BioExecutive International, p. 42-49, 2005. Disponível em: <http://www.biopharma.com/terminology.html>. Acessado em 21.05.2011.

ROBINSON, D.; MEDLOCK, N., Diamond v. Chakrabarty: A Retrospective on 25 Years of Biotech Patents, Intellectual Property & Technology Law Journal, v. 17, n. 10, p.12-15, Oct. 2005.

SCHELLEKENS, H., Biosimilar Therapeutics – What Do We Need to Consider?, NDT Plus, 2 [Suppl 1]: i27- i36, 2009.

SEKHON, B. S, Biopharmaceuticals: an overview, Thai J. Pharm. Sci 34, p. 1-19, 2010.

The European Association for Bio-Industries (EuropaBio), Biological and Biosimilar Medicines, jan. 2005. Disponível em: <http://www.europabio.org/documents/FS-Biosimilar.pdf>. Acessado em 30.06.2011.

THE IMS HEALTH INTELLIGENCE 360 EDITORIAL BOARD, Are Your Ready for the Revolution? – Seven Global Trends Shaping Pharma’s Future, The Business Magazine of Pharma, v. 20, n. 10, oct. 2009.

United States Patent Law – United States Code, Title 35-Patens, 2001. Disponível em: www.uspto.gov. Acessado em: 30.05.2011.