UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

ESCOLA DE QUÍMICA

Marcus Vinicius Magalhães de Almeida

Estudo do Monitoramento Tecnológico de Patentes Farmacêuticas para o tratamento de doenças circulatórias e análise térmica da estabilidade desses medicamentos

Rio de Janeiro

2012

Marcus Vinicius Magalhães de Almeida

Estudo do Monitoramento Tecnológico de Patentes Farmacêuticas para o tratamento de doenças circulatórias e análise térmica da estabilidade desses medicamentos

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos, Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientadora: Profa. Dra. Cheila Gonçalves Mothé
Co-orientadora: Dra.Tatiana Carestiato da Silva

Rio de Janeiro

2012

ESTUDO DO MONITORAMENTO TECNOLÓGICO DE PATENTES FARMACÊUTICAS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS CIRCULATÓRIAS E ANÁLISE TÉRMICA DA ESTABILIDADE DESSES MEDICAMENTOS

Marcus Vinicius Magalhães de Almeida

Dissertação submetida ao corpo docente da Escola de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, como requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Ciências.
Rio de Janeiro, 24 de abril de 2012.

Aprovado por:

_____
Profa. Dra. Cheila Gonçalves Mothé – EQ/UFRJ (Presidente da Banca)

_____
Profa. Dra. Eliana Mossé Alhadeff – EQ/UFRJ

_____
Dra. Gláucia Barbosa Candido Alves Slana – INPI

_____
Dra. Tatiana Carestiato da Silva - INPI

_____
Prof. Dr. Cláudio Cerqueira Lopes – IQ/UFRJ

RIO DE JANEIRO
2012

FICHA CATALOGRÁFICA

A447e Almeida, Marcus Vinícius Magalhães de.

Estudo do monitoramento tecnológico de patentes farmacêuticas para o tratamento de doenças circulatórias e análise térmica da estabilidade desses medicamentos / Marcus Vinícius Magalhães de Almeida. – 2012.

xv, 101 f.: il.

Dissertação (Mestrado em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Escola de Química, Rio de Janeiro, 2012.

Orientadoras: Cheila Gonçalves Mothé e Tatiana Carestiato da Silva

1. Tienopiridinas. 2. Patentes. 3. Análise Térmica – Teses. I. Mothé, Cheila Gonçalves. (Orient.). II. Silva, Tatiana Carestiato da. (Orient.) III. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Programa em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos, Escola de Química. IV. Título.

CDD: 615.19

AGRADECIMENTO AOS FAMILIARES

Agradeço ao apoio de meus pais, Marcos Antonio de Almeida e Clailde Magalhães de Almeida, pelo auxilio prestado durante a realização desta dissertação.

Agradeço a minha namorada Clarisse Donath Almeida, pela paciência comigo nos momentos de incerteza e por entender minha ausência durante alguns momentos.

Agradeço ao meu primo Carlos Alberto Stopp Abraão Filho, pela ajuda na aquisição das amostras e o apoio técnico na ação dos medicamentos estudados.

AGRADECIMENTO AS ORIENTADORAS

Agradeço a Professora Cheila Gonçalves Mothé, por acreditar na minha capacidade de realizar a presente dissertação, e sempre me apoiar no cumprimento das atividades. Por sua paciência e presença sempre disposta a ensinar e apontar qualidades e defeitos no trabalho que me fizeram melhorar cada vez mais.

Agradeço a minha co-orientadora, Tatiana Carestiato da Silva, por me apresentar a área de patentes e torná-la de fácil compreensão para mim, que tinha tido pouco contato com essa área. Agradeço também a sua atenção no esclarecimento de dúvidas e me auxiliar com problemas que apareceram ao longo do desenvolvimento da dissertação.

DEMAIS AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos do Laboratório de Análise Térmica Prof. Ivo Giolito RJ, pela ajuda durante a realização dessa dissertação, e pela amizade desenvolvida nesses dois anos de convivência.

Agradeço ao CNPq, pelo apoio financeiro e a Escola de Química da UFRJ pela qualidade do curso e pelo enriquecimento acadêmico e as oportunidades alcançadas.

RESUMO

Almeida, Marcus Vinicius Magalhães de. **Estudo do Monitoramento Tecnológico de Patentes Farmacêuticas para o tratamento de doenças circulatórias e análise térmica da estabilidade desses medicamentos.** Orientadora: Profa. Dra. Cheila Gonçalves Mothé. Co-orientadora: Dra. Tatiana Carestiato da Silva. Rio de Janeiro: UFRJ/EQ. 2012. Mestrado em Ciências (M.Sc.).

Atualmente as doenças circulatórias apresentam uma incidência elevada na população mundial em geral, chegando a 1% da população mundial acima de 70 anos. Os principais medicamentos utilizados no controle dessas patologias são os fármacos da classe das tienopiridinas, sendo os medicamentos a base de ticlopidine e clopidogrel os mais utilizados mundialmente. O presente trabalho tem então, como objetivo, promover um estudo do monitoramento tecnológico de patentes relacionadas a esses dois medicamentos, com a finalidade de apresentar o mercado, a pesquisa e o desenvolvimento para esses medicamentos e ainda a posição do Brasil dentro desse segmento. Como estudo complementar, foi realizado uma avaliação pelas técnicas de análise térmica, de amostras desses medicamentos (genéricos e de referência), para verificar sua estabilidade e transição térmica. A partir dos estudos realizados foi possível constatar a grande variedade de patentes para estes dois medicamentos, ressaltando principalmente o domínio deste segmento por grandes indústrias farmacêuticas transnacionais. Além das diferenças entre os tipos de depósitos realizados no Brasil e no mundo, sendo as patentes depositadas no Brasil, mais voltadas para a área de produção e controle dos medicamentos e não para formulação de novas moléculas. A análise térmica demonstrou que as amostras genéricas do medicamento ticlopidine apresentaram mais eventos endotérmicos do que a de referência, indicando menor pureza. Enquanto que as amostras genéricas do clopidogrel apresentaram maior estabilidade térmica do que as amostras de referência, contradizendo os resultados esperados após a análise do ticlopidine.

ABSTRACT

Almeida, Marcus Vinicius Magalhães de. **Study of Monitoring Pharmaceuticals Patents Technology for the treatment of cardiovascular diseases and analysis of the thermal stability of these drugs.** Advisor: Prof. Dr. Cheila Gonçalves Mothé. Co-advisor: Dr. Tatiana Carestiato da Silva. Rio de Janeiro, UFRJ/EQ. 2012. Master in Science (M.Sc.).

Nowadays circulatory diseases have a major impact on the world population in general, affecting 1% of the population above 70 years of age. The main drugs used to control these pathologies are in the thienopyridine class, and the medications based on ticlopidine and clopidogrel are the most used worldwide. The present work has as its goal to promote a study of the technological monitoring of patents related to these two drugs, in order to show the status of the market, of the research and development of these drugs and the position of Brazil in this segment. As a complementary study an evaluation was also conducted by thermal analysis of samples of these drugs (generic and reference), to check their thermal stability and transition. From the studies it was possible to see the wide variety of patents for these two drugs, the strong dominance of this segment by major pharmaceutical corporations. The differences between the types of patents deposits made in Brazil and abroad are that patents deposited in Brazil are more focused on the field of production and control of the drugs and not for the formulation of new molecules. Thermal analysis showed that the generic samples of the drug ticlopidine presented more endothermic events than the reference, indicating lower purity. The generic samples of clopidogrel had higher thermal stability than the reference samples, contradicting the results expected after the analysis of ticlopidine.

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1: Relação entre quantidade e tipo de conhecimento gerado e o retorno financeiro gerado.....7
Figura 2: Processo de formação de trombos.....20
Figura 3: Exemplo de membro inferior acometido por flebite.....22
Figura 4: Distribuição dos grupos de risco em todas as regiões brasileiras..24
Figura 5: Estrutura das moléculas de ticlopidine e clopidogrel.....26
Figura 6: Modelo de ação das tienopiridinas.....28
Figura 7: Termogravimetria isotérmica.....30
Figura 8: Termogavimetria semi-isotérmica.....31
Figura 9: Comparativo entre as curvas de TG e DTG.....32
Figura 10: Curva típica de DTA.....33
Figura 11: Imagem da pagina inicial do portal Periodicos da CAPES.....37
Figura 12: Imagem da página inicial da base Derwent.....38
Figura 13: Fotografia do medicamento Ticlobal da Marca B (Ticlo_1).....41
Figura 14: Fotografia do medicamento Ticlopidine do Laboratório M (Ticlo_2).....41
Figura 15: Fotografia do medicamento Lopigrel do Laboratorio M (Clopi_1)....42
Figura 16: Foto do medicamento Bissulfato de clopidogrel do laboratório S (Clopi_2).....42
Figura 17: Exemplo de Analisador Termogravimétrico modelo SDT 2960 (TA Instruments).....43
Figura 18: Principais depositantes para patentes de ticlopidine no mundo, de acordo com dados obtidos na base Derwent.....45
Figura 19: Gráfico com os inventores listados nos principais depósitos de patentes, no mundo, de acordo com dados obtidos na base Derwent.....46
Figura 20: Classificação dos depósitos de acordo com a classe no sistema internacional de patentes, de acordo com dados obtidos na base Derwent.....48
Figura 21: Áreas de aplicação das patentes para ticlopidine no mundo, de acordo com dados obtidos na base Derwent.....50
Figura 22: Relação das patentes depositadas para o ticlopidine de acordo com o ano de deposito, obtidas através do portal SciFinder Web.....51
Figura 23: Principais titulares de patentes para o ticlopidine no Brasil, de acordo com dados obtidos na base Derwent.....53
Figura 24: Principais inventores relacionados em patentes de ticlopidine no Brasil, de acordo com dados obtidos na base Derwent.....54

Figura 25: Categoria das patentes dos depósitos sobre o ticlopidine no Brasil, de acordo com dados obtidos na base Derwent.....55
Figura 26: Áreas de concentração dos depósitos de patentes para ticlopidine no Brasil, de acordo com dados obtidos na base Derwent.....57
Figura 27: Titulares de patentes para o clopidogrel no mundo, de acordo com dados obtidos na base Derwent.....59
Figura 28: Inventores listados em patentes para o clopidogrel no mundo, de acordo com dados obtidos na base Derwent.....60
Figura 29: Classificações encontradas nas diferentes patentes para o medicamento clopidogrel no mundo, de acordo com dados obtidos na base Derwent.....61
Figura 30: Áreas de concentração das patentes para o clopidogrel no mundo, de acordo com dados obtidos na base Derwent.....63
Figura 31: Relação dos anos em que foram realizados os depostos de patentes para o clopidogrel segundo o banco de dados do CAS.....64
Figura 32: Titulares de patentes para o clopidogrel no Brasil, de acordo com dados obtidos na base Derwent.....66
Figura 33: Principais inventores listados nas patentes para o clopidogrel no Brasil, de acordo com dados obtidos na base Derwent.....68
Figura 34: Classificações de patentes encontradas para as patentes de clopidogrel no Brasil, de acordo com dados obtidos na base Derwent.....69
Figura 35: Áreas de aplicação para as patentes do clopidogrel registradas no Brasil, de acordo com dados obtidos na base Derwent.....70
Figura 36: Curva de TG comparativa entre o medicamento comercial (Ticlo_1) e o genérico (Ticlo_2).....74
Figura 37: Curva comparativa de DTG entre as amostras de medicamento comercial (Ticlo_1) e genérico (Ticlo_2.).....75
Figura 38: Curva de comparação de DTA entre o medicamento comercial (Ticlo_1) e o genérico (Ticlo_2).....77
Figura 39: Curva de DSC do medicamento de referência.....78
Figura 40: Curva de DSC da amostra de ticlopidine genérica.....79
Figura 41: Curvas comparativas de TG entre as diferentes amostras de clopidogrel. Medicamento genérico (clopi_2) e medicamento comercial (clopi_1).....81
Figura 42: Curvas comparativas de DTG entre amostras de clopidogrel genérico (clopi_2) e o medicamento de referência (clopi_1).....82
Figura 43: Curva comparativa entre as amostras de clopidogrel, genérica (clopi_2) e comercial (clopi_1).....84
Figura 44: Curva de DSC para amostra de clopidogrel de marca.....85

Figura 45: Curva de DSC para o medicamento clopidogrel genérico.....87

Tabela 1: Dados sobre os medicamentos analisados e os códigos adotados durante os experimentos.....40

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADP – Adenosina Difosfato
ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AVC – Acidente Vascular Cerebral
CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CAS – *Chemical Abstracts Service*
CPI – Código de Propriedade Industrial
DDS – Drug Delivery System
DII – Derwent Innovations Índex
DSC – Calorimetria Exploratória Diferencial
DTA – Análise Térmica Diferencial
DTG – Termogravimetria Derivada
GATT – General Agreement on Tarifs and Trade
IAM – Infarto Agudo do Miocárdio
ICH – International Conference on Harmonization
INPI – Instituto Nacional da Propriedade Industrial
OMC – Organização Mundial do Comercio
OMPI – Organização Mundial da Propriedade Intelectual
ONU – Organização das Nações Unidas
P&D – Pesquisa e Desenvolvimento
PI – Propriedade Intelectual
RPI - Revista da Propriedade Industrial
Tg – Temperatura de transição vítrea
TG – Termogravimetria
Tm – Temperatura de fusão
TRIPS – Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights
VASP – Fosfoproteína Estimuladora da Vasodilatação

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....1

2 OBJETIVOS E JUSTIFICATIVA.....4
2.1 OBJETIVO GERAL.....4
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....4
2.3 JUSTIFICATIVA.....5

3 REVISÃO DA LITERATURA.....6
3.1 A PROPRIEDADE INTELECTUAL: DEFINIÇÃO DE CONHECIMENTO.....6
3.2 PATENTES: DEFINIÇÕES E ANÁLISES.....8
3.3 SISTEMA INTERNACIONAL DE PATENTES.....10
3.4 SISTEMA DE DEPÓSITO DE PATENTES NACIONAL.....12
3.4.1 Relatório descritivo.....13
3.4.2 Resumo de procedimentos para pedido de patente.....15
3.5 CONCESSÃO DE PATENTES PARA MEDICAMENTOS.....18
3.6 APRESENTAÇÃO DE DADOS RELACIONADOS AS DOENÇAS VASCULARES.....19
3.6.1 Estatísticas brasileiras e mundiais.....22
3.7 MEDICAMENTOS UTILIZADOS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS CIRCULATÓRIAS.....25
3.7.1 Ticlopidine.....25
3.7.2 Clopidogrel.....25
3.7.3 Sitio de atuação.....26
3.7.4 Farmacocinética.....27
3.7.5 Farmacodinâmica.....28
3.8 MÉTODOS DE CARACTERIZAÇÃO POR ANÁLISE TÉRMICA....28
3.8.1 Termogravimetria (TG).....29
3.8.2 Termogravimetria Derivada (DTG).....32
3.8.3 Análise Térmica Diferencial (DTA).....33
3.8.4 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....34

4 METODOLOGIA.....36
4.1 BUSCA DE PATENTES NAS BASES DERWENT E CAS.....36

4.2 ANÁLISE DOS DADOS E ELABORAÇÃO DE GRÁFICOS.....39
4.3 ESTUDO DE CASO.....40

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....44
5.1 RESULTADOS DOS LEVANTAMENTOS DE DEPÓSITOS DE PATENTES.....44
5.1.1 Resultados para os depósitos de patentes para o ticlopidine no âmbito mundial.....45
5.1.2 Resultados para o levantamento de depósitos de patentes para o ticlopidine no Brasil.....52
5.1.3 Resultados do levantamento realizado para o fármaco clopidogrel no âmbito mundial.....58
5.1.4 Resultados para o levantamento de depósitos de patentes para o clopidogrel no Brasil.....65
5.2 ESTUDO DE CASO.....72
5.2.1 Avaliação térmica das amostras de ticlopidine.....74
5.2.2 Análise das amostras de clopidogrel.....80

6 CONCLUSÃO.....88

7 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS.....91

8 REFERENCIAS.....90

ANEXOS.....96

1 INTRODUÇÃO

Atualmente as doenças circulatórias, ou vasculares, chamam cada vez mais a atenção das autoridades de saúde no mundo todo. Dentre as doenças circulatórias destacam-se as tromboses venosas, sendo a terceira causa mais comum de doenças cardiovasculares, ficando atrás apenas do infarto agudo do miocárdio (IAM) e do acidente vascular cerebral (AVC). Essas patologias apresentam elevada morbidade e mortalidade, tendo uma incidência estimada de 1/10.000 pessoas abaixo de 40 anos e de 1/100 pessoas acima de 75 anos (MOREIRA, 2009).

Para o tratamento dessas doenças, os medicamentos de escolha na clínica atual são as tienopiridinas, notadamente os medicamentos a base de ticlopidine e clopidogrel. Esses medicamentos atuam inibindo o mecanismo de agregação plaquetária mediado por adenosina difosfato (ADP) (QUINN & FITZGERALD, 1999).

As patentes tem sido cada vez mais, associadas ao progresso técnico-científico dos países. Ligadas diretamente a processos intelectuais de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D), as patentes tem se apresentado como uma vantagem competitiva por si só, tanto para empresas quanto para governos (LATINI, 2003).

O segmento da indústria farmacêutica é conhecido como sendo altamente dependente de inovações constantes para manutenção de sua força de mercado. Não surpreende então que seu modelo de negócio se utilize das patentes como forma de assegurar rendimentos futuros, baseados em pesquisas realizadas no presente.

Ao garantir o monopólio de exploração de um determinado medicamento a indústria garante o retorno dos investimentos em P&D e garante lucros para sua expansão e melhoria competitiva frente ao mercado. Ao pautar suas atividades visando o lucro sobre a sua função social, as empresas privadas entram em conflito com uma série de postulados éticos, como o oferecimento de produtos que não foram criteriosamente analisados com relação a suas interações com o corpo humano (HAASE, ARAÚJO & DIAS, 2005).

Atualmente, a importância da análise térmica para a indústria farmacêutica vem crescendo, fato confirmado pelo aumento no número de publicações voltadas para esse assunto. Isso faz com que as indústrias brasileiras, demonstrem cada vez mais interesse neste assunto (OLIVEIRA, YOSHIDA & LIMA GOMES, 2011).

Os vários artigos publicados nesse segmento, indicam que os dados obtidos através de análise térmica são capazes de atestar com segurança a qualidade final de um produto farmacêutico, tanto nos fatores relacionados a eficiência terapêutica do medicamento, ou ainda quanto a sua estabilidade ao longo do seu tempo de vida de prateleira e as possíveis alterações que pode sofrer do ambiente. Além disso, agências reguladoras governamentais, já emitem documentos com descrições acerca do uso das técnicas de análise térmica, para atestar a qualidade dos produtos utilizados na indústria farmacêutica, e de seus produtos derivados (BAZZO & SEGATTO SILVA, 2005).

A avaliação da estabilidade é um componente fundamental para o desenvolvimento de qualquer medicamento. Em geral, estes estudos são conduzidos dentro da rotina de produção de qualquer indústria farmacêutica, mas realizados através de testes demorados que acabam por exigir um grande tempo de armazenamento das amostras em condições controladas, o que pode atrasar a liberação dos lotes de produto acabado. As técnicas de análise térmica apresentam grandes vantagens para esse tipo de avaliação, podendo ser usadas nos estudos da cinética de degradação e da estabilidade das formas farmacêuticas, dentre outras aplicações dentro do controle de qualidade dos produtos. Por serem técnicas que podem ser realizadas em poucas horas, e não demandam grandes quantidades de material, as técnicas de análise térmica mostram-se muito úteis em estudos de estabilidade, uma vez que possibilitam a seleção das formulas mais estáveis com rapidez, permitindo uma triagem mais eficiente dos lotes que passarão por outros testes de qualidade, economizando tempo e recursos (RODANTE et al, 2002).

Assim, por meio dessa dissertação pretende-se realizar um levantamento do panorama atual do depósito de patentes relativas aos

medicamentos ticlopidine e clopidogrel, no Brasil e no mundo, a fim de comparar as situações encontradas nesses dois mercados. Para tanto utilizando as bases de dados DERWENT e o portal SciFinder Web, para aquisição de informações sobre os depósitos de patentes, além da realização de um estudo de caso visando a analise da estabilidade dos dois medicamentos, em suas apresentações de referência e genérica, com o intuito de verificar o grau de similaridade entre genéricos e medicamentos de referência, visando a garantia de entrega de um produto de acordo com as normas de segurança nacionais.

2 OBJETIVOS E JUSTIFICATIVA

2.1 OBJETIVO GERAL

A presente dissertação de mestrado, tem como objetivo geral realizar o estudo de monitoramento tecnológico de patentes, para os medicamentos ticlopidine e clopidogrel, comparando os perfis de depósitos no Brasil e no mundo no período de 1979 e 2011. Alem de realizar um estudo de caso comparando a estabilidade térmica de amostras de formulações farmacêuticas comercializadas, em suas apresentações genérica e de referencia, destes medicamentos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Dentre os objetivos específicos destacam-se:

- Uso das bases de patentes Derwent e CAS, para realização do monitoramento tecnológico de patentes de ticlopidine e clopidogrel;
- Realizar a avaliação dos principais depositantes, inventores, principais classificações de patentes e áreas de concentração nas quais se encontram as patentes para ticlopidine e clopidogrel;
- Discutir as diferenças nos depósitos de patentes nacionais e internacionais para ticlopidine e clopidogrel, e estabelecer uma relação entre os mercados nacionais e internacionais, bem como inferir a estrutura de negócio das indústrias farmacêuticas;
- Realizar um estudo de caso, visando complementar as informações obtidas, para comparação da estabilidade térmica de amostras de ticlopidine e clopidogrel, genéricas e de marcas tradicionais, estabelecendo as diferenças entre as apresentações.

2.3 JUSTIFICATIVA

A importância da propriedade intelectual em vários segmentos do mercado é evidente, principalmente para a indústria farmacêutica, que atua em um segmento que depende de constantes inovações para manutenção de sua rentabilidade.

Essa indústria por sua vez apresenta um papel social importante, pois é responsável pelo desenvolvimento e produção de medicamentos, substâncias ligadas diretamente a melhoria nas condições de saúde da população. Dentro desse conceito, o monitoramento tecnológico por meio da análise do depósito de patentes é uma ferramenta interessante para avaliar as condições do mercado de inovação na área farmacêutica, sobretudo para medicamentos que tratam de doenças tão prevalentes quanto as doenças circulatórias, principalmente as doenças trombóticas.

Nessa dissertação justifica-se a escolha dos medicamentos ticlopidine e clopidogrel, por serem os mais utilizados atualmente no tratamento de doenças circulatórias e também pelo fato de serem moléculas semelhantes, com as mesmas características farmacológicas.

As bases utilizadas para a pesquisa de patentes foram escolhidas por serem as mais completas bases de dados para patentes no âmbito mundial (Derwent) e para os Estados Unidos (CAS), alem de constituírem um importante mecanismo de busca, com interface de fácil acesso mesmo, configurando o acesso universal a informação contida nas patentes.

E o estudo de caso permite ainda a comparação direta nas características de composição e estabilidade desses dois medicamentos por métodos de analise térmica. A escolha pela comparação entre medicamentos de referencia e genéricos, se deu pelo fato de, segundo a legislação brasileira, os genéricos serem necessariamente iguais aos medicamentos de referencia, tanto do ponto de vista da formulação quanto farmacologicamente.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.6 A PROPRIEDADE INTELECTUAL: DEFINIÇÃO DE CONHECIMENTO

Apesar de varias definições para o conhecimento ser compreendido, o termo em si conduz a uma grande complexidade. Assim sendo, este pode ser definido como uma forma ou processo altamente dinâmico, de fundo totalmente pessoal, uma vez que este se baseia quase que exclusivamente nas habilidades de um determinado indivíduo em uma área de escolha, seja ela qual for. (POLANYI, 1962).

A partir disso, podemos então tratar o conhecimento em si, com um processo cognitivo, tal qual fornece ao seu possuidor capacidades e fundamentos para realizar atividades de natureza intelectual ou mesmo física, dependendo de suas aplicações

Está fundamentado nas informações presentes no indivíduo, sendo que estas podem ser tratadas diretamente, como dados estruturados e formatados, mas que carecem de interpretação pratica e aplicabilidade, até que sejam dados condições de interpretá-los. Portanto o conhecimento pode ser interpretado como uma forma de combinação entre informações, de forma organizada e estruturada, resultado de um processo de interpretação e consideração entre os diferentes dados e aplicações disponíveis, terminando em uma estrutura sustentável e cumulativamente passível de mudança e alteração com o passar do tempo (FELDMAN et al, 2002).

Uma vez que o referido conhecimento passe a ser visto como uma forma de resolução de algum problema, seja ele de origem técnica, organizacional ou econômica, este passa a ser chamado de invenção. A invenção pode ter origem acidental, no caso de descobertas ao acaso, como a penicilina de Flemming, ou trabalhadas e procuradas, como o desenvolvimento de vacinas e novos medicamentos. Caso essa inovação seja identificada como um processo inovador, apresentando utilidade prática ao resolver um problema ou aprimorar uma operação

já existente na área da tecnologia, esta pode ser inserida no âmbito da legislação de patentes.

A despeito da grande gama de conhecimentos que possa estar presente em um indivíduo, ou organização, apenas ocorre ganho econômico a partir da transformação destes em produtos, sejam eles serviços ou materiais, que possam ser comercializados no mercado, sendo estes então chamados inovações (LATINI, 2003).

Então podemos ver de forma mais clara que a geração de riqueza através do conhecimento é inversamente proporcional ao número de informações e conhecimentos gerados.

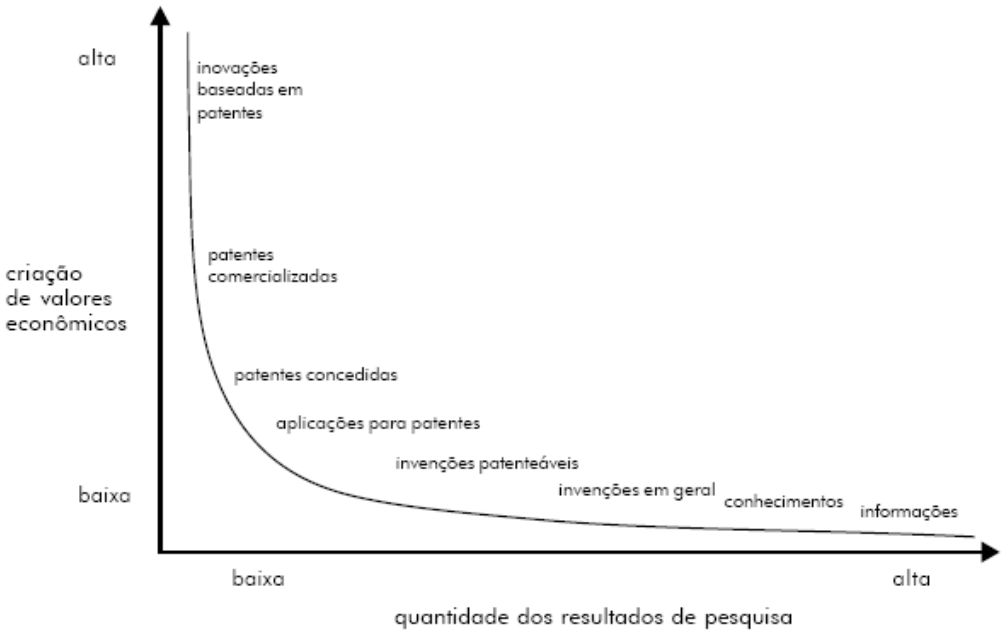

Figura 1: Relação entre quantidade e tipo de conhecimento gerado e o retorno financeiro gerado. Fonte Haase, Araújo & Dias (2005)

A Figura 1 mostra a relação direta entre a geração de recursos e a quantidade e tipo de conhecimentos existentes. Junte-se a isso o fato de que, nem todas as inovações são passiveis de gerarem lucro, pelo simples fato de que estas também devem ser viáveis economicamente para sua implantação. Portanto mesmo que uma ideia se mostre inovadora e merecedora de ser transformada em uma patente, esta

ainda deve passar pela avaliação da possibilidade de comercialização, ou acabará por não render lucro algum ao criador (HAASE, ARAÚJO & DIAS, 2005).

3.7 PATENTES: DEFINIÇÕES E ANÁLISES

Uma patente está incluída dentro dos sistemas legais de proteção de propriedade intelectual, estes sistemas representam direitos exclusivos, garantidos por meio de leis, porém com tempo de vigência limitado, que concedem ao seu proprietario varios mecanismos para impedir o uso indiscriminado de um tipo de conhecimento, garantindo contrapartidas financeiras, e mecanismos de punição de uso indevido. Dentre estes sistemas, estão junto com as patentes, os direitos autorais (*copyright*), os modelos de utilidade, desenhos industriais, entre outras formas de geração de conhecimento.

Para o patenteamento de qualquer invenção, alguns critérios básicos devem ser respeitados, critérios estes denominados requisitos de patenteabilidade. Esses requisitos são novidade, passo inventivo e exploração industrial. Tais requisitos, dependendo do país em questão podem apresentar variações nas suas definições e aceitações, mas de modo simples tais condições são universalmente aceitas como critérios de aceitação da patente.

Tal sistema é regulado pela OMPI (Organização Mundial da Propriedade Intelectual), e considerado justificado por dar aos criadores direitos econômicos e morais sobre suas criações e, por meio da formalização do comercio, fomentar a produção intelectual, quando alinha os interesses dos inventores com os setores produtivos industriais.

Dentre todos os mecanismos legais de propriedade intelectual, as patentes tem se destacado cada vez mais, nos debates acerca de direitos, ética tanto de negócios quanto social.

Essa discussão vem de certa maneira das próprias características que uma patente apresenta. As patentes são por natureza itens de

“livre transferibilidade”, ou seja, podem ser passadas livremente, constituindo um verdadeiro comercio de conhecimento, e funcionando como fonte primordial de informação e conhecimento útil para o setor privado produtivo. Que por sua vez, investe em processos de pesquisa e desenvolvimento, interessado nos dividendos advindos dessas pesquisas, e as patentes são as principais fontes desses dividendos (BASBERG, 1987 apud HAASE, ARAÚJO & DIAS, 2005).

As patentes também constituem um formato de proteção de propriedade intelectual de cunho universal, aceito por todos sistemas legislativos e políticos, e internacionalmente reconhecido como mais pratico serviço de proteção intelectual em nível internacional (HAASE, ARAÚJO & DIAS, 2005).

