

Estruturas-chave na Síntese de Antirretrovirais

Mendes, F. M. L.;* Antunes, A. M. S.; Cartaxo, R. J. A.

Rev. Virtual Quim., 2012, 4 (3), 329-342. Data de publicação na Web: 29 de maio de 2012

<http://www.uff.br/rvq>

Key Molecules in Antiretrovirals' Synthesis

Abstract: This study includes an analysis of the synthesis intermediates of antiretrovirals used to treat AIDS, using technological foresight in patent document with detailed route for synthesis. In this study were selected 19 antiretrovirals used in Brazil, a country with international prestige in this area, as result of the policy of universal access to treatment in public health. The prospect of patents revealed the involvement of the 128 relevant documents and 13 molecules were considered key in the synthesis. The result showed the existence of common molecules between same ARV class and as different classes.

Keywords: Antiretroviral drug; Route for Synthesis; Technological Foresight.

Resumo

O estudo traz uma análise dos intermediários de síntese de antirretrovirais (ARVs) empregados no tratamento da AIDS, utilizando a prospecção tecnológica em documento de patentes com rota de síntese detalhada. Neste estudo foram selecionados 19 antirretrovirais utilizados no Brasil, país este com prestígio internacional na área, resultado da política de acesso universal ao tratamento na rede pública de saúde. A prospecção em patentes revelou o envolvimento de 128 documentos pertinentes e 13 moléculas foram consideradas chaves nas sínteses. O resultado revelou a existência de moléculas comuns tanto entre ARVs da mesma classe terapêutica como de classes diferentes.

Palavras-chave: Antirretrovirais; Rota de Síntese; Prospecção Tecnológica.

* Universidade Federal do Rio de Janeiro, Programa em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos e Sistema de Informação sobre a Indústria Química, Cidade Universitária, Escola de Química, Avenida Horácio Macedo, 2030, Centro de Tecnologia, Bloco I-200, Sala I-222, CEP: 21941-909, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

✉ flavia@eq.ufrj.br

DOI: [10.5935/1984-6835.20120024](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20120024)

Estruturas-chave na Síntese de Antirretrovirais

Flavia Maria L. Mendes,^{a,*} Adelaide Maria de S. Antunes,^b Rodrigo José A. Cartaxo^a

^aUniversidade Federal do Rio de Janeiro, Programa em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos e Sistema de Informação sobre a Indústria Química, Cidade Universitária, Escola de Química, Avenida Horácio Macedo, 2030, Centro de Tecnologia, Bloco I-200, Sala I-222, CEP: 21941-909, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

^bInstituto Nacional de Propriedade Industrial, Academia de Inovação e Propriedade Intelectual e Sistema de Informação sobre a Indústria Química, Praça Mauá, 7, CEP 20081-240, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

* flavia@eq.ufrj.br

Recebido em 4 de abril de 2012. Aceito para publicação em 5 de maio de 2012

1. Introdução
2. Materiais e Métodos
3. Resultados
4. Conclusão

1. Introdução

A política governamental de acesso aos medicamentos antirretrovirais, utilizados para tratar a AIDS, iniciou-se no Brasil em 1991 com a distribuição do medicamento zidovudina aos pacientes. Essa política ganhou força em 1996 após a criação da lei número 9.313, que garante aos portadores do vírus HIV acesso gratuito aos medicamentos essenciais para o seu tratamento, através do Sistema Único de Saúde (SUS). Apesar de muito debatido e até mesmo criticado no início, o sucesso do programa nacional de combate à AIDS é hoje reconhecido e dito como de referência internacional no tratamento da doença. Os benefícios trazidos pelo programa vão desde a melhora da qualidade de vida dos pacientes até o controle da epidemia no país.¹

Sob o ponto de vista dos gastos nacionais com os medicamentos, princípios ativos e intermediários farmacêuticos, não apenas para os antirretrovirais, mas de uma maneira geral, nota-se grande dependência externa, que está refletida no déficit da balança comercial farmacêutica brasileira. Dados de comércio exterior mostram que, desde a década de 90, a importação de medicamentos e insumos para a

indústria farmacêutica vem apresentando maior percentual de aumento, quando comparado a outros produtos do complexo químico. Segundo a Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina (ABIFINA) apesar do aumento de 36% das exportações de fármacos,^a medicamentos^b e vacinas em 2010, as importações atingiram US\$ 6,7 bilhões, sendo o déficit neste ano superior a US\$ 5 bilhões. Com relação aos antirretrovirais (ARVs), o país gastou em 2010 mais de R\$ 577,5 milhões em importação de fármacos e medicamentos para suprir a demanda nacional.² Além disso, no mesmo ano, R\$ 225 milhões foram investidos na fabricação nacional de alguns desses medicamentos.²

No setor farmoquímico e farmacêutico as inovações tanto radicais quanto incrementais só são possíveis através de altos investimentos em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D). Em países desenvolvidos, as grandes empresas são as responsáveis pelo desenvolvimento da tecnologia, estas fazem parcerias

^a Fármaco, segundo definição oficial dada pela portaria ministerial nº 3.916/MS/GM, de 30/10/1998, é a substância química que é o princípio ativo do medicamento.⁵

^b Medicamento é o produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico.⁶

com centros de pesquisas, universidades e pequenas empresas de base tecnológica, como é o caso de várias incubadas, visando minimizar o custo e tempo de pesquisa aplicada para colocarem o medicamento no mercado. No Brasil a P&D está muito concentrada nas universidades com vários pesquisadores (farmacêuticos, químicos, engenheiros químicos) e alguns laboratórios oficiais buscando sintetizar intermediários e princípios ativos. Nesse contexto, buscando a reversão do cenário negativo da balança comercial, a sustentabilidade do Programa universal de acesso aos medicamentos, e o incentivo das inovações, o governo brasileiro, através de seus atores,^c vem fomentando as chamadas Parcerias Público-Privadas (PPP), e realizando investimentos em P&D no setor de fármacos e medicamentos. O principal objetivo das PPP na área da saúde é a produção de fármacos e medicamentos estratégicos para o SUS, dentre eles estão incluídos os principais fármacos/medicamentos para o tratamento da AIDS. No ano de 2011 constam 17 empresas privadas que estão fazendo acordos com o governo, sendo dez de capital estrangeiro e sete nacionais, para produção de fármacos.³ Tais acordos envolvem a participação de laboratórios públicos com laboratórios privados. Os resultados dessa política de parceria público-privada já podem ser observados nos medicamentos antirretrovirais. O efavirenz, apontado como um caso de sucesso, é produzido no país através da parceria do laboratório público Farmanguinhos, que formula o medicamento com o princípio ativo produzido por três laboratórios privados, Globe, Cristália e Nortec. O tenofovir, um dos mais impactantes na importação de ARVs, utilizado por aproximadamente 64 mil pacientes com AIDS no Brasil, está sendo desenvolvido através de dois acordos entre laboratórios oficiais e empresas privadas nacionais. O laboratório público de Minas Gerais Fundação Ezequiel Dias (FUNED) e a empresa nacional NORTEC formam uma dessas parcerias. Neste acordo, o princípio ativo será produzido pela empresa e a formulação do medicamento genérico será feita inicialmente pelo laboratório. A outra parceria para produção do tenofovir envolve o Laboratório Farmacêutico Oficial de Pernambuco (LAFEPE) com a empresa brasileira Cristália.⁴

Além do tenofovir, dois outros antirretrovirais devem ser produzidos no país incentivados pelas PPP, sendo as parcerias entre laboratórios oficiais e empresas estrangeiras. O laboratório de Farmanguinhos e o grupo privado americano Bristol

Myers estão em parceria para a produção do atazanavir, e o laboratório LAFEPE em conjunto com a americana MSD buscam a produção no país do raltegravir. Um ponto importante sobre a produção e comercialização desses medicamentos é a proteção patentária, uma vez que só é possível a produção de genéricos após a expiração das mesmas.⁷ Em relação aos princípios ativos mencionados, a primeira patente de síntese do tenofovir, depositada em 1992, não foi protegida no Brasil, já as patentes do atazanavir e raltegravir possuem depósitos no país desde 1997 e 2002, respectivamente.

