

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE ANÁPOLIS  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO, PESQUISA, EXTENSÃO E AÇÃO COMUNITÁRIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SOCIEDADE, TECNOLOGIA E  
MEIO AMBIENTE  
Mestrado Acadêmico em Ciências Ambientais

**MARINA TEODORO**

**MULTIPLICIDADE PATENTÁRIA, POLIMORFISMO E SUA RELAÇÃO COM OS  
MEDICAMENTOS GENÉRICOS**

**Linha de Pesquisa**  
Biodiversidade e Desenvolvimento Sustentável

ANÁPOLIS/GO  
2019

**MARINA TEODORO**

**MULTIPLICIDADE PATENTÁRIA, POLIMORFISMO E SUA RELAÇÃO COM OS  
MEDICAMENTOS GENÉRICOS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Sociedade, Tecnologia e Meio Ambiente do Centro Universitário de Anápolis (UniEvangélica), para obtenção do título de Mestre em Ciências Ambientais

**Orientador:** Dr. Hamilton Barbosa Napolitano

ANÁPOLIS/GO  
2019

**MARINA TEODORO**

**MULTIPLICIDADE PATENTÁRIA, POLIMORFISMO E SUA RELAÇÃO COM OS  
MEDICAMENTOS GENÉRICOS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Sociedade, Tecnologia e Meio Ambiente do Centro Universitário de Anápolis (UniEvangélica), para obtenção do título de Mestre em Ciências Ambientais

Orientador: Dr. Hamilton Barbosa Napolitano

Aprovado em \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

---

**Dr. Hamilton Barbosa Napolitano**  
Professor Orientador

---

**Profª Drª Josana de Castro Peixoto**  
Banca - UniEvangélica

---

**Profº Drª Ademir João Camargo**  
Banca - UEG

## **AGRADECIMENTOS**

Aos professores Maria Barbalho e André Vital, pelo auxílio e compreensão.

A Jean Custódio e Alessandra Gomes. O primeiro porque me ofereceu alternativa quando tudo mais parecia perdido, e aos dois porque sempre foram ouvidos amigos.

Ao meu orientador, professor Hamilton Napolitano, por sua paciência e disposição, por me fazer perceber prioridades, acadêmicas e pessoais, e por me incentivar a alcançá-las. Agradeço-o por claramente amar o seu ofício, porque isso o faz ter a excelência profissional que nele se percebe.

Aos professores Josana Peixoto e Bruno Neves por seu cuidado e cortesia ao me mostrarem os refinamentos necessários a esta dissertação.

A Nayala Duailibe, por traduzir direções em formas de execução, e por manter a calma nos momentos de turbulência.

Aos meus pais, Jairo e Sonia Teodoro, que estiveram comigo durante todo o percurso, não deste programa de Mestrado, mas de toda a vida acadêmica. Porque são, a um só tempo, meus maiores treinadores, torcedores e patrocinadores, e porque qualquer êxito sob o meu nome deve ser também, merecidamente, inscrito sob o deles.

Mas especialmente a Deus, porque me demonstrou Seu amor ao colocar cada uma dessas pessoas em meu caminho.

## RESUMO

O presente trabalho tem por objetivo demonstrar a relação de polimorfos e da multiplicidade de patentes com impactos ambientais, sociais e econômicos, bem como analisar a legislação federal de patentes e genéricos. Buscou-se ainda entender certos aspectos da dimensão conceitual de polimorfismo e sua demonstração nas moléculas de losartana e diclofenaco, e discutir a relação dos polimorfos com impactos ambientais e socioeconômicos. Para isso a metodologia utilizada compreende a leitura da legislação de genéricos e patentes, a análise sistemática de estudo de caso envolvendo a multiplicidade patentária e a revisão bibliográfica de estudos dos impactos mencionados, para estabelecimento da relação teórica do objeto de estudo com os impactos ambientais e socioeconômicos, por meio de dedução e inferência, já que a leitura precisa quanto ao tema é escassa, senão inexistente. Por essa razão, no capítulo I apresentamos a legislação federal sobre genéricos e patentes que validam os pontos mais relevantes da discussão, para em seguida, no capítulo II, compreendemos os conceitos básicos de polimorfismo e sua materialização em moléculas de diclofenaco e losartana potássica, necessários para a abordagem. No capítulo III, abordamos os impactos ambientais e socioeconômicos da utilização de polimorfos em medicamentos no tocante ao descarte de fármacos, à acessibilidade de tratamento médico para populações e à discussão jurídico-política da multiplicidade de patentes além dos interesses industriais e governamentais envolvidos nessa relação.

