

A problemática global do diabetes e o contexto brasileiro dos antidiabéticos glibenclamida e insulina: a contribuição de um laboratório farmacêutico oficial para a saúde pública.

The global problem of diabetes and the Brazilian context of antidiabetics glibenclamide and insulin: the contribution of the official pharmaceutical laboratory for Health System.

El problema mundial de la diabetes y el contexto brasileño de glibenclamida y la insulina: la contribución de un laboratorio farmacéutico oficial para una salud pública.

Jorge Lima de Magalhães¹
Gabriel Baptista de Carvalho²

RESUMO: Pensar o diabetes como emergência global, se traduz em um grave problema de saúde pública, haja vista ser a doença que mais mata no mundo com 5 milhões de óbitos em 2014. Acomete mais de 400 milhões da humanidade e há previsão de um aumento de 60% até 2040. No Brasil haverá cerca de 65 milhões de diabéticos, necessitando dos pilares do SUS brasileiro. Nesse sentido, milhares de pesquisas científicas e tecnológicas apontam grande avanço no cenário farmacêutico, contribuindo para melhor controle desta emergência, como se observou nos artigos científicos e patentes na área. Da mesma forma o cenário mercadológico brasileiro movimentou cerca de 500 milhões de reais. Políticas públicas, como a participação na atenção farmacêutica pelos laboratórios farmacêuticos oficiais, ainda que numa escala pequena, tem sido evidenciado na contribuição da sustentabilidade do SUS. Na RENAME foram identificados 66 produtos, dos quais

1 Coordenador do Mestrado Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica - FIOCRUZ Pesquisador em Saúde Pública Núcleo de Inovação Tecnológica. Fundação. E-mail: jorgemagalhaes@far.fiocruz.br.

2 Graduando em Farmácia. Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ. E-mail: gabaptista93@gmail.com

29% são associações. Os países líderes em papers e patentes são EUA, Japão, China e Alemanha. Já as empresas líderes são Novo Nordisk, Merck and Co. e Sanofi-Aventis.

Palavras chave: Antidiabéticos. Laboratório Farmacêutico Oficial. Saúde Pública.

ABSTRACT: Thinking of diabetes such as a global emergency translates into a severe public health problem. Diabetes is the world's most deadly disease with 5 million deaths in 2014. It attacks more than 400 million of humanity and is predicted to increase by 60 % By 2040. In Brazil, there will be about 65 million diabetics in the pillars of Brazilian Health System. In this sense, thousands of scientific and technological research points to a great advance in the pharmaceutical scenario, contributing to a better control of this scenario. This overview is observed in the scientific articles and pharmaceutical patents. In the same way, the Brazilian market scenario reaching around 500 million reais. Public policies in pharmaceutical care such as producing medicines in official pharmaceutical laboratories, albeit on a small scale, have been evidenced in the Health System sustainability. Brazilian National List of medicines has 66 diabetes products which 29% are associations. The Top countries in scientific papers and patents are USA, Japan, China and Germany. The leading companies are Novo Nordisk, Merck and Co. and Sanofi-Aventis.

Keywords: Antidiabetics. Official Pharmaceutical Laboratory. Public health.

RESUMEN: Pensar en la diabetes como una emergencia global se traduce en un grave problema de salud pública. La diabetes es la enfermedad más mortal del mundo con 5 millones de muertes en 2014. La diabetes ataca a más de 400 millones de la humanidad y se prevé que aumente en un 60% el año 2040. En Brasil habrá unos 65 millones de diabéticos en los pilares del Sistema Brasileño de Salud. En este sentido, miles de investigaciones científicas y tecnológicas apuntan a un gran avance en el sector farmacéutico, contribuyendo a un mejor control de este escenario. Este panorama se observa en los artículos científicos y patentes farmacéuticas. Del mismo modo, el mercado brasileño alcanza los 500 millones de reales. Las políticas públicas de atención farmacéutica, como la producción de medicamentos en laboratorios farmacéuticos oficiales, aunque a pequeña escala, se han evidenciado en la sostenibilidad del Sistema de Salud. La Lista Nacional de Medicamentos de Brasil tiene 66 productos de diabetes y el 29% son asociaciones. Los principales países en papeles científicos y patentes son EE.UU., Japón, China y Alemania. Las empresas líderes son Novo Nordisk, Merck y Co. y Sanofi-Aventis.

Palabras clave: Antidiabéticos. Laboratorio Farmacéutico Oficial. Salud pública.

INTRODUÇÃO

A melhora na qualidade de vida da humanidade tem contribuído para um envelhecimento mais saudável e uma expectativa de vida maior. Dentre outros fatores, está o aumento na idade populacional, que é fruto da disponibilidade de descobertas de novos medicamentos para o tratamento de diversas doenças crônicas, como diabetes, hipertensão, dislipidemia etc.^{1,2}.

A indústria farmacêutica é o setor da economia considerado o mais dinâmico e intenso em pesquisa e desenvolvimento^{3,4}. O mercado mundial deverá atingir cerca de US\$ 1,3 trilhão em 2018. Neste cenário, os Estados Unidos da América representam o maior mercado de medicamentos do mundo, porém apontou uma queda de 10% de participação no mercado global em 2015 (31% de participação), se comparado com o ano de 2005, onde detinha 41%. Em relação a Europa, apresentou cerca de 19% a menor em 2015, se comparado com 27% de crescimento em 2005. Já os países emergentes, como o Brasil, a participação das vendas globais alcançou cerca de 28% em 2015, contra 12% em 2005^{5,6}.

O avanço do mercado farmacêutico é notório mesmo diante das crises globais, mantendo investimentos em pesquisas na ordem de 20% do faturamento. Mesmo para o Brasil, nota-se que em cinco anos, migrou do 10º para o 6º lugar no mercado mundial em vendas. Apresenta crescimento na ordem de US\$10 bilhões/ano, com projeções de alcançar no ano de 2017, R\$ 87 milhões em faturamento⁶⁻⁸. O setor farmacêutico procura atuar em todas as áreas para terapia humana. Cabe destacar as áreas de maiores investimentos – os oncológicos e diabetes. Este último, teve um crescimento em vendas na ordem de 4-7% entre anos de 2011 e 2015, totalizando cerca de US\$ 50 bilhões. Da mesma forma, estima-se que os gastos com antidiabéticos, somente no ano de 2016 tenha ficado entre US\$ 48-52 bilhões⁵.

Segundo o *International Diabetes Federation* (IDF) (2015), existem aproximadamente 400 milhões de diabéticos no mundo, com 4,9 milhões de mortes somente no ano de 2014. Estima-se que no ano 2040 atinja 642 milhões e pessoas (IDF, 2015)⁹. Segundo King, Aubert & Herman (1998), o aumento do número de diabéticos ocorrerá principalmente em países desenvolvidos situado nas Américas e com maior eventualidade na faixa etária entre 45-64 anos. Na América do Sul e Central, onde o Brasil está inserido, o aumento será de 65%¹⁰.