A proteção das inovações, utilizando o documento de patente como principal mecanismo de defesa contra imitação, é característica marcante do setor. Grandes empresas protegem suas invenções patenteando não só os produtos, como os respectivos processos de produção. Quando um determinado produto tem boa aceitação no mercado é comum outras empresas desenvolverem e patentear rotas alternativas para este produto. O documento de patente é uma ferramenta importante de análise que permite a identificação de tecnologias relevantes, parcerias, nichos de mercado promissores, inovação incremental em produtos e processos, novas direções de P&D, potenciais aquisições, entre outros. Essa abordagem é descrita por vários autores.⁸⁻¹²

Através do Departamento de Doenças Sexualmente Transmissíveis, AIDS e Hepatites Virais^d, ligado à Secretaria de Vigilância em Saúde, o MS disponibiliza 19 medicamentos a cerca de 200 mil pacientes portadores do vírus HIV no Brasil. Tais medicamentos são utilizados tanto no tratamento inicial quanto na terapia de resgate, que são fármacos de maior complexidade. Além desta lista existe a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), também do MS, que elenca 11 medicamentos ARV, que fazem parte do tratamento considerado inicial do vírus.¹³ Uma outra lista foi publicada em maio de 2010 através da portaria nº 1.284¹⁴ do MS, nesta contam 9 antirretrovirais que são avaliados pelo ministério como estratégicos para o SUS, possuem alto valor agregado e, na visão do governo, precisam de apoio para a sua produção e para o desenvolvimento tecnológico no país. As listas da RENAME e da Portaria do MS fazem parte de políticas governamentais de desenvolvimento. Apesar das diferenças entre as listas do próprio governo, o objetivo deste artigo não é confrontá-las, mas fazer uma prospecção de patentes com rotas de síntese

^c Ministério da Saúde, Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação e Ministério de Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior

^d O Programa Nacional de Doença Sexualmente Transmissíveis e AIDS é do Ministério da Saúde da Secretaria de Vigilância em Saúde.

detalhadas, e analisar as estruturas-chave e semelhantes nessas rotas.

Este artigo objetiva a identificação dos intermediários-chave para síntese dos ARVs, ou seja, substâncias com maior frequência nas rotas de sínteses detalhadas em patentes.^e Visa ainda elucidar as estruturas das moléculas envolvidas no processo de síntese dos ARVs utilizados pelo Ministério da Saúde, que possam fornecer aos pesquisadores das universidades e centros de pesquisa, informações para sintetizar intermediários ou princípios ativos no Brasil. Faz parte da análise dos documentos de patente, a identificação dos depositantes e locais de depósito se os mesmos estão protegidos ou não no país.

O artigo está organizado, após esta introdução, em quatro partes. A primeira consiste em materiais e métodos e envolve a identificação dos ARVs utilizados pelo MS e apresenta a metodologia de busca de patentes. Em seguida, estão os Resultados onde é apresentado o levantamento e a análise das patentes com rota de síntese detalhadas dos ARVs e são analisadas as moléculas para produção dos ARV com identificação da sinergia existente entre elas para identificação das moléculas-chave. As terceira e quarta etapas correspondem à conclusão e referências bibliográficas, respectivamente.

2. Materiais e Métodos

Identificação dos ARVs utilizados pelo Ministério da Saúde (MS)

Neste estudo o levantamento dos 19 ARVs utilizados no país foi baseado na publicação lançada em 2008 pelo Programa Nacional de DST e AIDS intitulada *Recomendações para Terapia Antirretroviral em Adultos Infectados pelo HIV*.¹⁵ Entretanto, excluiu-se desta relação o medicamento nelfinavir, por ter sido retirado do programa em 2008 e incluiu-se o raltegravir que foi adicionado à lista dos medicamentos em 2008 e a etravirina adicionada à lista em 2010.

Segundo as *Recomendações para Terapia Antirretroviral em Adultos Infectados pelo HIV*¹⁵ o tratamento básico em pacientes com o vírus HIV,

denominado tratamento inicial, 1º ou 2º triplo, inclui normalmente uma combinação de 3 fármacos, pertencentes a 3 grupos farmacológicos. O primeiro triplo consiste em 2 Inibidores de transcriptase reversa análogo de nucleosídeo (ITRN) associado a 1 Inibidor de transcriptase reversa análogo de não nucleosídeo (ITRNN), o segundo triplo envolve novamente 2 ITRN associados a 1 Inibidor de protease (IP). Para cada grupo farmacológico existem diversos medicamentos que podem ser administradas. A seguir, serão detalhados quais os medicamentos preferenciais bem como suas alternativas de tratamento para cada grupo.^f

A combinação dos ITRNs preferencial é lamivudina com zidovudina. Como alternativa à lamivudina utiliza-se a didanosina, e as alternativas à zidovudina são: tenofovir ou abacavir. O ITRNN preferencial é o efavirenz, sendo a nevirapina utilizada como substituto. Os IPs preferenciais são ritonavir associado ao lopinavir. O sauquinavir e o atazanavir aparecem como alternativas.

Quando há falha no tratamento inicial ou quando o paciente desenvolve resistência aos medicamentos, outros são administrados no tratamento denominado terapia de resgate que dependerá de cada paciente, não existindo um esquema detalhado para sua escolha e suas combinações. Os medicamentos utilizados nesse tratamento são geralmente mais recentes, denominadas de segunda ou terceira geração de ARV. Os seguintes grupos farmacológicos fazem parte dessa terapia no país: ITRN (estavudina), TRNN (etravirina), IP (amprenavir, darunavir, fosamprenavir e indinavir), Inibidores de Fusão (IF) (enfuvirtida), e Inibidores de Integrase (II) (raltegravir). Dessa maneira, buscaram-se as patentes com detalhamento de síntese dos 19 princípios ativos utilizados pelo Ministério da Saúde para tratamento do vírus HIV.

Metodologia de Busca e Análise de Patentes de Síntese de ARV

Pelo próprio sistema, as patentes contêm informações inéditas que revelam detalhes da invenção, e por isso as estatísticas baseadas nas mesmas são, reconhecidamente, um dos importantes indicadores de inovação. O estudo do patenteamento de uma empresa ou país pode revelar o dinamismo tecnológico e fornecer informações sobre a direção das mudanças tecnológicas.¹⁹

^eA literatura científica apresenta trabalhos de renomados pesquisadores nacionais e internacionais que estudam e propõem rotas de síntese, como por exemplo, Pinherio *et al*¹⁶ Honda *et al*,¹⁷ Izawa e Onish.¹⁸ No presente artigo, o objeto de estudo foram os documentos de patentes.

^f Este estudo não tem por objetivo detalhar todas as possibilidades de combinação da administração dos antirretrovirais em pacientes.

Com o objetivo de recuperar o maior número de patentes depositadas internacionalmente contendo rotas de síntese explicitada dos antirretrovirais utilizados no Brasil, e identificar as moléculas-chave para a produção dos mesmos, elaborou-se a metodologia descrita a seguir.