Conjuntamente com todas essas características citadas, ainda temos o fato de que as patentes constituem, de maneira quase inquestionável, um monopólio jurídico, garantindo ao detentor da patente uma serie de direitos de exploração e licenciamento por um período de até 20 anos. Assim em caso de qualquer suspeita de uso indevido do objeto de patente, o portador pode acionar as instancias jurídicas competentes, afim de garantir seus direitos de exclusividade de exploração, ou demandar ressarcimento financeiro do individuo que violou os direitos daquele (AUDRETSCH, 1995).

Todavia, esses direitos de exploração garantidos pelas patentes, podem também ser acusados de promover atitudes no sentido contrario, ao acabar fomentando um monopólio dos processos de pesquisa e desenvolvimento nas mãos de grandes corporações. Isso também vai direto ao encontro com a questão do acesso da população em geral ao fruto da patente, uma vez que detem os direitos de exploração de algo, uma empresa pode decidir quando e para que mercado decide disponibilizar os frutos dessa patente.

Podemos, portanto, considerar o método de concessão de patentes como uma concessão de privilégios que segue a atividade de pesquisa e desenvolvimento de conhecimento. Os efeitos econômicos das patentes podem ser considerados por meio de divisões entre as ações dinâmicas e as estáticas.

Com relação às conjunturas estáticas, são feitas analises partindo de um modelo de mercado ideal, em nível de concorrência, onde todas as condições são semelhantes, e um quadro de monopólio estabelecido pelo surgimento das patentes. Nesse cenário, os efeitos positivos das patentes podem ser diretamente comparados as perdas diretas e indiretas da implantação do monopólio. Apesar de ser um método rápido e racional de calcular os fatores envolvidos na concessão de patentes, as análises baseadas em modelos estatísticos, acabam entrando em conflito com a falta de consideração delegada as aleatoriedades do mercado, e a verdadeira influência que a tomada de decisão pode gerar, o que faz com que uma analise dinâmica da situação seja elaborada (AUDRETSCH, 1995).

Inclusive, exatamente devido a natureza dinâmica do mercado, apesar da empresa detentora dos direitos sobre a patente ter vantagem sobre a concorrência, nada impede, que a partir da comparação entre tecnologias próprias e as patenteadas as outras empresas do mercado não acabem por desenvolver suas próprias atividades de pesquisa, que terminem por gerar ganhos para esta, ao tomar o conhecimento presente na patente como base de estudo. (KLEMPERER, 1990).

Tal recurso, totalmente protegido pelos sistemas legais, muitas vezes é criticado pela sociedade quando se trata de uso de patentes sobre itens controversos, como é o caso dos medicamentos, micro-organismos e plantas. Uma industria farmacêutica quando adquire uma patente de um composto, acaba por restringir o seu acesso e a ter o direito, de em tese, cobrar o quanto quiser por esse medicamento. Esse modo de agir acaba por causar criticas ao ramo farmacêutico.

3.3 SISTEMA INTERNACIONAL DE PATENTES

Ao término da Segunda Guerra Mundial, levou a criação do Acordo Geral sobre Tarifas e Comércio (GATT, da sigla em inglês para General Agreement on Tarifs and Trade), tal acordo propunha regras multilaterais para o comércio internacional, sendo este o primeiro órgão, de fato, multilateral na esfera do comércio mundial. Este tinha

como fundamento a redução de barreiras específicas ao comércio global e a extinção de todas as formas de protecionismo econômico perpetrado pelos países.

A medida que os países foram se recuperando do período de guerra, e a economia mundial passou a ser mais estável e desenvolvida, novas medidas foram sendo discutidas, medidas essas que incluíam adicionar novos tópicos ao acordo, entre eles a propriedade intelectual. Visando sanar o impasse formado, uma reunião realizada no Uruguai, durante meados da década de 1980, com o objetivo de servir como rodada de negociações, acabou por criar a moderna Organização Mundial do Comercio (OMC), que veio a substituir o GATT (TÁRREGA & PÉREZ, 2006).

Essa nova organização passou a incluir entre os seus assuntos regulatórios, o Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio, regularmente conhecido como acordo TRIPS (sigla do inglês Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights).

O tópico sobre propriedade intelectual (PI) acabou entrando no escopo do acordo por pressão de vários países desenvolvidos, notoriamente produtores de conhecimento, que alegavam a falta de proteção sobre os produtos intelectuais, alegando que esta falta de cobertura acabava funcionando como barreira comercial não-tarifária (TÁRREGA & PÉREZ, 2006).

Este ponto passou a ser tratado pela OMC, após constatação de que a OMPI, agência da ONU, não se apresentava como organização ideal para manter esta responsabilidade. Isso se deveu basicamente pelo fato de que a OMPI, simplesmente não apresentava nenhum mecanismo em sua estrutura para mediar conflitos, além de que esta organização tem como colegiado votante de vários países com mesmo poder de voto, colocando os países em desenvolvimento como maioria dos membros do conselho diretor, tal fato foi mal visto por países desenvolvidos, em especial os Estados Unidos (SHERWOOD, 1992 apud TÁRREGA & PÉREZ, 2006).

3.4 SISTEMA DE DEPÓSITO DE PATENTES NACIONAL

O pedido de patente, através do qual se exerce o direito constitucional de solicitar a concessão do privilégio, presume a apresentação ao INPI de um requerimento; de relatório descritivo; de reivindicações; de desenhos, se a patente o comportar; do resumo; e do comprovante do pagamento da retribuição relativa ao depósito.

Quanto ao relatório descritivo, o qual se fixa o problema técnico cuja solução a o pedido pretende constituir, os limites do estado da arte, que o invento propõe-se a superar, e as razões pelas quais se entende haver atividade inventiva.

Ao teor da lei, o relatório deve 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. Assim, o relatório tem de indicar com precisão qual a implementação prática mais eficaz do invento, consolidando um requisito além da simples utilidade industrial. O relatório que não o fizer acaba por apresentar insuficiência descritiva, sendo passível de nulidade (BARBOSA, 2002).

O título, breve ementa da patente, tem por propósito facilitar o conhecimento da área técnica em que o pedido se situa, a natureza do invento. A publicação do título do invento no órgão oficial traz sua atenção aos eventuais interessados em contestar o pedido de patente, e é assim importante elemento da satisfação do devido processo legal.

As reivindicações, que traçam o escopo jurídico da exclusividade, deverão ser fundamentadas no relatório descritivo, caracterizando as particularidades do pedido e definindo, de modo claro e preciso, a matéria objeto da proteção. Veja-se, além, o que se fala quanto ao alcance da exclusividade da patente (BARBOSA, 2002).

Note-se que, por força do art. 75 parágrafo 2º. Do CPI/96, haveria restrições ao exercício desse direito de pedir patente (ou de divulgar seu objeto), em resguardo à defesa nacional, quando suscitado por brasileiro em outro país.

Conforme a lei brasileira e de muitos países, com a publicação do pedido de patente, o conteúdo do invento cai em conhecimento público: a tecnologia, ainda que restrita pela proteção jurídica, passa a ser acessível a todos, satisfazendo um dos requisitos da função social da propriedade intelectual. Outros países diferem a publicação para o momento da concessão do pedido, após o exame (BARBOSA, 2002).

Como esclarece o art. 30 parágrafo 2º, do CPI/96, a publicação na RPI constará de dados identificadores do pedido de patente, ficando cópia do relatório descritivo, das reivindicações do resumo e dos desenhos à disposição do público no INPI. Assim, a publicação consiste de uma notificação no órgão oficial da disponibilidade das cópias do pedido à análise do publico em geral; mas estas permanecem no INPI. No caso de patentes relativas a micro-organismos, o material biológico tornar-se-á acessível ao público com a publicação mencionada.

3.4.1 Relatório descritivo

O relatório descritivo é um elemento fundamental da funcionalidade do sistema de patentes, este tem por finalidade expor a solução do problema técnico de que consiste o invento. Usualmente, o relatório descritivo contêm, de acordo com Barbosa (2009):

- A descrição do problema,
- O estado da arte, ou seja, as soluções até então conhecidas para resolvê-lo,
- E a nova forma de solução - indicando em que esta altera o estado da arte.

Assim, a propriedade intelectual pertinente está de fato contida no relatório descritivo, apesar de não se apresentar de maneira tão

completa, fazendo então com que o relatório descritivo tenha como função principal a apresentação das reivindicações de proteção.

O caráter de inovação, exigido para aceitação do pedido de patente, acaba por significar que a divulgação dos inventos patenteados tem que ser ampla, assim evitando a concessão de patentes que tenham o mesmo objeto. A publicação do relatório descritivo então atua diretamente nesse ponto, incorporando os dados de estado da arte, disponibilizando-os para consulta pública (BARBOSA, 2002).

O relatório descritivo tem ainda a finalidade de difusão tecnológica, fator que justifica o sistema de patentes, ao fornecer acesso fácil e público, aos conhecimentos da tecnologia. Com a publicação do relatório, toda documentação pertinente ao invento propriamente dito, servindo também como instrumento de contestação da concessão de patente. Além disso, com o término do prazo de proteção, o relatório passa para o domínio público, servindo de base para a exploração do invento no mercado livremente (BARBOSA, 2009).

Como apresentado anteriormente, a lei 9.279/96, apresenta um requisito indispensável socialmente, que é a reprodutibilidade do invento por qualquer técnico com conhecimento no assunto, além de também os procedimentos considerados ideais para a correta execução do processo ou uso do produto.

Um aspecto que também vale ser levado em conta durante o procedimento para concessão é o dever da apresentação completa do estado da arte presente no objeto de pedido de patente. A obrigatoriedade de fixar o estado da arte no pedido de patente, como a indicação das patentes que embasam o invento, o que fornece credibilidade para patente, evitando que as patentes acabem se tornando pouco visíveis aos interessados, sendo que estes não formam necessariamente um grupo de competidores tecnológicos, reduzindo os problemas de pouca acessibilidade para os possíveis interessados.

3.4.2 Resumo de procedimentos para pedido de patente

Ao ser apresentado, o pedido é submetido a uma avaliação preliminar, para indicar sua validade, que uma vez constatada permite a entrada do pedido no sistema. Caso o pedido não atender formalmente ao disposto na lei, mas contiver dados relativos ao objeto, ao depositante e ao inventor, poderá ser entregue, mediante recibo datado, ao INPI, que estabelecerá as exigências a serem cumpridas, no prazo de 30 dias, sob pena de devolução ou arquivamento da documentação. Se cumpridas as exigências, o depósito será considerado como efetuado na data do recibo (BARBOSA, 2002).

Quanto à publicação, já foi visto acima. O exame do pedido de patente deverá ser requerido seja pelo depositante, seja por qualquer interessado, no prazo de 36 meses contados da data do depósito (o prazo não se conta da publicação, como no CPI/71, sob pena do arquivamento do pedido. Se isso ocorre, ainda assim o pedido poderá ser desarquivado, se o depositante assim o requerer, dentro de sessenta dias contados do arquivamento, mediante pagamento de uma retribuição específica. Após tal prazo, o arquivamento será definitivo e sem recurso (BARBOSA, 2009).

Publicado o pedido de patente e até o final do exame, será facultada a apresentação, pelos interessados (depositante ou terceiros), de documentos e informações para subsidiarem o exame, o qual não será iniciado antes de decorridos 60 dias da publicação do pedido.

Tais manifestações não consistem em oposições, como no CPI/71, ou seja, já não são um elemento formal do procedimento, mas podem ser apresentadas até a publicação do deferimento ou indeferimento da patente. Assim, não há um direito procedimental subjetivo à consideração das manifestações, suscitável, por exemplo, em mandado de segurança. No entanto, a não consideração por parte do examinador de tais subsídios, se pertinentes e apresentados dentro do prazo, importa em responsabilidade funcional do examinador, e em

responsabilidade civil do INPI (e do examinador) perante qualquer parte prejudicada.

Quanto ao tema, vide o teor da Lei nº 9.784, 29 de janeiro de 1999, que se aplica à todo procedimento administrativo da União:

> Art. 38. O interessado poderá, na fase instrutória e antes da tomada da decisão, juntar documentos e pareceres, requerer diligências e perícias, bem como aduzir alegações referentes à matéria objeto do processo.
> § 1º Os elementos probatórios deverão ser considerados na motivação do relatório e da decisão.
> § 2º Somente poderão ser recusadas, mediante decisão fundamentada, as provas propostas pelos interessados quando sejam ilícitas, impertinentes, desnecessárias ou protelatórias.

Para melhor esclarecer ou definir o pedido de patente, o depositante poderá efetuar alterações até o requerimento do exame, desde que estas se limitem à matéria inicialmente revelada no pedido. Sobre este ponto específico, vide a seção em que se analisa a possibilidade de modificação das reivindicações. Poderá também efetuar alterações após, para atendimento de exigências (art. 35, III e IV) ou em resposta a parecer (art. 36), tendo o INPI o dever de aproveitar ao máximo, dentro dos limites legais, os atos das partes (art. 220).

Requerido o exame (por qualquer interessado), deverá ser apresentado pelo depositante no prazo de 60 dias, sempre que solicitado, sob pena de arquivamento do pedido as objeções, buscas de anterioridade e resultado de exame para concessão de pedido correspondente em outros países, isso quando houver reivindicação de prioridade; os documentos eventualmente ainda necessários à regularização do processo e exame do pedido; e a tradução simples dos documentos quando pertinente.

Por ocasião do exame técnico, será elaborado pelo INPI o relatório de busca e parecer relativo a patenteabilidade do pedido, ou, ainda, serão feitas pelo examinador exigências técnicas. Em seguida, caberá ao depositante a adaptação do pedido à natureza reivindicada, se assim indicar o parecer; ainda em resposta ao parecer, haverá a

reformulação do pedido ou divisão; ou ainda serão atendidas as exigências técnicas (GONTIJO, 2009).

Quanto a essas últimas, no que importarem em modificações nas reivindicações, vide a seção abaixo quanto ao tema.

Se o parecer do INPI for pela não patenteabilidade ou pelo não enquadramento do pedido na natureza reivindicada ou formular qualquer exigência, o depositante será intimado para manifestar-se no prazo de 90 dias. Neste passo, podem ocorrer duas coisas: se não for *respondida* a exigência, o pedido será definitivamente arquivado. Não cabe recurso desta decisão. Se for respondida a exigência, ainda que não cumprida, ou contestada sua formulação, e havendo ou não manifestação sobre a patenteabilidade ou o enquadramento, dar-se-á prosseguimento ao exame (GONTIJO, 2009)..

Concluído o exame, será proferida decisão, deferindo ou indeferindo o pedido de patente. Desta decisão cabe recurso, no prazo de 60 dias.

Art. 44. Encerrada a instrução, o interessado terá o direito de manifestar-se no prazo máximo de dez dias, salvo se outro prazo for legalmente fixado.

De qualquer forma o recurso previsto no CPI/96 será recebido nos efeitos suspensivo e devolutivo pleno, aplicando-se todos os dispositivos pertinentes ao exame de primeira instância, no que couber. Os recursos serão decididos pelo Presidente do INPI, encerrando-se a instância administrativa. Os interessados serão intimados para, no prazo de 60 (sessenta) dias, oferecerem contra-razões ao recurso (GONTIJO, 2009).

Para possibilitar a efetiva *concessão da patente,* depois de deferido o pedido, deverá ser comprovado o pagamento da retribuição correspondente, no prazo de 60 (sessenta) dias contados do deferimento. Considera-se concedida a patente na data de publicação do respectivo ato de expedição da carta-patente (art. 38 § 3º).

O que garante ao procedimento de outorga de registro ou privilégio frente ao INPI, como aliás outros procedimentos comparáveis,

como os de licença em matéria de urbanismo - um caráter especial, profundamente sintonizado com as mais modernas tendências do Direito, é sua natureza aberta à participação, o seu reconhecimento dos interesses difusos. Qualquer um do povo, sem que se suscite a legitimidade à feição do Processo Civil pode manifestar-se, opor-se, recorrer, representar, participando assim de um processo de interesse geral.

3.5 CONCESSÃO DE PATENTES PARA MEDICAMENTOS

O processo de concessão de patentes brasileiro tem como finalidade a promoção da produção cientifica nacional, bem como de fomentar a inovação tecnológica, assuntos que são estratégicos para o desenvolvimento do país em vários setores econômicos e sociais.

A concessão de patentes para medicamentos em território nacional tem como base a Lei de Propriedade Industrial (Lei Nº 9.279, de 14 de maio de 1996), sobretudo em seu art. 229, parágrafo único e alínea C, contando ainda com os acréscimos provenientes da Lei 10.196/2001 que prevê anuência da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) para concessão de patentes tanto de produtos quanto de processos farmacêuticos (GONTIJO, 2009).

Assim sendo verifica-se no art. 229 parágrafo único:

> "Art. 229-
> (...)
> Parágrafo único: Aos pedidos relativos a produtos farmacêuticos e produtos químicos para a agricultura que tenham sido depositados entre 1º de janeiro de 1995 e 14 de maio de 1997, aplicam-se os critérios de patenteabilidade desta lei, na data efetiva do depósito do pedido no Brasil ou da prioridade, se houver, assegurando-se a proteção a partir da data da concessão da patente, pelo prazo remanescente a contar do dia do depósito no Brasil, limitado ao prazo previsto no caput do art. 40.
> Art. 229 C- A concessão de patentes para produtos e processos farmacêuticos dependerá de prévia anuência da Agência nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA-.

Quanto ao art 230, tem-se:

> Art. 230 - Poderá ser depositado pedido de patente relativo às substâncias, matérias ou produtos obtidos por meios ou

> processos químicos e as substâncias, matérias, misturas ou produtos alimentícios, químico-farmacêuticos e medicamentos de qualquer espécie, bem como os respectivos processos de obtenção, modificação, por quem tenha proteção garantida em tratado ou convenção em vigor no Brasil, ficando assegurada a data do primeiro depósito no exterior, desde que seu objeto não tenha sido colocado em qualquer mercado, por iniciativa direta do titular ou por terceiro com seu consentimento, nem tenham sido realizados por terceiros, no país, sérios e efetivos preparativos para a exploração do objeto do pedido ou da patente."

Portanto todo processo de concessão de patentes para medicamentos está condicionado a aprovação por parte da ANVISA. O INPI como órgão central do processo de concessão de patentes no Brasil, detém o conhecimento e a capacidade técnica para avaliação de todos os requisitos para patenteabilidade de um fármaco. O processo então e instaurado, procedendo normalmente as avaliações, tanto pelo INPI quanto pela ANVISA.

3.6 APRESENTAÇÃO DE DADOS RELACIONADOS AS DOENÇAS VASCULARES

Neste item será realizado um breve levantamento de dados sobre tromboses e outras formas de doenças vasculares, tendo em vista que o presente trabalho apresentará um estudo de patentes com ênfase em fármacos utilizados no tratamento de doenças vasculares.

As tromboses são condições caracterizadas pela formação de coágulos dentro das veias ou artérias. Tal doença tem como causas diversos fatores, que vão desde condições genéticas hereditárias ou não, como má formação das estruturas da parede dos vasos, ou alterações nos fatores de coagulação, também tem influencia de fatores comportamentais como obesidade e sedentarismo (KEARON, 2001).

Essa patologia em geral, afeta os membros inferiores, em parte devido ao esforço realizado pela circulação sanguinea em superar a gravidade.

Todavia outros fatores ambientais podem influenciar diretamente na formação de trombos. Um desses efeitos é, por exemplo, a

manutenção de uma mesma posição sentada, por tempo prolongado, quando em viagens longas isso pode reduzir o volume de sangue bombeado das pernas para o resto do corpo. Essa falha pode levar ao acumulo de sangue nos vasos das pernas, podendo provocar trombos.

A Figura 2 apresenta o processo de formação dos trombos.

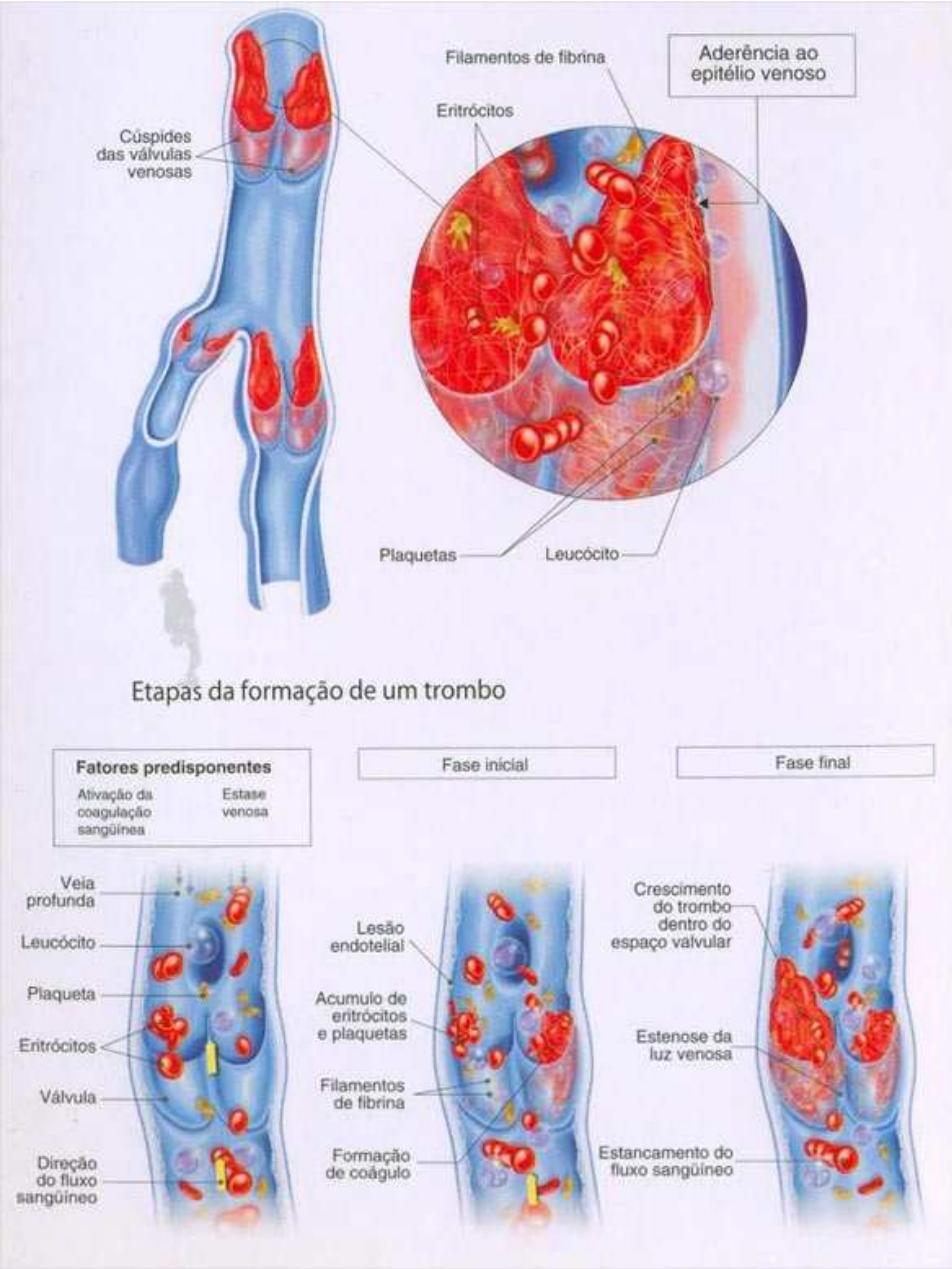

Figura 2: Processo de formação de trombos. Fonte: http://www.clinicagabriele.com.br/cirurgia-vascular/imagens/img-trombose.jpg.

Essa doença pode levar a obstrução total do vaso, o que pode levar ao infarto do membro afetado. A trombose também se caracteriza

por gerar muita dor e cianose local, mas já foram reportados casos assintomáticos (OGER et al., 2002).

O quadro de trombose pode levar a uma complicação grave chamada embolia. Tal condição se caracteriza pela migração do trombo, ou de fragmentos deste, dentro do sistema circulatório. Esses trombos moveis, podem acabar chegando a vasos pouco calibrosos, como pequenos capilares e arteríolas, o local mais comum devido ao pequeno tamanho dos fragmentos, estes podem obstruir esses pequenos vasos, que são muito numeroso nos pulmões, formando êmbolos, daí o nome da doença, embolia pulmonar (GRAY, 2003).

Conjuntamente a essas patologias existe outra, que pode acabar atuando como fator predisponente para ambas, esta se chama flebite, apresentada na Figura 3. A flebite pode ser definida como uma inflamação aguda de algum vaso que esteja recebendo fluidos, esta apresenta como sintomas edema local, dor e desconforto, eritrema com formação de cordão venoso palpável (varizes e vasos superficiais) (WHITE, 2001).

Vários fatores podem levar a instalação do quadro de flebite, dentre estas podemos destacar, tonicidade do endotélio vascular, uso de cateteres endovenosos e suas característica como calibre, tamanho e tempo de inserção, aplicação de medicamentos com pH diferente do sanguineo, bem como problemas circulatórios que o paciente apresente (WHITE, 2001).

Figura 3: Exemplo de membro inferior acometido por flebite. Fonte: http://4.bp.blogspot.com/_1alVKkUOFZ4/SpYCxgMdAII/AAAAAAAAASY/szwDtLAzasU/s400/FLEBITE.jpg.

O quadro de flebite pode, e regularmente leva, a evolução para um quadro clínico de trombose. Esse processo se chama trombo-flebite, é bastante grave e pode levar a necessidade de amputação do membro afetado, caso não seja conduzido o tratamento imediatamente e com rigor.

3.6.1 Estatísticas brasileiras e mundiais

Apesar de muito comuns, as doenças trombóticas em geral são pouco conhecidas e, por isso mesmo, ignoradas pela população em geral. Segundo pesquisa do IBOPE (2010), os brasileiros em geral não sabem as características dessas doenças, sua condição de grupo de risco, a sintomatologia que ela apresenta, nem as formas de prevenção.

Hoje as doenças trombóticas causam mais mortes anuais do que a AIDS, os cânceres de mama e próstata e os acidentes com automóveis combinados, esses dados são derivados de um levantamento feito pela agencia de saúde européia (EUROSTAT, 2005).

Nos EUA estima-se que as doenças trombóticas acabem por atingir mais de 2,6 milhões de cidadãos por ano, conforme dados da

American Heart Association. Já na União Europeia, o numero de pessoas que sofrem de doenças trombóticas chega a 1,5 milhão, com uma taxa de mortalidade de 500 mil pessoas doentes (IBOPE, 2010).

Segundo IBOPE (2010), 56% da população já ouviu falar dessas doenças, esse conhecimento se torna maior dentro da população considerada de alto risco de desenvolvimento dessas doenças, chegando a 65% de pessoas que ouviram falar dessa doenças. Todavia dessa população que já ouviu falar da doença, 43% não conhecem as formas de prevenção nem sintomatologia.

O principal grupo de risco dessa doença, envolve mulheres por volta dos 48 anos, com baixo grau de instrução e renda de até 5 salários mínimos, fumantes, com histórico de doenças cardiocirculatórias, que não praticam exercícios físicos e estão acima do peso considerado ideal (IBOPE, 2010). Sendo que uma boa parte da população do país está dentro dessa faixa, ou seja, apresenta a maior parte dos fatores de risco, estima-se que 40% da população feminina brasileira possa ser enquadrada no grupo de alto risco.

Apesar de poder ser considerada uma doença dependente da renda familiar, as diferenças entre as regiões brasileiras são quase inexistentes, apesar das discrepâncias entre a renda per capita de cada região, como podemos ver na Figura 4, onde as cores indicam o grau de risco de desenvolvimento da doença, seguidos do percentual da população em cada faixa de risco.

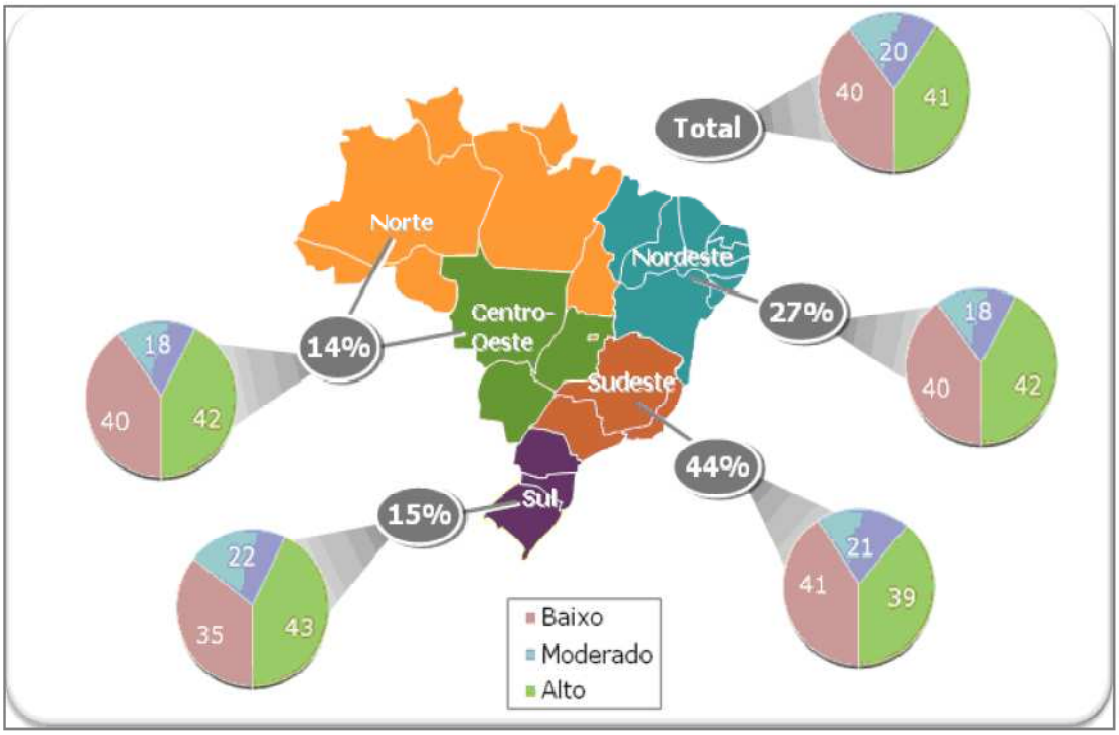

Figura 4: Distribuição dos grupos de risco em todas as regiões brasileiras. Fonte: IBOPE (2010).

As taxas de mortalidade, apenas para as doenças trombóticas, estão na casa de aproximadamente 2,4%, pode parecer pouco, mas se combinadas com as taxas de morte por problemas cardíacos (com 7,28% de mortalidade), formando o grupo de risco para doenças cardiovasculares, estas ficam acima da taxa de mortalidade associada ao câncer (com 9,68% de mortalidade frente a 7,59% apresentado pelo câncer) (IBOPE, 2010).