A doença Diabetes Mellitus (DM), se distingue como um transtorno metabólico desencadeado por vários fatores. É basicamente caracterizado pelo aumento da glicemia e distúrbios no metabolismo de carboidratos, proteínas e gorduras, resultantes de defeitos da secreção e/ou da ação da insulina¹¹ statistical models that assess a patient's risk of diabetes progression, are popular tools in clinical practice for prevention and management of chronic conditions. Most, if not all, models currently in use are based on gold standard clinical trial data. The relatively small sample size available from clinical trial limits these models only considering the patient's state at the time of the assessment and ignoring the trajectory, the sequence of events, that led up to the state. Recent advances in the adoption of electronic health record (EHR).

O crescente aumento de casos de DM no mundo, caminha paralelamente com pesquisas científicas e tecnológicas para doença. Na base de literatura biomédica do MEDLINE, o PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) há mais de 100 mil documentos indexados. No que tange as tecnologias, a base de patentes da *World Intellectual Property Organization* (WIPO), provém mais de 57 mil patentes no PatentScope. Observa-se uma tendência em Pesquisa, Desenvolvimento

e Inovação (P,D&I) para as tecnologias para o tratamento de diabetes com insulina oral, células-tronco, medicamentos com ação renal, infusão inteligente de insulina, vacinas e novos aparelhos de controle inteligente de insulina¹². Essa intensidade em P,D&I do setor farmacêutico permite a constante oferta de novos fármacos & medicamentos (FM) à população mundial⁸.

Quando se observa o Complexo Econômico e Industrial da Saúde (CEIS), nota-se que constitui-se um conjunto de setores desenvolvendo atividades produtivas no campo da saúde, onde mantêm relações intersetoriais para a realização das atividades PD&I, produção, compra e venda de insumos de saúde, ainda de serviços, bem como de conhecimentos e tecnologia^{13,14}. Esse paradigma considera a necessidade de articulação das lógicas sócio sanitária, econômica e de inovação do setor saúde^{13,15}.

No universo do CEIS¹⁶”source”:"www.bv.fapesp.br",”abstract”:"Os Sistemas de Gerenciamento de Bases de Dados (SGBD, o governo brasileiro mantém e fomenta à produção pública de medicamentos pelos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais (LFO). Estes agem não somente na manufatura, mas também estratégicos na indução de políticas públicas, pesquisa e desenvolvimento de formulações e de novos fármacos. Produzem para o Sistema Único de Saúde (SUS), medicamentos desde atenção básica aos negligenciados¹⁷”container-title”:"PLoS Med”,”page”:"e1001218”,”volume”:"9”,”issue”:"5”,”source”:"PLoS Med”,”abstract”:"As part of a cluster of articles leading up to the 2012 World Health Report and critically reflecting on the theme of “no health without research,” Suerie Moon and colleagues argue for a global health R&D treaty to improve innovation in new medicines and strengthening affordability, sustainable financing, efficiency in innovation, and equitable health-centered governance.”,”DOI”:"10.1371/journal.pmed.1001218”,”shortTitle”:"Innovation and Access to Medicines for Neglected Populations”,”journalAbbreviation”:"PLoS Med”,”author”:[{“family”:"Moon”,”given”:"Suerie ”},{“family”:"Bermudez”,”given”:"Jorge"},{“family”:"Hoen”,”given”:"Ellen”,”non-dropping-particle”:"t"}],”issued”:{“date-parts”:[["2012”,5,15]]}},”schema”:"https://github.com/citation-style-language/schema/raw/master/csl-citation.json"} – aqueles sem interesses para as farmacêuticas privadas devido a não lucratividade, pois tratam doenças tais como malária, leishmaniose, tuberculose dentre outros¹⁸. O Ministério da Saúde (MS) também os têm como regulador de preços no mercado nacional, como se observou na atuação dos mesmos no ano de 2005. O MS anunciou deter a competência tecnológica para a produção dos antirretrovirais (ARV) Efavirenz, Nelfinavir e Lopinavir. Esta atitude levou a redução dos preços nos laboratórios privados em 59%, 40% e 46%, respectivamente¹⁹”publisher”:"INTERCIENCIA”,”number-of-pages”:"209”,”source”:"Google Books”,”abstract”:"O setor farmacêutico nacional atravessa um período estimulante. Impulsionado por um expressivo crescimento do segmento de medicamentos genéricos, a participação das empresas nacionais vem se elevando de forma significativa ao longo dos últimos quatro anos. Contudo, parece apresentar-se aos produtores de genéricos e similares um desafio estratégico de longo prazo. Como manter rentabilidades adequadas em segmentos industriais de intensa concorrência, onde margens e crescimento parecem andar em sentidos opostos? A resposta deverá vir através da aposta clara e consistente na inovação.”,”ISBN”:"978-85-7193-202-9”,”shortTitle”:"Oportunidades

em medicamentos genéricos”, ”language”: ”pt”, ”editor”: [{ ”family”: ”Antunes, AMS”, ”given”: ”” }, { ”family”: ”Magalhaes, JL”, ”given”: ”” }], ”issued”: { ”date-parts”: [[”2008”]] } }, ”schema”: ”https://github.com/citation-style-language/schema/raw/master/csl-citation.json” } .

Considerando a problemática de saúde pública do DM e a Política do Estado em manter e ampliar o acesso de medicamentos à população brasileira²⁰, se torna salutar identificar o cenário científico e tecnológico dos antidiabéticos e a respectiva contribuição de um LFO para o SUS, no contexto do mercado brasileiro.

METODOLOGIA

O levantamento do estado da arte se deu em revistas científicas indexadas nas bases SCOPUS, Scielo e PubMed. Ainda, consultou-se bancos de dados oficiais, tais como a portal saúde do MS, Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio do Exterior (MDIC), Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Os termos utilizados para as buscas foram: a) em inglês: *active pharmaceutical ingredient – API, medicines, drugs, diabetes, diabetes mellitus, glibenclamide e insulin*. b) em português: Insumos Farmacêuticos Ativos – IFA, medicamentos, drogas, diabetes, diabetes mellitus, glibenclamida e insulina.

Para obtenção das tendências tecnológicas, identificou-se e extraiu-se as patentes através da base *Integrity* pelo Portal de Periódicos da Capes²¹ e a base do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI)²². Quanto ao cenário mercadológico em FM de cada substância relacionada ao diabetes presentes na RENAME e suas respectivas tendências, utilizou-se a base da Secretaria de Comércio Exterior (SECEX) do MDIC, conhecida como AliceWeb2. Da mesma forma, para identificar possíveis fornecedores destes FM foi consultado a base do *Directory of World Chemical Producers (DWCP)*²³.

Com os dados extraídos, os mesmos foram “minerados” em softwares livre como CarrotLingo4G e o GoPubMed. Da mesma forma, os dados inerentes ao mercado foram plotados no software Grapheur com auxílio do Microsoft Office Excel® versão 2013.