**PALAVRAS-CHAVE:** polimorfismo; medicamento genérico; patente;

## **ABSTRACT**

This work aims to demonstrate the relation between polymorphs and patent multiplicity with environmental, social and economic impacts, as well as to analyze Brazilian federal patent and generic legislation. It also seeks to understand certain aspects of the conceptual dimension of polymorphism and its demonstration in the molecules of losartan potassium and diclofenac, and to discuss the relation between polymorphs and environmental and socioeconomic impacts. For this purpose, the methodology used includes the reading of the generic and patent legislation, the systematic analysis of a case study involving the patent multiplicity and the bibliographic review of studies of the afore mentioned impacts, in order to establish the theoretical relation of the object of study with them, through deduction and inference, since the precise reading on the subject is scarce, if not nonexistent. For this reason, in the first chapter we present the federal legislation on generics and patents that validate the most relevant points of the discussion, and then, in chapter II, we understand the basic concepts of polymorphism and its materialization in molecules of diclofenac and losartan potassium. In chapter III, the environmental and socioeconomic impacts of the use of polymorphs in drugs regarding the disposal of drugs, the accessibility of medical treatment for the population and the legal-political discussion of the multiplicity of patents beyond the industrial and governmental interests involved in this relationship.

**KEYWORDS:** polymorphism; generic drugs; patent;

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> Representações ORTEP dos polimorfos SIKLIH (a), SIKLIH2 (b), SIKLIH4 (c) e SIKLIH5 (d) com elipsoides a 60% de probabilidade. HidrogênioHidrogênios são representados como esferas de raio arbitrário.....	31
<b>Figura 2.</b> Ilustração da Forma I da Losartana Potássica.....	34
<b>Figura 3.</b> Ilustração da Forma II da Losartana Potássica.....	35
<b>Figura 4.</b> Ilustração da Forma III da Losartana Potássica.....	36
<b>Figura 5.</b> Sobreposição das formas 1 (azul escuro), 2 (azul claro) e forma 3 (roxo) da Losartana Potássica.....	37
<b>Figura 6.</b> Dados sobre os valores e consumo de medicamentos no Brasil.....	53
<b>Figura 7.</b> Você faz a verificação da validade dos medicamentos?.....	54
<b>Figura 8.</b> Como você faz o descarte dos medicamentos.....	55
<b>Figura 9.</b> Descarte com identificação.....	56

## LISTA DE SIGLAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)  
Associação Brasileira da Indústria Farmacêutica (ABIFARMA)  
Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Nacionais (ALANAC)  
*Cambridge Crystallographic Data Centre* (CCDC)  
Conselho Federal de Farmácia (CFF)  
Convenção da união de Paris para Proteção da Propriedade Industrial (CUP)  
Convenção de Berna pela Proteção do Trabalho Artístico e literário (CUB)  
Denominações Comuns Brasileiras (DCB)  
*Food and Drug Administration* (FDA)  
Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI)  
Organização Mundial da Saúde (OMS)  
Organização Mundial de Propriedade Intelectual (OMPI)  
*Patent Cooperation Treaty* (PCT)  
Sistema Único de Saúde (SUS)