A. Seleção da Base de Dados

Para prospecção de patentes proposta neste estudo lançou-se mão da revisão da literatura, informações coletadas junto a órgãos oficiais extraídos principalmente nos respectivos sites, e levantamento das patentes com rotas de síntese detalhadas constantes na base de dados SciFinder,^g pertencente aos CAS (*Chemical Abstracts Service, a division of American Chemical Society*), e disponível para universidades públicas através do Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) do Ministério da Educação (MEC).²⁰ A disponibilidade de acesso gratuito e a possibilidade de busca por molécula utilizando o CAS RN (*Chemical Abstracts Service, a division of American Chemical Society, Registry Number*) foram as principais razões da escolha da base, pois, dessa forma, não há a necessidade de englobar as diversas sinonímias existentes para cada substância. Outra vantagem apresentada é a abrangência. A base conta com informações publicadas em diversas fontes como patentes, jornais, revistas, conferências e notícias. Para seleção das informações, existem filtros capazes de resgatar apenas aquelas constantes nas fontes de interesse. Em relação às patentes, o SciFinder conta com documentos depositados desde 1907, dos principais os escritórios mundiais, inclusive o brasileiro.

Além das vantagens mencionadas, a base possui ferramentas úteis como a possibilidade de exportar, de forma completa, os documentos obtidos no resultado da busca, as informações resgatadas podem ser tratadas em softwares especializados, como o VantagePoint,^h capazes de importar os dados de texto proveniente de bases de dados e tratá-los através da criação de critérios que agrupem as informações em conjuntos, e estabeleçam correlações entre elas.

B. Resgate das Patentes constantes das Sínteses de ARVs

Buscou-se na base do SciFinder, utilizando o respectivo número CAS RN, as reações de síntese de cada ARV separadamente, onde a substância em questão se apresenta como produto da reação mostrada no documento. Como apresentado, a base utilizada possibilita o resgate de informações de diversas fontes, dessa forma, o resultado foi então filtrado para que constassem apenas os documentos de patentes com rotas de produção.

Os documentos obtidos foram resgatados, bem como as rotas de síntese contidas nos mesmos. Ademais, para todas as rotas, foram identificadas as substâncias envolvidas para a síntese do ARV correspondente, como os reagentes e os produtos intermediários. Todas as informações dessas substâncias, como nomenclatura IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*), número CAS RN e estrutura molecular, foram também extraídas a partir da base de dados.

De posse dos documentos de patentes, lançou-se mão do software do VantagePoint[®] a fim de tratar os dados, identificar tendências e estabelecer correlações. Na primeira triagem, utilizando o programa, restringiu-se o ano de prioridade de maneira a conter documentos com depósito entre 1988 a 2008. O ano de prioridade de uma patente é o ano do primeiro depósito que na maioria dos casos é feito no país de origem da tecnologia, e a partir do qual conta-se 20 anos para a expiração do documento.

C. Informações relevantes dos Documentos de Interesse

A partir do levantamento dos pedidos de patentes com ano de prioridade entre 1988 e 2008, outras informações relevantes na prospecção foram levantadas para análise da identificação de cenários do setor. O presente estudo elencou como principais quatro indicadores constantes nos documentos de patentes: (a) a evolução temporal dos depósitos de patentes, uma vez que indica o aumento ou redução de interesse das empresas em investir ou não em determinada tecnologia; (b) o país de prioridade de uma patente, que revela, geralmente, o país onde a tecnologia está sendo desenvolvida; (c) os mercados protegidos, obtidos através do levantamento dos países onde houve pedido de patente, indicam

^gEsta base permite a busca de documentos de patentes de processos. No entanto, há vários documentos que não contém as estruturas das substâncias químicas nas rotas do produto, e, por isso, estes documentos não foram utilizados neste artigo.

^h Software comercial pertencente à Search Technology, Inc
Rev. Virtual Quim. | Vol 4 | No. 3 | 329-342

preocupação das empresas em proteger sua invenção nos mercados que julgam mais concorrentes e competitivos; e (d) os principais detentores de pedido de patente, ou seja, as empresas que mais depositam, pois se mostram as que mais protegem a P&D no setor.

3. Resultados

Análise e Discussão das Patentes

O ano de prioridade de uma patente é o ano em que foi feito o primeiro depósito no país de origem e, a partir do qual, via de regra, se conta 20ⁱ anos para a expiração da patente de invenção.

Vale ressaltar que a primeira patente dos ARVs não necessariamente se refere à patente de produto e/ou substância em si. A zidovudina e a estavudina, por exemplo, já eram conhecidas, entretanto, sem depósito de patentes quando começaram a ser utilizadas como ARVs. As primeiras patentes dos fármacos em questão se referem, respectivamente, ao uso de compostos para tratamento e profilaxia de doenças retrovirais humanas e ao processo de produção de substâncias com ação antiviral.

A busca no SciFinder resultou em 2.741 documentos de patente distintos, depositados em diversos países do mundo, relativos aos 19 antirretrovirais utilizados no tratamento da AIDS no Brasil. Este resultado foi refinado de forma a conter apenas os documentos com rota de síntese explicitada na patente, e descartados os documentos em duplicata. Como resultado da triagem e utilizando o software comercial VantagePoint[®] foram identificados 128 documentos distintos com rotas de síntese detalhada dos ARVs utilizados pelo MS^j. Os ARVs com maior número de pedidos de processo são lamivudina e zidovudina, com 15 cada, seguido da estavudina com 14. Para indinavir e o tenofovir, foram obtidos 10 documentos, enquanto que o atazanavir e a nevirapina apresentaram um a menos (9). Logo depois vem o efavirenz, com 8, didanosina e ritonavir com 7 e abacavir com 6. Os ARV com menor número de pedidos de patentes de processos foram amprenavir, enfuvirtida e lopinavir com 4 cada um, raltegravir com 3, darunavir e saquinavir com 2 apenas. Não foram localizados pedidos contendo a

rota de produção do fosamprenavir e etravirina. É importante mencionar que um mesmo pedido de patente pode apresentar mais de uma rota de síntese de um ARV ou ainda constar distintas rotas de síntese para diferentes ARVs.

A evolução histórica das patentes, com prioridade entre 1988 a 2008, que contém rota de síntese dos ARVs, revela oscilação nos pedidos no decorrer dos 20 anos, conforme mostrado no Gráfico 1.

Dois momentos se destacam no gráfico, o primeiro nos anos 90, principalmente no ano de 1993 quando foram localizados 9 pedidos de patentes de síntese para ARVs. Historicamente, dois fatos contribuíram para o aumento do número de depósitos, o primeiro referente ao crescente número de portadores do vírus, e o segundo fato relativo a alguns portadores do vírus HIV já terem desenvolvido resistência para o principal medicamento de combate a AIDS na época, a zidovudina.²¹ Com isso, surgiu a necessidade urgente de novos estudos feitos para desenvolvimento de novos fármacos para combater a doença, trazendo assim novas rotas de síntese dessa classe de medicamentos. O segundo momento em destaque é a partir do século XXI, quando o aumento no número de pedidos é decorrente, especialmente, da busca pelo desenvolvimento de novos fármacos, e da expiração das primeiras patentes dos fármacos já existentes. Com a expiração dos documentos, surgem oportunidades para as empresas, pioneiras ou concorrentes, desenvolverem e aprimorarem novas rotas de síntese desses fármacos.

Outra análise importante é o número de patentes por local do primeiro depósito, que pode ser observado no Gráfico 2.

Levando em conta o local do primeiro depósito da patente, e considerando que em geral é o lugar onde é gerada a tecnologia ou país de maior interesse, os EUA lideram com 51 pedidos de patentes o que representa aproximadamente 40% dos documentos analisados. Os países asiáticos China, Índia e Japão aparecem em seguida com 25, 19 e 8 pedidos, respectivamente, e juntos possuem 40,6% das patentes. Isso evidencia uma concentração do domínio tecnológico de produção dos ARVs nos países da Ásia e nos Estados Unidos.