O LFO utilizado para estudo de caso, a fim de observar se há registro de antidiabético para o SUS em seu portfólio e sua respectiva contribuição para o cenário mercadológico do sistema, foi baseado na escolha do maior LFO ligado ao MS, Farmanguinhos^{24,25}.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A OMS declara que o diabetes está entre as dez doenças que mais matam no mundo. Segundo King et al. (1998), o número de indivíduos com diabetes foi de 35 milhões no ano 2000 e com uma projeção de 64 milhões em 2025. Nos países desenvolvidos, o aumento ocorrerá principalmente nas faixas etárias mais avançadas, decorrente do aumento da expectativa de vida e do crescimento populacional. Já nos países em desenvolvimento, o aumento será observado em todas as faixas

etárias, principalmente no grupo de 45-64 anos, onde sua prevalência deverá triplicar e duplicará nas faixas etárias de 20-44 e de 65 em diante¹⁰.

Identificou-se 66 produtos relacionados ao diabetes e publicados na RENAME 2014, publicada em 2015. Estes podem conter associações entre si ou não (tabela 1). Deste total, 19 apresentam-se associações e 47 são monodrogas. Já no gráfico 1, nota-se os quantitativos importados e exportados pelo Brasil no período de 1997 a 2015, segundo o sistema AliceWeb2.

Tabela 1. Medicamentos antidiabéticos presentes na RENAME.

PRODUTOS		
Acarbose	Acetoexamida	Albiglutide
Metformina	Canaglifozina	Dapaglifozina
Linagliptina	Exenatida	Glibenclamida
Rosiglitazona	Glipizida	Insulina Asparte
Insulina Detemir	Insulina Glargina	Insulina Glulisina
Insulina Bovina Iofana	Insulina Porcina Zíncica	Insulina NPH
Liraglutida	Mecasermin	Mecasermin Rinfabate
Sitagliptina	Miglitol	Nateglinida
Tolazamida	Linagliptina	Saxagliptina
Benzoato de Alogliptina	Pioglitazona	Sinvastatina
Dulaglutida	Empaglifozina	Repaglinida
Gliclazida	Glimepirida	Regular
Insulina Bifásica	Insulina Degludeca	Pramlintida
Insulina Lispro	Insulina Asparte Protamina	Insulina

Fonte: Elaboração própria dos autores com dados da RENAME (2016).

Cabe-se ressaltar que as exportações são ínfimas em relação as importações brasileiras de IFA e medicamentos antidiabéticos (capítulo 29 para IFA e capítulo 30 para medicamentos da Nomenclatura Comum do Mercosul – NCM existente na base AliceWeb2). Este fato, já confirmado por Gadelha *et al.*, se alinha ao déficit da balança comercial brasileira na área da saúde²⁶⁻²⁸.

Cabe destacar no que tange ao NCM, que cada produto deve possuir um número próprio para fins alfandegários e controles da Receita Federal do Brasil (RFB), contudo, por alguns FM ainda não possuírem NCM próprio, ao efetuar a pesquisa, eles são contabilizados dentro de um mesmo NCM. Porém, não desmerece o resultado final.

Gráfico 1. Balança comercial de IFA e medicamento

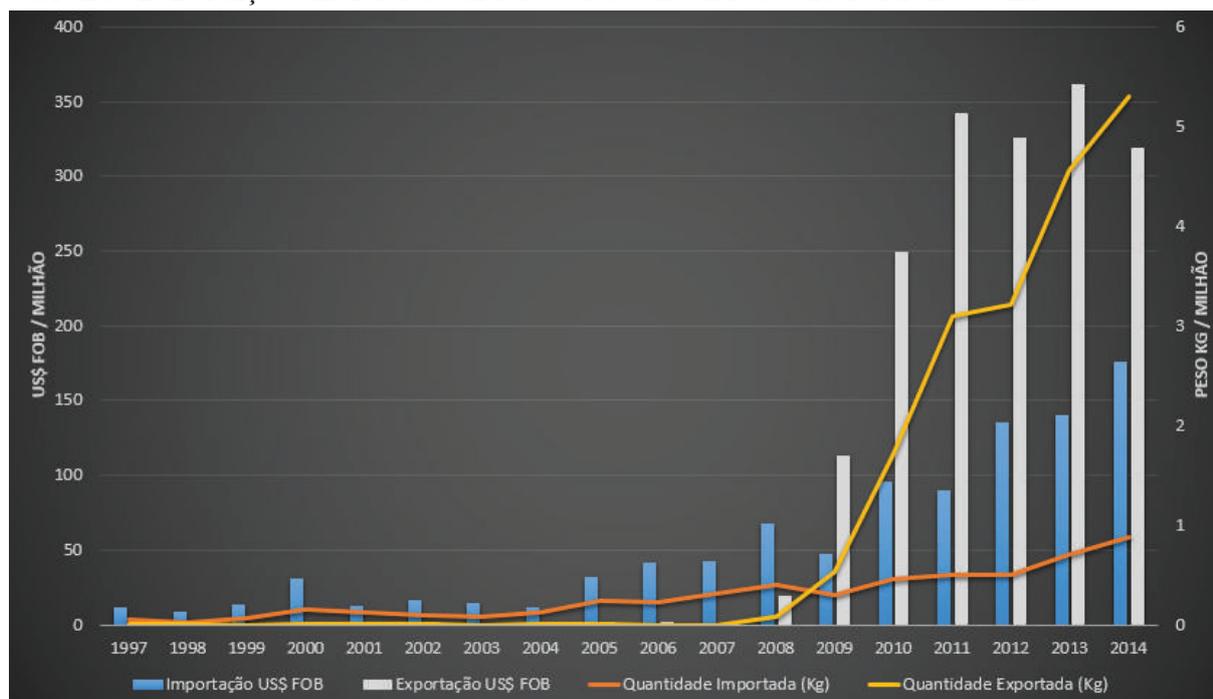
Fonte: Elaboração própria dose autores com dados do MDIC, SECEX e sistema ALICEweb (2016).

Os gastos com importações brasileiras de FM entre 1997 a 2015, atinge cerca de 185 Bilhões US\$ FOB³. Para identificar, dentro deste quantitativo, quais os FM que fazem parte do portfólio do LFO Farmanguinhos e qual seu respectivo de valor na balança comercial, foi feito o recorte e observou-se, ainda no gráfico 1, que o valor dos FM produzidos por este LFO, correspondem a 6,21% do total da balança comercial brasileira no período analisado, ou seja, cerca de 11,5 Bilhões US\$ FOB.

Neste cenário, cabe destacar que 63,05% correspondem a importações de IFA (cerca de 107 Bilhões US\$ FOB) e 36,95% para a importações de medicamentos (cerca de 78 Bilhões US\$ FOB). Por esta análise, se comparando os IFA presentes no Portfólio do LFO Farmanguinhos em relação ao total de IFA importados pelo Brasil, observa-se que os FM presentes no portfólio do LFO movimentam cerca de 7,5 Bilhões US\$ FOB, ou seja, 7,01% do total importado no país. Já em relação aos medicamentos, o valor aproxima-se de 4 Bilhões US\$ FOB (5,13%). Pode-se concluir que cerca de 11,5 Bilhões US\$ FOB ou 12,14% das importações brasileiras, estão relacionadas com produtos presentes no Portfólio do LFO Farmanguinhos. Cabe ressaltar, que as importações de FM nesta etapa, envolvem tantas empresas públicas como privadas.