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>9</b>
<b>2 LEGISLAÇÃO FEDERAL SOBRE PATENTES E GENÉRICOS</b> .....	<b>12</b>
2.1 Fundamentos legais que autorizam a produção de genéricos .....	15
2.2 Fundamentos legais do registro de propriedade industrial .....	18
2.3 Litígio de patentes de anti-retrovirais .....	21
<b>3 POLIMORFISMO E PATENTES</b> .....	<b>23</b>
3.1 Tópicos em polimorfismo.....	23
3.2 Polimorfismo e patentes .....	25
3.3 Recomendações do FDA .....	27
2.3.1 Caracterização de polimorfos.....	28
3.4 Polimorfismo nas moléculas de diclofenaco.....	30
3.5 Polimorfismo nas moléculas de losartana potássica .....	32
<b>4 OS IMPACTOS AMBIENTAIS E SOCIOECONÔMICOS DA MULTIPLICIDADE PATENTÁRIA</b> .....	<b>38</b>
<b>4.1 A caracterização dos resíduos sólidos a partir da Política Nacional do Meio Ambiente- PNM</b> .....	<b>38</b>
<b>4.2 Consumo e descarte de medicamentos no Brasil</b> .....	<b>45</b>
4.2.1 Impactos ambientais do descarte e dispensação de medicamentos.....	47
<b>4.3 Impactos socioeconômicos da multiplicidade patentária com relação aos medicamentos genéricos</b> .....	<b>48</b>
<b>3.4 Perspectiva socio ambiental: vigilância em saúde ambiental</b> .....	<b>49</b>
<b>3.5 Survey sobre o consumo de medicamentos a partir da cidade de Ceres-GO</b> .....	<b>52</b>
3.5.1 Vigilância em saúde e o descarte dos remédios em Ceres-GO .....	59
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>61</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>63</b>
<b>ANEXO I: Conferência das Nações Unidas para o Meio Ambiente Humano</b> .....	<b>66</b>
<b>ANEXO II: Polimorfismo Químico: Panorama Legislativo e Aplicação Farmacêutica</b> .....	<b>72</b>

## INTRODUÇÃO

A produção e o consumo de medicamentos importantes para a sociedade, são tomados como questão à luz da possibilidade em relacionar questões jurídicas e fundamentos de polimorfismo que ajudam a entender os significados da produção farmacêutica. Remédios, medicamentos, fármacos são, dessa forma, categorias de análises diante do cenário da produção industrial. São parte integrante de uma escala que vai do uso pessoal até o descarte como resíduos sólidos.

Assim, a problemática desta pesquisa vai de encontro a essa relação entre propriedade industrial na produção de fármacos e um conjunto de diretrizes legais que amparam o processo. Segundo Fernandes (2012, p.11)

A saúde constitui um bem essencial da comunidade e uma necessidade humana básica de qualquer ser humano. Os fármacos, por afetarem o bem-estar e a saúde pública dos Estados e das respectivas populações, possuem uma enorme relevância econômica e social, maior do que a dos produtos fabricados por quaisquer outras indústrias.

A propriedade industrial de fármacos é assegurada pela legislação, especialmente, por meio de patentes. Uma vez expiradas as patentes de fármacos, criados no Brasil ou não, há autorização de produção e comercialização desses medicamentos por outros laboratórios, desde que provada a bioequivalência. Esses medicamentos bioequivalentes passam a ser chamados de genéricos. Na perspectiva de Fernandes (2012, p.15-16)

a) Medicamento de referência. O medicamento de referência é o produto inovador registrado no órgão responsável pela vigilância sanitária e comercializado no país, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão administrativo competente, por ocasião do registro (compreendendo a realização de testes clínicos, pré-clínicos, toxicológicos e farmacológicos completos).

b) Medicamento genérico. O medicamento genérico é um produto farmacêutico desenvolvido e fabricado a partir de uma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem idênticas à de um medicamento considerado de referência já existente no mercado farmacêutico. Tem o mesmo efeito terapêutico, dosagem e a mesma indicação do medicamento considerado de referência para aquele princípio ativo.

c) Medicamento similar. O medicamento similar é aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica. É equivalente ao medicamento registrado no órgão responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de

validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículo, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca.

Uma das variáveis que garantem a bioequivalência de genéricos é a utilização do mesmo princípio ativo do medicamento de referência. O princípio ativo é a substância que exerce o efeito farmacológico almejado. As moléculas dessas substâncias, no entanto, podem apresentar variações de estrutura cristalina, o que acarreta alterações físico-químicas no fármaco produzido. Cada variação estrutural do princípio ativo é chamada de polimorfo.

Quando as patentes de fármacos são avaliadas e garantidas às indústrias farmacêuticas pelos órgãos governamentais, todo o processo de sua produção fica protegida, incluindo a estrutura cristalina do princípio ativo utilizado. Assim, se um mesmo princípio ativo (molécula), se apresenta em várias estruturas cristalinas (geometrias/polimorfismo), poderá haver múltiplas patentes registradas para a produção de um mesmo medicamento. É por essa razão que, a identificação da geometria dessas substâncias é de grande relevância: para averiguação tanto da bioequivalência quanto da possível infração de patentes vigentes.