ⁱ A data de expiração da patente pode ser alterada, como por exemplo, por decisão judicial.

^j A busca foi feita em 16 de março de 2011, dessa forma só foram recuperados documentos indexados na base até esta data.

Tabela1. Ano de prioridade da primeira patente dos ARVs

Antiretroviral	Ano de Prioridade da Primeira Patente
Abacavir	1988
Amprenavir	1992
Atazanavir	1996
Darunavir	1998
Didanosina	1985
Efavirenz	1992
Enfuvirtida	1993
Estavudina	1988
Etravirina	1998
Fosamprenavir	1997
Indinavir	1991
Lamivudina	1990
Lopinavir	1995
Nevirapina	1989
Raltegravir	2001
Ritonavir	1993
Saquinavir	1989
Tenofovir	1992
Zidovudina	1985

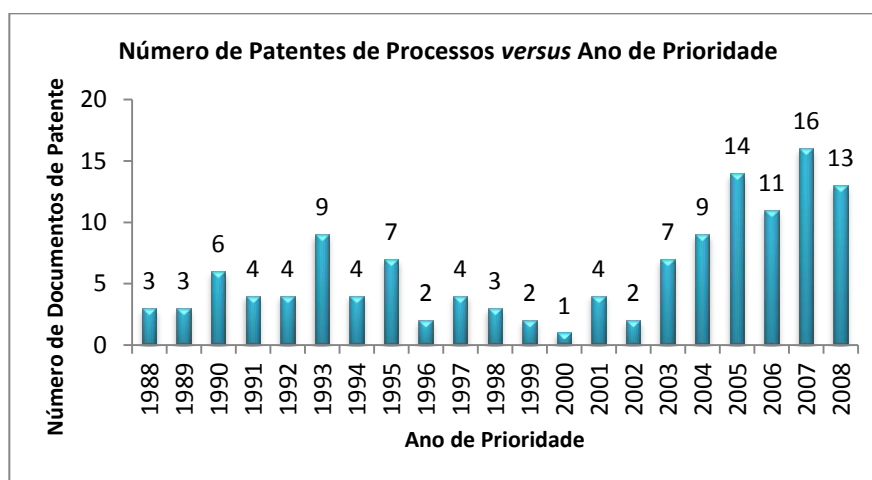


Gráfico 1. Evolução histórica dos depósitos de patentes dos ARV, com ano de prioridade entre 1988 a 2008. Elaboração própria com dados do Scifinder Scholar

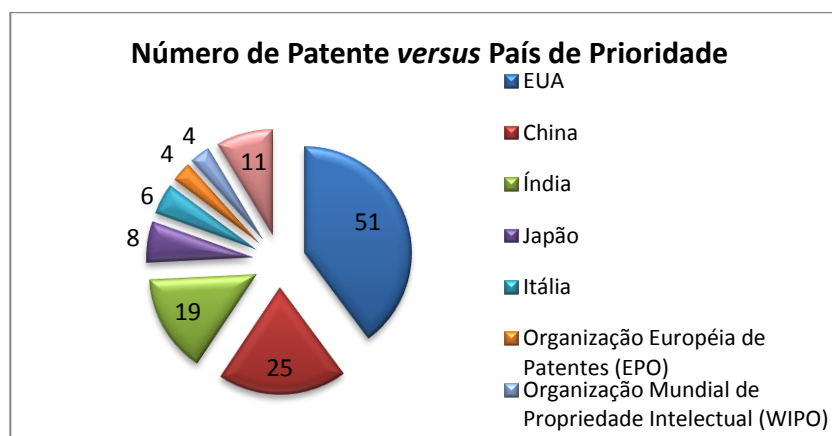


Gráfico 2. Número de patentes por locais do primeiro depósito, período de prioridade 1988 a 2008. Elaboração própria com dados do Scifinder Scholar

Em alguns casos, o primeiro depósito é feito no *European Patent Office* (EPO) ou no *Patent Cooperation Treaty* (PCT), entretanto, por serem acordos internacionais, não podem ser considerados como países de origem da tecnologia. Algumas empresas, principalmente europeias, optam por fazer o primeiro depósito na EPO, o que garante a proteção nos países membros da EPO^{11, 22}. Já o pedido de proteção com prioridade em PCT garante à empresa depositante, temporariamente, a prioridade mundial. As vantagens dessa proteção são as análises feitas pelo escritório, que auxiliam ao depositante a concessão da mesma em outros locais, e maior tempo para o depositante escolher os países em que irá pedir o depósito da patente.

Assim, para verificar o país de origem da tecnologia das patentes com primeiro depósito nos escritórios internacionais, adotou-se a nacionalidade das empresas. No caso dos 4 depósitos feitos na EPO, há 3 empresas. A italiana Solmag possui 2 patentes, a irlandesa Tibotec e a suíça Lonza possuem uma patente cada. Das 4 patentes com prioridade no PCT, 2 são da empresa Hetero (Chinesa), 1 da *Glaxo Group* (Inglese) e 1 da Oxyrane (Africana).

Mercados Protegidos

Sabendo-se que um mesmo documento de patente pode ser depositado em diversos países, e que, para ter validade em um determinado país ou região precisa ser concedida pelo escritório responsável de cada local, neste artigo são analisados os mercados protegidos das patentes com rotas de síntese explicitadas dos ARVs. O número de depósitos em um país ou região revela o quanto os depositantes consideram significativo proteger naquele mercado, ou seja, os detentores das patentes apontam tais países como possíveis competidores para a tecnologia apresentada. Em relação ao mercado protegido, o país com maior número de depósitos, total de 67, são os Estados Unidos. China e Japão se destacam como representantes da Ásia com grande número de depósitos, possuindo juntos 100 depósitos de patentes.

Analisando detalhadamente os depósitos feitos nesses países o que se verifica é que dos 67 depósitos

nos EUA, 51 são de prioridade (origem) do próprio país. Em contrapartida, na China, dos 56 depósitos existentes, menos da metade, apenas 25 patentes, são de prioridade (origem) da mesma, outros 31 depósitos são de empresas de outros países. Na mesma linha, a análise das patentes depositadas no Japão o aponta como o país de grande interesse das empresas estrangeiras para depósito. Foram identificados 44 depósitos de patentes no território japonês, porém apenas 8 têm prioridade do próprio país, sendo 36 de outras nacionalidades. Dessa forma, constata-se grande interesse das empresas internacionais em proteger nos mercados chineses e japoneses.

As empresas americanas avaliam os dois países asiáticos como potenciais de desenvolvimento de seus produtos e grandes competidores. Isso é revelado ao analisar a origem da tecnologia dos documentos depositados por empresas estrangeiras nesses países. Dos 31 depósitos de patentes estrangeiras na China, 25 tem prioridade nos EUA e dos 36 feitos no Japão, 26 são de prioridade americana. Em relação ao Brasil, foram identificados 17 pedidos de patentes no país, esse resultado será detalhado neste artigo, no item “A Proteção no Brasil”.

Os Principais Detentores da Tecnologia

A Empresa americana Merck & Co, com 14 documentos, lidera o ranking de maior depositante de patentes com rotas de síntese de ARVs, detendo 11% do total de patentes de processo depositadas. A empresa americana Bristol Myers Squibb com 8 patentes ocupa o segundo lugar. Com metade dos depósitos, apenas 4, estão a japonesa Ajinomoto kk, a americana Boehringer Ingellheim Pharm, a chinesa Shanghai Desano Pharmaceutical e as indianas Emcure Pharm e Matrix Laboratories. As demais empresas são responsáveis por 1 ou 2 depósitos apenas. Pelo resultado obtido não foi observado o domínio de uma única empresa nas patentes com detalhamento da síntese dos ARVs analisados, isso pode ser explicado devido às diferentes classes de fármacos nos ARVs selecionados.