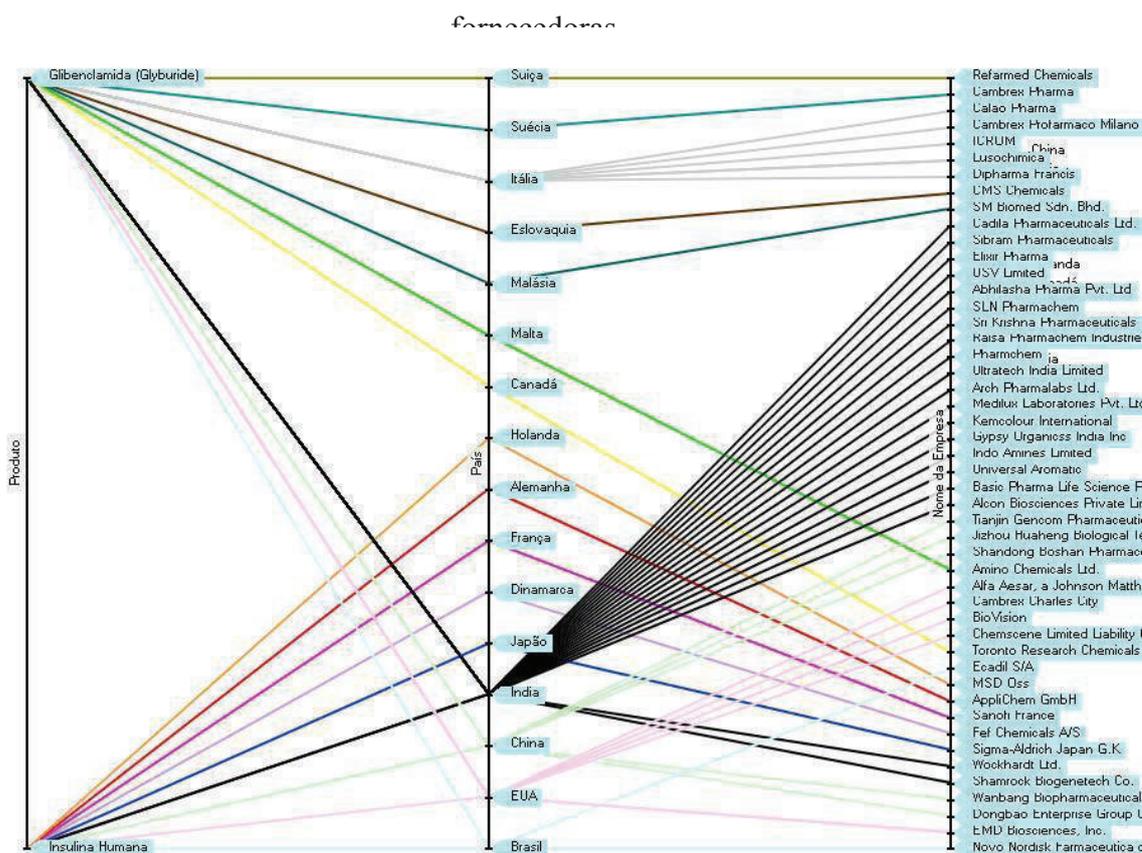
Quanto ao número de antidiabéticos presentes no portfólio do LFO Farmanguinhos, identificou-se dois produtos: a Insulina e a Glibenclamida. Juntos, como se observa no gráfico 2, eles representam cerca de 990 Milhões de US\$ FOB (8,60%) do total presente no portfólio do LFO (11,5 Bilhões US\$ FOB). Os IFA antidiabéticos representam aproximadamente 476 Milhões US\$ FOB (48,08%).

³ US\$ FOB significa "free on board". O Preço expresso sem as taxas alfandegárias.

Gráfico 2. Balança comercial de antidiabéticos encontrados no Portfólio do LFO

Fonte: Elaboração própria do autor com dados do MDIC, SECEX e sistema ALICEweb (2016).

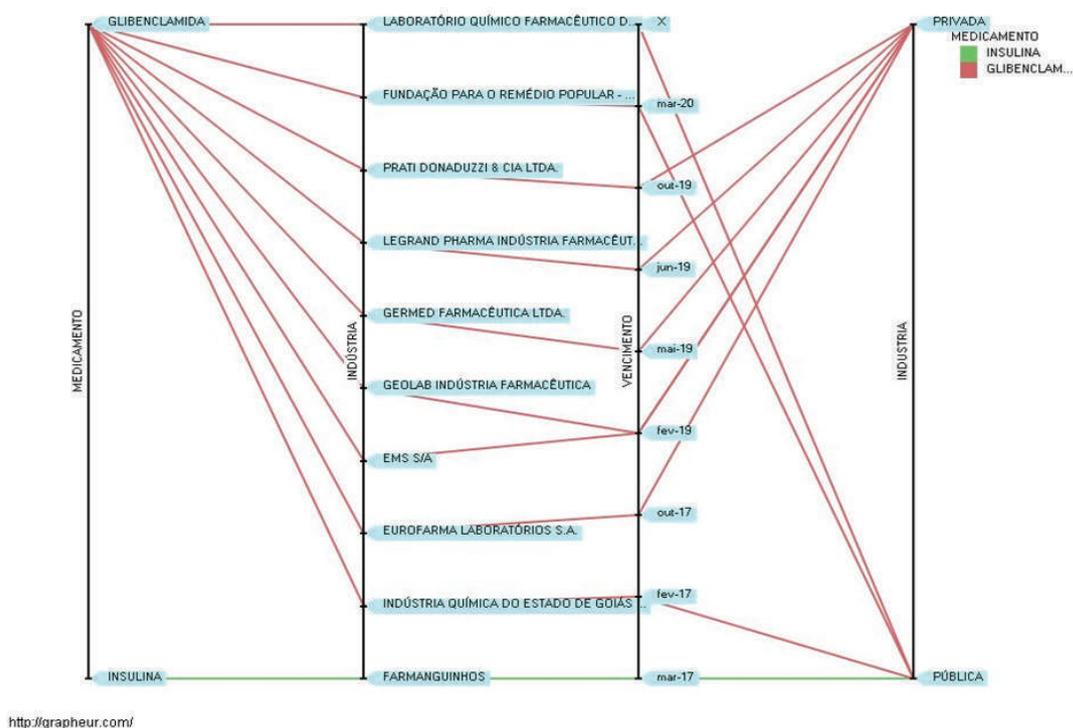
Com base nos dados extraídos do AliceWeb e no *Directory of World Chemical Producers* (DWCP), observou-se que os possíveis fornecedores dos IFA importados e presentes no portfólio de Farmanguinhos, são oriundos da Índia, EUA, Itália, China, dentre outros. Cabe destacar potencial fornecedor, haja vista que o sistema AliceWeb fornece a informação do país “exportador”, sendo então verificada a existência de produtores de FM naquele país, na base DWCP. Na figura 1, observa-se a origem do país que forneceu a glibenclamida ou insulina para o Brasil, bem como a respectiva empresa produtora.