Essa classe de doenças também tem um importante impacto econômico. Estudos tem revelado gastos anuais de mais de 640 milhões de euros, somando todos os prejuízos gerados por essas doenças apenas na União Europeia. No Brasil, durante 2008 e 2010, foram gastos mais de 47 milhões de reais com internação e tratamento de pacientes com doenças trombóticas.

As doenças trombóticas, portanto, não são uma questão de saúde publica apenas no Brasil, no mundo inteiro tem-se dado grande atenção a essas patologias, uma vez que estas atingem populações amplas,

independente de localização geográfica e com diferentes estilos de vida.

3.7 MEDICAMENTOS UTILIZADOS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS CIRCULATÓRIAS

3.7.1 Ticlopidine

O ticlopidine atua inibindo a agregação plaquetária induzida por adenosina difosfato (ADP). Segundo estudo do *CAPRIE Steering Committee*, o ticlopidine é largamente utilizado na prevenção de trombose durante a colocação de stent coronário, e tem sido considerado pelo menos equivalente à aspirina na prevenção de problemas cardiovasculares em pacientes com doença cerebrovascular. No entanto, há grande preocupação quanto à segurança desse medicamento, uma vez que esse é associado com discrasias sanguíneas graves e por vezes fatais (QUINN & FITZGERALD, 1999).

3.7.2 Clopidogrel

O clopidogrel tem atividade farmacológica semelhante a do ticlopidine, mas produz menos efeitos colaterais. É pelo menos tão eficaz quanto a aspirina na prevenção de problemas cardiovasculares graves em pacientes com doença vascular estável

O clopidogrel é um derivado direto do ticlopidine, diferindo apenas na presença de um radical CO_2H_3, como pode ser visto na Figura 5.

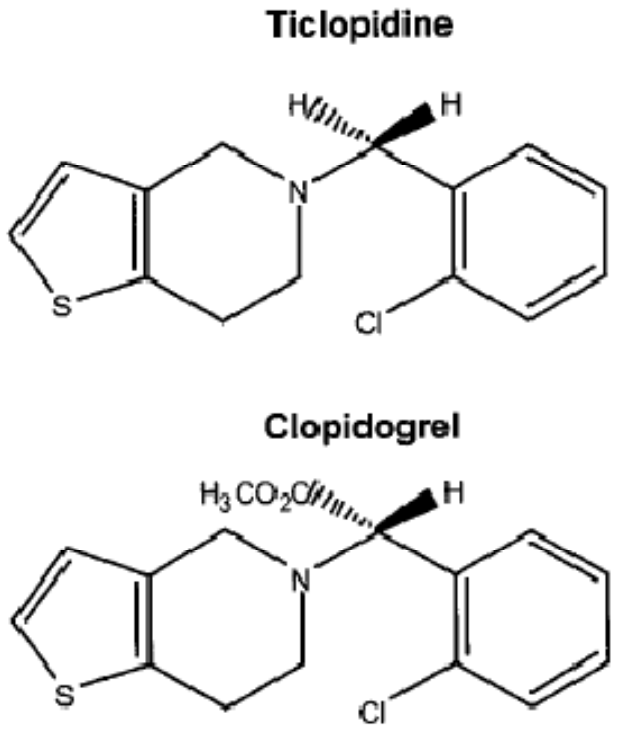

Figura 5: Estrutura das moléculas de ticlopidine e clopidogrel. Fonte QUINN & FITZGERALD, 1999.

3.7.3 Sitio de atuação

Tanto o ticlopidine quanto o clopidogrel tem o mesmo alvo biológico, uma vez que são ambas tienopiridinas, diferindo pouco em sua estrutura, sendo este sitio a inibição da enzima adenilato ciclase mediada por ADP.

O ADP é um ativador de plaquetas, que é liberado das células vermelhas do sangue, plaquetas e células endoteliais e que induz a adesão e agregação plaquetária (MEYERS, HOLMSEN & SEACHORD, 1982). A resposta plaquetária ao ADP é mediada por uma família de receptores de nucleotídeos ligados à membrana chamados receptores P2. Estes são subdivididos em receptores P2X-ligantes de canais iônicos e receptores P2Y ligadas a G-proteínas (ABBRACCHIO, BURNSTOCK & PURINOCEPTORS, 1994).

As tienopiridinas atuam como antagonistas da inibição induzida por ADP da adenilato ciclase, visando prevenir a inibição induzida pelo

ADP do citoesqueleto proteico associado a fosforilação da VASP (fosfoproteína estimuladora da vasodilatação), e impedir a associação de plaquetas pela ligação de G-proteinas na membrana dessas células (DEFREYN et al, 1991; GEIGER et al, 1998).

Em contraste, eles não conseguem inibir a indução por ADP da mudança de forma estrutural das plaquetas, nem o fluxo de cálcio nos canais transmembranares. Estes dados sugerem que o mecanismo pelo qual as tienopiridinas inibem os receptores P2TAC das plaquetas ainda não estão completamente, identificados. Por outro lado, a inibição da guanilato ciclase não altera o seu efeito inibitório de plaquetas, o que implica outros mecanismos de ação (SAVI, PFLIEGER & HERBERT, 1996). Dessa forma, embora tienopiridinas atuem através do receptor de ADP, o mecanismo preciso pelo seu efeito inibitório da agregação de plaquetas não foi identificado.

3.7.4 Farmacocinética

O ticlopidine e o clopidogrel requerem metabolismo hepático pelo sistema enzimático do citocromo P450-1A para adquirir atividade. O plasma de pacientes tratados leva à inibição de plaquetas não tratadas *in vitro*, o que indica a presença de um metabólito ativo que ainda não foi identificado. Por causa das semelhanças estruturais de ticlopidine e clopidogrel, é possível que ambos os compostos produzam o mesmo metabólito ativo, porém este ainda não foi definido (SHAH et al, 1990).

O ticlopidine é rapidamente absorvido e metabolizado, após uma dose oral. Sua biodisponibilidade é aumentada pela ingestão de alimentos e diminui por antiácidos. Já o clopidogrel também é metabolizado extensivamente, e as concentrações plasmáticas máximas do principal metabólito circulante, um ácido carboxílico derivado inativo, ocorrem em uma hora. Sua biodisponibilidade não é afetada pelos alimentos (DESAGER, 1994).

3.7.5 Farmacodinâmica

O ticlopidine e o clopidogrel inibem a agregação plaquetária, e o tempo de retração do coágulo. Além de inibir os efeitos do ADP liberado de grânulos das plaquetas, eles também inibem a agregação plaquetária induzida por outros agonistas, incluindo os análogos de tromboxano, fator de ativação plaquetária, colágeno e baixas concentrações de trombina. No entanto, concentrações elevadas de agonistas plaquetários fortes ainda podem superar esses efeitos inibitórios (HEPTINSTALL et al, 1994).

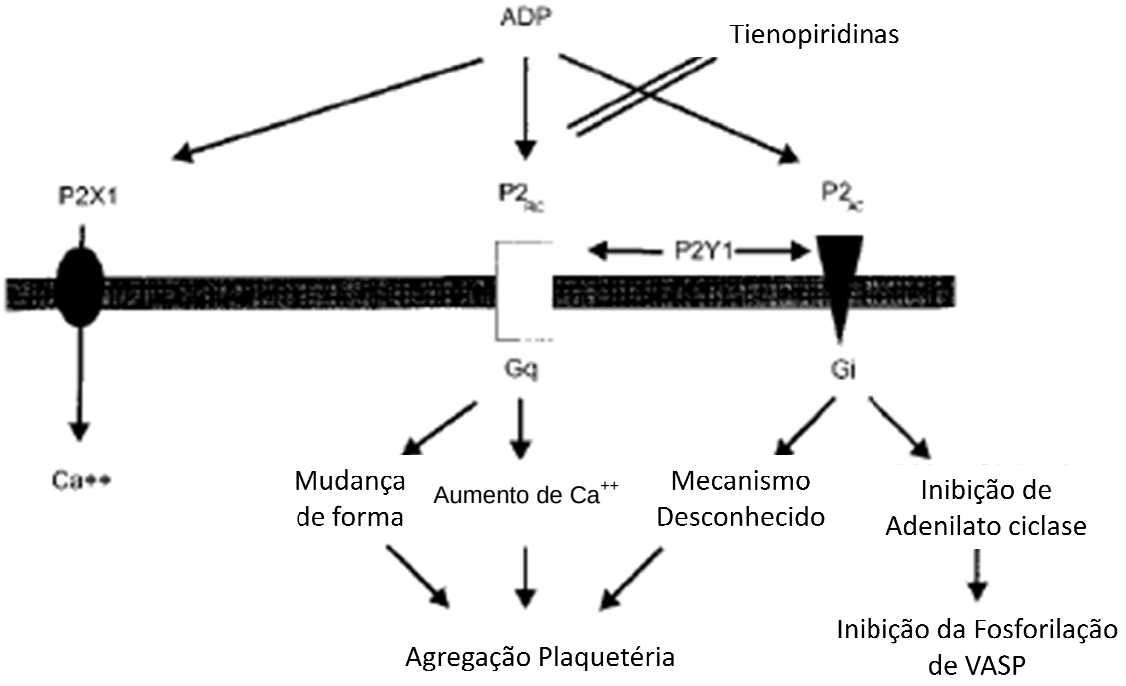

Figura 6: Modelo de ação das tienopiridinas. Adaptado de QUINN & FITZGERALD, 1999.

3.8 MÉTODOS DE CARACTERIZAÇÃO POR ANÁLISE TÉRMICA

É conveniente apresentar as técnicas de análise térmica, uma vez que parte do trabalho consistiu em um estudo comparativo sobre a estabilidade térmica dos fármacos ticlopidine e clopidogrel.

A Análise Térmica pode ser é definida como sendo um grupo de técnicas que possibilitam medir as mudanças de uma propriedade física

ou química de um material ou substância em função da temperatura e do tempo, quando a substância é submetida a uma programação controlada de temperatura (MOTHÉ & AZEVEDO, 2002).

Dentre as áreas de aplicação da análise térmica podem ser destacadas os estudos de: decomposição térmica; determinação de umidade, estudo de voláteis, avaliação de resíduos e de teor de cinzas; oxidação térmica; cinética de reação de cura e cristalização; diagrama de fases; determinação de calor específico; determinação de transição vítrea, fusão de materiais, tempo de armazenamento (*shelf-life*) (MOTHÉ & AZEVEDO, 2002).

As técnicas de Análise Térmica apresentam uma série de vantagens, dentre as quais podemos destacar:

- Necessidade de pequenas quantidades de material para os ensaios,
- Grande variedade de resultados a partir de uma única analise,
- Não há necessidade de preparo prévio da amostra,
- Pode ser utilizada em diferentes áreas, desde a alimentícia até a engenharia civil, dentre outras.

Dentre as técnicas de caracterização mais comuns, e que serão as utilizadas nesse estudo, podemos citar:

- Termogravimetria (TG)
- Termogravimetria Derivada (DTG)
- Análise Térmica Diferencial (DTA)
- Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

3.8.1 Termogravimetria (TG)

A termogravimetria é o estudo da variação de massa de uma amostra em função do tempo ou da temperatura, sendo resultante de

transformações físicas (sublimação, evaporação, condensação) ou transformação química (degradação, decomposição, oxidação). Se trata, de um processo contínuo, onde é medida a variação de massa (perda ou ganho) de uma substância ou material como uma função da temperatura e/ou tempo (MOTHÉ & AZEVEDO, 2009).

A técnica de termogravimetria pode ser executada de três maneiras:

A Termogravimetria isotérmica — onde a massa da amostra é registrada em função do tempo, a uma temperatura constante (Figura 7).

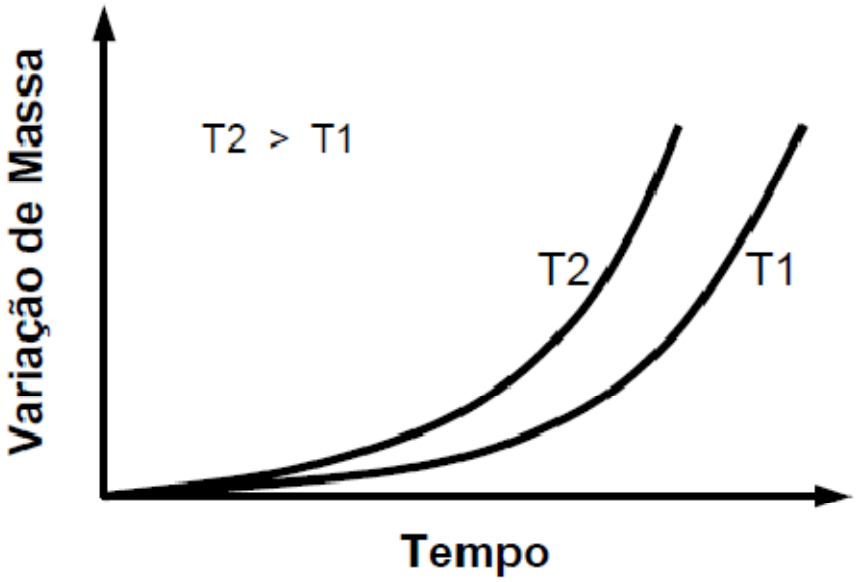

Figura 7: Termogravimetria isotérmica. Fonte: MOTHÉ & AZEVEDO, 2009.

A Termogravimetria semi-isotérmica — onde a amostra é aquecida à massa constante, em cada série de aumento de temperatura (Figura 8).

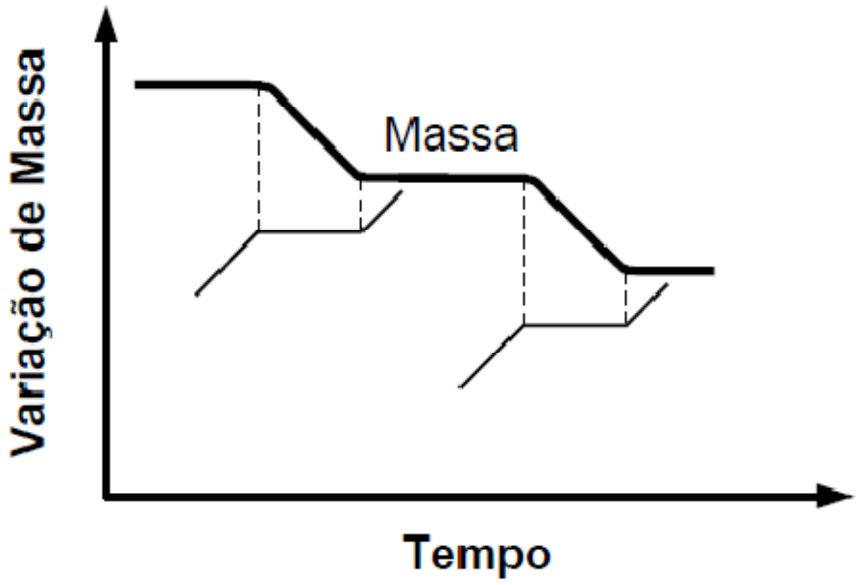

Figura 8: Termogavimetria semi-isotérmica. Fonte: MOTHÉ & AZEVEDO, 2009.

A Termogravimetria dinâmica — na qual a amostra é aquecida em um ambiente onde a temperatura varia em um valor pré-determinado, preferencialmente a uma velocidade linear. Essa foi a metodologia utilizada no estudo de caso desse trabalho.

Essa técnica se baseia no fato de que, a exposição à temperaturas elevadas pode, em alguns casos, induzir alterações na estrutura química e, conseqüentemente, nas propriedades físicas dos materiais e nas suas características funcionais. Portanto, a curva de degradação térmica, quando em condições não isotérmicas, apresenta o perfil da resistência ou estabilidade térmica que o material analisado mostra quando é submetido a uma varredura de temperatura.

A estabilidade térmica de uma substância é definida como a capacidade da manter suas propriedades físico-químicas, durante o processamento térmico, mantendo-se o mais próximo possível de suas características iniciais. A estabilidade térmica precisa ser considerada em termos do ambiente imposto ao material e das funções que ele deve executar (MOTHÉ & AZEVEDO, 2009).

3.8.2 Termogravimetria Derivada (DTG)

A termogravimetria derivada foi desenvolvida para visualizar adequadamente as derivadas da curva de TG. Nesse estudo, os picos encontrados na DTG representam os degraus apresentados pela curva da TG, sendo a área dos picos proporcional a perda de massa relativa a amostra para cada estágio de degradação, representados na Figura 9 (MOTHÉ & AZEVEDO, 2009).

Os picos mostrados nas curvas de DTG indicam a temperatura máxima de decomposição de uma substância. A DTG também apresenta como função a identificação e caracterização de variações de massa que poderiam estar sobrepostas na curva de TG por ocorrerem em temperaturas muito próximas, ou por apresentarem velocidades de degradação semelhantes.

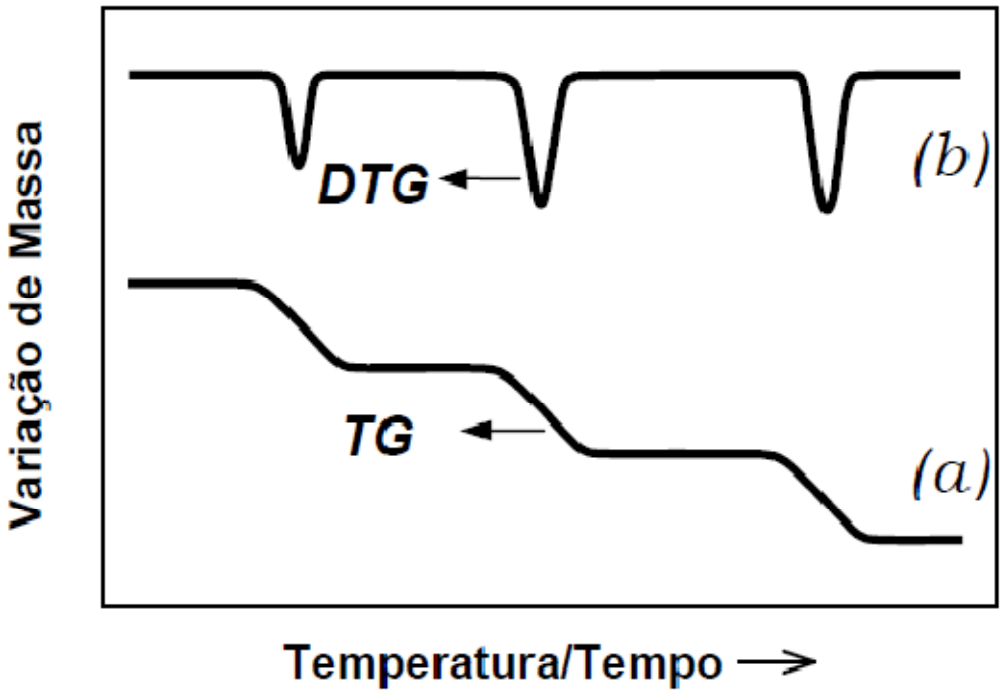

Figura 9: Comparativo entre as curvas de TG e DTG. Fonte: MOTHÉ & AZEVEDO, 2009.

3.8.3 Análise Térmica Diferencial (DTA)

A Análise Térmica Diferencial é uma técnica em que é mensurada a diferença de temperatura entre a amostra e um material de referencia, em geral inerte, quando as duas substâncias são submetidas a um programa de temperatura controlado (MOTHÉ & AZEVEDO, 2009).

As mudanças da temperatura apresentadas pela amostra são em decorrência das transições ou reações entálpicas, sejam elas, endotérmicas ou exotérmicas, ocasionadas pelas mudanças de fase, como reações de fusão, vaporização, desidratação, oxidação, reações de redução dentre outras que podem acontecer em com a mudança de temperatura. As mudanças físico-químicas ocorridas durante estas variações de temperatura são detectadas pelo método diferencial.

Na Figura 10, pode-se ver uma típica curva de DTA.

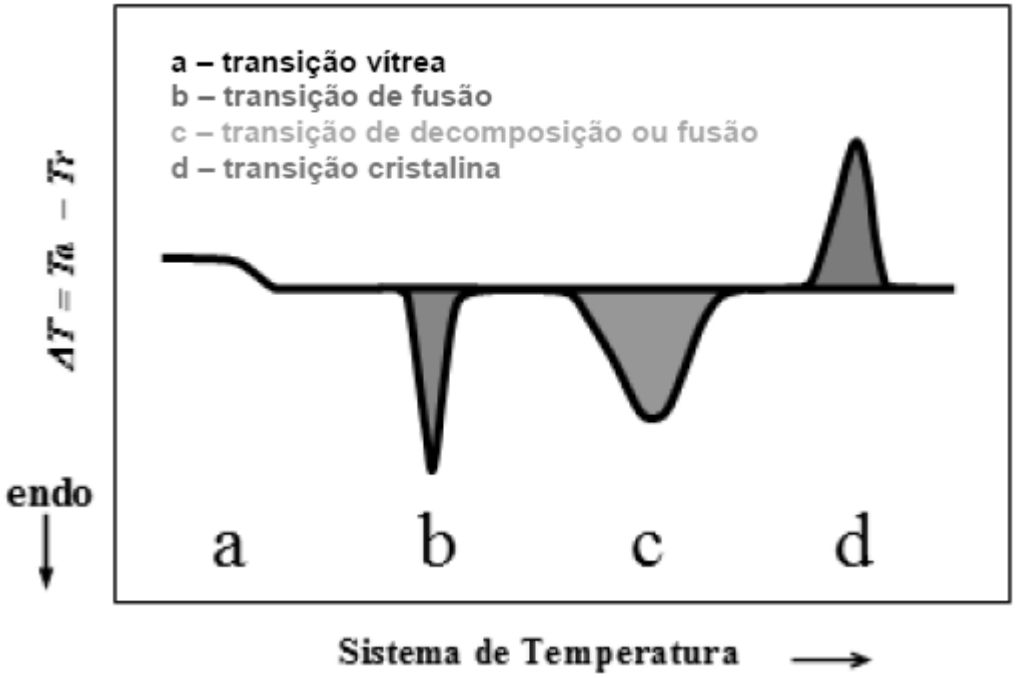

Figura 10: Curva típica de DTA. Fonte: MOTHÉ & AZEVEDO, 2009.

Na Figura 10, se destacam os quatro eventos básicos relacionados a DTA, em ordem:

- Transição de segunda ordem detectada com mudança horizontal na linha base;
- Pico endotérmico causado pela fusão ou transição da fusão;
- Um pico endotérmico devido às reações de decomposição ou de fusão;
- Pico exotérmico causado por mudança da fase cristalina.

Essa técnica também pode ser utilizada para determinação do calor de reação, uma vez que os picos equivalem à mudança de calor envolvido.

3.8.4 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A Calorimetria Exploratória Diferencial consiste em uma técnica capaz de medir as temperaturas e o fluxo de calor associado às transições dos materiais em função da temperatura e do tempo. Essas medidas fornecem informações quantitativas e qualitativas, a respeito das mudanças físico-químicas envolvendo processos endotérmicos, exotérmicos ou alterações na capacidade calorífica da amostra (MOTHÉ & AZEVEDO, 2009).

A técnica de DSC é capaz de prover uma série de dados e informações a respeito da amostra, tais como:

- Temperatura de transição vítrea (Tg),
- Temperatura de fusão (Tm),
- Temperatura e tempo de cristalização,
- Calor específico,
- Pureza da amostra,
- Estabilidade térmica,
- Cinética de reação dentre outras informações.

A mudança da linha base significa uma mudança de fase, especialmente, a transição vítrea do material (Tg). A temperatura de

transição vítrea corresponde ao valor médio da faixa de temperatura onde as cadeias da fase amorfa adquirem mobilidade. Em temperaturas abaixo da Tg, o material está no estado vítreo, não tendo energia interna suficiente para o deslocamento de uma cadeia em relação a outra por mudanças conformacionais (CANEVAROLO Jr. apud ARAÚJO 2003).

4 METODOLOGIA

O presente trabalho foi realizado em duas partes, sendo a primeira o levantamento de dados sobre os depósitos de patentes no mundo, tendo como base os anos entre 1979 e 2011. Foram buscados resultados relacionados a dois diferentes medicamentos, ticlopidine e clopidogrel (um derivado direto do primeiro).

O banco de dados escolhido para essa coleta de dados foi a base Derwent, sendo que essa base foi selecionada como fonte única com o intuito de facilitar o tratamento e apresentação dos dados, sendo também evidenciada como a mais completa das bases, contendo todos os resultados disponíveis em varias outras bases diferentes (OLIVEIRA, 2010).

Os resultados foram filtrados para apresentar apenas resultados ligados diretamente às moléculas em estudo, sendo estudos comparativos de outros medicamentos excluídos, assim como patentes de produção de outros compostos que não fossem derivados diretos desses dois fármacos.

4.1 BUSCA DE PATENTES NAS BASES DERWENT E CAS

A base Derwent Inovation Index, é mantida pela Thomson Scientific, e se trata da mais completa base de dados sobre patentes do mundo, sendo de uso restrito e disponível apenas para assinantes privados, institutos de pesquisa e universidades.

As consultas aqui realizadas foram feitas através da intermediação do site do Portal Periódicos da CAPES, através do qual pode-se obter acesso através das dependências da Universidade para usuários cadastrados no sistema.

O procedimento para a busca das patentes está descrito a seguir.

- Acesso ao site de Periódicos da CAPES através do endereço

http://www.periodicos.capes.gov.br.ez29.periodicos.capes.gov.br/index.php?option=com_phome&Itemid=68&;

- Na área destinada a busca por bases, digitar o nome Derwent, e clicar em buscar, como mostra a Figura 11;

Figura 11: Imagem da pagina inicial do portal Periodicos da CAPES. Disponível em http://www.periodicos.capes.gov.br.ez29.periodicos.capes.gov.br/index.php?option=com_phome&Itemid=68&. Acessado em 31 de outubro de 2011.

- Clicar no item Derwent Innovations Index - DII (Thomson ISI Web Services), na pagina que foi aberta;

- Ao abrir a página da base Derwent digitar no campo “Search” o nome do principio ativos, no caso ticlipidine ou clopidogrel (visto que não houveram diferenças quando o nome de acordo com a IUPAC foi utilizado) e clicar no botão “search”, o layout da pagina está apresentado na Figura 12;

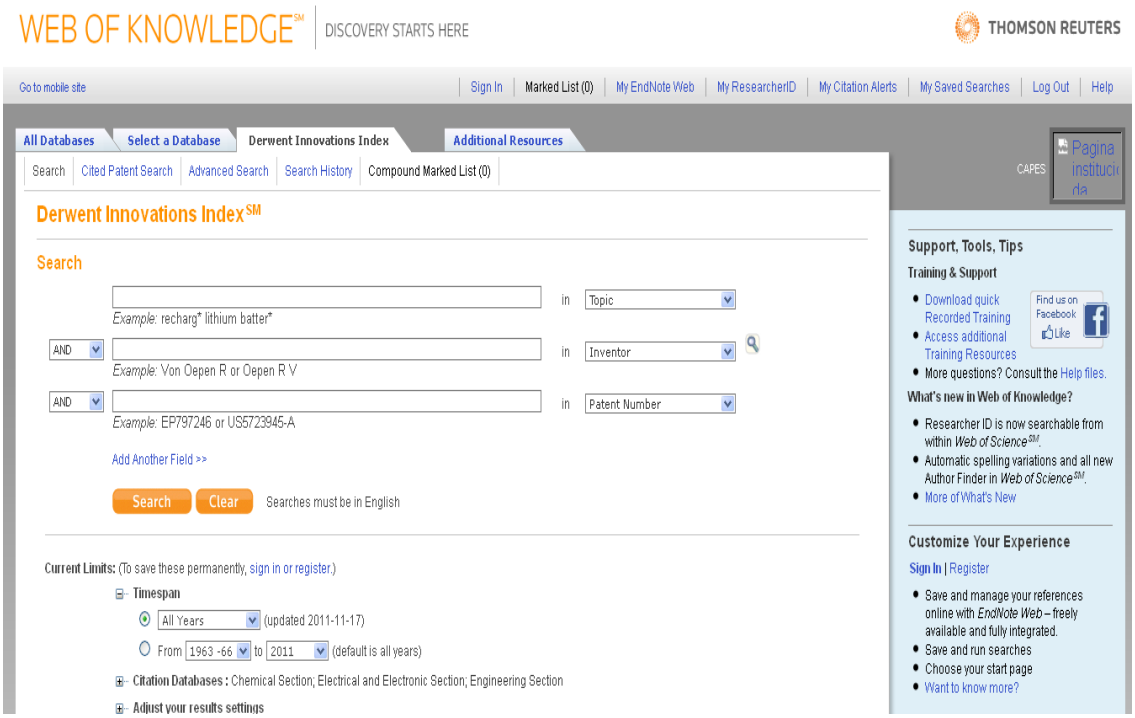

Figura 12: Imagem da página inicial da base Derwent. Disponível em http://apps.webofknowledge.com.ez29.periodicos.capes.gov.br/DIIDW_GeneralSearch_input.do?product=DIIDW&SID=S2aLnBB4pgfahcDHbOE&search_mode=GeneralSearch. Acessado em 31 de outubro de 2011.

- Esse procedimento apresenta os resultados em todo o mundo. Para a pesquisa de patentes apenas no Brasil, foi utilizado o termo de exclusão PN=BR*, como refinamento da pesquisa;

- Em seguida os resultados foram submetidos a analise gráfica por meio do ícone “Analyze Results”;

- Os parâmetros de escolha para analise foram o nome dos titulares dos depósitos (Assignee Names), o nome dos inventores (Inventors), a área a qual as patentes estão ligadas (Subject Areas) e o codigo internacional de patentes (International Patent Classification Code);

- Os dados disponíveis da analise foram exportados para o programa Microsoft Excell 2007, onde foram elaborados gráficos com os primeiros 25 resultados de cada tema;

- Os gráficos foram padronizados em semelhança com os fornecidos pela própria ferramenta de análise da base de dados para melhorar a visualização.

A mesma metodologia de pesquisa foi realizada para os dois medicamentos. Devido a esses fármacos não possuírem nenhuma outra denominação, medidas de desambiguação não foram necessárias. Mesmo no caso do ticlopidine, que poderia surgir como ticlopidina (como aparece em algumas publicações nacionais), não foram encontrados resultados quando esse termo foi procurado.

Também procedeu-se a uma pesquisa na base do CAS (*Chemical Abstracts Service*) através do portal SciFinder, para se obter uma classificação rápida quanto a distribuição das patentes de acordo com o ano de publicação. Tal processo levou a elaboração de gráficos com os números de depósitos anuais das patentes no sistema CAS. Essa pesquisa não apresentou dados em consistência total com os obtidos na base Derwent, por se basearem em sistemas de classificação diferentes, porém serviu como indicador de relevância do tema, ao apresentar um demonstrativo da evolução do desenvolvimento tecnológico envolvido na produção e modificação desses fármacos ao longo do tempo.