As resoluções 166 e 167 da Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA), editadas em 2017, buscaram regulamentar e validar os processos de produção de fármacos obtidos a partir de polimorfos, mas as novas medidas de verificação só serão aplicadas a novos medicamentos produzidos desde a edição dessas normas. Isto é, todo o período anterior a 2017, em que essa lacuna legislativa deixou vulneráveis as patentes vigentes, por meio da não verificação da estrutura cristalina utilizada nos medicamentos, há possibilidade de que polimorfos patenteados e vigentes tenham sido irregularmente empregados. Mais ainda, devemos nos ocupar dos critérios de identificação da multiplicidade patentária e como esse problema jurídico pode, entre outras coisas, gerar impactos ambientais e sociais, ressaltados no uso e descarte dos produtos medicamentosos.

O objetivo proposto neste trabalho é demonstrar a relação de polimorfos e multiplicidade de patentes com impactos ambientais, sociais e econômicos, bem como analisar a legislação federal de patentes e genéricos. Busca-se ainda entender certos aspectos da dimensão conceitual de polimorfismo e sua demonstração nas moléculas de losartana e diclofenaco, e discutir a relação dos polimorfos com impactos ambientais e socioeconômicos.

Para tanto, realizamos a leitura da legislação de genéricos e patentes, fizemos a análise sistemática de estudo de caso envolvendo a multiplicidade patentária e a revisão bibliográfica de estudos dos impactos mencionados, para estabelecer a relação teórica do objeto de estudo com os impactos ambientais e socioeconômicos, por meio de dedução e inferência, já que a leitura precisa quanto ao tema é escassa, senão inexistente.

Por essa razão, no capítulo I apresentaremos a legislação federal sobre genéricos e patentes que validam os pontos mais relevantes da discussão, para em seguida, no capítulo II, compreender-se-ão os conceitos básicos de polimorfismo e sua materialização em moléculas de diclofenaco e losartana potássica, necessários para a abordagem. No capítulo III, serão abordados dos impactos ambientais e socioeconômicos da utilização de polimorfos em medicamentos, no tocante ao descarte de fármacos, à acessibilidade de tratamento médico para populações e à discussão jurídico-política da multiplicidade de patentes além dos interesses industriais e governamentais envolvidos nessa relação.

Este trabalho representa o esforço de compreender, seja no âmbito jurídico ou dentro da perspectiva interdisciplinar entre meio ambiente e a indústria farmacêutica todo o impacto que a produção de medicamentos tem na vida das pessoas, bem como toda uma cadeia interligada de impactos no sistema econômico e industrial. A pesquisa de caráter exploratório, abrange a perspectiva de compreender sentidos e significados, contextos e legislações pertinentes ao estudo da multiplicidade patentária.

## 2 LEGISLAÇÃO FEDERAL SOBRE PATENTES E GENÉRICOS

Para que a problemática da multiplicidade de patentes seja compreendida, é necessário que se faça estudo prévio da legislação federal brasileira sobre patentes e genéricos. Pesquisas realizadas junto a população brasileira dão conta de que a saúde é a principal preocupação para 56% dos entrevistados, além de ser um dos setores públicos que mais causam controvérsias (NIELSEN, 2013). Dentre os problemas relacionados à questão da saúde, um dos principais é a disponibilização de medicamentos. O medicamento é enxergado pela população como a garantia do sucesso de um tratamento médico.

A OMS (2018), estima que aproximadamente um terço da população mundial não disponha de acesso aos medicamentos básicos, aqueles que satisfazem as prioridades em cuidados mais simples com a saúde pública de determinada população, possibilitando inclusive a prevenção de doenças graves. Ainda no mesmo documento, a OMS constata que dez milhões de vidas seriam poupadas, caso houvesse proporcional disponibilização de medicamentos básicos.

Durante décadas, o acesso a medicamentos no Brasil foi tido como restrito e ligado a uma produção industrial localizada ou mesmo do tipo importação. A estratégia governamental para democratização da saúde pública, copiada de outros países, foi a de estímulo à produção de medicamentos genéricos. A promulgação da lei 9.787/99<sup>1</sup> foi uma de muitas ações do Ministério da Saúde, em conjunto com a, então recém-criada, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), para aumentar o acesso da população ao tratamento medicamentoso e reduzir o preço das drogas (BRASIL, 1999a<sup>2</sup>).