Analisando os mercados protegidos pelas duas maiores depositantes americanas, pode-se verificar que a Merck & Co Inc possui 12 patentes no Patent Cooperation Treaty (PCT) do total de 14 e a empresa Bristol Myers Squibb possui 5 patentes no PCT do total de 8 patentes. Esse resultado mostra uma significativa tendência das grandes empresas em

¹¹ Albânia, Áustria, Bélgica, Bulgária, Chipre, Croácia, República Tcheca, Dinamarca, Estônia, Finlândia, Macedônia, França, Alemanha, Grécia, Hungria, Islândia, Irlanda, Itália, Letônia, Liechtenstein, Lituânia, Luxemburgo, Malta, Mônaco, Países Baixos, Noruega, Polônia, Portugal, Romênia, São Marino, Eslováquia, Eslovênia, Espanha, Suécia, Suíça, Turquia e Reino Unido.

proteger em vários países no mundo.

A Proteção no Brasil

O sistema de proteção de patentes de fármacos e medicamentos no Brasil ainda é considerado recente. A Lei de Propriedade Industrial (LPI) data de 1996.²³ Existem patentes depositadas no Brasil de síntese dos ARVs desde a época da lei, uma vez que foi considerado o chamado “pipeline”. O depósito de *pipeline* permitiu o patenteamento retroativo de matérias que não eram patenteáveis na lei anterior, como o caso dos fármacos e medicamentos. Mais que isso, o *pipeline* reconheceu as patentes que foram concedidas nos países de origem dos depositantes estrangeiros sem a necessidade de exame do escritório nacional.²⁴

A análise dos principais detentores de patentes no Brasil é importante, visto que pode revelar a estratégia das empresas, principalmente estrangeiras, em proteger suas invenções no país. Dessa maneira, filtraram-se as patentes depositadas internacionalmente que apresentaram rota de síntese detalhada dos ARVs e que possuem depósito no país. O resultado obtido, como já mencionado no item de mercados protegidos, foi de 17 depósitos, feito por 8 empresas e um depositante individual dos EUA.

O Brasil surge apenas como o 9º colocado em termos de mercado protegido e assim como no mundo, as empresas que mais depositaram patentes no país foram Merck & Co Inc. e Bristol Myers Squibb, com 6 e 3 depósitos, respectivamente. A Merck & Co depositou patentes para produção de indinavir e efavirenz e a Bristol Myers para produção de atazanavir e efavirenz. Fatos importantes são as parcerias encontradas, a empresa Merck & Co Inc possui uma patente com a Du Pont para síntese de efavirenz, além disso, a Merck & Co possui outra patente em parceria com o Instituto Eletti S.P.A. para produção de raltegravir. Outras empresas como Boehringer Ingelheim (EUA), Du Pont (USA), Glaxo Group Ltd (Grã-Bretanha), Lonza AG (Suíça), e Tibotec Pharm Ltd possuem depósito de uma patente cada um no Brasil para produção de nevirapina, efavirenz, amprenavir, enfuvirtida e darunavir, respectivamente.

Análise e Discussão das Moléculas Chaves

Em relação às moléculas chaves nas sínteses dos ARV, ou seja, substâncias que constam em duas ou

mais rotas de documentos distintos, o foco é avaliar a possibilidade de, a partir de uma mesma molécula, produzir ARVs distintos e de interesse para o país. A análise das rotas de síntese constantes nas 128 patentes revelou o envolvimento de 515 moléculas distintas, entre reagentes, solventes e produtos intermediários para a obtenção dos ARVs selecionados, conforme detalhado no diagrama 1. Este diagrama ilustra a metodologia adotada para o levantamento das possíveis moléculas chaves na a produção dos ARVs utilizados no país.

Como o objetivo do estudo é analisar as moléculas-chave para a síntese dos antirretrovirais, foram descartadas 329 moléculas por estarem presente em apenas uma rota de síntese.

Na busca por intermediários e/ou reagentes comuns a mais de um antirretroviral, foram selecionadas 35 substâncias que fazem parte de reações de dois ou mais ARVs, enquanto que 151 compostos estão presentes em mais de uma patente, sempre se referindo ao mesmo princípio ativo.

No universo de 35 substâncias, constam 14 considerados simples com síntese conhecida como metanol, acetona, formaldeído, benzoato de sódio, anidrido acético, ácido succínico, iodeto de metila, cloreto de benzila, cloreto de metanossulfonila, brometo de acetila e cloreto de bezoíla. Essas substâncias não foram considerados como moléculas-chave neste estudo e foram excluídos da amostra, pois são produtos que tem inúmeros produtores internacionais,²⁵ de fácil aquisição e, portanto de fácil produção e baixo preço.

Todas as reações envolvendo as 21 possíveis moléculas-chave para a produção dos ARVs foram recuperadas para análise. A avaliação focada nas reações revelou que 11 moléculas não fazem parte da estrutura final do princípio ativo. Em alguns casos essas substâncias fazem parte da rota de síntese apenas para proteção de um grupo da molécula que posteriormente será desprotegido. Dessa maneira, 10 moléculas foram consideradas chaves para a produção dos ARVs utilizados no Brasil e serão detalhadas neste estudo.

Para avaliação dos resultados, as 10 moléculas consideradas chaves, a partir da metodologia descrita neste artigo, foram divididas em 2 grupos. O primeiro grupo se refere a moléculas que são utilizadas na síntese de antirretrovirais classificados como ITRN, onde estão 6 substâncias. O segundo grupo é de moléculas que possuem alta semelhança estrutural com os próprios ARVs da classe IP, onde se enquadram 4 moléculas.