4.2 ANÁLISE DOS DADOS E ELABORAÇÃO DE GRÁFICOS

Como já mencionado, os dados obtidos pela ferramenta de análise disponível na base de dados Derwent, foram exportados em formato de documento .txt, por meio de uma ferramenta disponível na interface de análise da base de dados, e plotados como tabela no programa Microsoft Excell 2007.

Os gráficos foram obtidos através da ferramenta de geração do software a partir dos primeiros 25 resultados. Esse número foi selecionado para obter uma melhor visualização e evitar entrada de dados pouco significativos, bem como também, teve a intenção de

fornecer uma interface mais fácil de ser manipulada sem comprometimento da qualidade dos gráficos, como poderia ocorrer em caso de cópia direta do gráfico gerado pela ferramenta de analise da base de dados.

4.3 ESTUDO DE CASO

O estudo de caso foi realizado, com o intuito de estabelecer uma correlação entre as características de composição, estabilidade, transição térmica, e o comportamento em decorrência da variação da temperatura, entre preparações farmacológicas das moléculas de ticlopidine e clopidogrel.

Foram obtidas duas amostras de cada medicamento, sendo uma de um medicamento de marca própria, e a outra de um medicamento genérico, de fabricantes diferentes. A Tabela 1 apresenta como esses medicamentos foram separados para as análises e suas características.

Tabela 1: Dados sobre os medicamentos analisados e os códigos adotados durante os experimentos.

Código para análise	**Medicamento**	**Fabricante**
Ticlo_1	Ticlobal	B
Ticlo_2	Cloridrato de Ticlopidina	M
Clopi_1	Lopigrel	M
Clopi_2	Bissulfato de Clopidogrel	S

Os medicamentos foram adquiridos em farmácias convencionais, sendo os quatro medicamentos obtidos no mesmo local, visando excluir variáveis devido a condições de armazenamento, manipulação e lote. Nas Figuras 13 a 16 estão as fotos das caixas dos medicamentos, e as embalagens blister de cada um.

Figura 13: Fotografia do medicamento Ticlobal da Marca B (Ticlo_1).

Figura 14: Fotografia do medicamento Ticlopidine do Laboratório M (Ticlo_2).

Figura 15: Fotografia do medicamento Lopigrel do Laboratorio M (Clopi_1).

Figura 16: Foto do medicamento Bissulfato de clopidogrel do laboratório S (Clopi_2).

Amostras dos medicamentos foram submetidos à análise térmica, utilizando um analisador termogravimétrico modelo SDT 2960 (TA Instruments) e um calorímetro modelo DSC 2010 (TA Instruments), pelas técnicas de: Termogravimetria (TG), Termogravimetria Derivada (DTG), Analise Térmica Diferencial (DTA) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).

As análises foram realizadas a partir de amostras de 10 mg, de cada medicamento. Essas amostras foram obtidas a partir da

maceração com grau e pistilo dos comprimidos, até a obtenção de um pó fino e homogêneo.

As amostras foram pesadas e submetidas as analises de TG, DTG e DTA, nas condições de variação de temperatura de 25 a 800ºC, com uma razão de aquecimento de 10ºC/min. E foram submetidas a DSC com variação de temperatura de 25 a 200ºC com razão de aquecimento também de 10ºC/min. Ambos os testes foram realizados em atmosfera inerte, saturada de gás N_2.

Figura 17: Exemplo de Analisador Termogravimétrico modelo SDT 2960 (TA Instruments). Disponível em http://www.artisan-scientific.com/itemimages/TAInstruments_SDT2960_View1.JPG.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seguir serão apresentados os resultados obtidos, tanto do levantamento e análise dos depósitos de patentes, quanto do estudo de caso da análise térmica dos medicamentos.

5.1 RESULTADOS DOS LEVANTAMENTOS DE DEPÓSITOS DE PATENTES

Os resultados a seguir, são compostos de gráficos gerados a partir dos dados obtidos pelos levantamentos. Foram encontrados 452 registros para o medicamento ticlopidine e sendo 31 registros para depósitos realizados no Brasil. Já para o clopidogrel, foram encontradas 789 entradas, com 72 registros apenas no Brasil.

Podemos evidenciar a presença maior dos depósitos para o medicamento clopidogrel, fato que pode ser fruto da diferença de geração entre os medicamentos. Como o ticlopidine é um medicamento mais antigo, com data de invenção de 1972, e o clopidogrel além de ser mais recente (sintetizado em 1985), é um derivado direto do ticlopidine, o que reforça os estudos na versão mais recente da molécula, em detrimento da anterior.

Na pesquisa efetuada pelo SciFinder, foram encontrados 554 resultados para o fármaco ticlopidine e 887 para o clopidogrel. Essa diferença nos valores encontrados se deve as diferenças internas dos bancos de dados e das metodologias de classificação para as duas bases. Todavia cabe ainda ressaltar que a base CAS apresentou um alto número de patentes ligadas a produção de moléculas não derivadas diretamente, mas com função análoga aos medicamentos em estudo. Tais estudos utilizaram os fármacos ticlopidine e clopidogrel como fonte de comparação de resultados.

A seguir serão apresentados os gráficos obtidos, bem como comentários a cerca dos resultados observados. Para melhor visualização foram considerados apenas até os primeiros 25 resultados, com um mínimo de 2 depósitos.

5.1.1 Resultados para os depósitos de patentes para o ticlopidine no âmbito mundial

Como se pode ver na Figura 18, os depósitos estão na maior parte das vezes ligados a grandes empresas farmacêuticas e corporações com negócios na área de saúde.

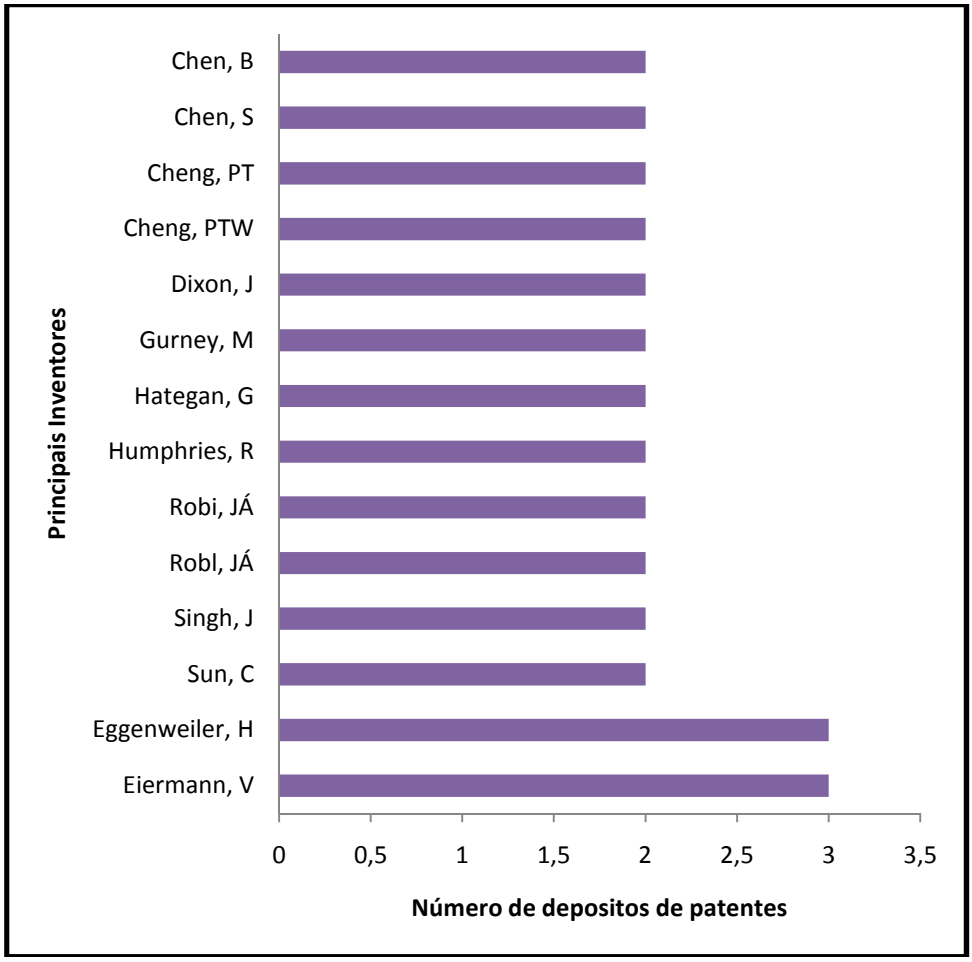

Figura 18: Principais depositantes para patentes de ticlopidine no mundo, de acordo com dados obtidos na base Derwent.

Porém, nota-se um número razoável de patentes em nome de indivíduos, possivelmente lideres das equipes que obtiveram as inovações que levaram a aquisição da patente. Vale ainda indicar a possibilidade de processos de cessão de direitos por parte dos inventores as industrias, esse processo e comum nos depósitos

realizados nos Estados Unidos. Podendo indicar portanto patentes ainda não cedidas pelos inventores, ou que tenham ainda terminado o tempo de cessão ou licenciamento.

Como o ticlopidine é um medicamento com quase 40 anos, a maior parte das patentes geradas para esse medicamento já estão expiradas ou com prazo de vencimento próximo.

A Figura 19 corrobora a idéia da devolução da titularidade das patentes para os seus inventores, visto que todos os indivíduos que aparecem como detentores de patentes, também aparecem como inventores.

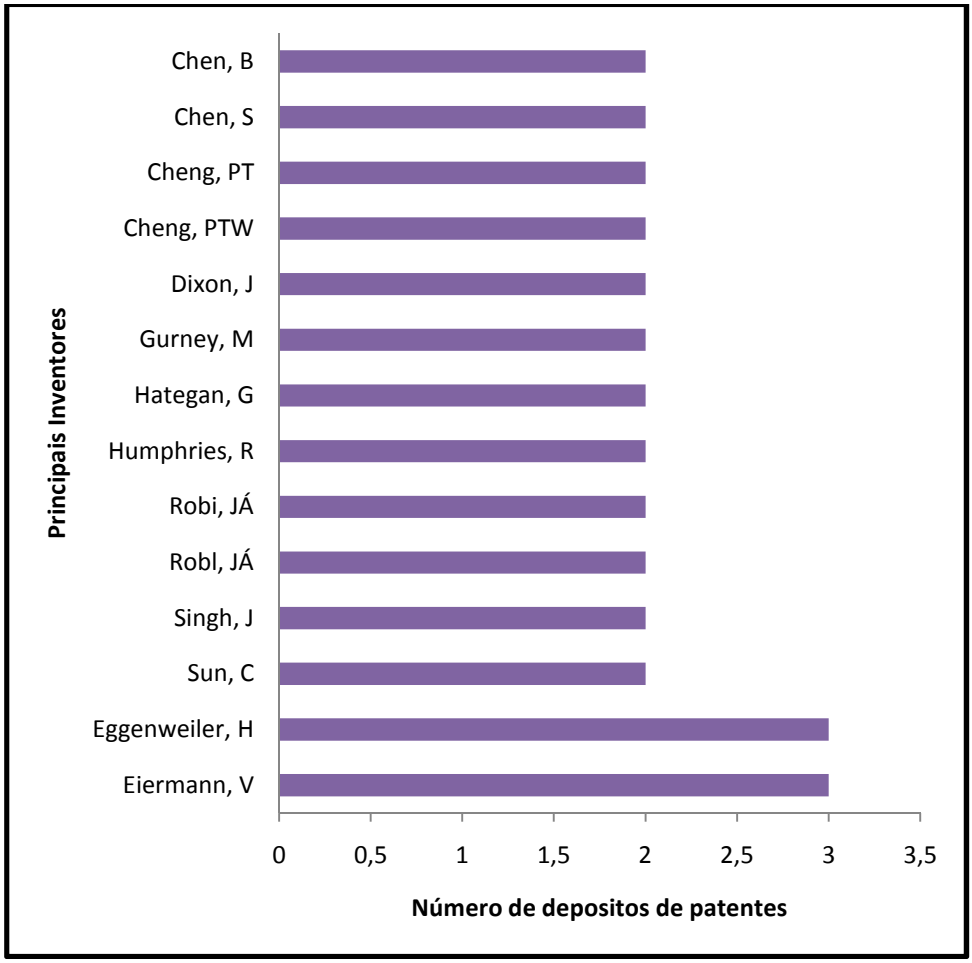

Figura 19: Gráfico com os inventores listados nos principais depósitos de patentes, no mundo, de acordo com dados obtidos na base Derwent.

Podemos também verificar, a existência de indivíduos que são donos de patentes, mas que apareceram como inventores em mais

registros, ou seja, são funcionários com patentes ainda sob controle das empresas. Eiermann V, por exemplo, aparece como dono de duas patentes, mas como inventor de três, o que pode significar que das três geradas por este inventor, duas já estão com prazo de vencimento próximo, e por isso passaram para seu controle.

A Figura 19 também aponta uma distribuição ampla entre os inventores, assim como o anterior mostrou com os donos, significando uma falta de concentração nas pesquisas. Tal fato também pode ser devido ao tempo decorrido da invenção do medicamento, quanto mais antigo, mais conhecida e acessível é a tecnologia e, portanto, mais industrias e profissionais tem acesso a ela, e podem gerar inovações a partir da mesma.

A seguir é exibida a Figura 20, contendo o gráfico relativo as principais classificações as quais as patentes para o ticlopidine estão vinculadas. Os dados foram organizados segundo a classificação internacional de patentes da Organização Mundial de Propriedade Industrial (OMPI).

A partir da Figura 20 fica evidente a concentração desse medicamento nas categorias A61K, A61P e C07D, essas categorias representam, respectivamente, preparações para finalidades médicas, odontológicas ou de higiene pessoal; atividade terapêutica específica de compostos químicos ou preparações medicinais; e compostos heterocíclicos.

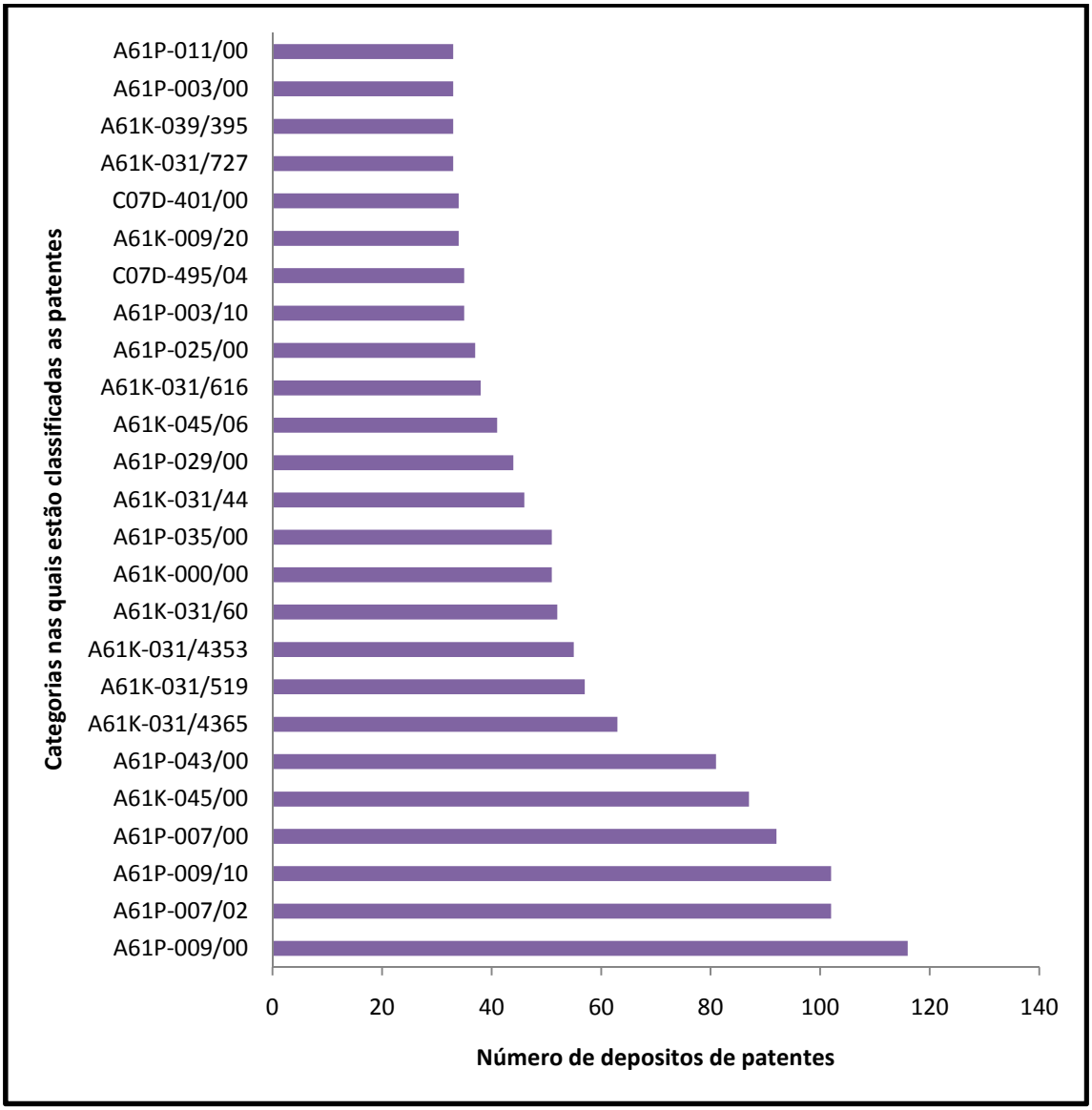

Figura 20: Classificação dos depósitos de acordo com a classe no sistema internacional de patentes, de acordo com dados obtidos na base Derwent.

Esse domínio das categorias ligadas a formulação para aplicação, em detrimento das inovações moleculares, também pode ser fruto do longo tempo decorrido da descoberta do medicamento. Uma vez que boa parte das manipulações químicas, para geração de novos derivados, já foi realizada em grande quantidade, sendo parte das modificações realizadas nessa molécula, na verdade serem derivações de segunda geração.

Podemos evidenciar também um predomínio das patentes ligadas a atividade especifica do medicamento, o que nos leva a deduzir que o medicamento já apresenta concorrentes para a sua função inicial. Isso

leva a busca por novas aplicações e no uso do medicamento para o tratamento de patologias diferentes daquelas para as quais foi desenvolvido.

A presença grande da categoria A61K, também evidencia as modificações realizadas nas diferentes preparações farmacêuticas para esse medicamento. Tal processo pode ter como objetivo melhorias na eficiência, na estabilidade do fármaco, ou ainda pode ser para redução de custos, uma vez que, mesmo sendo um medicamento antigo, este pode ser utilizado, devido ao seu baixo custo, principalmente em países em desenvolvimento, que possuem uma população mais pobre.

Essa classificação deixou clara a quase total presença das patentes na área farmacológica. Tal evidencia se encontra descriminada na Figura 21, onde estão colocados os números de patentes em cada segmento de inovação.

Como podemos ver a maioria esmagadora das patentes se concentra nas áreas de química e de farmacologia e farmácia. Tal dado já era esperado, visto a grande presença de patentes nas categorias A61K, A61P e C07D, ligadas diretamente a esses segmentos.

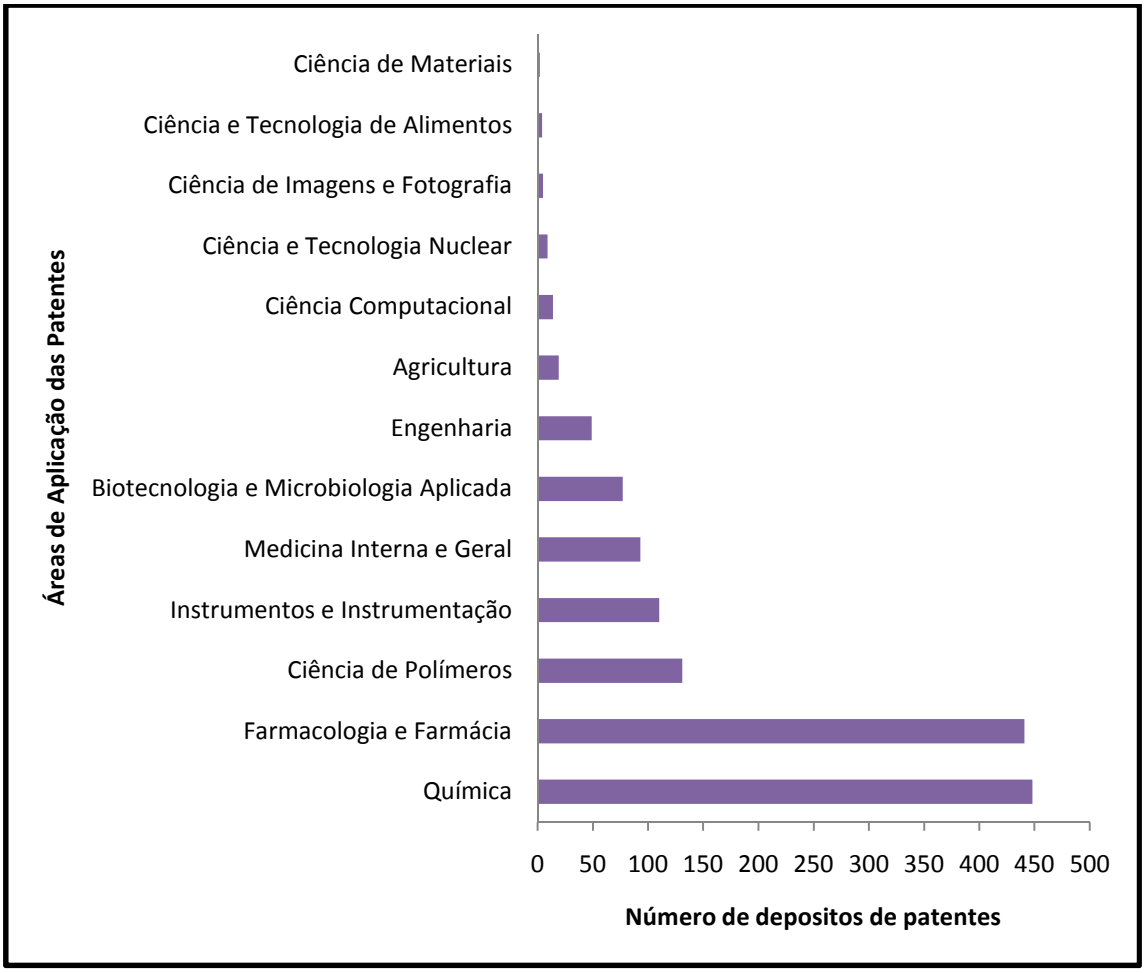

Figura 21: Áreas de aplicação das patentes para ticlopidine no mundo, de acordo com dados obtidos na base Derwent.

Todavia podemos ver um numero significativo nas áreas de ciência de polímeros e instrumentos e instrumentação, além da presença das áreas de engenharia e agricultura. Essas áreas podem estar ligadas a patentes que tenham como função aprimoramentos nos sistemas de produção, como novas metodologias de fabricação de intermediários, descoberta de novos reagentes para fabricação ou uso de insumos diferenciados.

A área de polímeros pode também estar diretamente ligada a criação de sistemas de entrega de drogas (DDS, do inglês *drug delivery system*), como o ticlopidine é um medicamento relativamente barato quando comparado aos demais de seu segmento no mercado, e é a base de muitos outros compostos que atuam de maneira semelhante, ele se torna um bom modelo para avaliação desse tipo de sistema.

As áreas de medicina interna e geral e de biotecnologia estão conectadas a novos usos para o medicamento, bem como para apresentações diferentes. A parte de tecnologia de alimentos pode estar ligada a adição desse medicamento para produção de alimentos funcionais. Já as demais áreas podem ser ligadas a diferentes estudos para aprimoramento da modelagem de processos e da própria molécula.

Na figura 22, o gráfico apresenta um evolução temporal com os depósitos de patentes para o ticlopidine no mundo presentes na base do CAS.

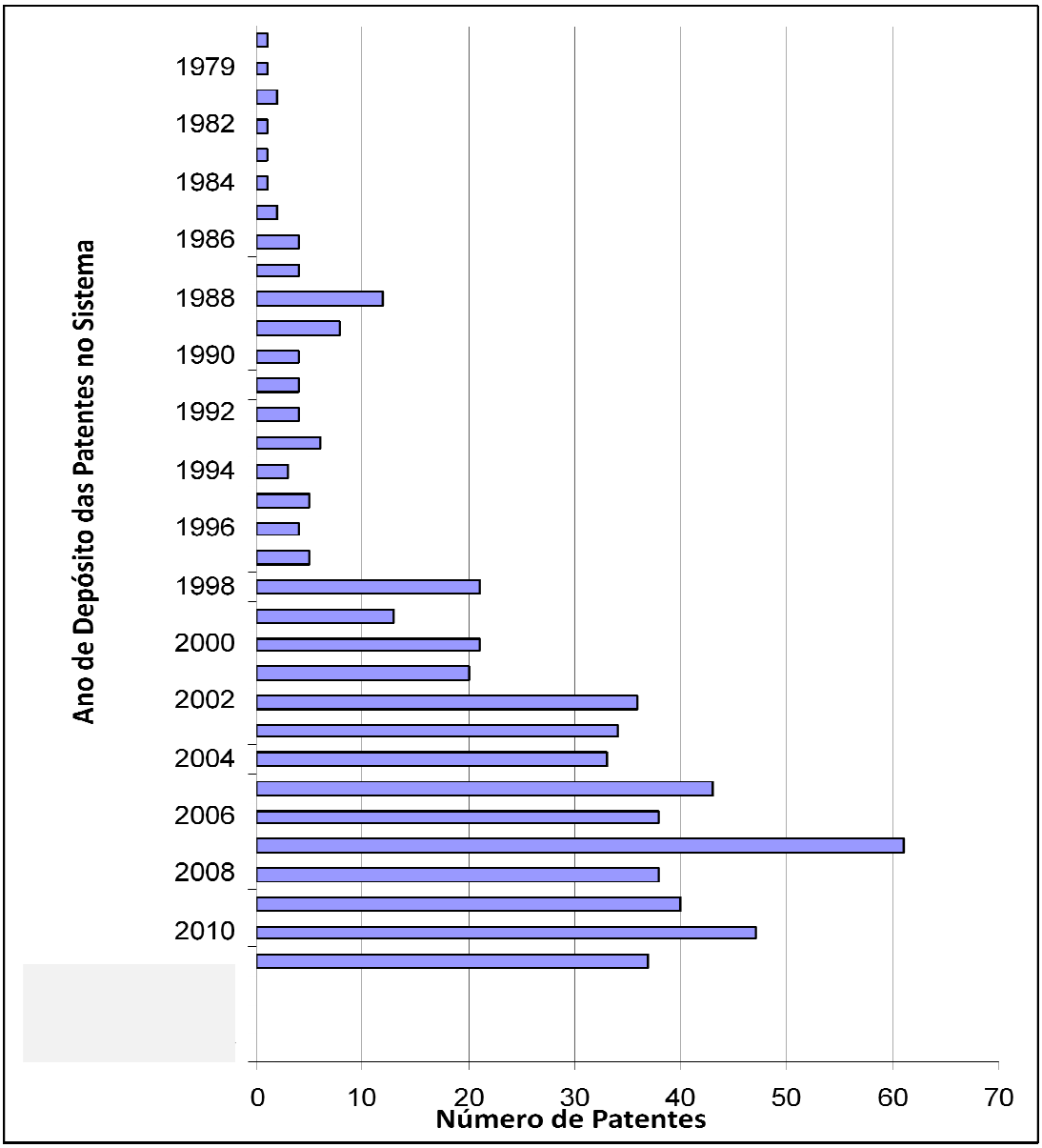

Figura 22: Relação das patentes depositadas para o ticlopidine de acordo com o ano de deposito, obtidas através do portal SciFinder Web.

A Figura 22 apresenta dois aumentos nos depósitos, quando avaliamos as tendências de depósitos, o primeiro durante a segunda metade da década de 1980, com um pico principal no ano de 1988, e o segundo durante a primeira década de 2000, com um pico máximo no ano de 2007.

Podemos relacionar esses dois grandes eventos a descoberta do primeiro derivado do ticlopidine, a ter efeito terapêutico comprovado, o clopidogrel em 1985, tal descoberta pode ter funcionado como fator de aumento dos estudos sobre o ticlopidine. O segundo momento, de aumento dos depósitos e consequentemente, de aumento das pesquisas relacionadas ao ticlopidine, pode estar relacionado ao aumento no número de casos de doenças trombóticas e circulatórias no mundo como um todo.

Fatores como aumento do tempo de vida da população, alterações no padrão de alimentação, muito evidente no Brasil, por exemplo, dentre outros fatores que acabam por aumentar o numero de casos de doenças cardiovasculares nos últimos 10 anos, e assim, também aumentam a demanda por medicamentos para o controle dessas patologias. Todavia o gráfico apresenta um declínio no numero de depósitos a partir de 2008, uma tendência comum após um período de expansão tão grande da pesquisa.

5.1.2 Resultados para o levantamento de depósitos de patentes para o ticlopidine no Brasil

Nesse tópico serão apresentadas as mesmas analises realizadas para o medicamento ticlopidine, porém restritas aos depósitos realizados no Brasil. Esse levantamento tem como objetivo apresentar diferenças entre as estratégias e procedimentos de deposito no mercado nacional.

Os gráficos seguem a mesma ordem da seção anterior, portanto a Figura 23 apresenta os principais titulares de patentes no Brasil.

A Figura 23 não demonstra nenhuma grande diferença entre os principais titulares de patentes para o ticlopidine, apenas diferenças nos números absolutos, pois nem mesmo proporcionalmente podem ser detectadas diferenças grandes na relação Mundo-Brasil.