Figura 1. Países exportadores de Glibenclamida e Insulina para o Brasil e potenciais empresas

<http://grapheur.com/>

Fonte: Elaboração própria no software Grapheur® com dados do DWCP e AliceWeb2 (2016).

Segundo o DWCP, existem 02 produtoras nacionais, a Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda. E a Ecadil S/A. Concomitantemente, segundo a ANVISA, pôde-se identificar 07 empresas detentoras de registros de medicamentos antidiabéticos no Brasil, sejam públicas ou privadas com registros válidos até 2020 (Figura 2). Em LFO, destacam-se Farmanguinhos, Fundação para Remédio Popular (FURP) e a Indústria Química do Estado de Goiás (IQUEGO), que possuem registros para produção de insulina até o ano de 2017 e glibenclamida até o ano de 2020.

Figura 2 Empresas com registros para Insulina e Glibenclamida.

Fonte: Elaboração própria no software Grapheur® com dados do ANVISA (2015).

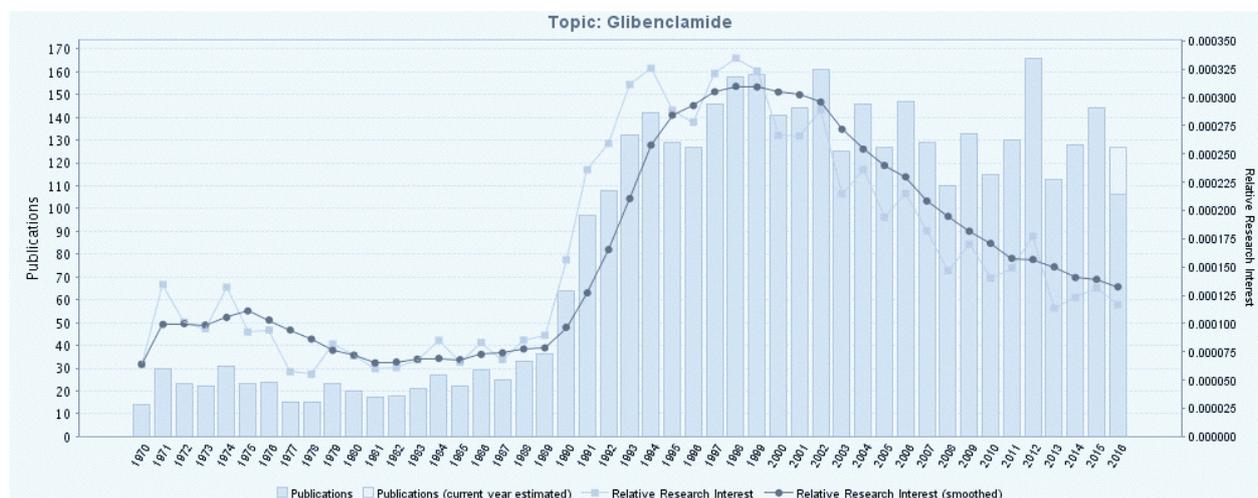
No que tange a pesquisas científicas no campo dos antidiabéticos, foram identificadas 15728 publicações compreendendo os FM de insulina e Glibenclamida. Os avanços científicos dessas pesquisas podem ser demonstrados através das publicações científicas, como se observam nos gráficos 3 e 4. As pesquisas caminham no intuito de melhorar a saúde da população com novas moléculas, novos meios de tratamento, simplicidade para adesão ao tratamento, dentre outras. Quanto à insulina, nota-se publicações indexadas somente a partir do ano de 2009 e, imediatamente, no ano seguinte até 2016, mantendo-se a média de 6 mil publicações ao ano (gráfico 3).

Gráfico 3. Publicações científicas relacionadas a Insulina.

Fonte: Gopubmed, setembro 2016.

Já para glibenclamida, o cenário é bem mais díspar, uma vez considerando que é um fármaco antidiabético via oral, suas pesquisas são mais antigas. Nota-se no gráfico 4, que entre os idos de 70 e 80, a produção científica era constante (cerca de 25 ao ano), passando para a década de 80 com um crescimento de mais de 700% e se mantendo até o ano de 2016.

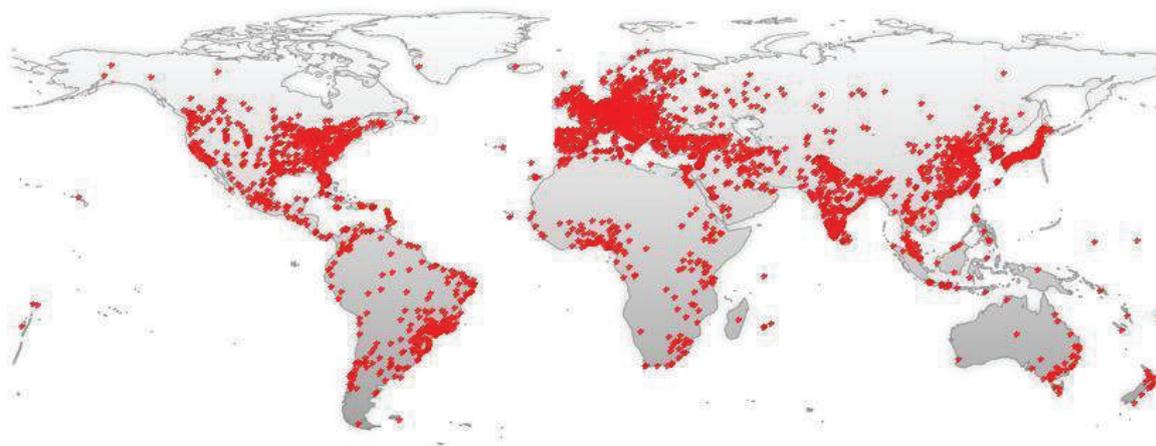
Gráfico 4. Publicações científicas relacionadas a Glibenclamida.



Fonte: Gopubmed, setembro 2016.

No que se refere a localização dos centros de pesquisa onde essas publicações foram originadas, pode-se observar no mapa da figura 3, que os países TOP 10 para publicações de glibenclamida são Estados Unidos (897), Japão (393), Reino Unido (220), Alemanha (207), China (203), Índia (172), Canadá (144), Itália (134), França (122) e Brasil (116). Já para insulina, os países TOP 10 Estados Unidos (28,514), Japão (6,851), Reino Unido (6,082), China (5,868), Alemanha (4,717), Itália (4,460), Canadá (3,899), França (3,705), Austrália (2,834) e Espanha (2,577).