A lei 9.787/99 estabeleceu normas técnicas para o registro de medicamentos, baseando-se em normas já existentes em países como Estados Unidos, Canadá e pela Comunidade Europeia (ARAÚJO *et al*, 2010). O impulso dado pela política pública foi tal que, o Brasil se tornou o sexto maior mercado farmacêutico do mundo. O consumo crescente de medicamentos gera a expectativa de alcance da quarta colocação no mercado internacional até 2020 (HEALTH, 2013).

---

<sup>1</sup> Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências.

<sup>2</sup> BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Medicamentos Genéricos: oriente-se**. Cartilha. Brasília, DF. 1999a.

Os medicamentos genéricos estão inseridos na Política Nacional de Medicamentos, por meio da diretriz de uso racional de medicamentos. Objetivando a regulação de preços de medicamentos no país, a Lei dos genéricos determinou que a aquisição de medicamentos e até mesmo as prescrições médicas, no Sistema Único de Saúde (SUS), passassem a ser feitas usando a denominação do princípio ativo. Há ainda previsão legal de compra preferencial de genéricos nas compras públicas quando o preço e demais condições forem favoráveis. Além disso, a Administração financiou ampla campanha pró-genéricos para combater o preconceito do público para com a medicação de valor mais baixo.

A ANVISA define o medicamento como sendo “um produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico” (ANVISA, 2009, s/p). O medicamento é um fármaco com propriedades benéficas, comprovadas cientificamente, e se difere da concepção de “fármaco”, tido como a estrutura química conhecida com propriedade de modificar uma função fisiológica já existente.

O fármaco é “a substância química que é o princípio ativo do medicamento”, segundo definição da Portaria nº 3.916 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1998). Assim, medicamento e fármaco se diferem porque, no primeiro, é imprescindível o resultado fisiológico benéfico, o que não ocorre para os fármacos. Já o vocábulo “remédio” trata de qualquer substância animal, vegetal, mineral ou sintética, procedimento, fé ou crença usados com intenção benéfica de cura”. O medicamento é sempre um remédio e um fármaco, mas o oposto pode não ser verdadeiro.

A Lei 9.787/99<sup>3</sup> estabelece a existência de três modalidades de medicamentos: os de referência, os genéricos e os similares. Os de referência são os produtos inovadores, criados partir de novas substâncias produzidas em laboratório e aprovados pelos órgãos de registro federal para serem comercializados. É o medicamento de marca já estabelecido no mercado, como o Cataflam® (diclofenaco) e o Losartan® (losartana potássica).

Sendo o medicamento de referência, um produto novo e registrado nos órgãos federais de vigilância sanitária, sua eficácia e qualidade são comprovadas

---

<sup>3</sup> Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Lei 9.787/99. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/Leis/L9787.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L9787.htm). Acesso em 13 de janeiroSetembro de 20192018.

pelos resultados de pesquisas e testes e seguem uma série de determinações dos órgãos de controle conforme a definição do inciso XXII, artigo 3º, da Lei 6.360/76<sup>4</sup>.

O medicamento genérico é o que contém o mesmo princípio ativo, dose e propriedades do medicamento de referência. Ele só passa a ser produzido após o término do prazo de proteção da patente do produto de referência. O genérico é um medicamento que tem a mesma formulação, e que produz os mesmos efeitos no organismo que um medicamento de referência, conhecido por sua marca comercial.

É facilmente identificável já que, por lei, deve conter embalagem com tarja amarela, e letra G em fonte grande, acompanhada da palavra “genérico”. Não possui nome comercial, sendo identificado somente pelo princípio ativo da fórmula, de acordo com a denominação oficial – Denominações Comuns Brasileiras (DCB) (ANTUNES, 2008). Podem ser vendidos com o nome genérico ou mesmo com nova marca, apresentando inclusive dosagem diferente do produto original.

Os similares são medicamentos que podem ser identificados por sua marca ou princípio ativo, e passam pelos testes de qualidade da ANVISA. Entretanto, por se diferenciarem dos medicamentos de referência em aspectos relevantes (tais quais o prazo de validade, embalagem, rotulagem, tamanho e forma do produto), os medicamentos similares não podem substituir o medicamento de referência prescrito por profissionais de saúde, ao contrário dos genéricos (BRASIL, 1999). Fernandes (2012, p.16-17), destaca a

a inovação farmacêutica, conforme já foi demonstrado, é parte essencial dos esforços para melhorar a qualidade de vida e salvar seres humanos em todo o mundo. Essa inovação não só beneficia os doentes, como também previne novas doenças. Além disso, é muito importante para o sistema de saúde de um país, por trazer soluções para diferentes problemas de saúde pública. Consequentemente, permite uma utilização mais eficiente dos recursos, resultando em enormes economias para o setor

Os medicamentos trazem uma inovação no campo farmacêutico, sobretudo, porque existe uma rigorosa aplicação de métodos e técnicas de construção, ampliadas a cada dia e com mais e mais ensaios clínicos que diminuem os impactos nas pessoas.