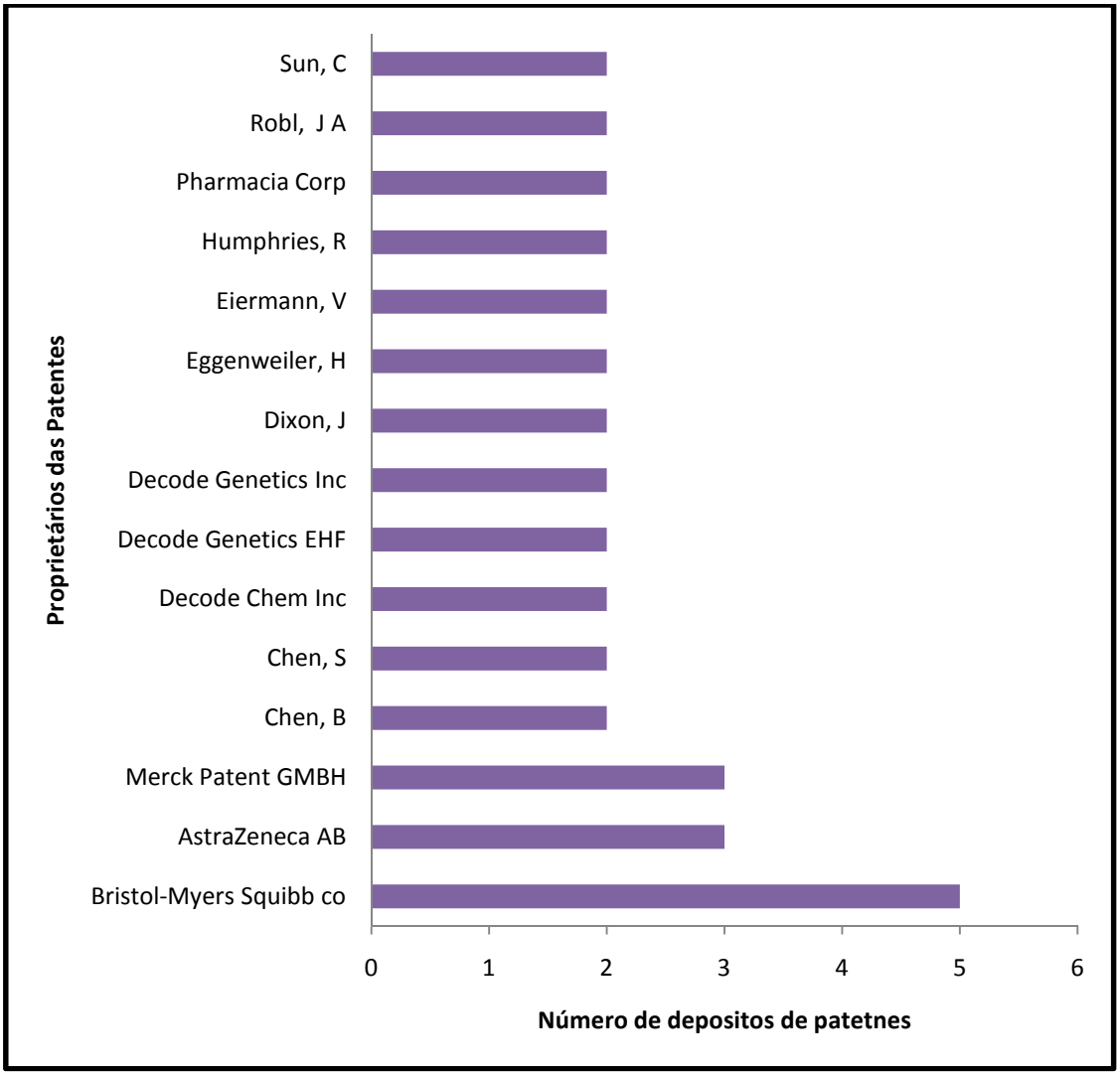

Figura 23: Principais titulares de patentes para o ticlopidine no Brasil, de acordo com dados obtidos na base Derwent.

A Figura 23 não demonstra nenhuma grande diferença entre os principais titulares de patentes para o ticlopidine, apenas diferenças nos números absolutos, pois nem mesmo proporcionalmente podem ser detectadas diferenças grandes na relação Mundo-Brasil.

Apesar da avaliação, ser realizada com os depósitos no Brasil, nenhuma industria farmacêutica foi identificada como titular de patente

no país, demonstrando o domínio total do mercado desse medicamento por empresas internacionais.

A Figura 24 também não apresenta nenhuma grande diferença entre os depósitos realizados no Brasil, quando avaliados os inventores.

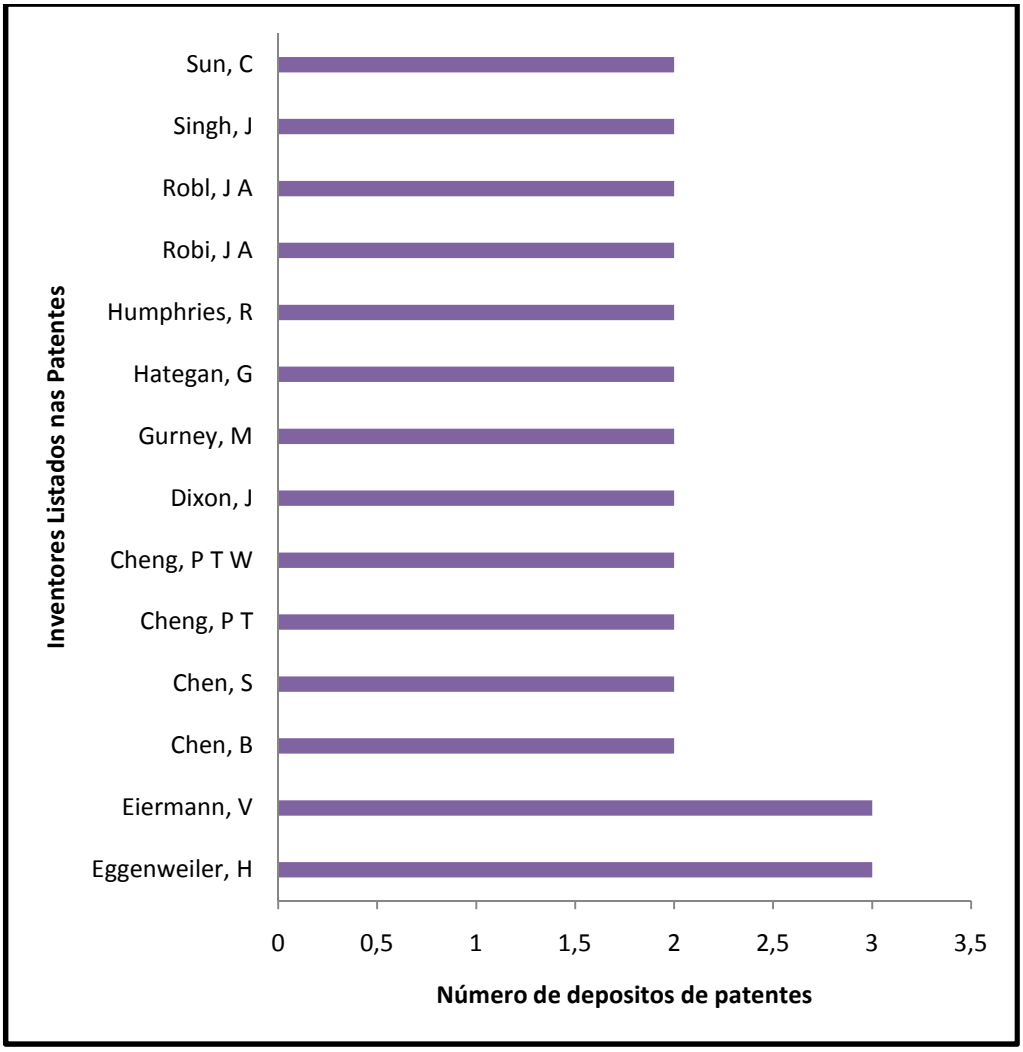

Figura 24: Principais inventores relacionados em patentes de ticlopidine no Brasil, de acordo com dados obtidos na base Derwent.

Como boa parte dos inventores está ligada a indústria farmacêutica, essa não apresenta grandes diferenças na presença de mercado no Brasil, os dados coincidem com os apresentados no resto do mundo, apenas diferindo nos valores absolutos.

A Figura 25 demonstra uma diferença interessante entre os depósitos realizados no Brasil. Estes estão muito mais concentrados

em inovações para preparações e atividades especificas do que o evidenciado nos depósitos realizados no resto do mundo.

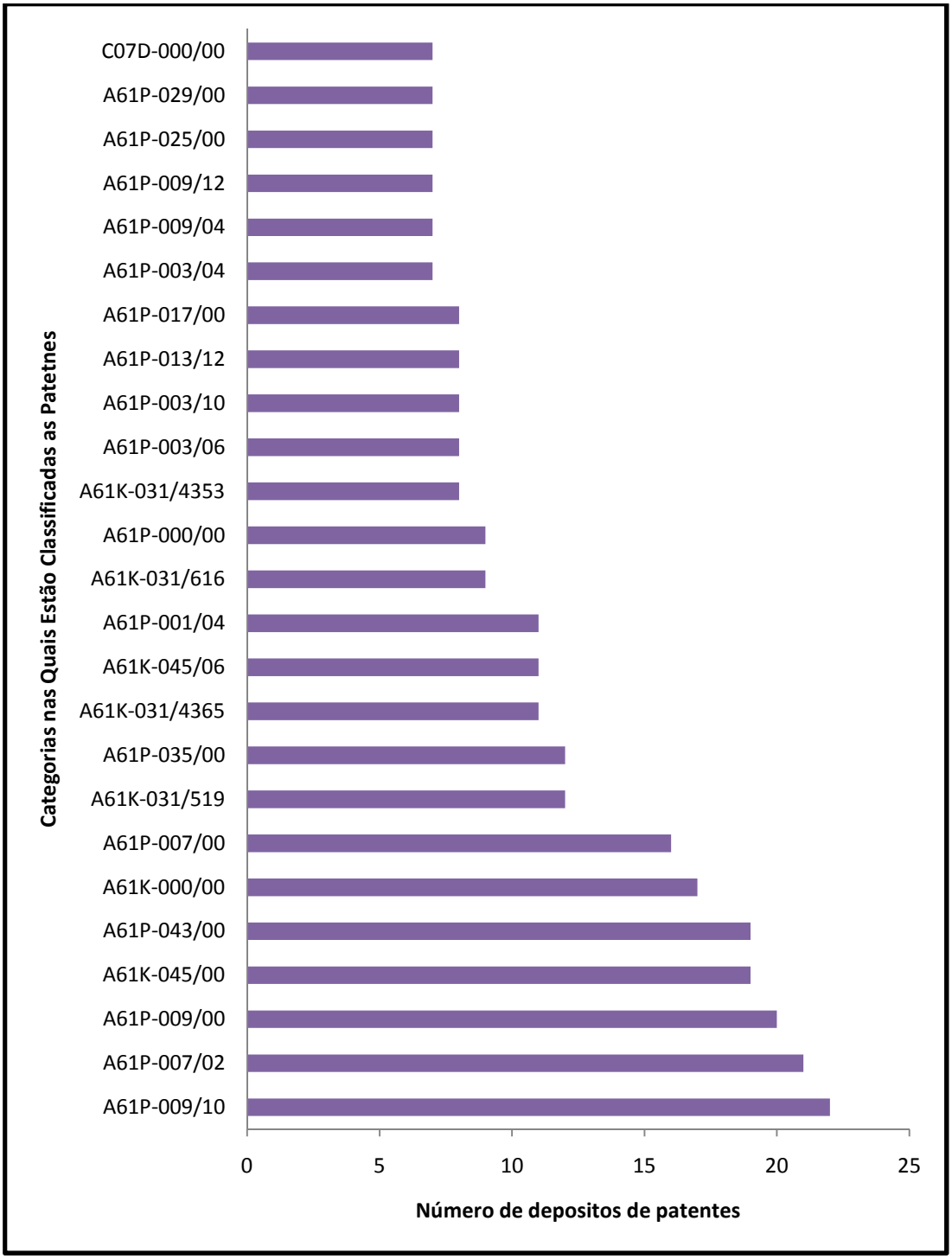

Figura 25: Categoria das patentes dos depósitos sobre o ticlopidine no Brasil, de acordo com dados obtidos na base Derwent.

Tal diferença pode advir do deposito no Brasil corresponder apenas às patentes para aplicação, e não de desenvolvimento de moléculas ou de inovação tecnológica fina. Como todas as industrias titulares de patentes são internacionais, seus setores de pesquisa e desenvolvimento, pelo menos os ligados a inovações moleculares, provavelmente estão localizados em seus países de origem, ou em outros países desenvolvidos.

Essa diferença também pode estar ligada ao fato de que a concessão de patentes para medicamentos no Brasil iniciou-se apenas em 1996, o que vetava o deposito das patentes para moléculas anteriores, pois não preenchiam mais o quesito de novidade, uma vez que já tinham sido depositadas em outros países.

Esta proporção pode ainda indicar o interesse no mercado consumidor brasileiro de medicamentos para doenças circulatórias, pelas grandes industrias farmacêuticas, como fator mais recente.

A Figura 26 vai de encontro aos dados observados na Figura 25, confirmando o fato de que as patentes depositadas no Brasil refletem apenas as aplicações farmacológicas dos medicamentos, e não o desenvolvimento tecnológico direto sobre o fármaco.

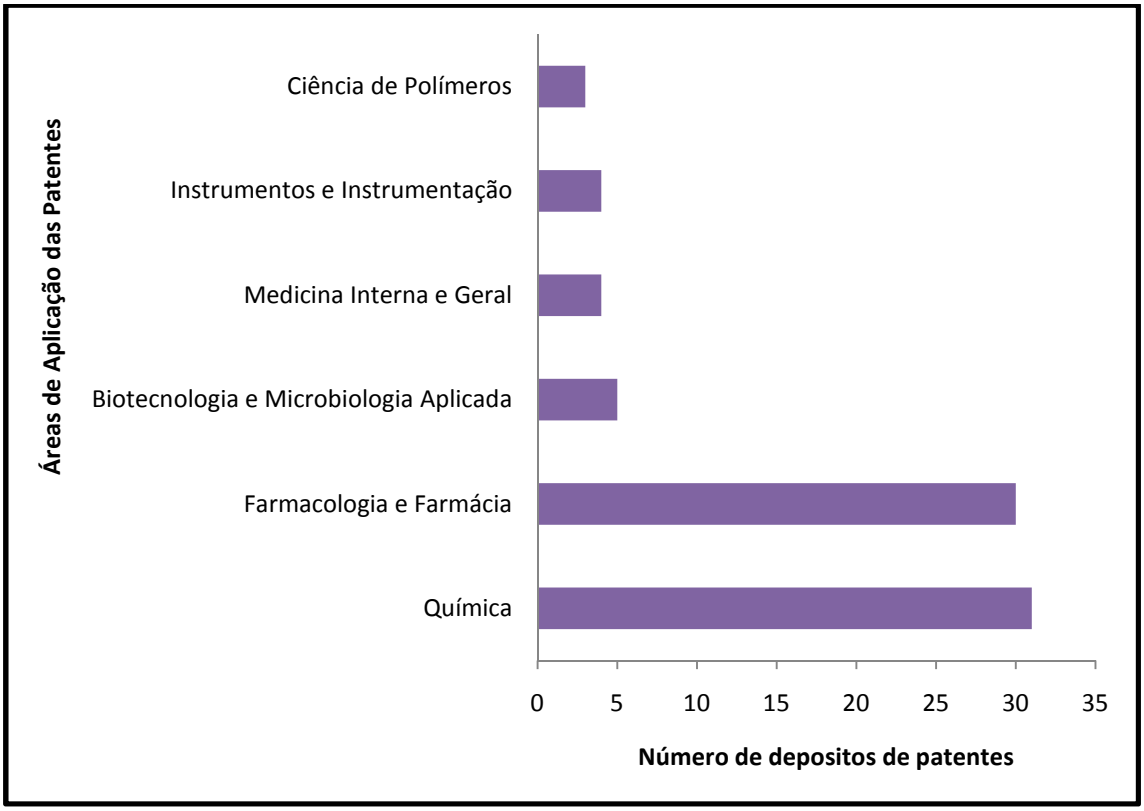

Figura 26: Áreas de concentração dos depósitos de patentes para ticlopidine no Brasil, de acordo com dados obtidos na base Derwent.

A baixa presença de patentes nas áreas de polímeros e instrumentos apresenta o pouco desenvolvimento dos processos de P&D nas áreas de tecnologias de melhoria de processos de fabricação e desenvolvimento.

Os gráficos, de maneira geral, evidenciaram a pequena diferença entre os principais atores no mercado nacional relacionado a comercialização do fármaco ticlopidine, sendo os principais portadores de patentes no mundo também os principais no Brasil.

Porém no que diz respeito aos dados de desenvolvimento tecnológico, fica evidente o papel do Brasil como mercado consumidor de tecnologia, e não como produtor direto. Fato ainda mais evidente pela total falta de titulares de patentes nacionais.

5.1.3 Resultados do levantamento realizado para o fármaco clopidogrel no âmbito mundial

O levantamento das patentes do medicamento clopidogrel foi realizado de maneira semelhante ao do fármaco ticlopidine.

Os dados apresentados a seguir estão organizados de maneira análoga ao exposto para o fármaco anterior, para facilitar a visualização.

A Figura 27 aponta, assim como apontou para o ticlopidine, um amplo domínio das indústrias farmacêuticas estrangeiras. Todavia, apresenta um perfil diferente de empresas, com destaque para a Schering Corp e Ausphex Pharm inc, que nem figuravam entre as principais titulares no caso do ticlopidine, e para o clopidogrel assumem os primeiros lugares.

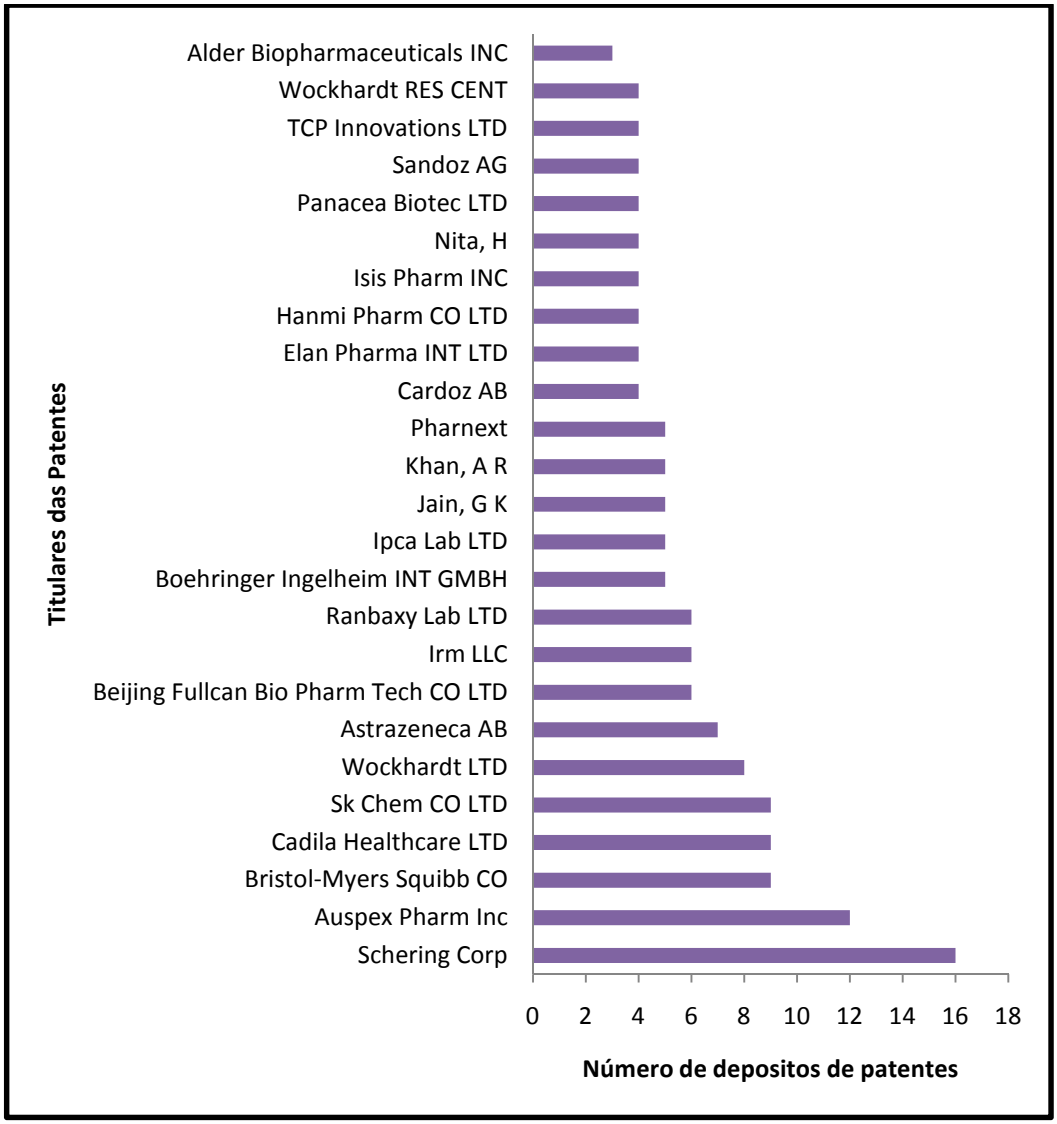

Figura 27: Titulares de patentes para o clopidogrel no mundo, de acordo com dados obtidos na base Derwent.

Também podemos verificar o numero muito maior de industrias com mais de 2 patentes, inclusive com a presença de corporações chinesas, o que não acontecia no caso do ticlopidine. Outro fator de diferença entre os depósitos dos dois medicamentos está no fato de que poucos indivíduos apresentam titularidade de patentes para o clopidogrel, tal fato pode ser devido ao prazo mais recente que as patentes desses medicamentos apresentam e, portanto, seu vencimento não está tão próximo quanto as do ticlopidine.

Isso pode ser comprovado pela Figura 28, onde a relação dos inventores pode ser vista, e apresenta grande variedade de nomes, sendo presentes também inventores listados como titulares de

patentes. A analise é muito semelhante a realizada para o fármaco ticlopidine, porém destacando o grande numero de inventores, que também tem ligação direta com as datas de deposito de patentes serem mais recentes para o clopidogrel.

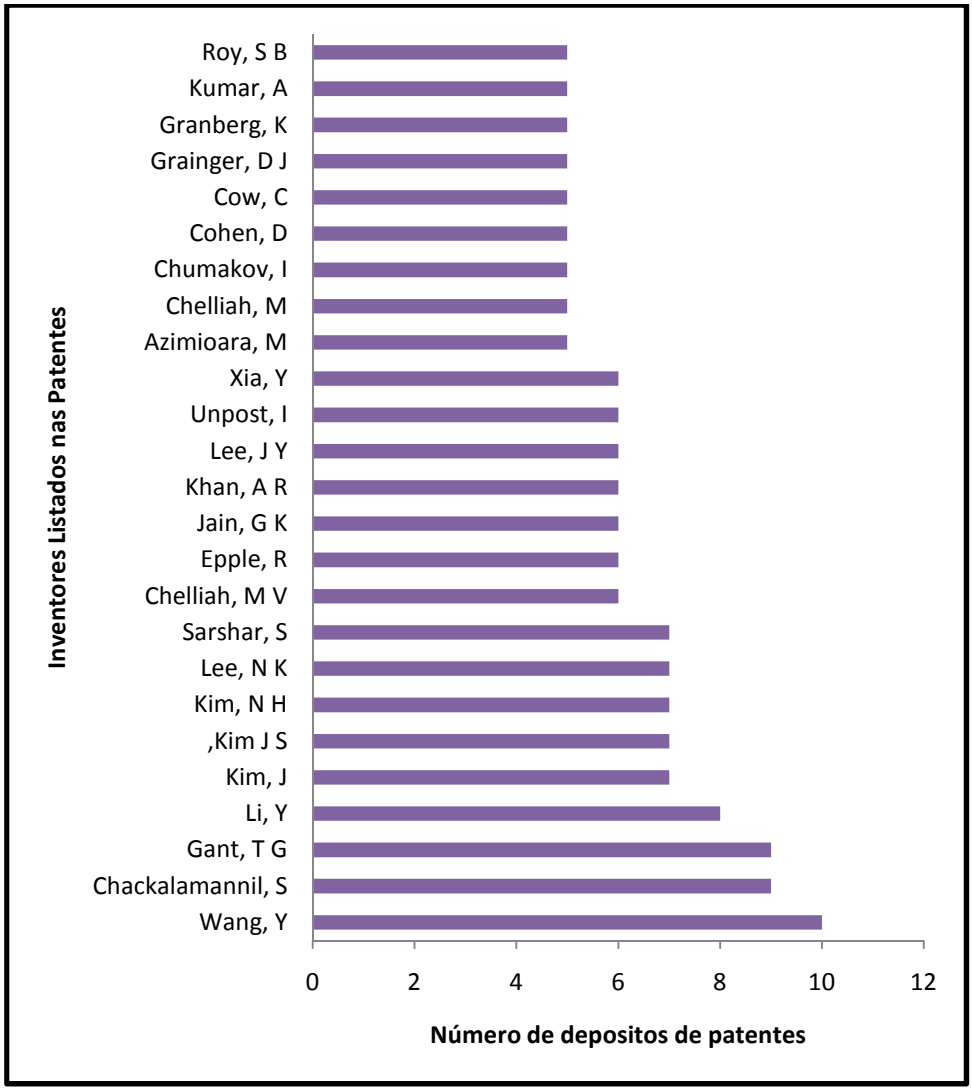

Figura 28: Inventores listados em patentes para o clopidogrel no mundo, de acordo com dados obtidos na base Derwent.

A Figura 29 a seguir apresenta as diferentes classificações encontradas para o medicamento clopidogrel, destacando-se principalmente o maior número de depósitos e de categorias.

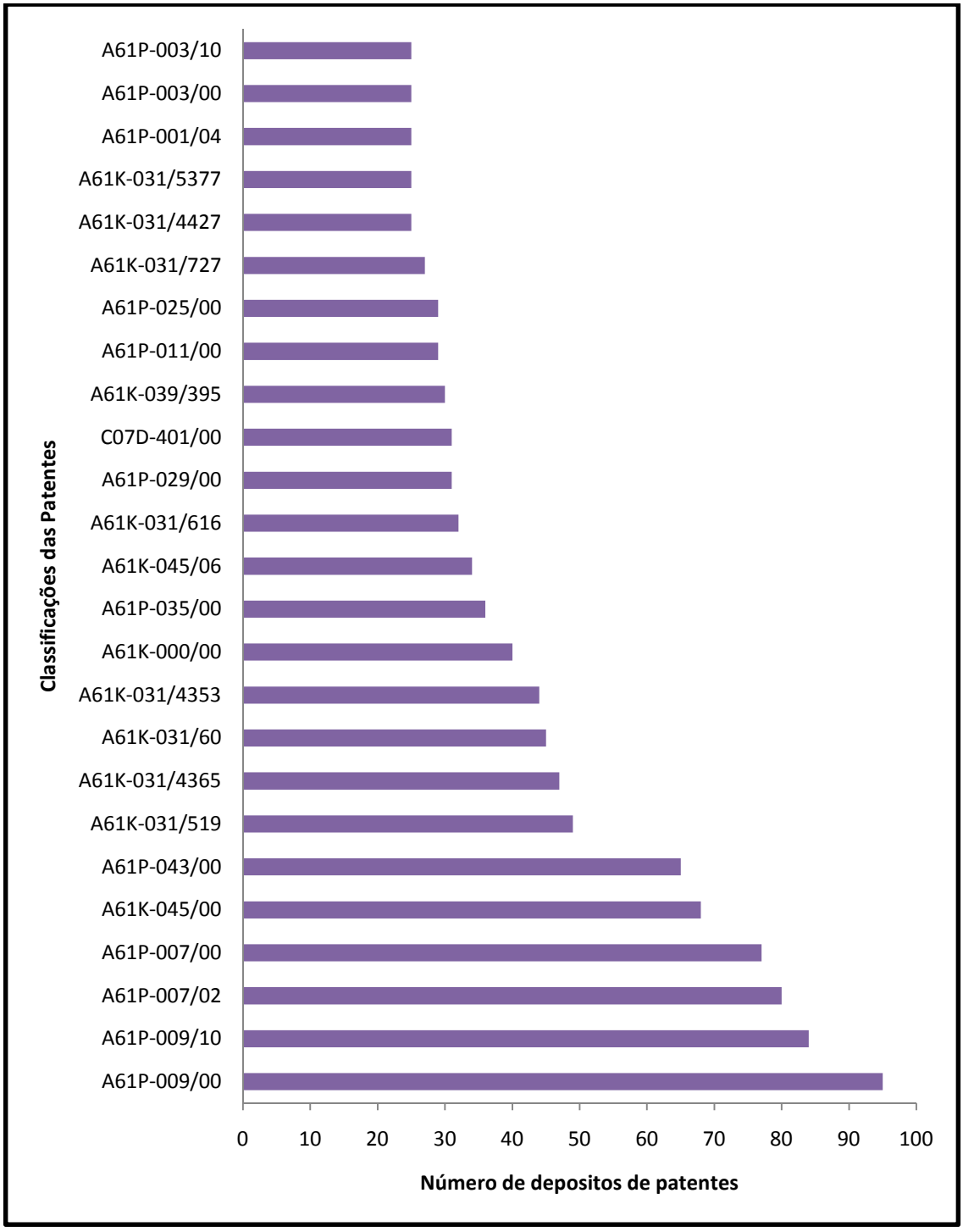

Figura 29: Classificações encontradas nas diferentes patentes para o medicamento clopidogrel no mundo, de acordo com dados obtidos na base Derwent.

Como pode-se observar, o domínio das categorias A61K, A61P e C07D é evidente, assim como foi observado para o medicamento ticlopidine. Todavia um ponto de diferença fundamental reside na pequena proporção de patentes sob a subclasse C07D, indicando uma

pesquisa em alterações moleculares, menor do que a encontrada para o ticlopidine.

Essa menor presença da subclasse C07D, pode ser devido ao fato do próprio clopidogrel ser um derivado do ticlopidine, ou seja, como fruto de uma modificação molecular ele seria utilizado menos como base de alteração, sendo mais fácil trabalhar com a molécula básica padrão, o ticlopidine, tanto no que diz respeito ao custo quando ao acesso.

Todavia a menor proporção de patentes de inovação molecular direta, não significa ausência de pesquisas nessa área. Inclusive um derivado direto do clopidogrel, o prasugrel, é hoje utilizado para os mesmo fins (ANGIOLILLO, BATES & BASS, 2008).

Ainda com relação a diferença entre um medicamento base e um derivado pode-se observar a grande predominância da subclasse A61P, que indica as formulações terapêuticas, nas patentes desse medicamento. Um padrão que também indica a grande pesquisa em formulações eficientes para uso, com foco na melhora da ação terapêutica e no tempo de ação, além da sempre presente redução de custos.

Podemos a partir destes dados identificar uma característica de medicamentos derivados de outras moléculas terapêuticas, a redução das pesquisas de melhoria, quando alcançado um resultado satisfatório no ponto de vista da relação eficiência-custo do medicamento.

A Figura 30 mostra o gráfico comparativo das áreas onde estão classificadas as patentes para o clopidogrel.