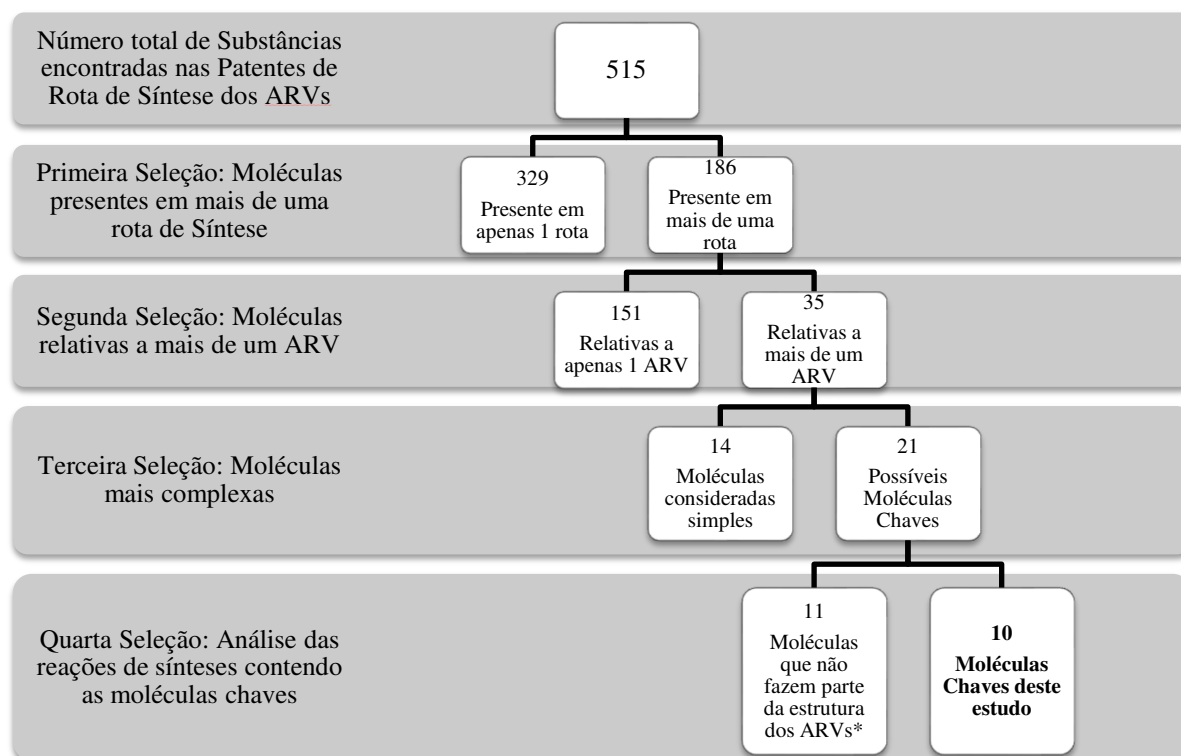


Diagrama 1. Ilustração da metodologia adotada para seleção das moléculas chaves na produção de ARVs. *ARVs selecionados neste estudo. Elaboração Própria

Grupo 1 – Classe ITRN

No tratamento inicial, entre os ITRNs que são administrados tanto no primeiro quanto no segundo triplo, nota-se que a zidovudina e a estavudina além de serem substitutos nos esquemas de tratamento, tem estruturas semelhantes, o que resulta em diversas moléculas-chave comuns. Entretanto, duas famílias de moléculas se destacam, a **5-metiluridina** (CAS: 1463-10-1) e 3 de seus derivados; **5-metil-2'-**

bromo, 2'-deoxi-3',5'-diacetil-uridina (CAS: 110483-43-7), **5-metil-2'-bromo, 2'-deoxi-3'-metanossulfonato, 5'-benzoi-uridina** (CAS: 165047-01-8), **5-metil-2',3', 5'-trimetanossulfonato-uridina** (CAS: 99614-96-7) e a família da **β -timidina** (CAS: 50-89-5) e 1 de seus derivados, o **3'-metanossulfonato-5'-benzoi-timidina** (CAS: 165047-02-9). Em relação à família da 5-metil-uridina, as estruturas das moléculas envolvidas são mostradas na Figura 1, onde são destacadas as semelhanças estruturais com os ARVs zidovudina e estavudina.

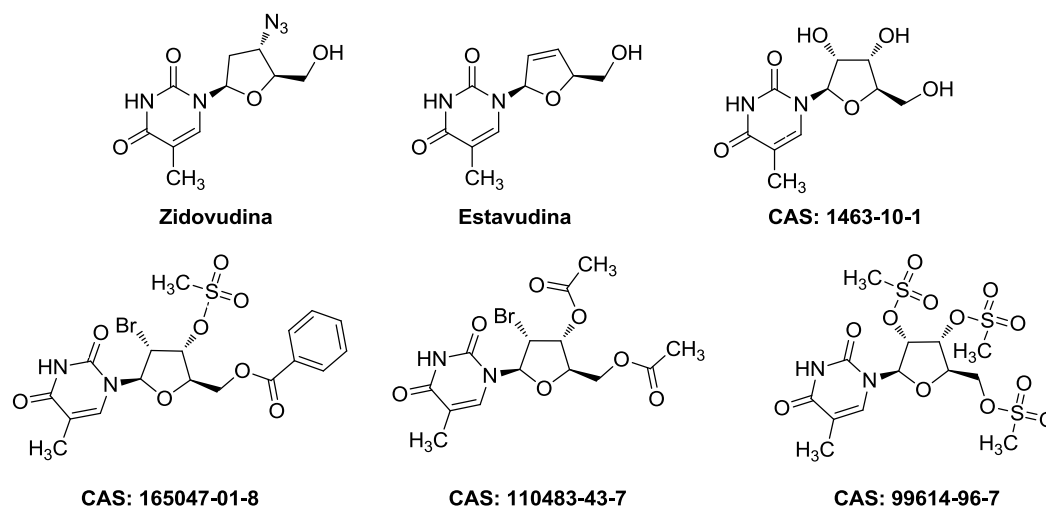


Figura 1. Fórmula estrutural da zidovudina, estavudina, 5-metiluridina e seus derivados. Fonte: Elaboração própria com dados do SciFinder Scholar

A molécula **5-metil-uridina** está presente em 4 rotas de patentes para síntese da estavudina e em 2 rotas de patentes da zidovudina. O levantamento dos depositantes desses documentos mostrou que a empresa americana Bristol-Myers Squibb possui 2 patentes distintas, sendo 1 voltada para a produção da estavudina e a outra para zidovudina. Em ambos os documentos a reação, em determinada etapa, forma dois dos derivados da 5-metil-uridina, o **5-metil-2',3',5'-trimetanossulfonato-uridina** (CAS: 99614-96-7) e o **5-metil-2'-bromo, 2'-deoxi-3'-metanossulfonato, 5'-benzoil-uridina** (CAS: 165047-01-8).

A empresa japonesa Ajinomoto Co tem 2 patentes distintas para produção da estavudina e 1 da zidovudina. Em um dos documentos da rota de síntese da estavudina e na rota da zidovudina

patenteada pela empresa, há a formação da **5-metil-2'-bromo, 2'-deoxi-3',5'-diacetil-uridina** (CAS: 110483-43-7), como intermediário de síntese. Os outros documentos para produção da estavudina que utiliza o reagente 5-metil-uridina são da universidade China Pharmacy Univ e da parceria entre as empresas Japonesas Japan Tobacco, Inc e Yuki Gosei Kogyo Co.

Uma alternativa para a síntese da estavudina e zidovudina das empresas envolve a utilização da molécula **β -timidina** e seu derivado **3'-metanossulfonato-5'-benzoil-timidina** (CAS: 165047-02-9). A Figura 2 apresenta a estrutura molecular dessas substâncias, com destaque para as semelhanças entre elas.

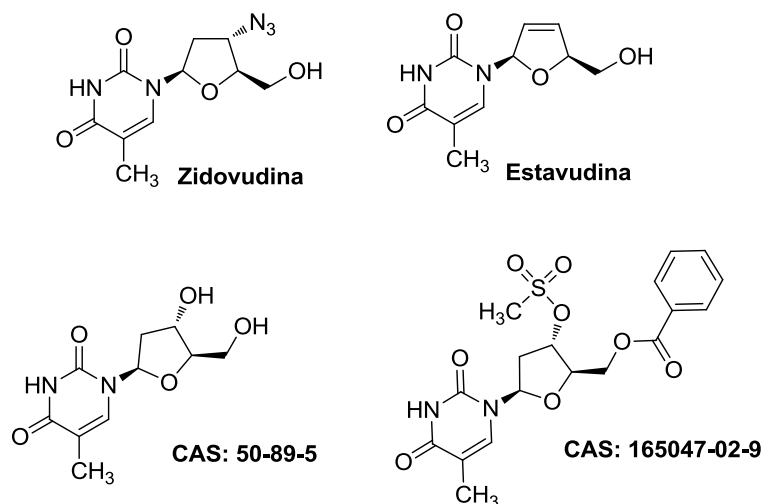


Figura 2. Fórmula Estrutural da zidovudina, estavudina, β -timidina e seu derivado. Fonte: Elaboração própria com dados do SciFinder Scholar

A **β -timidina** está presente em 5 rotas da estavudina e em 4 da zidovudina. Os depositantes que utilizam este reagente para produção da estavudina são a Bristol-Myers Squibb (EUA), Industriale Chimica (Itália), Xi'an Chemilgy Sci-Tech Co (China), Universidade de Yale (EUA) e a parceria Lanzhou University (China) e Chinese Academy of Sciences (China). Nas duas patentes da empresa Industriale é formado o intermediário **3'-metanossulfonato-5'-benzoil-timidina** (CAS: 165047-02-9) para formação da estavudina.