Figura 3. Localização das publicações dos artigos sobre diabetes.

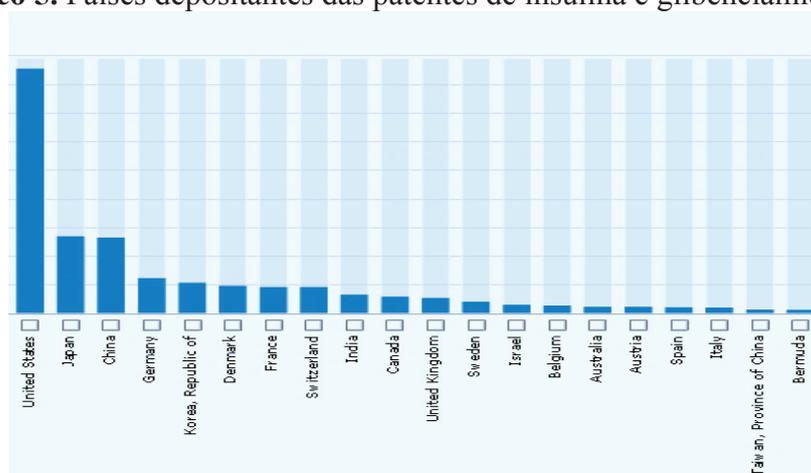


Fonte: Gopubmed, setembro 2016.

Concernente ao cenário tecnológico, as patentes são um dos maiores indicadores de inovação tecnológica²⁹⁻³¹. Conforme o Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI)²², toda patente depositada recebe uma data de prioridade a partir do dia do depósito, onde a mesma possui um prazo de 12 meses para realizar outros depósitos em outros países a fim de proteger sua invenção ou modelo de utilidade, o conhecido depósito “PCT” – *Patent Cooperation Treaty*³². As proteções, em geral são por 20 anos para invenções e 15 anos para tecnologias de modelo de utilidade. Desta forma, após o prazo de proteção concedido pelo Estado, a tecnologia entra em domínio público e gera oportunidades para a produção genérica da mesma, bem como desenvolvimentos de inovações incrementais³³.

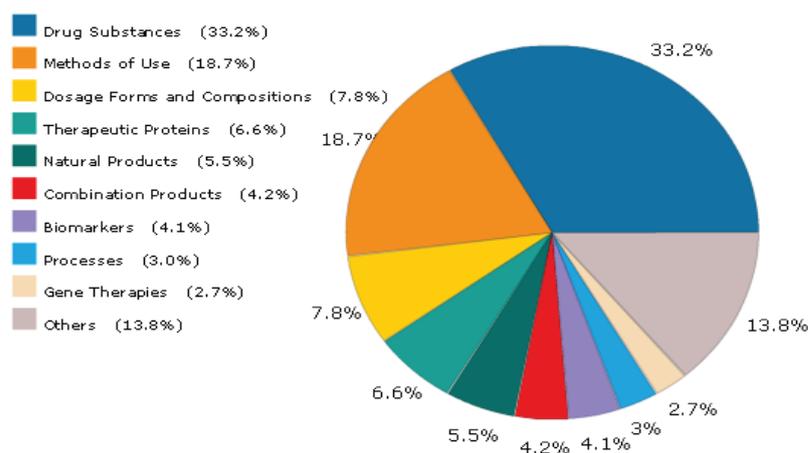
No gráfico 5, observa-se as tendências tecnológicas depositadas em escritórios de patentes no mundo, no que corresponde ao grupo antidiabéticos, considerando 38 para a glibenclamida e para a 4.532 insulina, num total de 4.570 patentes. Cabe destacar de algumas patentes a partir de 2017. A disparidade de 99% dos depósitos serem para insulina, pode se explicar, pela glibenclamida ser um fármaco cuja patente já está sob domínio público, porém, nota-se estudos evolutivos ainda com este fármaco. Cabe destacar, como destaque TOP 10 para as publicações em revistas científicas, o mesmo corrobora para os países depositantes de patentes.

Gráfico 5. Países depositantes das patentes de insulina e glibenclamida.



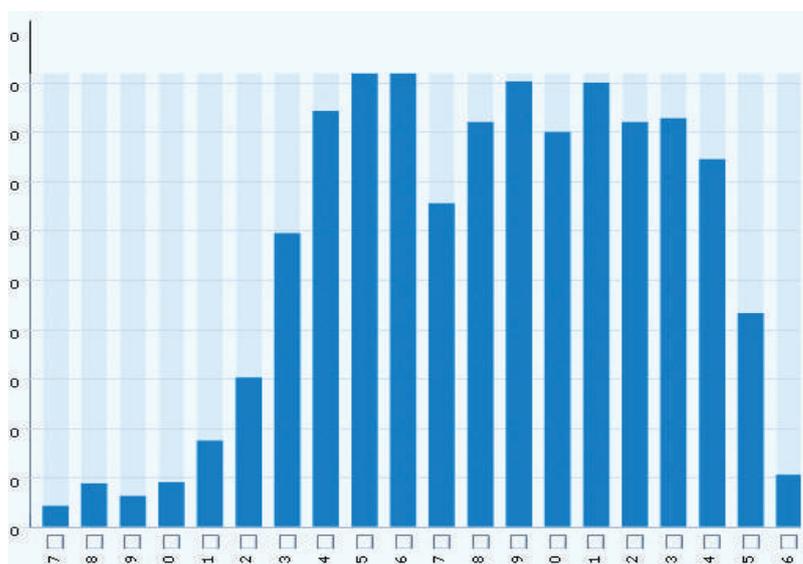
Fonte: Thomson Reuters Integrity, Outubro, 2016.

Cabe destacar que os USA é o maior depositante de patentes para glibenclamida e insulina, como o total de 1709 depósitos. Já no gráfico 6, observa-se os tipos de patenteamento realizados nos antidiabéticos, como a criação de novas drogas, métodos de uso e também de dosagens e composições. Juntos, os 3 tipos representam cerca de 60% do total.

Gráfico 6. Tipos de patentes depositadas para insulina e glibenclamida.

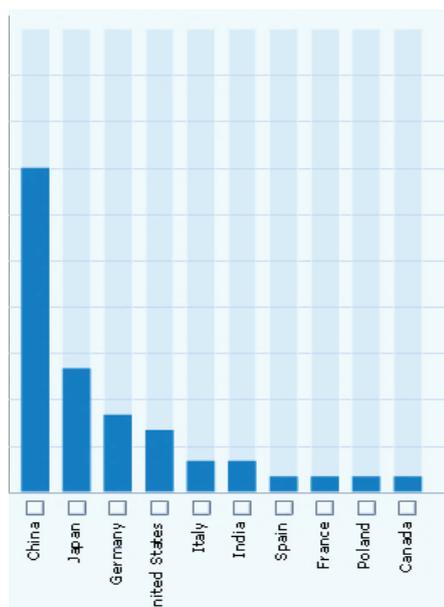
Fonte: Thomson Reuters Integrity, Outubro, 2016

Ao fazer um recorte somente das patentes de insulina, nota-se que até a entrada do milênio, os depósitos eram muito singelos, tendo incrementos nos anos 2002 e 2003. Desde então, nos dez anos seguintes, 2004 a 2014, há uma média aproximada de 330 depósitos/ano. O ano de 2006 foi o recorde com 386 depositadas (gráfico 7).