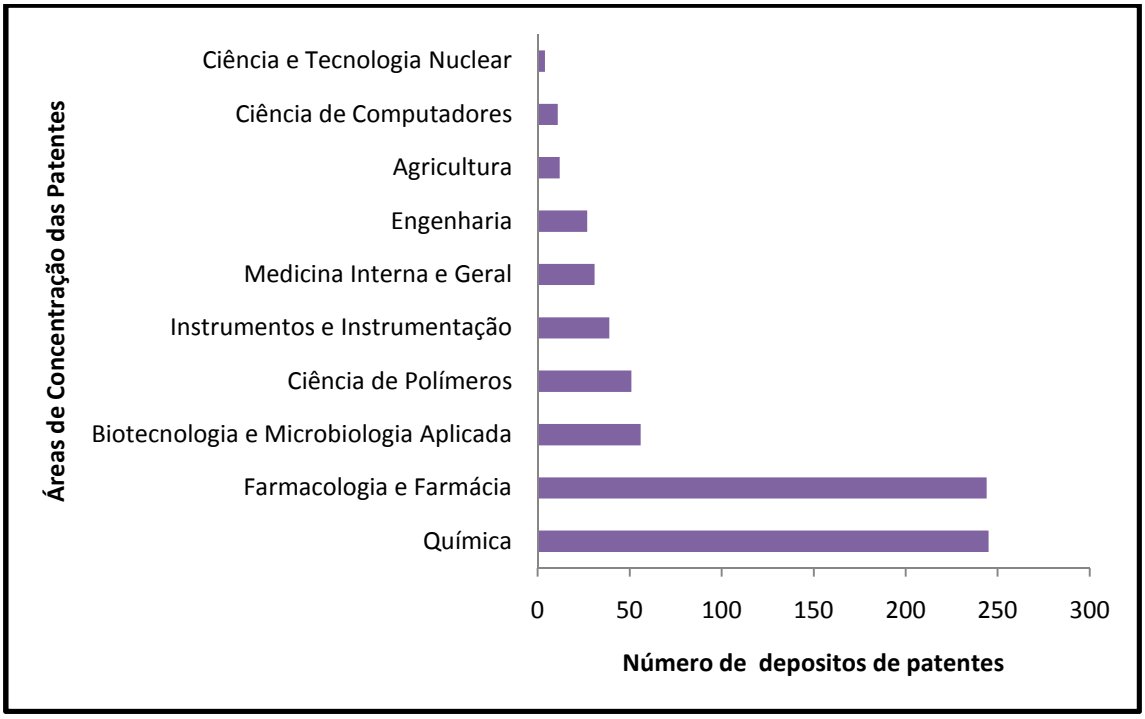

Figura 30: Áreas de concentração das patentes para o clopidogrel no mundo, de acordo com dados obtidos na base Derwent.

A Figura 30 apresenta o predomínio das categorias de química, farmacologia, como visto para o ticlopidine, porém com a diferença grande no que diz respeito as demais áreas.

A ciência de polímeros, que apresenta uma presença significativa para o ticlopidine, não tem o mesmo papel quando avaliamos o clopidogrel, assim como a área de instrumentos e processos. Isso pode ser relacionado, basicamente ao fato das moléculas terem estruturas muito próximas, portanto os processos de fabricação, os reagentes e reações utilizadas para a obtenção do fármaco e os veículos utilizados podem, muitas vezes, serem os mesmos.

No caso dos DDS isso explicaria a pequena presença da ciência de polímeros nas patentes para clopidogrel, uma vez que esse poderia lançar mão dos DDS já pesquisados para o ticlopidine devido as semelhanças moleculares entre eles.

Enquanto o ticlopidine apresentava patentes em praticamente todas as áreas, o clopidogrel apresenta a grande maioria das suas patentes ligada a produção direta do medicamento, reforçando o seu

papel de derivado mais eficiente, ao invés de molécula base para manipulação química.

Já as demais categorias, apesar de apresentarem diferenças com relação a quantidade de depósitos, representam as mesmas atividades para o clopidogrel que apresentaram para o ticlopidine.

A seguir a Figura 31 apresenta o número de depósitos realizados para o clopidogrel, ao longo dos anos na base do CAS.

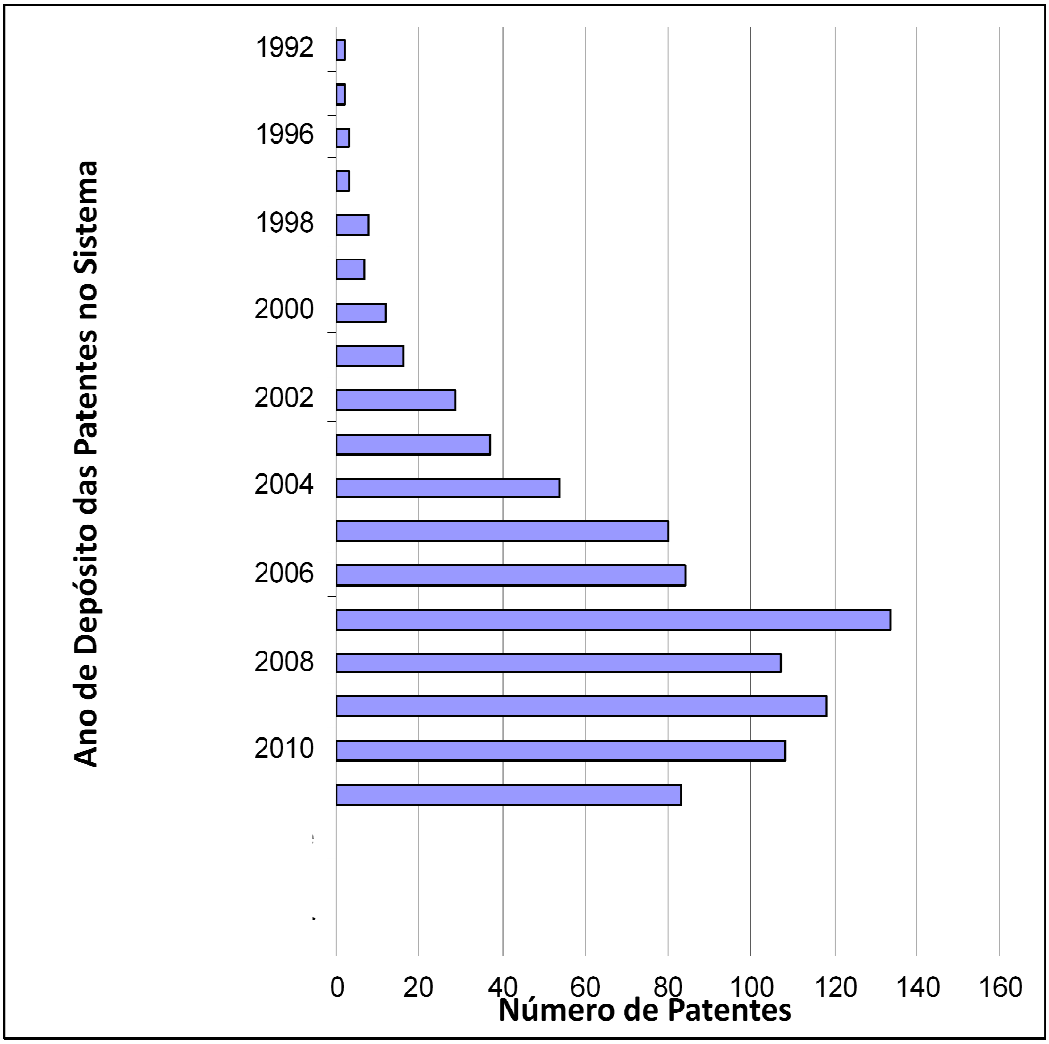

Figura 31: Evolução temporal dos depostos de patentes para o clopidogrel segundo o banco de dados do CAS.

Como apresenta a Figura 31, o padrão demonstrado para o clopidogrel foi mantido, com notória diferença no inicio das datas de deposito, o clopidogrel só aparece nos registros mais de 15 anos depois do ticlopidine.

Todavia também se apresenta uma elevação significativa no número de depósitos a partir do ano 2000, com destaque para o período entre 2005 e 2009, onde se concentram boa parte dos depósitos.

Essa proporção, assim como evidenciado para o ticlopidine, advém do aumento da importância das doenças vasculares no cenário da saúde mundial. Com o aumento do numero de viagens de longa distancia e aumento do tempo de vida da população, os números de casos per capita tendem a aumentar. Somando a isso, o maior acesso à cobertura de saúde das populações dos países em desenvolvimento, os casos de pacientes com acesso ao tratamento aumentam, reduzindo também os casos de subnotificação, o que faz com que aumentem os investimentos nesses medicamentos para aumentar a cobertura do mercado consumidor pela indústria.

5.1.4 Resultados para o levantamento de depósitos de patentes para o clopidogrel no Brasil

Esse tópico trata dos depósitos de patentes para o clopidogrel no Brasil. A apresentação e a ordem dos gráficos é a mesma para os depósitos em âmbito mundial.

A Figura 32 apresenta os principais titulares de patentes no Brasil, seguindo o padrão apresentado para os dados relativos aos depósitos no mundo inteiro.

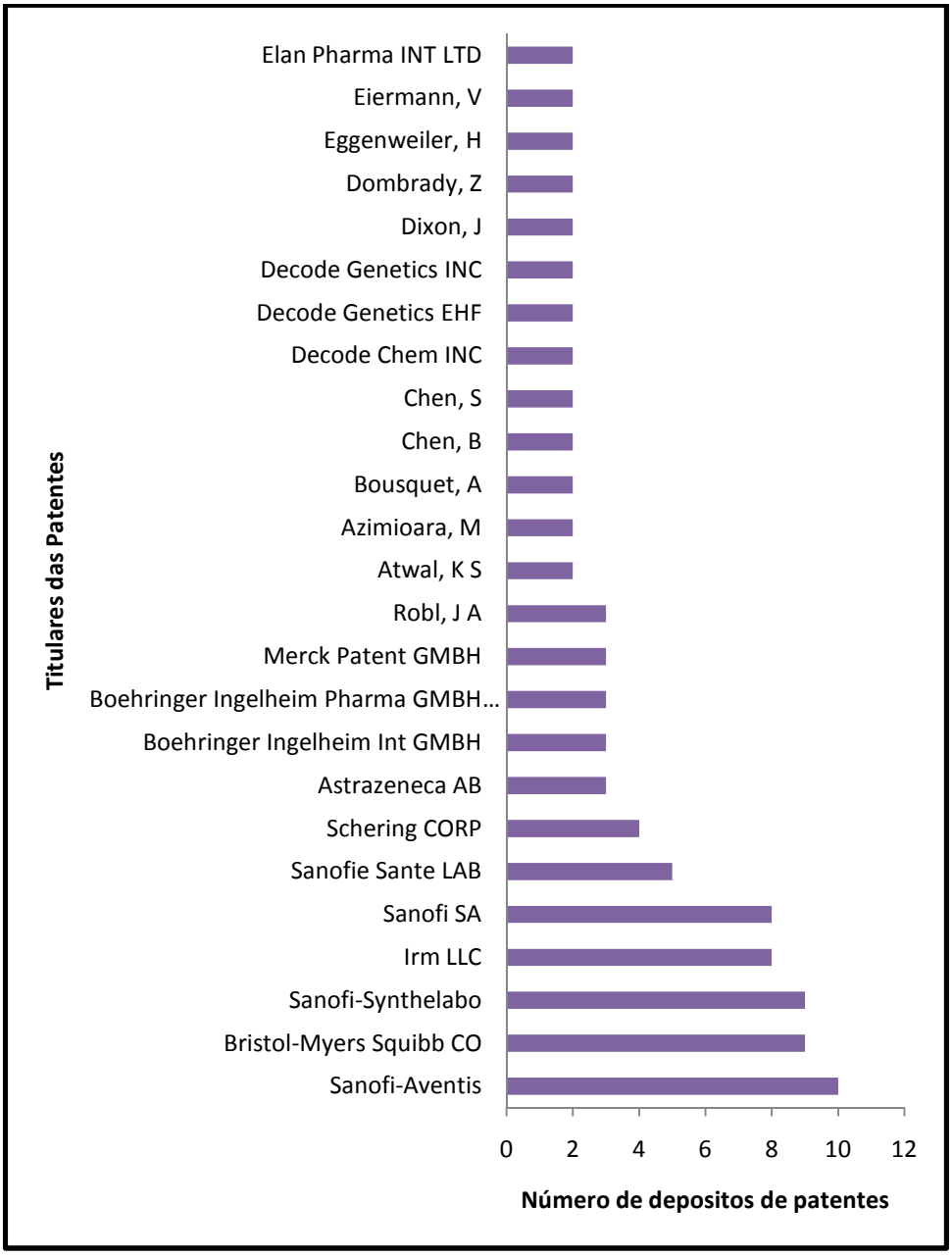

Figura 32: Titulares de patentes para o clopidogrel no Brasil, de acordo com dados obtidos na base Derwent.

Os principais titulares de patentes no Brasil para o clopidogrel, assim como para o ticlopidine são indústrias multinacionais.

Os principais depositantes são um pouco diferentes entre os depósitos internacionais e os depósitos no Brasil. Com destaque para o grupo Sanofi-Aventis, que sequer aparece como um dos principais depositantes no mundo, e domina amplamente o mercado nacional, com um total de 32 patentes, o que significa 44% dos 72 depósitos encontrados.

Observam-se também apenas quatro indivíduos entre os proprietários de patentes, fruto provavelmente, assim como observado anteriormente, de ser um medicamento mais novo quando comparado ao ticlopidine, e por isso ainda ter menos patentes com prazo de expiração próximo.

Isso apresenta mais um dado em favor da hipótese das industrias farmacêuticas concentrarem seu trabalho de pesquisa e desenvolvimento nas subsidiárias localizadas nos países desenvolvidos, relegando as filiais em outros países o trabalho de produção e distribuição, e pequenos projetos de desenvolvimento e adequação ao mercado local.

A Figura 33 a seguir, apresenta os principais inventores presentes nas patentes para este fármaco no Brasil.

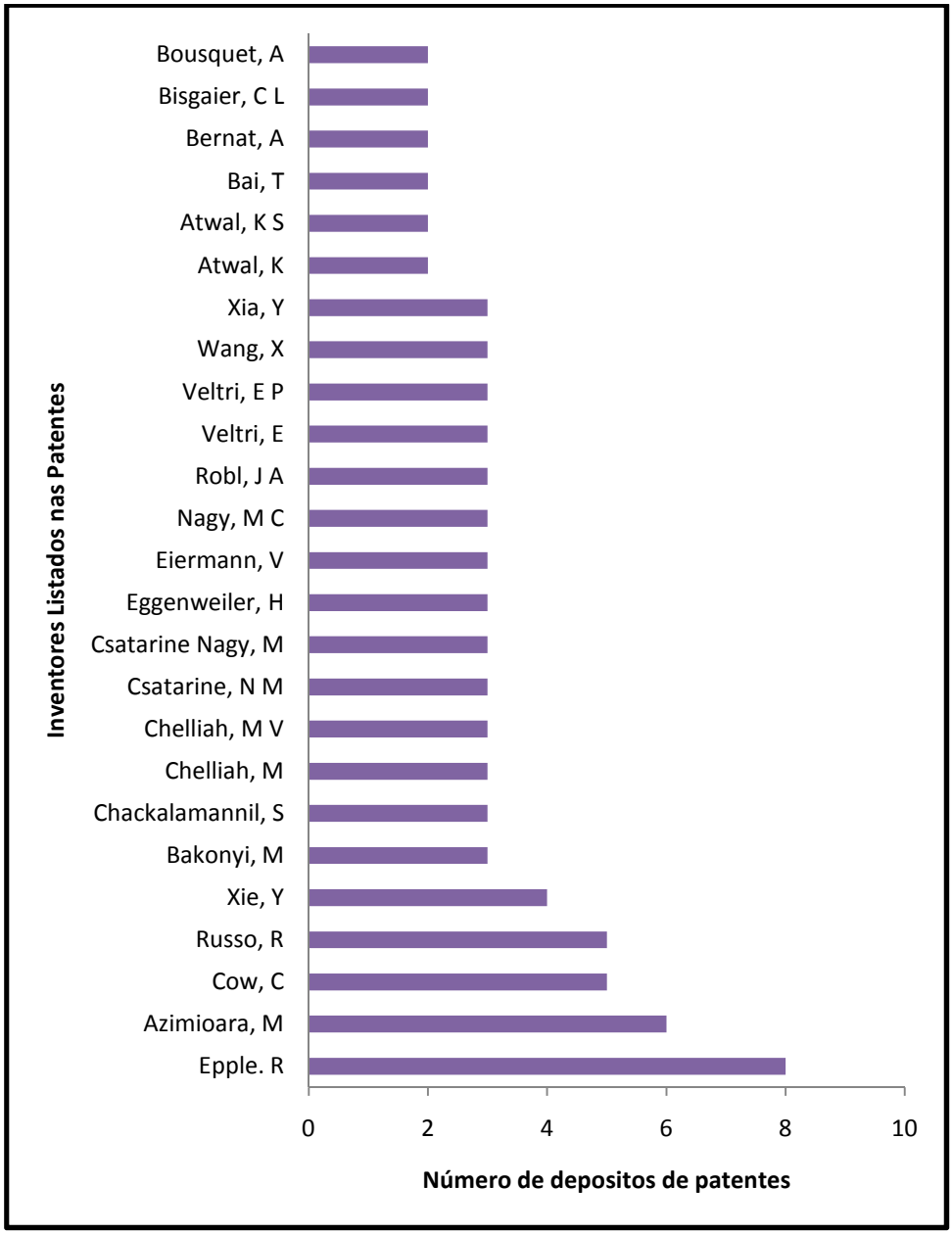

Figura 33: Principais inventores listados nas patentes para o clopidogrel no Brasil, de acordo com dados obtidos na base Derwent.

Pode-se notar uma diferença entre os inventores presentes nessa lista, e os que estão no gráfico das patentes do clopidogrel no mundo, isso pode ser devido principalmente para a diferença no perfil das empresas detentoras de patentes, uma vez que o mercado nacional é dominado pela Sanofi-Aventis em contraste com o cenário mundial.

Na Figura 34 estão as principais classificações de patentes nas quais se encaixam as patentes para o clopidogrel no Brasil.

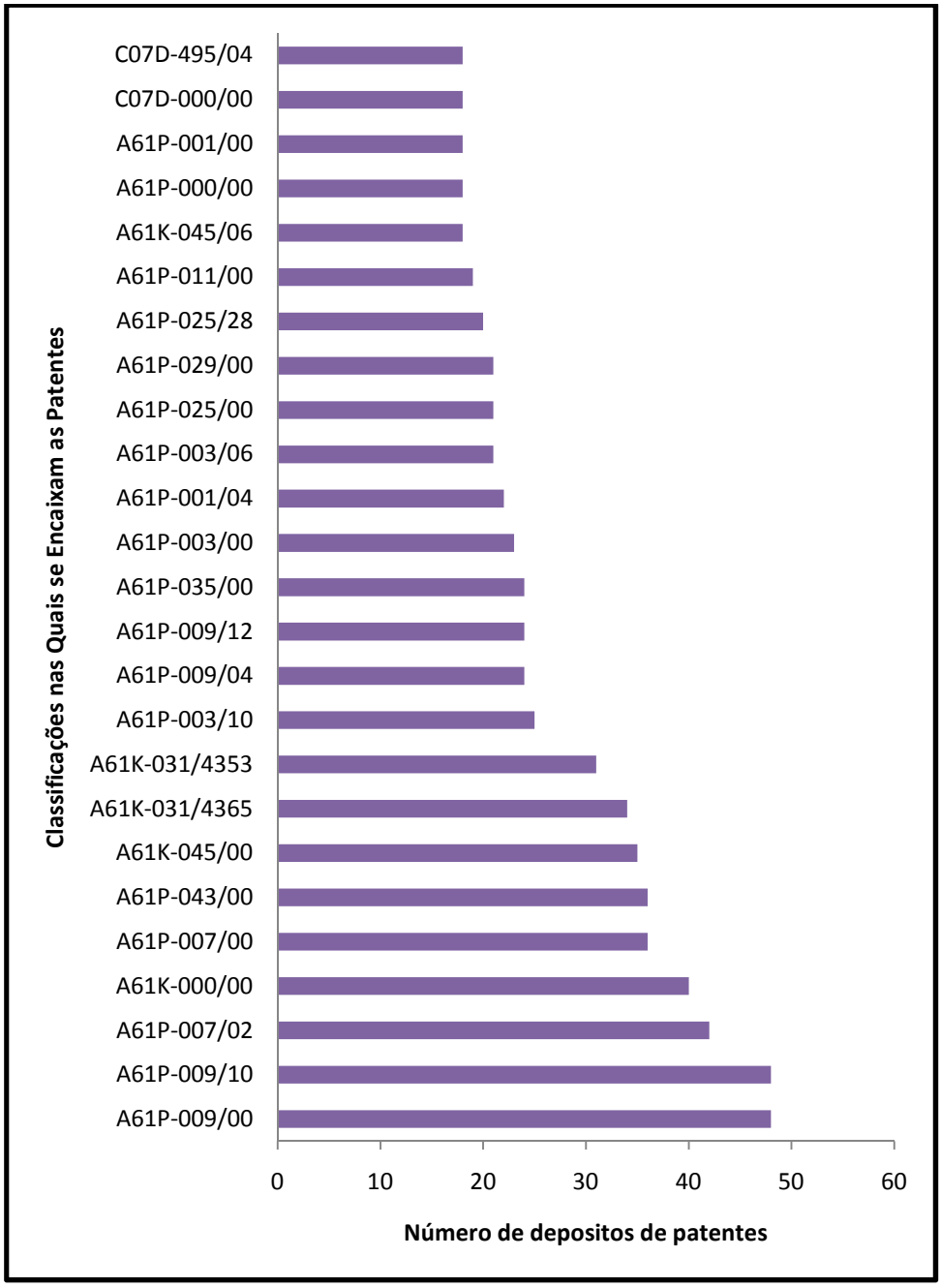

Figura 34: Classificações de patentes encontradas para as patentes de clopidogrel no Brasil, de acordo com dados obtidos na base Derwent.

Assim como visto no caso dos depósitos mundiais, o predomínio das classes A61P e A61K é grande frente a C07D. Essa diferença é ainda maior do que a observada para os depósitos mundiais, também como fruto da política de concentração de pesquisa nos países desenvolvidos, fazendo com que os processos de pesquisa mais sensíveis e que demandam mais recursos, como modificações

moleculares e descobertas de derivados sejam mantidos fora das subsidiarias nacionais.

O foco nas preparações farmacêuticas também pode estar ligado as diferenças entre o Brasil e os países de origem das industrias, notoriamente EUA e Europa. Sendo o principal ponto de diferença o clima, devido a maior concentração de umidade e calor, e a grande insolação presente em grande parte do território nacional, alterações que garantam maior estabilidade a molécula do fármaco podem ser necessárias, para que este não tenha sua eficiência reduzida, bem como mantenha um prazo de validade adequado.

A susceptibilidade a luz do medicamento pode ser facilmente avaliada pela embalagem na qual é comercializado. Enquanto o ticlopidine se apresenta em embalagens plástico-alumínio, o clopidogrel é comercializado em blisteres do tipo alumínio-alumínio, visando protegê-lo da luz.

No que diz respeito as áreas de aplicação para as patentes do clopidogrel, a Figura 35 acompanha o mesmo padrão visto para os depósitos internacionais, com grande predomínio das áreas de química e de farmácia e farmacologia.

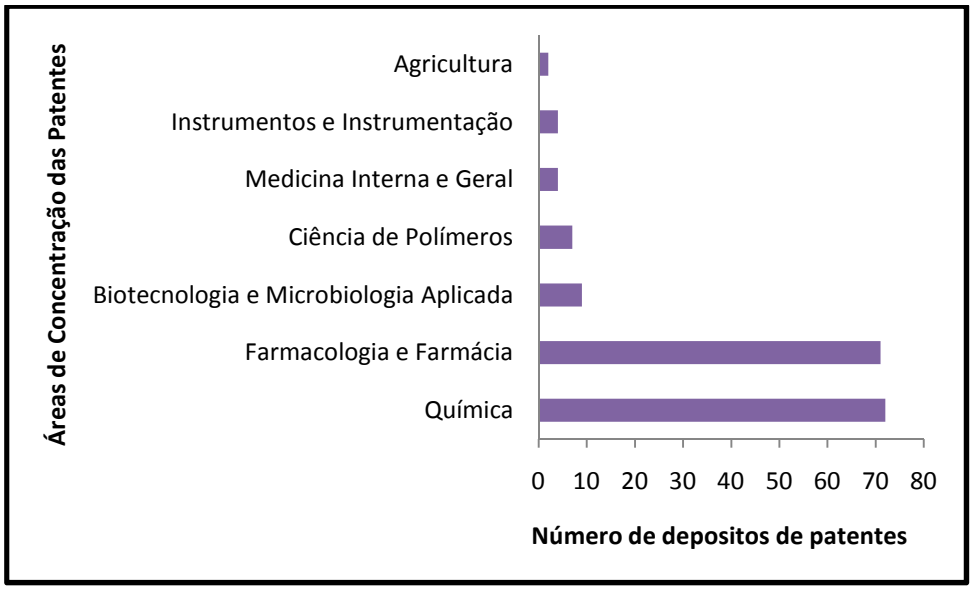

Figura 35: Áreas de aplicação para as patentes do clopidogrel registradas no Brasil, de acordo com dados obtidos na base Derwent.

Não há patentes na área de ciência de computadores, talvez devido a não condução de projetos de modelagem computacional para essa molécula no Brasil, sendo que o mesmo pode ser entendido para a área de ciência e tecnologia nuclear e de engenharia, todas as três estão presentes nos depósitos internacionais, mas não nos presentes no Brasil. No mais os gráficos de depósitos internacionais e nacionais apresentam o mesmo comportamento.

5.2 ESTUDO DE CASO

Esse estudo de caso foi realizado com o objetivo de verificar se os medicamentos genéricos a base de ticlopidine e clopidogrel, apresentam as mesmas características dos seus respectivos medicamentos de referência.

Pode acontecer de um medicamento genérico apresentar-se diferente do medicamento de referência, por uma série de motivos, dentre eles:

- Uso de excipientes diferentes;
- Diferenças durante a fase de produção que podem alterar características dos medicamentos;
- Uso de polimorfos diferentes da molécula de principio ativo.

O polimorfismo consiste na presença de alterações do arranjo cristalino apresentado por uma substância, porém sem significar alterações na sua estrutura molecular (conformação molecular e espacial). Essas substâncias apresentam características químicas idênticas, mas o mesmo não ocorre com suas propriedades físicas e físico-químicas, como por exemplo, ponto de fusão, condutividade, volume, densidade, viscosidade, cor, índice de refração, solubilidade, higroscopicidade, estabilidade e perfil de dissolução (GIRON et al, 2002).

Sendo que uma das diferenças que pode levar a grande variação na atividade biológica do medicamento e em sua estabilidade térmica é o uso de diferentes polimorfos do medicamento em uma mesma preparação, originárias do polimorfismo apresentado pelas moléculas de princípio ativo.

O polimorfismo é amplamente observado em compostos farmacêuticos. Diferenças nas propriedades físico-químicas e mecânicas de diversos compostos farmacêuticos levaram ao surgimento de metodologias de caracterização baseadas em medidas de qualidade rigorosas, sendo o controle das diferentes formas dos

compostos sólidos, de fundamental importância para garantia da qualidade dos fármacos.

As formas químicas dos compostos que apresentam energia de ativação mais baixa, em geral são as escolhidas para serem utilizadas como medicamento, por serem mais estáveis, todavia esta, em geral, apresenta baixa solubilidade e complexos perfis de dissolução. Sendo que tais diferenças podem influenciar diretamente na classificação do medicamento, e na sua forma de administração e metabolização.

Complexidades adicionais podem surgir devido às diferenças nas propriedades de fluxo, compactação, comportamento absorção de água, a morfologia dos cristais e, portanto, processabilidade de diferentes polimorfos dos fármacos. O súbito aparecimento ou desaparecimento de uma forma cristalina pode ameaçar o desenvolvimento do processo, e pode levar a sérias conseqüências farmacêuticas se a transformação ocorrer durante a fabricação ou armazenamento da forma farmacêutica. Portanto, as análises qualitativas e quantitativas dos polimorfos devem ser incorporadas no início do estágio de desenvolvimento de medicamentos, tanto na fabricação quanto na fase de formulação.

Empresas farmacêuticas envolvidas em produtos genéricos, tem por objetivo desenvolver uma formulação que é qualitativa e quantitativamente o mais próximo ao produto inovador em termos de excipientes e de uso das formulas aceitas pela comunidade farmacêutica. Todavia, a estratégia mais segura e rápida para lançar um medicamento genérico no mercado é usar uma forma polimórfica semelhante ao produto inovador.

Uma caracterização da molécula, em estado sólido, incluindo a caracterização das possíveis formas polimórficas, usadas pelo inovador, devem ser parte integrante de um exercício de engenharia reversa visando desvendar a fórmula qualitativa e quantitativa do produto inovador.

Além disso, misturas de moléculas polimórficas podem levar a alterações na ação dos fármacos, pois podem ser diferentemente metabolizados no organismo, essas misturas, podem comprometer não somente a ação do fármaco no organismo, como também sua vida útil

de prateleira, e suas condições de resistência a temperatura, incidência de luz, dentre outras características físico-químicas.

Por esses motivos decidiu-se por estudar esse caso, visando a identificação de diferenças entre as apresentações comerciais de ticlopidine (genérico e de referência) e clopidogrel (genérico e de referência).

5.2.1 Avaliação térmica das amostras de ticlopidine

A seguir serão apresentados os resultados das analises de Termogravimetria (TG), Termogravimetria Derivada (DTG), Análise Térmica Diferencial (DTA) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).

A Figura 36 mostra as curvas de TG sobrepostas das amostras ticlo_1 e ticlo_2, respectivamente medicamento de marca e genérico.