Já a empresa Bristol-Myers Squibb (EUA), Leiras Oy (pertencente à empresa suíça Nycomed), a Emcure Pharmaceuticals (Índia) e a Universite Pierre et Marie Curie Paris VI (França) são as depositantes que utilizam a **β -timidina** para produção da zidovudina. A rota patenteada pela Bristol apresenta a formação do

produto intermediário **3'-metanossulfonato-5'-benzoil-timidina**.

Dessa maneira, a empresa Bristol-Myers merece destaque. Observa-se que a estratégia da companhia na síntese da estavudina e da zidovudina, engloba a utilização das duas famílias de substâncias apresentadas como alternativas.

Grupo 2 – Classe IP

Em relação aos **IPs** que fazem parte do tratamento inicial, verifica-se que o lopinavir e o ritonavir, são utilizados preferencialmente e geralmente administrados juntos, ademais possuem parte de sua estrutura molecular semelhante. Essa semelhança

estrutural entre as moléculas revela, após a análise das rotas de síntese, três intermediários que convergem para a sua produção, são eles: o **amino-[(1S)-1-[bis(fenilmetil)amino]-2-feniletíl-fenilbutanol; ácido butanodioico** (CAS: 156732-15-9), o **1,1-dimetil-etil-[(1S,3S,4S)-4-amino-3-hidróxi-5-fenil-1-fenilmetil]-pentil]-carbamato** (CAS: 256328-84-4) e o **(2S,3S,5S)-2-(N,N-dibenzilamino)-3-hidróxi-5-(terc-butiloxicarbonilamino)-1,6-difenilhexano** (CAS: 162849-93-6). Como pode ser observado na Figura 3, essas moléculas-chave possuem núcleos semelhantes em suas estruturas moleculares, além de serem utilizados em rotas alternativas de produção destes ARVs.

A empresa Archimica (Itália) propõe em sua rota patenteada para síntese do ritonavir a utilização do

reagente **156732-15-9**. Esta mesma molécula é citada em dois depósitos de rotas de síntese do lopinavir sendo a empresa indiana Aurobindo Pharma detentora de uma patente e a americana Abbott Laboratories detentora da outra. Na rota depositada pela Abbot, a molécula **162849-93-6** aparece como produto intermediário da reação.

A substância de **CAS 256328-84-4** faz parte de duas rotas de sínteses do lopinavir e de uma do ritonavir, todos pertencentes à Ranbaxy Laboratories (Índia). Em uma das rotas do lopinavir e na rota do ritonavir, os documentos revelam a utilização da molécula **162849-93-6** como reagente para a formação das duas outras substâncias descritas.

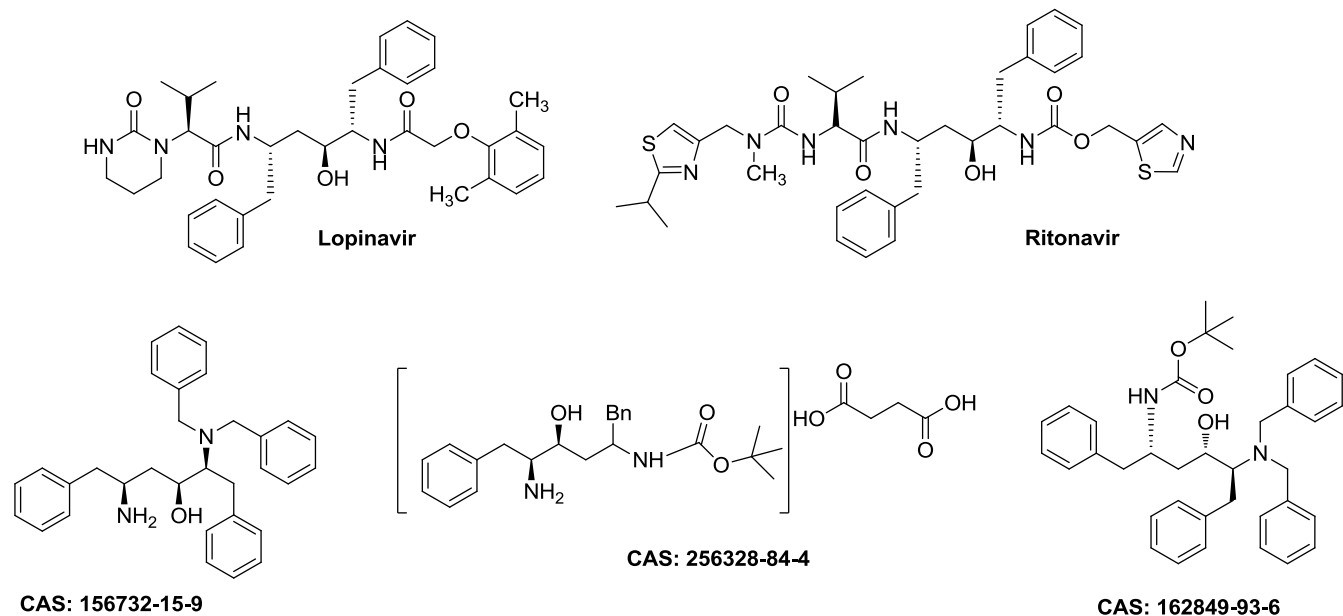


Figura 3. Fórmula Estrutural do lopinavir e do ritonavir e suas moléculas chaves. Fonte: Elaboração própria com dados do SciFinder Scholar

Dentre os **IPs** utilizados na terapia de resgate, verifica-se que o amprenavir e o darunavir também possuem parte de sua estrutura molecular igual. Dessa forma, identifica-se nas patentes de rota de síntese desses ARVs que uma molécula se apresenta como chave para a produção desses fármacos, o **[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidróxi-3-[isobutil[(4-nitrofenil)sulfonyl]amino]propil]-éster terc-butílico do ácido carbâmico** (CAS: 191226-98-9). A Figura 4 mostra a estrutura molecular do amprenavir e do darunavir, a semelhança entre eles em relação ao seu intermediário.

A molécula **191226-98-9** foi identificada em um documento de patente na produção do amprenavir de um pesquisador individual da China. Da mesma maneira, apenas uma patente de síntese do darunavir foi identificada utilizando esta molécula, tal documento tem como depositante a empresa Tibotec Pharmaceuticals (pertencente à americana Johnson & Johnson). Tanto na rota do amprenavir do depositante individual da China, quanto na rota da Tibotec para síntese do darunavir, a molécula se apresenta como um produto intermediário do **4-cloro nitrobenzenossulfonila**.