Gráfico 7. Data de prioridade das patentes de insulina.

Fonte: Thomson Reuters Integrity, Outubro, 2016.

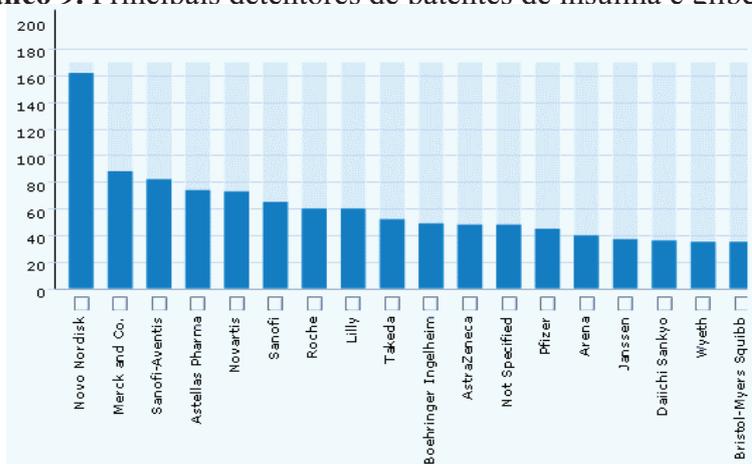
A glibenclamida corresponde a 0,74% do total, com 46 patentes. Neste TOP 10, a China é a maior detentora de depósitos, com 21 patentes (45,65% do total), seguida do Japão, Alemanha, EUA, Itália, Índia, Espanha, França, Polônia e Canadá (gráfico 8).

Gráfico 8. Países detentores de patentes de glibenclamida.

Fonte: Thomson Reuters Integrity, Outubro 2016

Ao analisar os tipos de depósitos realizados para a glibenclamida, observa-se que os detentores a utilizam como associação, o que corrobora o fato já comentado deste fármaco isolado já estar em domínio público. As formas protegidas nos depósitos são: métodos de uso (21,7%), associação farmacêutica (19,5%), composições e formas nas dosagens (15,2%), substâncias das drogas (13%), produtos naturais (8,6%), processos (6,5%), intermediários de síntese (6,5%), Kits (2,1%), alvos (2,1%) e outros (4,3%). Os depósitos se mantêm constante entre 2000 a 2015.

Concernente aos principais detentores dos depósitos das tecnologias para insulina e glibenclamida, eles podem ser visualizados no gráfico 9. A principal empresa inovadora na área de antidiabéticos é a Novo Nordisk com 162 patentes, seguida da Merck com 88 e da Sanofi-Aventis com 82. Os países TOP 10 detentores dos depósitos são: EUA, China, Canadá, República da Coreia, Japão, México, Rússia, Dinamarca, Alemanha e Reino Unido.

Gráfico 9. Principais detentores de patentes de insulina e glibenclamida.

Fonte: Thomson Reuters Integrity, Outubro, 2016

CONCLUSÕES

A indústria farmacêutica continua se reafirmando com uma das mais intensas em P,D&I, com investimentos aproximadamente de 20% do faturamento, que já alcança mais de US\$ 1 trilhão ao ano.

A emergência mundial do diabetes mellitus é notaria, com mais de 400 milhões de pessoas acometidas e com projeções até o ano de 2040 atingir quase 650 milhões. No Brasil, a estimativa será de um aumento na ordem de 65% dos casos existentes atualmente.

O Estado, através de suas políticas públicas de saúde, neste âmbito, através do Complexo Econômico Industrial da Saúde, utiliza os Laboratórios Públicos como um dos pilares para auxiliar o SUS com produtos farmacêuticos, dentre eles os antidiabéticos. Farmanguinhos possui registro para 02 produtos antidiabéticos (insulina e glibenclamida) e estes insumos farmacêuticos ativos são 90% importados.

O cenário mercadológico para os antidiabéticos no Brasil é substancial e somente para os FM glibenclamida e insulina correspondem aproximadamente US\$ 480 milhões FOB. A estratificação dos produtos da balança comercial brasileira é realizado pelo NCM, contudo, embora minoria, não há NCM definida para todos os FM, ficando alguns incluídos dentre de seus grupos químicos. Assim, o Governo deve providenciar a criação de NCM de forma dinâmica, a fim de obter melhor controle estatístico e financeiro de moléculas em particular.

As tendências científicas em antidiabéticos são observadas e com mais de 15 mil artigos na área e tendo os EUA como líder nas mesmas. Na área tecnológica, verificou-se as patentes, onde também a liderança é mantida pelos EUA, com alternância para China, Japão e Alemanha quando se dissocia a insulina da glibenclamida.

O Brasil apresenta dependência de importação de fármacos antidiabéticos de países como EUA, Itália, China, Índia dentre outros. No que tange a produção dos medicamentos no Brasil, observa-se um maior de registros na ANVISA de laboratórios privados do que para os LFO. Com a entrada no domínio público de algumas patentes a partir de 2017, oportunidades de novos entrantes, como pesquisa incremental e genéricos, estarão disponíveis.

REFERÊNCIAS

1. Basil Achilladelis NA. “The Dynamics of Technological Innovation: The Case of the Pharmaceutical Industry”. Res Policy. 2001;30(4):535–88.
2. IBGE. IBGE :: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [Internet]. Brazil: IBGE; 2011 [citado 15 de fevereiro de 2013]. Report No.: Tábua completa de mortalidade-2010.

Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/tabuadevida/2010/>

3. Richmond, L., Stevenson, J., Turton, A. Essay Review The Pharmaceutical Industry: a Guide to Historical Records. Edited by [Internet]. Aldershot; 2003 [citado 2 de junho de 2016]. Disponível em: http://www.academia.edu/7066887/Essay_Review_The_Pharmaceutical_Industry_a_Guide_to_Historical_Records._Edited_by
4. Palmeira Filho, P. L., Bomtempo, J. V., Antunes, A. M. S. The pharmaceutical industry in Brazil: Is innovation the next step for the domestic industry? *Chim Oggi - Chem Today*. outubro de 2012;30(5):87–90.
5. IMS Institute for Healthcare Informatics. The Global Use of Medicines: Outlook through 2017. IMS Health; 2013.
6. IMS Health. Pharmedging markets - Picking a pathway to success. 2013.
7. IMS institute for Healthcare Informatics. Global Medicines Use in 2020 - outlook and implications. IMS Health; 2015.
8. Magalhaes, JL, Antunes, AMS, Boechat, N. Tendências Tecnológicas no Setor Farmacêutico: a questão das doenças tropicais negligenciadas - uma perspectiva da P,D&I no Brasil [Internet]. Vol. 1. Synergia Editora; 2012 [citado 19 de dezembro de 2012]. 300 p. Disponível em: <http://www.livrariasynergia.com.br/livros/M39700/9788561325732/tendencias-tecnologicas-no-setor-farmaceutico-a-questao-das-doencas-tropicais-negligenciadas.html>
9. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas - Seventh Edition [Internet]. Belgium: IDF; 2015 [citado 1º de janeiro de 2017] p. 144. Disponível em: <http://www.diabetesatlas.org/>
10. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. setembro de 1998;21(9):1414–31.
11. Oh W, Kim E, Castro MR, Caraballo PJ, Kumar V, Steinbach MS, et al. Type 2 Diabetes Mellitus Trajectories and Associated Risks. *Big Data*. 1º de março de 2016;4(1):25–30.
12. Magalhães J, Bastos AC, Barroso W. Cenário Global e Glocal das Tendências Científicas e Tecnológicas em Diabetes: Uma Abordagem do Big Data em Saúde no Século 21. *Rev Gest Em Sist Saúde*. 1º de junho de 2016;5(1):1–14.
13. Silva EN da. Complexo Econômico-Industrial da Saúde. *Tempus Actas Saúde Coletiva*. 29 de março de 2014;8(1):71.
14. Gadelha CAG. Desenvolvimento, complexo industrial da saúde e política industrial. *Rev Tempus, actas de saúde colet*, Brasília, 11(2), 113-130, jan, 2018.

Saúde Pública. agosto de 2006;40(spe):11–23.

15. Gadelha CAG, Costa LS, Maldonado J. O Complexo Econômico-Industrial da Saúde e a dimensão social e econômica do desenvolvimento. *Rev Saúde Pública*. 2012;(ahead):0–0.

16. Junior CT. Desenvolvimento de técnicas para buscas por similaridade em sistemas de gerenciamento de bases de dados complexos relacionais. 1º de maio de 2015 [citado 4 de junho de 2016]; Disponível em: <http://www.bv.fapesp.br/pt/auxilios/89366/desenvolvimento-de-tecnicas-para-buscas-por-similaridade-em-sistemas-de-gerenciamento-de-bases-de-da/>

17. Moon S, Bermudez J, 't Hoen E. Innovation and Access to Medicines for Neglected Populations: Could a Treaty Address a Broken Pharmaceutical R&D System? *PLoS Med*. 15 de maio de 2012;9(5):e1001218.

18. Magalhães JL de, Antunes AM de S, Boechat N. Laboratórios farmacêuticos oficiais e sua relevância para saúde pública do Brasil. *RECIIS* [Internet]. 31 de março de 2011 [citado 20 de outubro de 2012];5(1). Disponível em: <http://www.reciis.icict.fiocruz.br/index.php/reciis/article/view/367/760>

19. Antunes, AMS, Magalhaes, JL, organizadores. Oportunidades em medicamentos genéricos: a indústria farmacêutica brasileira. *INTERCIENCIA*; 2008. 209 p.

20. Carvalho ALB de, Souza M de F, Shimizu HE, Senra IMVB, Oliveira KC de. SUS management and monitoring and evaluation practices: possibilities and challenges for building a strategic agenda. *Ciênc Amp Saúde Coletiva*. abril de 2012;17(4):901–11.

21. Thomson Reuters Integrity. *INTEGRITY*. Portal .periodicos. CAPES [Internet]. [citado 3 de março de 2017]. Disponível em: https://periodicos.capes.gov.br/?option=com_pnews&component=NewsShow&view=pnewsnewsshow&cid=255&mn=0

22. MDIC. INPI - Instituto Nacional de Propriedade Industrial. Consulta à Base de Dados do INPI [Internet]. [citado 3 de março de 2017]. Disponível em: <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>

23. DWCP - Directory of World Chemical Producers. Directory of World Chemical Producers (DWCP) [Internet]. Chemical Info. 2016 [citado 3 de março de 2017]. Disponível em: <https://chemicalinfo.com/dwcp/>

24. Oliveira EA de, Labra ME, Bermudez J. A produção pública de medicamentos no Brasil: uma visão geral. *Cad Saúde Pública* [Internet]. novembro de 2006 [citado 2 de março de 2017];22(11). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2006001100012&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt

25. Magalhães JL de, Antunes AM de S, Boechat N. Laboratórios farmacêuticos oficiais e sua relevância para saúde pública do Brasil. RECIIS [Internet]. 31 de março de 2011 [citado 20 de outubro de 2012];5(1). Disponível em: <http://www.reciis.icict.fiocruz.br/index.php/reciis/article/view/367/760>
26. Gadelha P, Carvalho JN, Pereira TR. A Saúde no Brasil em 2030: diretrizes para a prospecção estratégica do sistema de saúde brasileiro [Internet]. Editora FIOCRUZ; 2012. 323 p. Disponível em: https://portal.fiocruz.br/sites/portal.fiocruz.br/files/documentos/capa_saude_brasil_2030.pdf
27. Costa LS, Gadelha CAG, Maldonado J. A perspectiva territorial da inovação em saúde: a necessidade de um novo enfoque. Rev Saúde Pública. 2012;(ahead):0–0.
28. Gadelha CAG, Costa LS, Maldonado J. O Complexo Econômico-Industrial da Saúde e a dimensão social e econômica do desenvolvimento. Rev Saúde Pública. 2012;(ahead):0–0.
29. Deorsola AB, Rodrigues AD, Polato CMS, Dupim LC de O, Amorim RM, Bencke SG, et al. Patent documents as a technology mapping tool in the Brazilian energy sector focused on the oil, gas and coke industries. World Pat Inf. março de 2013;35(1):42–51.
30. Tidd, J, Pavitt, K, Bessant, J. Managing innovation: integrating technological, market and organizational change by Tidd, Joseph, 1960-, Pavitt, Keith, Bessant, John, 1952- [Internet]. 3rd ed. John Wiley; 2005 [citado 18 de janeiro de 2013]. 582 p. Disponível em: <http://prism.talis.com/mmu/items/1677998>
31. OECD. Manual de Oslo [Internet]. 1997 p. 184. Disponível em: http://www.mct.gov.br/upd_blob/0026/26032.pdf
32. United Nations Agency. WIPO - PCT: The International Patent Systems [Internet]. 2013 [citado 25 de janeiro de 2013]. Disponível em: <http://www.wipo.int/pct/en/>
33. Quoniam, L. Competitive Intelligence 2.0 [Internet]. France: ISTE Ltd and John Wiley & Sons Inc; 2011 [citado 18 de janeiro de 2013]. 400 p. Disponível em: <http://www.iste.co.uk/index.php?f=a&ACTION=View&id=409>

Artigo apresentado em 12/03/2017

Artigo aprovado em 25/10/2017

Artigo publicado no sistema em 09/03/2018