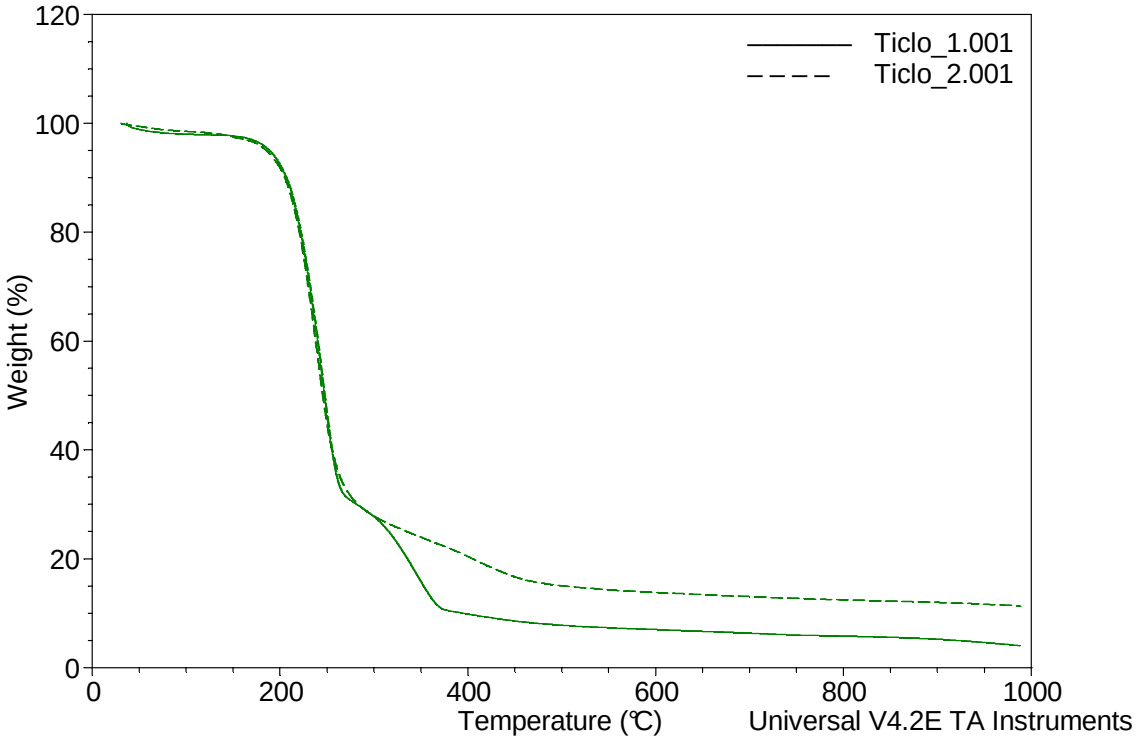

Figura 36: Curva de TG comparativa entre o medicamento comercial (Ticlo_1) e o genérico (Ticlo_2).

Podemos observar que a amostra do medicamento comercial apresenta dois estágios de decomposição, sendo um iniciado por volta de 150ºC e terminado em 250ºC, e outro iniciado imediatamente depois e terminado por volta de 350ºC.

Já a amostra do medicamento genérico apresentou também dois estágios de decomposição, com o primeiro estagio com os mesmos padrões do primeiro estagio apresentado pela amostra comercial, já o segundo estagio é muito diferente, iniciando, assim como o da outra amostra por volta dos 250ºC, porém terminando em 450ºC.

Além disso, pode-se ver grande diferença de teor de resíduo presente nas duas amostras. Enquanto a amostra comercial apresentou apenas 5% de resíduos, a amostra do genérico manteve como resíduo por volta de 12% da massa inicial.

A Figura 37 traz as curvas de DTG sobrepostas das duas amostras de ticlopidine avaliadas.

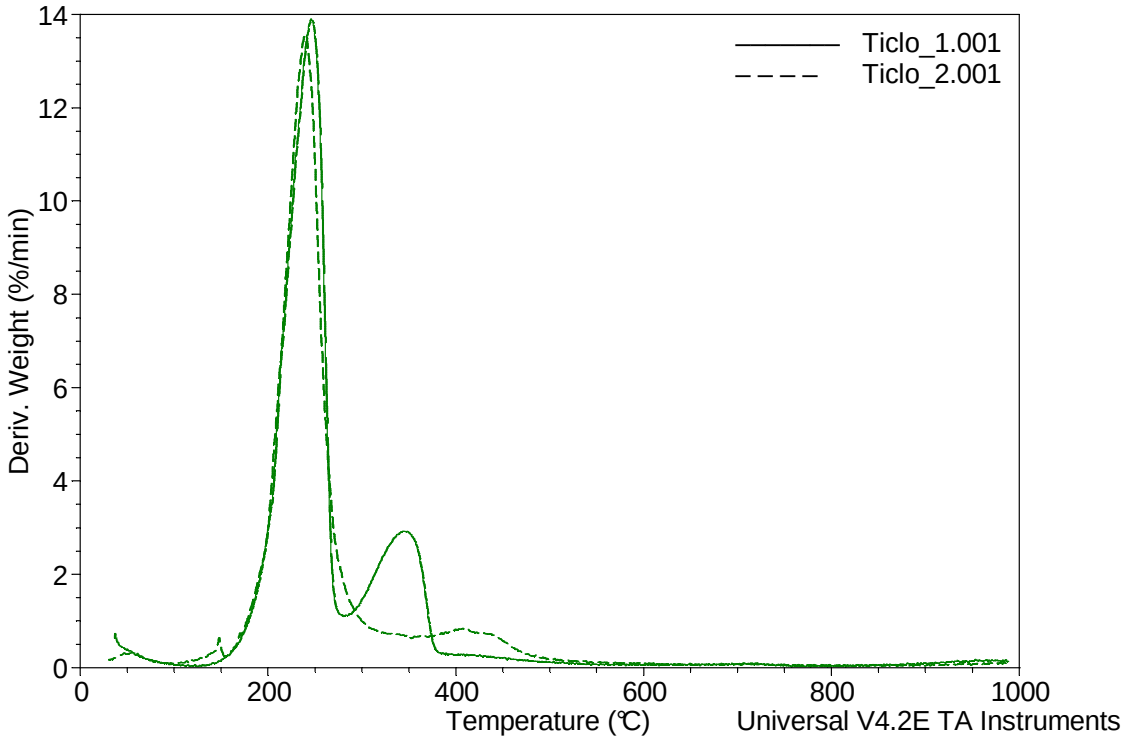

Figura 37: Curva comparativa de DTG entre as amostras de medicamento comercial (Ticlo_1) e genérico (Ticlo_2.)

Estas evidenciam as diferenças entre as amostras de ticlopidine estudadas. Podemos ver que ambas apresentam um estagio principal de perda de massa por volta dos 250ºC, porém a amostra comercial apresenta um segundo estagio acentuado na temperatura de 350ºC, já o medicamento genérico, apresenta um segundo estagio de decomposição, iniciado por volta dos 400ºC e terminado em 450ºC.

O medicamento genérico também apresenta um discreto estagio de decomposição em 150ºC, que não é observado no medicamento comercial.

Estas diferenças provavelmente são marcantes da diferença na degradação das duas amostras, evidenciando de maneira mais clara as diferenças já observadas na analise de TG. A diferença entre os estágios de decomposição pode ser indicativa, da diferença nas moléculas, por se tratarem de polimorfos diferentes, principalmente no pequeno estagio de decomposição em 150ºC apresentado pelo medicamento genérico. Portanto, apesar de o estagio de decomposição principal, que pode ser atribuído ao fármaco propriamente dito, ser praticamente o mesmo entre as duas amostras, existe a possibilidade de outro polimorfo estar presente no genérico, apesar de se encontrar em pequena quantidade.

O segundo evento de degradação, pode ser atribuído aos veículos diferentes presentes em cada uma das formulações, estes compostos podem apresentar características muito diferentes que podem influir diretamente na absorção dos medicamentos. A diferença entre os veículos explicaria os estágios de decomposição, posteriores ao estagio principal, tão diferentes entre as duas amostras.

Tal diferença portanto, pode influenciar diretamente sobre a forma como os dois medicamentos agem e são absorvidos e metabolizados no organismo.

A Figura 38 mostra as curvas de DTA para as amostras de ticlopidine, ambas apresentam um perfil muito semelhante,

apresentando poucas diferenças dentro do perfil de eventos de troca de calor.

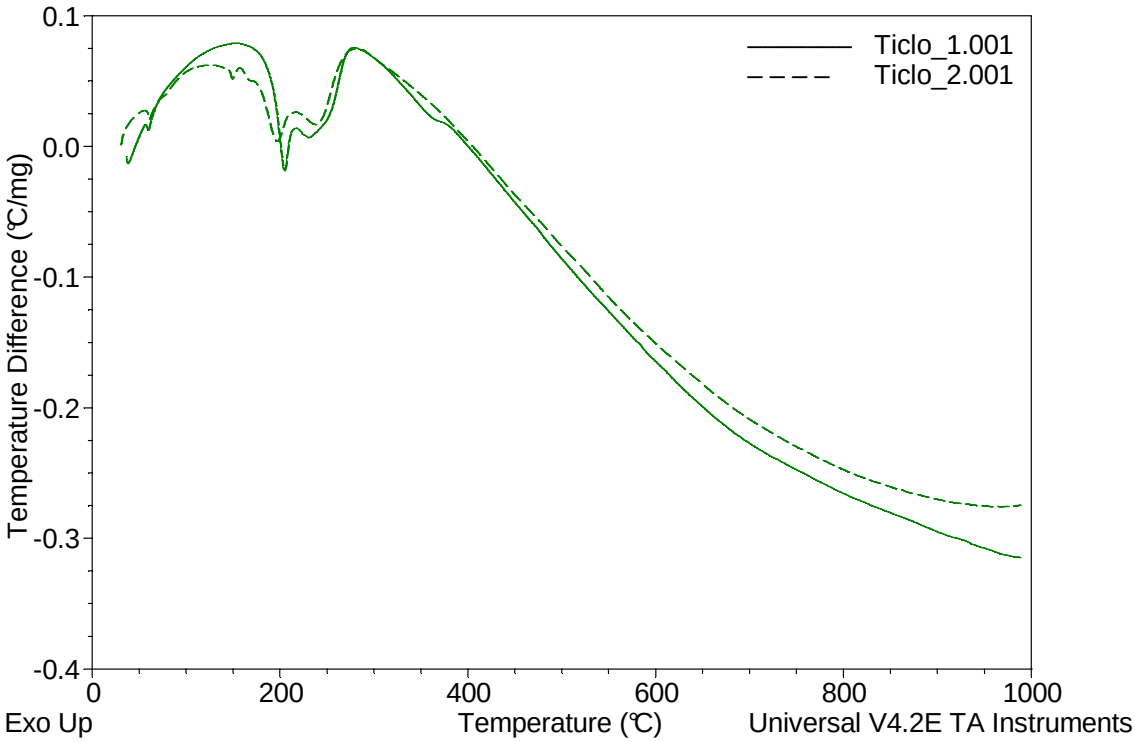

Figura 38: Curva de comparação de DTA entre o medicamento comercial (Ticlo_1) e o genérico (Ticlo_2).

Ambas apresentam três eventos endotérmicos entorno de 50ºC, 200ºC e 250ºC, possivelmente relacionados a eventos de fusão da molécula de ticlopidine e de seu veiculo. Porém podemos notar que o genérico apresenta também um evento endotérmico entorno de 150ºC, evento esse que pode ser creditado ao possível polimorfo que está presente.

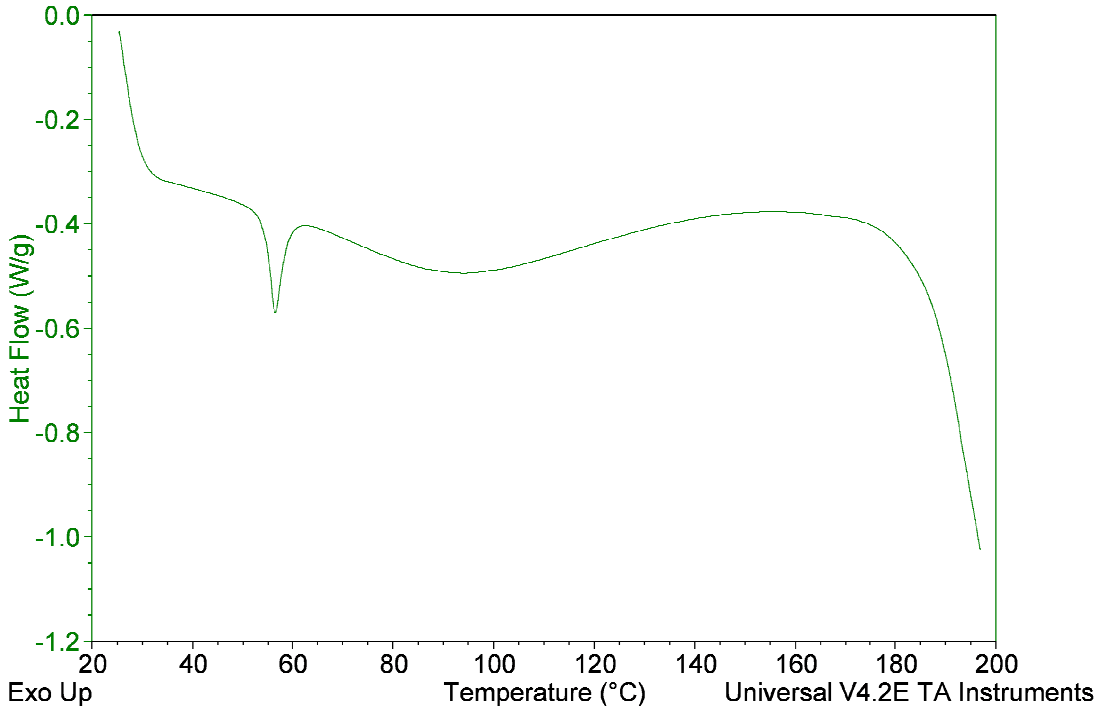

Figura 39: Curva de DSC do medicamento de referência

A Figura 39 apresenta a curva de DSC do medicamento comercial, este apresenta apenas 2 eventos endotérmicos, sendo estes a temperatura de 55ºC, podendo ser relacionado ao veículo presente nos comprimidos, e um pico de fusão por volta de 200ºC, que vai de encontro a dados encontrados na literatura.

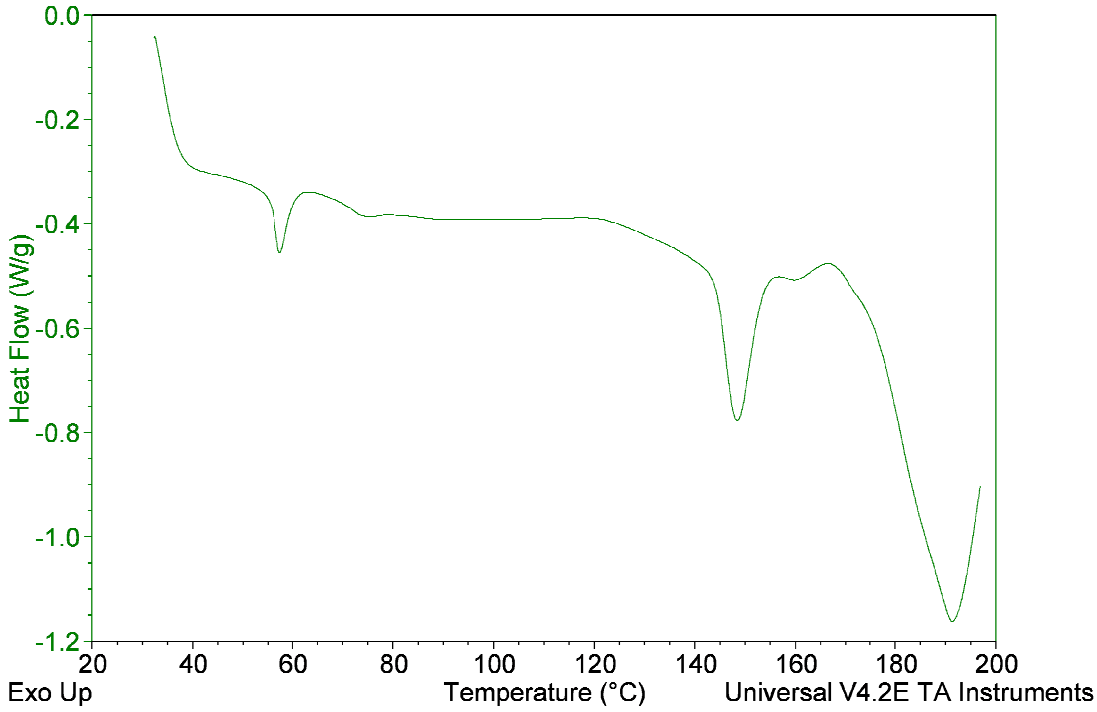

Figura 40: Curva de DSC da amostra de ticlopidine genérica.

Segundo a Figura 40, a amostra apresenta pelo menos 4 eventos endotérmicos, sendo estes a temperatura de 50ºC, por volta de 147ºC, 160ºC e um evento final em 190ºC. Esse grande número de eventos endotérmicos diferentes dos observados na amostra comercial, que apresentou apenas os eventos em 50ºC e o pico final em 200ºC, pode indicar a presença de mais de um polimorfo diferente dentro da formulação.

Com destaque para os eventos em 147ºC e 160ºC que podem indicar polimorfos menos estáveis termicamente. Já que o evento de 70ºC pode ser atribuído a diferença entre os veículos ainda, esse aditivo pode inclusive ser uma espécie de estabilizador entre os diferentes polimorfos, com o intuito de evitar alterações no efeito do principio ativo principal, tais como perda de atividade biológica ou ainda mudanças no seu perfil de absorção.

Segundo Macedo e Nascimento, 2002 (apud OLIVEIRA, YOSHIDA & LIMA GOMES, 2011), no caso de ocorrência de polimorfismo em

medicamentos genéricos, o comitê do órgão de harmonização internacional ICH (*International Conference on Harmonization*) definiu por meio da sua *Guidance* (2007), o grau de importância desse fenômeno, a sua caracterização, sua influência na qualidade do produto farmacêutico, além do grau de criticidade do polimorfismo em cada produto.

O comitê da ICH também definiu, por meio da *Guidance* (1987), que caso seja observado polimorfismo, deve constar na monografia farmacopeica a seguinte forma: "a substância exibe o fenômeno de polimorfismo".

Na Farmacopéia Brasileira, as recomendações relativas à presença de polimorfismo em fármacos, estão presentes para dois medicamentos, cloridrato de ranitidina e zidovudina, sendo recomendada como técnica analítica, para diferenciação dos polimorfos a espectrometria de infravermelho (PALÁCIO, 2007 apud OLIVEIRA, YOSHIDA & LIMA GOMES, 2011).

5.2.2 Análise das amostras de clopidogrel

Nesse tópico serão apresentadas as analises de Termogravimetria (TG), Termogravimetria Derivada (DTG), Análise Térmica Diferencial (DTA) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), realizadas para as apresentações genérica (clopi_2) e comercial (clopi_1) do fármaco clopidogrel.

Na Figura 41 podem ser visualizadas as curvas de TG para as duas amostras do fármaco clopidogrel testadas.

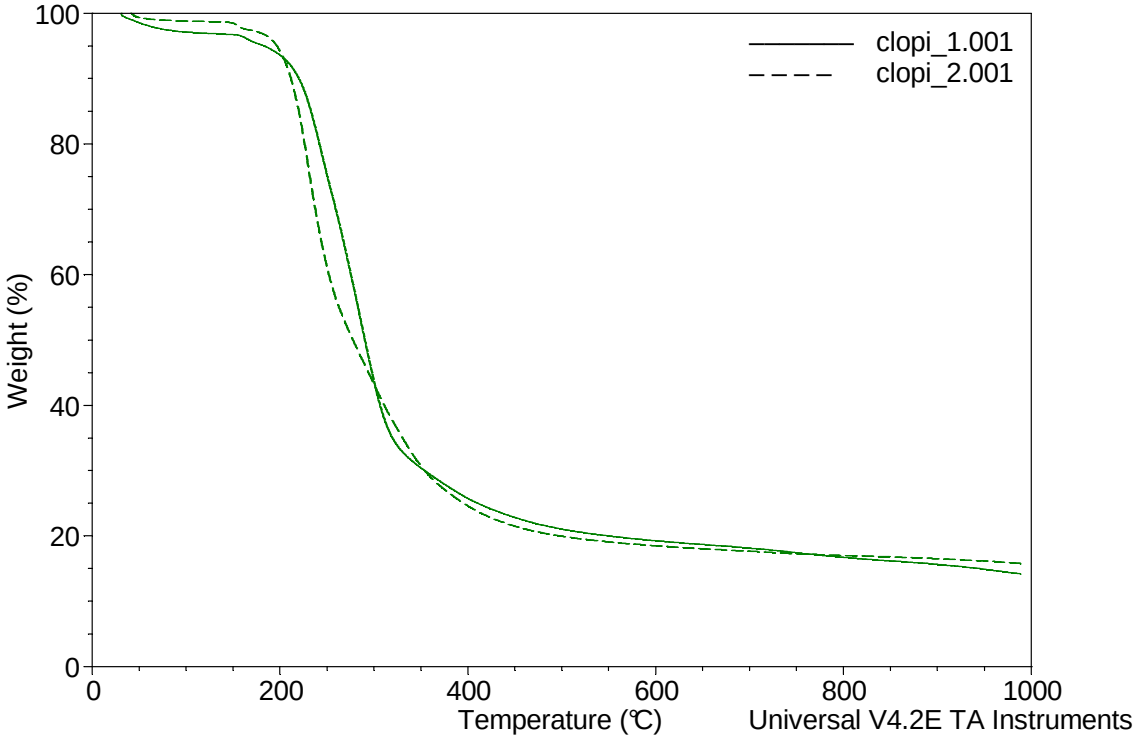

Figura 41: Curvas comparativas de TG entre as diferentes amostras de clopidogrel. Medicamento genérico (clopi_2) e medicamento comercial (clopi_1).

As curvas de TG apresentam pequenas diferenças entre si. Como pode-se ver, a amostra da apresentação de referência (clopi_1) apresenta um pequeno estagio de degradação em torno da temperatura de 150ºC, também apresentado pela outra amostra, porém os estágios de degradação subseqüentes são ligeiramente diferentes.

Na amostra do medicamento genérico (clopi_2), podemos observar um estagio de decomposição que se inicia em 175ºC e termina em 250º, seguido então de outro estagio de decomposição de menor intensidade que vai de 275ºC até aproximadamente 410ºC. Já a amostra comercial apresenta apenas um estagio de decomposição que vai de 200ºC até 300ºC, seguido de pequeno estágio que vai de 350ºC até 410ºC aproximadamente.

A despeito das diferenças nas condições de degradação, ambas amostras acabam por deixar um resíduo muito parecido, em torno de 16% para a amostra do genérico e de 14% para a amostra comercial.

Na Figura 42, pode-se ver com clareza as diferenças entre as duas amostras, através das curvas de DTG.

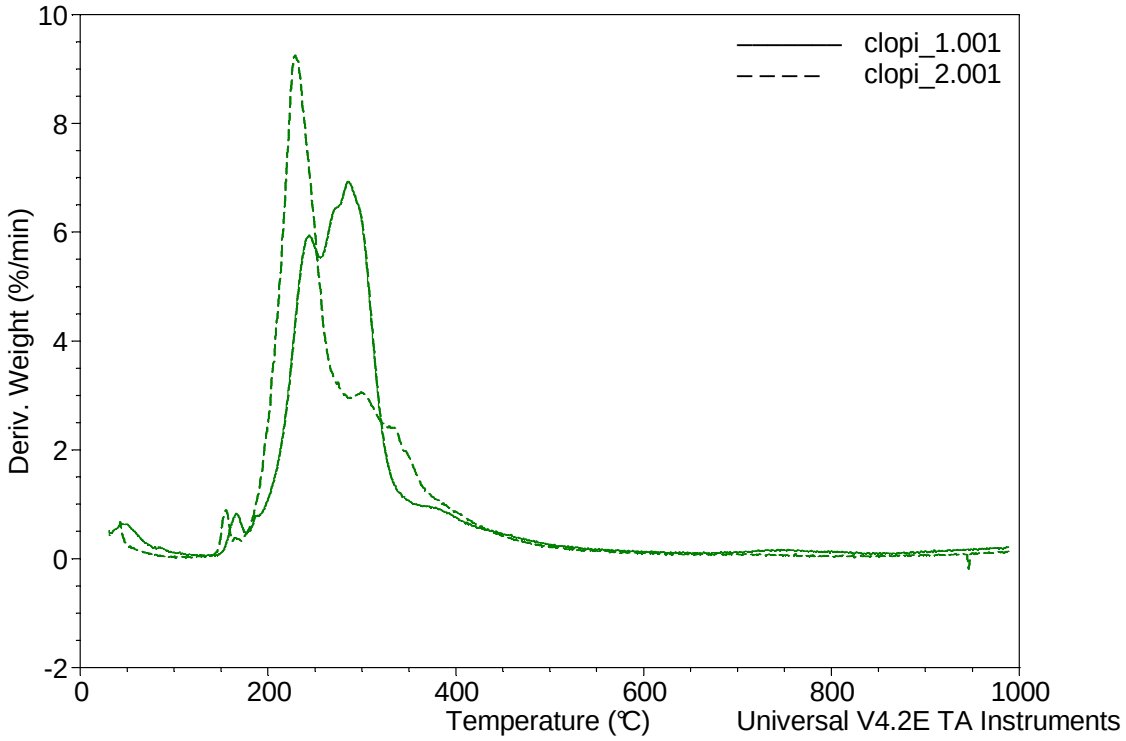

Figura 42: Curvas comparativas de DTG entre amostras de clopidogrel genérico (clopi_2) e o medicamento de referência (clopi_1).

Ambas amostras de fato apresentam um pequeno estagio de degradação inicial na temperatura de 150ºC para o genérico e de 160ºC para o medicamento de referência.

Todavia a maior diferença se mostra quanto aos demais estágios de degradação. A partir destas curvas de DTG pode-se observar que a amostra genérica apresenta não dois estágios de degradação posterior, mas sim quatro, sendo um com temperatura máxima de perda de massa em 225ºC, seguido de três pequenos estágios muito próximos, em temperaturas de 300ºC, 325ºC e 350ºC, por estes estágios ocorrerem

em temperaturas muito próximas, estes acabam sendo visualizados como estagio na curva de TG, e por fim, um pequeno estágio de degradação final acontece, em 360ºC e vai até 410ºC.

Já a amostra de referência apresenta também estágios de degradação relativamente diferentes, que podem ser observados apenas pela curva de DTG. Esta por sua vez, apresenta três estágios posteriores ao de 150ºC, sendo um a 240ºC, outro a 260ºC e um terceiro e maior em 290ºC, estes por serem próximos e de amplitude semelhante também acabaram por se confundir na curva de TG, como um único estagio. Ainda depois destes vemos um menor entre 350ºC e 410ºC, como degradação final.

Estes diferentes estágios de degradação podem estar ligados a diferentes elementos presentes nas duas formulações, como moléculas diferentes nos veículos, ou ainda podem indicar a presença de misturas de polimorfos em ambas as amostras.

Na Figura 43, as curvas de DTA das duas amostras de clopidogrel, evidenciam diferenças entre as amostras.

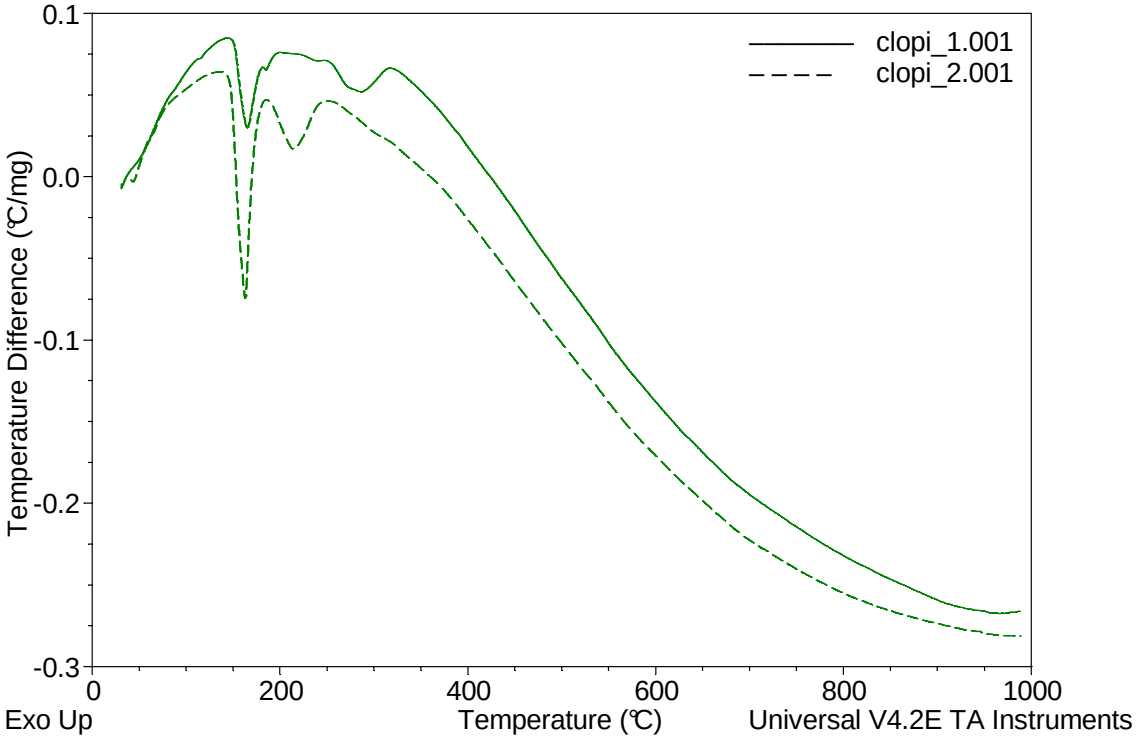

Figura 43: Curva comparativa entre as amostras de clopidogrel, genérica (clopi_2) e comercial (clopi_1).

Para a amostra relativa ao genérico, pode-se ver dois eventos endotérmicos, sendo estes a por volta da temperatura de 160ºC e de 210ºC. Já para a amostra comercial pode-se ver três eventos endotérmicos, um a 160ºC como na outra amostra, porém de menor intensidade seguido de um evento menor perto de 180ºC e, além destes, ela também apresentam outro evento na temperatura de 275ºC.

Segundo Koradia, Chawla & Bansal (2004), diferentes polimorfos de clopidogrel podem apresentar temperaturas de fusão que podem chegar a 190ºC, porém esses dados são relacionados a substância pura, e não a preparados comerciais.

Essa diferença de formulação pode ter alterado a temperatura de fusão da molécula até perto de 160ºC, região onde estão os principais eventos de fusão de ambas amostras. Os eventos subseqüentes, também foram descritos por Koradia, Chawla & Bansal (2004), sendo

que eles classificaram os eventos endotérmicos posteriores como relativos ao processo de degradação da molécula.

O fato da mudança de estado físico, estar relacionada a uma relativa pequena perda de massa, de menos de 50% no estágio de degradação principal para ambas amostras, quando comparamos as curvas de ambas amostras de TG e DTA, das amostras de ticlopidine, na verdade pode estar ligada a formulação dos medicamentos. Enquanto os comprimidos de ticlopidine contem 250mg do principio ativo, os de clopidogrel apresentam apenas 75mg, um valor mais de três vezes menor, porém em um comprimido do mesmo tamanho.