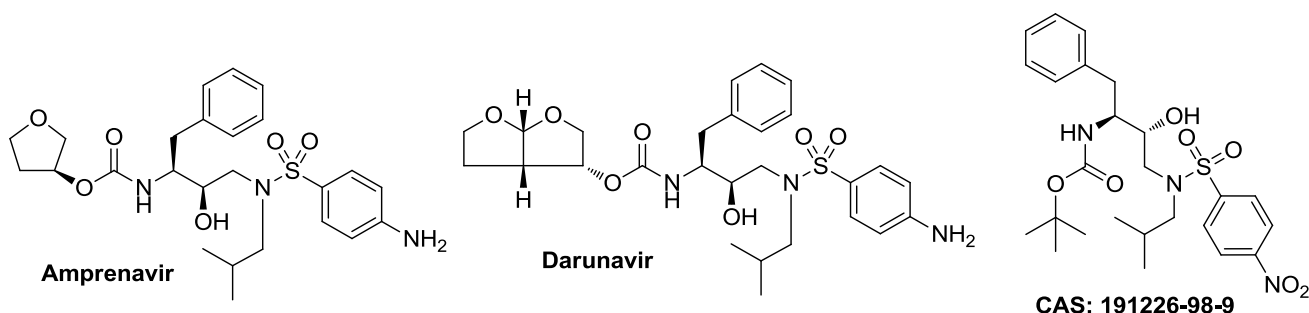


Figura 4. Fórmula Estrutural do amprenavir, darunavir e do [(1S,2R)-1-Benzil-2-hidróxi-3-[isobutil[(4-nitrofenil)sulfonyl]amino]propil]-éster terc butílico do ácido carbâmico. Fonte: Elaboração própria com dados do SciFinder Scholar

4. Conclusão

O governo, através dos seus ministérios, vem apresentando uma série de instrumentos para alavancar o Complexo Industrial da Saúde, no sentido de diminuir a dependência externa de fármacos e medicamentos. Como exemplos têm-se a Política de Parcerias Público-Privada do Ministério da Saúde, a criação dos Institutos Nacionais de Ciência e Tecnologia, do Ministério da Ciência e Tecnologia, que reúne, em redes, diversos especialistas e a Política de Desenvolvimento Produtivo do Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior.

Em relação aos depósitos de patentes de síntese observa-se que Japão e China são países que mais receberam depósitos, enquanto que EUA é o país de maior número de prioridade em síntese. O fato revela preocupação internacional com o rápido desenvolvimento dos países asiáticos no setor de farmoquímicos, e que o território americano é o local onde se gera mais tecnologia. No caso do Brasil, nota-se que não há preocupação das empresas internacionais em patentear no país, e que a pesquisa e desenvolvimento nesta área ainda é incipiente. Esse fato está relacionado ao Brasil não possuir uma indústria farmoquímica forte e competitiva, e estar mais focado na formulação do medicamento com a importação dos princípios ativos.

As patentes são ricas fontes de informação tecnológica e neste estudo revelou-se como importante instrumento para orientação do desenvolvimento e produção dos farmoquímicos no país. Elucidaram-se através da análise dos documentos de patentes semelhanças moleculares entre intermediários para produção dos ARV e nos próprios ARVs utilizados pelo Ministério da Saúde. As sinergias envolvem os ARVs utilizados no tratamento

inicial que atende a 80% dos casos de HIV. Como apresentado neste estudo, foram identificadas 515 substâncias nos documentos analisados, sendo que apenas 186 estavam presentes em mais de uma rota de síntese. Destas, 151 são reagentes, solventes ou intermediários de síntese de apenas um antirretroviral e 14 foram consideradas simples, resultando em 21 possíveis moléculas-chave. Quando observada a estrutura das moléculas e comparada com a estrutura dos ARVs, 10 foram consideradas chaves e envolvem a síntese de 6 princípios ativos utilizados no país.

A maior parte dos intermediários-chave possui vários produtores internacionais e são utilizados para a síntese de mais de um ARV. A metodologia apresentada neste artigo pode ser replicada para outros medicamentos utilizados pelo SUS, para busca de novas rotas mais simples. Integrando a prospecção tecnológica com a competência nacional presente nas universidades e centros de pesquisas, é possível alavancar a síntese, não apenas dos ARVs, mas também dos medicamentos de alto impacto na balança comercial, buscando o desenvolvimento de uma indústria de síntese forte e competitiva no país.

Referências Bibliográficas

- 1 Grangeiro, A.; Teixeira, L.; Bastos, F. I.; Teixeira P. *Rev. Saúde Pública* **2006**, *40*, 60. [CrossRef] [PubMed]
- 2 Sítio Portal Brasil. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/noticias/arquivos/2011/02/09/brasil-fara-generico-para-aids-e-hepatite>>. Acesso em: 29 maio 2012.
- 3 Sítio da Associação Brasileira da Indústria Farmoquímica e de Insumos Farmacêuticos (ABIQUIFI). Disponível em:

<http://www.abiquifi.org.br/noticias/clipping/18_03_11_Economia.html>. Acesso em: 29 maio de 2012.

⁴ Sítio do Portal Saúde. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=33483>. Acesso em: 1 março 2011.

⁵ Brasil. Ministério da Saúde; *Portaria nº 3.916, de 30 de outubro de 1998*; Diário Oficial da União, 10 de novembro de 1998. [Link]

⁶ Legislação brasileira. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L5991.htm>. Acesso em: 29 maio 2012.

⁷ Sítio da Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina, Biotecnologia e suas Especialidades (ABIFINA). Disponível em: <<http://www.abifina.org.br/noticias.asp?secao=19¬icia=1482>>. Acesso em: 29 maio 2012.

⁸ Leydesdorff, L. *Cybermetric* **2001**, 5, 1. [Link]

⁹ Porter, M. E.; *Estratégia Competitiva: Técnicas para análise de indústrias e da concorrência*, 1a. ed., Campus: Rio de Janeiro, 1986.

¹⁰ Arsenova, I.; Rozhkov, S. *International Forum on Information and Documentation* **1997**, 22, 20.

¹¹ Wilson, R. M. *World Patent Information* **1987**, 9, 18. [CrossRef]

¹² Canongia, C.; Antunes, A. M. S.; Pereira, M. N. F. *Technovation* **2004**, 24, 299. [CrossRef]

¹³ Ministério da Saúde; *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais*; Ministério da Saúde: Brasília, 2010. [Link]

¹⁴ Brasil. Ministério da Saúde; *Portaria nº 1.284, de 26 de maio de 2010. Altera o anexo a Portaria nº 978/GM/MS, de 16 de maio de 2008*; Diário Oficial da

União, 28 de maio 2010, Seção 1, p. 46. [Link]

¹⁵ Ministério da Saúde. *Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos Infectados pelo HIV, do Programa Nacional de Doença Sexualmente Transmissíveis e AIDS da Secretaria de Vigilância em Saúde*; Ministério da Saúde: Brasília, 2008. [Link]

¹⁶ Pinheiro, E. S.; Antunes, O. A. C.; Fortunak, J. M. D. *Antiviral Res.* **2008**, 79, 143. [CrossRef][PubMed]

¹⁷ Honda, Y.; Katayama, S.; Kojima, M.; Suzuki, T.; Kishibata, N.; Izawa, K. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 2061. [CrossRef][PubMed]

¹⁸ Izawa, K.; Onishi, T. *Chem Rev.* **2006**, 106, 2811. [CrossRef][PubMed]

¹⁹ Organization for Economic Co-operation and Development; *Oslo Manual: Guidelines for Collecting and Interpreting Innovation Data*; 3th ed.; OCDE: Paris, 2005. [Link]

²⁰ SciFinder Scholar. Disponível em: <<http://scifinder.cas.org>>. Acesso em: 1 janeiro 2011.

²¹ Sítio da AVERT, International HIV & AIDS charity. Disponível em: <<http://www.avert.org/aids-history93-97.htm>>. Acesso em: 29 maio 2012.

²² Sítio da European Patent Office. Disponível em: <<http://www.epo.org/applying/european/Guide-for-applicants.html>>. Acesso em: 29 maio 2012.

²³ Legislação brasileira. Disponível em: <<http://www.jusbrasil.com.br/legislacao/109536/lei-9313-96>>. Acesso em: 29 maio 2011.

²⁴ Kubrusly, J. C. S.; *Dissertação de Mestrado Profissional*, Instituto Nacional de Propriedade Industrial, Brasil, 2010. [Link]

²⁵ Chemical Information Services; *Directory of World Chemical Producers*; Dallas, 2010.