A Figura 44 revela que a amostra de clopidogrel de marca apresentou eventos endotérmicos significativos em 115ºC, 165ºC e um menor a 185ºC.

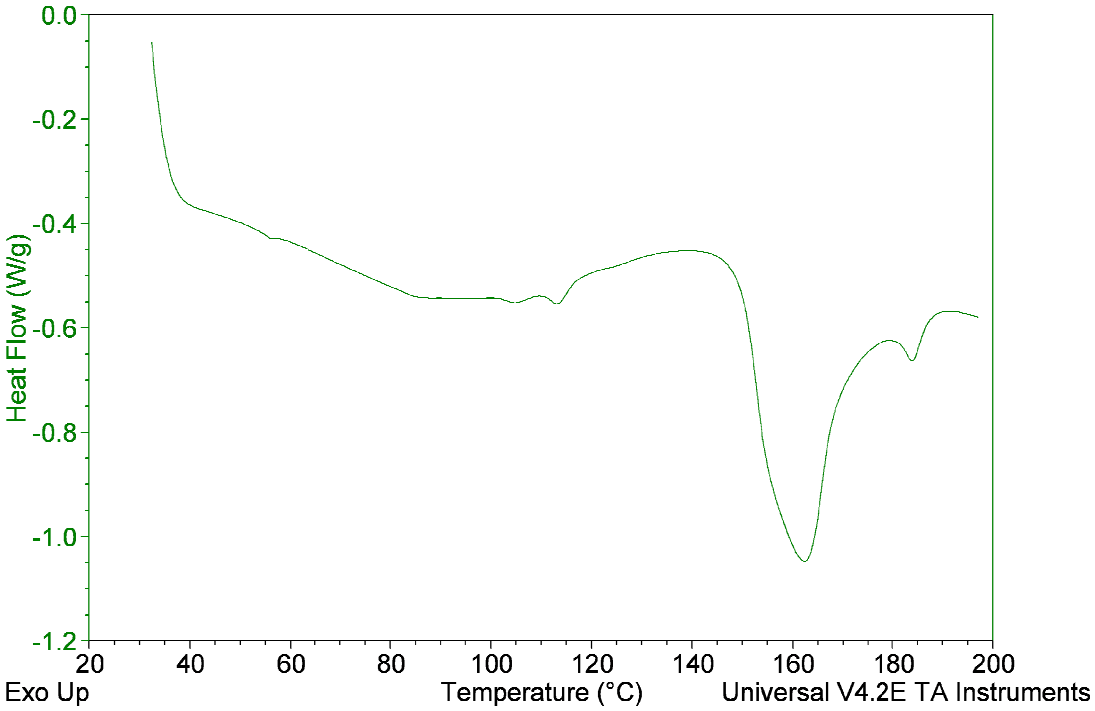

Figura 44: Curva de DSC para amostra de clopidogrel de marca.

O evento de 115ºC pode ser relacionado ao veículo, visto que não foi descrito para a substancia pura, já o evento a temperatura de 165ºC pode ser relativo a fusão da molécula, que pode ser um polimorfo

menos estável que a descrita na literatura, ou pode ter tido suas características alteradas devido a formulação.

Tal alteração nas características devido a interações entre principio ativo e veiculo, já foram evidenciadas para outros medicamentos. Ceschel et al (2003) demonstraram a incompatibilidade entre o princípio ativo ácido acetilsalicílico (AAS) e o excipiente ácido esteárico, por meio de análise de DSC. As amostras da formulação AAS+ácido esteárico, apresentaram curvas de DSC alteradas, quando comparadas à curva inicial do AAS. Esse resultado não se repetiu para outros veículos analisados, demonstrando o quanto um excipiente pode alterar as características de um medicamento, inclusive suas propriedades de estabilidade e degradação.

O pico após a fusão, e os possíveis eventos posteriores, podem ser relativos, a diferentes efeitos sobre a preparação farmacêutica, porém a temperatura de 185ºC ainda está na faixa de fusão da substância pura do clopidogrel, o que talvez possa indicar a presença de outras moléculas polimórficas na formulação.

A Figura 45, mostra a curva de DSC para o medicamento genérico que, ao contrario do que era esperado, apresenta apenas um único evento endotérmico, a temperatura de 160ºC.

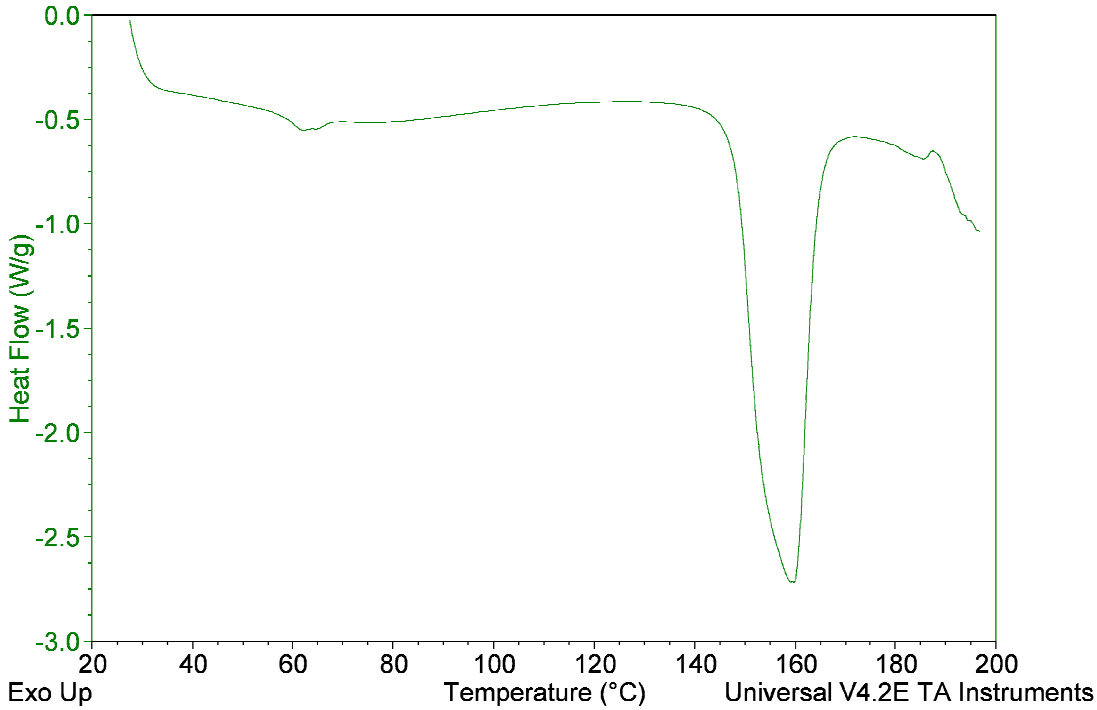

Figura 45: Curva de DSC para o medicamento clopidogrel genérico

Tal evento a 160ºC provavelmente corresponde a fusão da molécula de clopidogrel.

O resultado não deixa de ser uma surpresa visto que, pelo menos a principio a apresentação genérica acaba por se revelar mais estável e pura do que a apresentação de marca tradicional.

6 CONCLUSÃO

A partir levantamento de patentes depositadas, no período de 1979 até 2011, foi possível estabelecer as seguintes conclusões:

- O mercado de medicamentos para tratamento de problemas circulatórios tem sido dominado em sua maioria pelas grandes empresas multinacionais do ramo farmacêutico, que detêm a maioria das patentes relacionadas aos medicamentos estudados.

- A diferença entre as datas de descoberta dos medicamentos, faz com que o medicamento ticlopidine tenha um número maior de patentes controladas por seus inventores, do que o clopidogrel.

- Existe um número maior de patentes tratando de modificações moleculares para o ticlopidine do que para o clopidogrel, fruto da antiguidade do ticlopidine, bem como deste medicamento ser a base para estudos de novas moléculas, sendo o próprio clopidogrel um derivado da molécula do ticlopidine.

- Os mercados de medicamentos no Brasil e no mundo apresentam lideranças diferentes nesse segmento, fato comprovado pelas diferenças nos principais detentores de patentes para ambos medicamentos.

- No caso do clopidogrel existe grande prevalência da Indústria Sanofi-Aventis, responsável por quase a metade dos depósitos em território nacional.

- As patentes depositadas no Brasil, em sua maioria estavam ligadas a processos de formulação do medicamento e de inovação na cadeia produtiva, sem passar por processos que exijam grande desenvolvimento tecnológico.

- Nos últimos dez anos o número de patentes depositadas para esses medicamentos foi crescendo exponencialmente, atingindo seu ápice entre os anos de 2007 e 2009 e apresentando declínio desde então.

- A ausência de qualquer patente sob domínio de uma indústria nacional aponta os poucos recursos alocados pelas industrias brasileiras nas áreas de pesquisa e desenvolvimento, principalmente para geração e descoberta de novos medicamentos e princípios ativos.

O estudo de caso da avaliação térmica das amostras de ticlopidine e clopidogrel, utilizando as técnicas de TG, DTG, DTA e DSC possibilitou concluir que:

- Verificou-se que a amostra genérica do medicamento clopidogrel apresenta uma estabilidade térmica maior do que o medicamento de referência.

- A presença do veiculo, no caso do medicamento clopidogrel, altera as características de estabilidade das moléculas de principio ativo, fazendo com que os eventos de fusão relativos as moléculas de clopidogrel aconteçam em temperaturas mais baixas.

- A amostra genérica do medicamento ticlopidine apresentou grande número de eventos endotérmicos e de degradação não evidenciados na amostra do medicamento de

referência, sendo que tais efeitos podem estar ligados a presença de diferentes veículos, ou ainda indicar existência de moléculas polimórficas menos estáveis termicamente.

7 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

- Avaliar a estrutura das amostras pelas a analises de FTIR (Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier) para identificar os diferentes grupos funcionais presentes nos medicamentos, e assim inferir com mais precisão as divergências entre as amostras.

- Realizar mais estudos das patentes para esses medicamentos, obtendo assim informações mais completas como número de patentes ligadas diretamente a alterações moleculares, bem como uma leitura mais completa das patentes depositadas no Brasil, a fim de identificar o papel das subsidiarias nacionais para o desenvolvimento tecnológico nessa área.

- Estudar amostras do medicamento prasugrel, outro derivado do ticlopidine, ainda pouco comercializado.

- Realizar estudos de analise térmica, além de uma comparação entre amostras dos próprios medicamentos, comparar também os medicamentos entre si, apresentando as principais diferenças em relação direta aos medicamentos ticlopidine, clopidogrel e prasugrel.

8 REFERENCIAS

ABBRACCHIO, M.P., BURNSTOCK, G.; PURINOCEPTORS: are there families of P2X and P2Y purinoceptors? **Pharmacol Ther**.; 64:445–475. 1994.

ANGIOLILLO, D.J, BATES, E.R, BASS, T.A.; Clinical profile of prasugrel, a novel thienopyridine. **American Heart Journal** - Vol. 156, Issue 2, Pages 16S-22S, 2008.

ARAÚJO, C.R. **Cinética de decomposição térmica de compósitos com fibras de curauá**. 2003. Tese (Doutorado em Ciências) – EQ, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

AUDRETSCH, D. B., "Intellectual Property Rights. New Research Directions", *in* Albach, H.; Rosenkranz, S. (orgs.), **Intellectual Property Rights and Global Competition. Towards a new Synthesis**, BerlimWZB, Berlim, p.36-76, 1995.

BARBOSA, D.B.; **Do pedido de patente de invenção: procedimento e conseqüências**. 2002. Disponível em: http://www.egov.ufsc.br/portal/sites/default/files/anexos/27586-27596-1-PB.pdf. Acessado em 20 de dezembro de 2011.

BARBOSA, D.B ; **Revisitando a inação do titular da patente**. 2009. Disponível em: http://denisbarbosa.addr.com/revisita.pdf. Acessado em 20 de dezembro de 2011.

BAZZO, G. C.; SEGATTO SILVA, G. C.; Estudo termoanalítico de comprimidos revestidos contendo captopril através de termogravimetria (TG) e calorimetria exploratória diferencial (DSC). **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences** vol. 41, n. 3, jul./set., 2005.

CESCHEL, G.C., BADIELLO, R., RONCHI, C., MAFFEI, P.; Degradation of components in drug formulations: a comparison between HPLC and DSC methods. **J Pharm Biomed Anal**. Aug 8;32(4-5):1067-72. 2003.

DEFREYN, G., GACHET, C., SAVI, P., DRIOT, F., CAZENAVE, J.P., MAFFRAND, J.P.; Ticlopidine and clopidogrel (SR 25990C) selectively neutralize ADP inhibition of PGE1-activated platelet adenylate cyclase in rats and rabbits. **Thromb Haemost**.; 65:186 –190. 1991.

DESAGER, J.P.; Clinical pharmacokinetics of ticlopidine. **Clin Pharmacokinet.**; 26:347–355. 1994.

EUROPEAN COMMISSION. Eurostat. Luxembourg: European Commission. 2005. Disponível em: http://epp.eurostat.ec.europa.eu/ . Acessado em 30 de agosto de 2011.

FELDMAN, M.; FELLER, I.; BERCOVITZ, J.; BURTON, R., Equity and the Technology Transfer Strategies of American Research Universities, *in* **Management Science**, v.48, n.1, p.105-121, 2002.

GEIGER, J., BRICH, J., HONIG-LIEDL, P.; Thienopyridine-based antiplatelet drugs inhibit ADP effects on prostaglandin-stimulated, cAMP/PKA-mediated phosphorylation of the cytoskeletal protein VASP in human platelets. **Circulation**.; 98(suppl I):I-595. 1998.

HAASE ,H., ARAÚJO, E.C., DIAS, J.. Inovações Vistas pelas Patentes: Exigências Frente às Novas Funções das Universidades. **Revista Brasileira de Inovação**. Volume 4 Número 2 Julho / Dezembro. 2005.

HEPTINSTALL, S., MAY, J.A., GLENN, J.R., SANDERSON, H.M., DICKINSON, J.P., WILCOX, R.G.; Effects of ticlopidine administered to healthy volunteers on platelet function in whole blood. **Thromb Haemost**.; 74:1310 –1315. 1995.

GIRON, D., GOLDBRONN, C.H.., MUTZ, M., PFEFFER, S., PIECHON, P.H., SCHWAB, P.H.. Solid-state characterizations of pharmaceutical hydrates. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v.68, p.453-465, 2002.

GONTIJO, F.M.; **Patentes farmacêuticas: uma análise do sistema brasileiro de concessão de pedidos à luz das novas tendências internacionais**. 2009. Dissertação (Mestrado em Direito) — Faculdade de Direito Milton Campos. Nova Lima, Minas Gerais.

IBOPE. **Trombose venosa profunda e embolia pulmonar**. 2010. Disponível em:http://endovasc.med.br/wp/wp-content/uploads/2011/04/Pesquisa_IBOPE_TVP-1.pdf. Acessado em 24 de outubro de 2011.

KLEMPERER, P., How Broad Should the Scope of Patent Protection Be?, **Rand Journal of Economics** 21 (1), p.113-130, 1990.

KORADIA, V., CHAWLA, G., BANSAL, A.K.; Qualitative and quantitative analysis of clopidogrel bisulphate polymorphs. **Acta Pharm**. 54. 193–204. 2004.

LATINI, S. A., “Invenção e Inovação Tecnológica – Uma Receita de Sucesso”, **Carta Mensal Rio de Janeiro** 49 (580), p.3-14, 2003.

BRASIL. MINISTÉRIO DA CASA CIVIL. LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996**.**

BRASIL. MINISTÉRIO DA CASA CIVIL. LEI Nº 9.784, DE 29 DE JANEIRO DE 1999.

BRASIL. MINISTÉRIO DA CASA CIVIL. LEI N° 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001

MEYERS, K.M., HOLMSEN, H., SEACHORD, C.L.; Comparative study of platelet dense granule constituents. **Am J Physiol**.; 243:R454–R461. 1982.

MOREIRA, A.M. et al . Fatores de risco associados a trombose em pacientes do estado do Ceará. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, v. 31, n. 3, 2009 . Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-. Acessado em 17 de janeiro de 2012.

MOTHÉ, C.G. & AZEVEDO, A.D.; **Análise Térmica de Materiais**. I-editora, São Paulo – SP, 300p., 2009.

OLIVEIRA, L.G.: **Estudo do monitoramento de patentes farmacêuticas do Omeprazol e seus derivados com uma comparação do perfil de depósitos de brasileiros e estrangeiros no mundo**. 2010. Tese (Doutorado em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos) — Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

OLIVEIRA, M.A., YOSHIDA, M.I., LIMA GOMES, E.C.. Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 34, n. 7, 2011.

POLANYI, M., **Personal Knowledge Towards a Post Critical Philosophy**, Chicago, 1962.

RODANT, E.F., VECCHIO, S., CATALANI, G., TOMASSETTI, M.; Compatibility between active components of a commercial drug. **Farmaco**, v. 57, p. 833-843, 2002.

QUINN, M.J., FITZGERALD, D.J.; Ticlopidine and Clopidogrel**. Circulation**; 100;1667-1672. 1999.

SAVI, P., PFLIEGER, A.M., HERBERT, J.M.; cAMP is not an important messenger for ADP-induced platelet aggregation. **Blood Coagul Fibrinolysis.;** 7:249 –252. 1996.

SHAH, J., FRATIS, A., ELLIS, D., MURAKAMI, S., TEITELBAUM, P.; Effect of food and antacid on absorption of orally administered ticlopidine hydrochloride. **J Clin Pharmacol**.; 30:733–736. 1990.

TÁRREGA, M.C.V.B., PÉREZ, H.L.A.; **O sistema internacional de patentes e a apropriação indébita dos elementos da biodiversidade: análise crítica das propostas de solução**. 2006. Disponível em http://www.conpedi.org.br/manaus/arquivos/anais/manaus/propried_inte

lectual_maria_cristina_tarreca_e_hector_perez.pdf. acessado em 9 de setembro de 2011.

THE CAPRIE STEERING COMMITTEE. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. **Lancet**. 1996; 348:1329 –1339.

WHITE, S.A.; Peripheral Intravenous Therapy- Related Phlebitis Rates in a Adult Population . **J Intraven Nurs**, 24(1): 19-24. 2001.

ANEXOS

VIII Congresso Brasileiro e III Congresso Pan-Americano de Análise Térmica e Calorimetria
01 a 04 de Abril de 2012 – Campos do Jordão – SP - Brasil

ESTUDO DO COMPORTAMENTO TÉRMICO DOS FÁRMACOS TICLOPIDINE E CLOPIDOGREL

Marcus V. M de Almeida[1],*Tatiana Carestiato*,[2] *Cheila G. Mothé*[1]

[1] Departamento de Processos Orgânicos/Escola de Química – UFRJ Av Horácio Macedo, 2030 - Centro de Tecnologia - Bloco E -sala E204 Ilha do Fundão CEP 21941-598 - Rio de Janeiro, RJ – Brasil, cheila@eq.ufrj.br
[2] Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI Rua Mayrink Veiga, nº 9 - Centro - Rio de Janeiro/RJ - CEP: 20090-910

RESUMO

Amostras de fármacos ticlopidine e clopidogrel, em apresentação genérica e de referência, foram analisadas quanto as suas propriedades térmicas por TG, DTG e DTA. Foi observado que no caso das apresentações de ticlopidine, o medicamento de referência se mostrou com estabilidade e maior pureza, enquanto que para o clopidogrel o medicamento genérico apresentou um perfil térmico diferente da amostra de referência, principalmente na curva de DTG e com uma pureza ligeiramente superior.

Palavras-chave: análise térmica, ticlopidine, clopidogrel.

ABSTRACT

Samples of the drugs ticlopidine and clopidogrel, both in generic and reference presentations were analyzed for their thermal properties by TG, DTG and DTA. It was observed that in the case of ticlopidine presentations, the reference drug was stable thermally and more pure than the generic, while for clopidogrel the generic presentation appeared to have a different thermal profile than the reference sample, mainly in the DTG curves and also had a higher degree of purity.

Keywords: thermal analysis, ticlopidine, clopidogrel.

1. INTRODUÇÃO

Atualmente a importância clínica das doenças vasculares vem crescendo em todo mundo. Nos EUA estima-se que as doenças vasculares acabem por atingir mais de 2,6 milhões de cidadãos por ano, conforme dados da *American Heart Association*. Já na União Européia, o numero de pessoas que sofrem de doenças trombóticas chega a 1,5 milhões, com uma taxa de mortalidade de 500 mil pessoas doentes [1].

Atualmente no combate a essas doenças os medicamentos mais utilizados vêm sendo aqueles que têm como base moléculas de tienopiridinas, com destaque para o ticlopidine e o clopidogrel, como ilustrado na Figura 1. Esses medicamentos têm apresentações no mercado, como medicamentos de referências e genéricos [2].

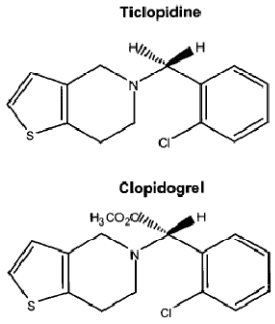

Figura 1 — Moléculas de ticlopidine e clopidogrel.Adaptado de [2]

Empresas farmacêuticas envolvidas em produtos genéricos têm por objetivo desenvolver uma formulação que é qualitativa e quantitativamente o mais próximo ao produto inovador em termos de excipientes e de uso das fórmulas farmacêutica aprovadas.

Devido a esses motivos foi realizado um estudo da estabilidade térmica desses medicamentos, visando à identificação de diferenças entre medicamentos de marca e os genéricos para doenças vasculares, ou seja, trombóticas.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Materiais:

Amostras de ticlopidine, remédio referência e genérico, e de clopidogrel, referência e genérico, foram obtidas em farmácias comerciais. Sendo as apresentações utilizadas de 250mg para o ticlopidine e de 75mg para o clopidogrel.

Métodos:

Para as análises de Termogravimetria (TG), Termogravimetria Derivada (DTG) e Análise Térmica Diferencial (DTA) foram utilizadas um Analisador Simultânio, modelo SDT 2960, da marca TA Instruments. A variação da temperatura foi de 25ºC até 800ºC, a 120mL/min em atmosfera de nitrogênio com razão de aquecimento de 10 ºC/min para cada amostra, com massa de aproximadamente 10 mg.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ticlopidine

A Figura 2 apresenta os resultados para as amostras de ticlopidine de referência (ticlo_1) e genérica (ticlo_2).

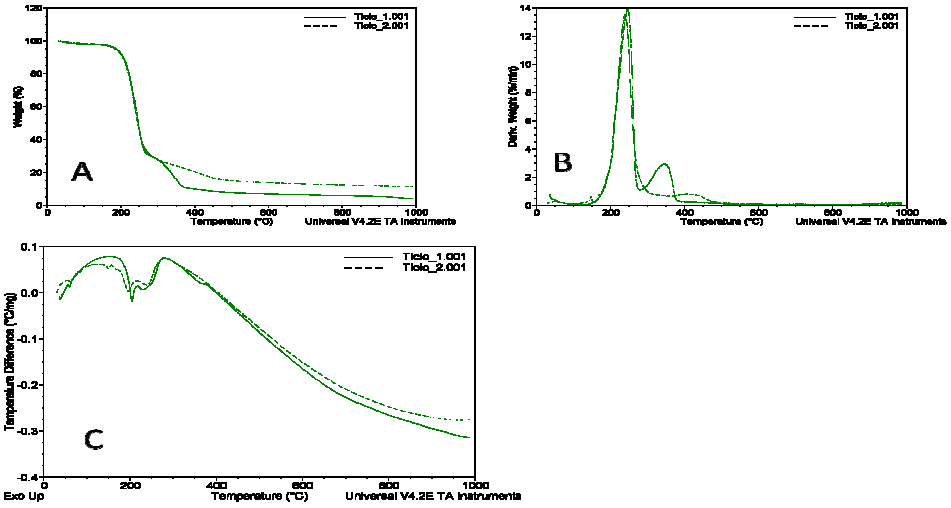

Figura 2 — Comparação de curvas de TG (A), DTG (B) e DTA (C) para as amostras de ticlopidine.

A partir das curvas, pode-se observar que, a amostra do medicamento de referência apresentou dois estágios de decomposição na TG, sendo um iniciado por volta de 150ºC e terminando em 250ºC, e outro iniciado imediatamente depois e terminando por volta de 350ºC. Já a amostra do genérico apresentou também dois estágios de decomposição, com o primeiro estágio semelhante ao do medicamento de referência e o segundo diferente, iniciando por volta dos 250ºC, porém terminando em 450ºC. Houve também diferença na quantidade de resíduo final nas amostras na temperatura de 1000ºC, 5% para o medicamento de referência e 12% para o genérico [3].

Na DTG, ambas apresentaram um estágio principal de perda de massa por volta dos 250ºC, porém a amostra de referência apresentou um segundo estágio na temperatura de 350ºC, já o genérico, apresenta um segundo estagio de decomposição, iniciado por volta dos 400ºC e terminando em 450ºC. O medicamento genérico também apresentou um discreto estágio de decomposição em 150ºC, que não foi observado no medicamento comercial.

Nas análises de DTA para as amostras de ticlopidine, ambas apresentaram um perfil muito semelhante. Apresentaram três eventos endotérmicos em torno de 50ºC, 200ºC e 250ºC, possivelmente relacionados aos eventos de decomposição da molécula de ticlopidine.

Clopidogrel

Na Figura 3 estão às curvas relativas às análises com o medicamento clopidogrel, de referência (clopi_1) e genérico (clopi_2).

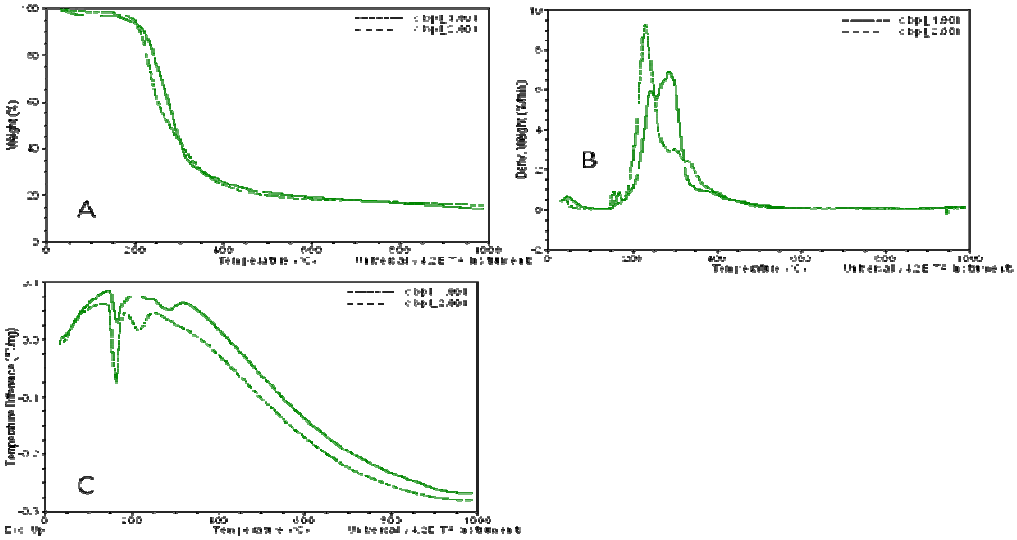

Figura 3 —Comparação de curvas de TG (A), DTG (B) e DTA (C) para as amostras de clopidogrel.

Nas análises de TG, a amostra de referência apresentou um pequeno estágio de degradação em torno de 150ºC, também apresentado pela amostra do genérico. Na amostra do medicamento genérico, podemos observar um estágio de decomposição iniciado em 175ºC e terminando em 250ºC, seguido de outro estágio de decomposição que foi de 275ºC até 410ºC. Já a amostra de referência apresentou um estágio de decomposição que foi de 200ºC até 300ºC, seguido de outro evento que foi de 350ºC até 410ºC. Ambas apresentaram resíduo muito próximo, de 16% para a amostra de referência e de 14% para a amostra do genérico.

As duas amostras, nas análises de DTG, apresentaram estágios de degradação de 160ºC para o medicamento de referência e o genérico na temperatura de 150ºC. O genérico apresentou quatro estágios de degradação, sendo um com pico em 225ºC, seguido dos outros, nas temperaturas de 300ºC, 325ºC e 350ºC, e um estágio de degradação final que se iniciou em 360ºC e foi até 410ºC.

Já a amostra de referência, apresentou três estágios posteriores ao de 150ºC, sendo um a 240ºC, outro a 260ºC e em 290ºC. Depois mostrou um estágio entre 350ºC e 410ºC, como degradação final.

As análises de DTA, para o genérico, mostraram dois eventos endotérmicos, por volta de 160ºC e 210ºC. Já para a amostra de referência, podem-se observar três eventos endotérmicos, a 160ºC como na outra amostra, sugerindo temperatura de fusão [3], seguido de evento em 180ºC e, também apresentou outro evento na temperatura de 275ºC. Segundo Koradia, *et.al* para o clopidogrel, diferentes isoformas da molécula podem apresentar temperaturas de fusão que podem chegar até 190ºC, dados relacionados às substâncias puras[4].

4. CONCLUSÃO

O estudo pelas técnicas de TG, DTG e DTA para o fármaco ticlopidine genérico, mesmo apresentando uma semelhança no perfil térmico quando comparado à amostra de referência, mostrou uma menor pureza, como esperado. Porém no caso do medicamento clopidogrel genérico exibiu um perfil térmico diferente da amostra de referência, principalmente na curva de DTG e pelo menos a princípio, se revelou estável e com uma pureza ligeiramente superior a apresentação de referência, ou seja, de marca comercial tradicional, um resultado promissor para esses fármacos genéricos.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao CNPq pelo apoio financeiro.

REFERÊNCIAS

1. IBOPE. **Trombose venosa profunda e embolia pulmonar**. 2010. http://endovasc.med.br/wp/wp-content/uploads/2011/04/Pesquisa_IBOPE_TVP-1.pdf
2. QUINN, M.J., FITZGERALD, D.J.; Ticlopidine and Clopidogrel**. Circulation**; 100;1667-1672. 1999.
3. MOTHÉ, C.G. e AZEVEDO,A.D.; Análise Térmica de Materiais, 1ª ed. E 2ª ed. Artliber São Paulo 2002/2009.
4. KORADIA, V., CHAWLA, G., BANSAL, A.K.; Qualitative and quantitative analysis of clopidogrel bisulphate polymorphs. **Acta Pharm**. 54. 193–204. 2004.