---

<sup>4</sup> Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências. Disponível em [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/LEIS/L6360.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/L6360.htm). Acesso em 13 de setembro de 2018.

## 2.1 Fundamentos legais que autorizam a produção de genéricos

A aprovação e implementação da legislação sobre genéricos foi resultado de pesquisas e de discussões legislativas para formulação da lei mais apropriada à realidade brasileira. Inicialmente, as indústrias farmacêuticas já estabelecidas no mercado temiam experimentar drástica diminuição nos lucros. Por outro lado, essas mesmas empresas avaliavam os benefícios na fabricação de medicamentos de preço baixo e venda rápida, o que resultava no giro rápido de capital.

Desde 1945 não eram reconhecidas patentes de produtos e processos farmacêuticos no Brasil, o que fez surgir o mercado de medicamentos similares: versões nacionais de medicamentos comercializados internacionalmente. Muitos deles eram, à época, protegidos por patentes. Nos anos de 1990, com a pressão internacional para que a legislação brasileira vedasse a flagrante quebra de patentes, começou a discutir-se a criação de lei específica que regulamentasse a política de medicamentos genéricos no Brasil, essa discussão ocorreu simultaneamente à implantação de um novo Código de Patentes (AZARA; RIBEIRO; PALHARES, 2013; HASENCLEVER, 2004).

Em 1991, apresentou-se o projeto de lei nº 2.022, que tinha por objetivo remover as marcas comerciais dos medicamentos. Em 1993, o decreto nº 793 determinou a apresentação da denominação do componente ativo nas embalagens dos medicamentos em fonte maior que a da marca (CARVALHO *et al.*, 2005; DIAS; ROMANO-LIEBER, 2006). Desde então, é obrigatória a presença da DCB na embalagem, ou em sua ausência, a Denominação Comum Internacional (DCI) para todos os medicamentos, e da Nomenclatura Comum do MERCOSUL no caso de importação (ARAÚJO *et al.*, 2010; BRASIL, 1999; NOEL *et al.*, 2004). A portaria nº 3.916/98 do Ministério da Saúde promoveu a produção de medicamentos genéricos a objetivo do governo federal e determinou a criação de um programa que massificava seu uso (BRASIL, 1998; PONTES JUNIOR *et al.*, 2008).

Ainda em 1998, a Lei de genéricos – 9.787 – foi criada, entrando em vigência em 1999. A nova norma introduzia alterações na lei 6.360/76, que instituía a vigilância sanitária sobre produtos farmacêuticos. A lei 9.787/99 “estabeleceu as bases legais para instituição do medicamento genérico no Brasil, visando assegurar a sua qualidade, segurança e eficácia, garantindo assim sua intercambialidade com o produto de referência” (ARAÚJO *et al.*, 2010, p.484).

Seguindo a legislação, a ANVISA passou a editar resoluções que aperfeiçoassem as diretrizes legais estabelecidas. Quando da implantação dos genéricos, alguns meios de comunicação noticiavam que, a Associação Brasileira de Indústria Farmacêutica enviava comunicado para farmacêuticos e médicos, instruindo-os a não substituir o medicamento de referência por um genérico. O comunicado foi duramente criticado pelo Conselho Federal de Farmácia e pela Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Nacionais (DIAS; ROMANO-LIEBER, 2006).

Concomitantemente, tornou-se procedimento comum para as drogarias substituir medicamentos de referência por genéricos ou similares. Em retaliação, as indústrias farmacêuticas passaram a distribuir para os médicos, adesivos e carimbos que, suspostamente, restringiam a troca do medicamento de marca pelo genérico (DIAS, 2003). Tais circunstâncias levaram a ANVISA a editar a RDC nº 391/99, estabelecendo um regulamento técnico de medicamentos genéricos, editada com o propósito de abater tais práticas, ainda que a orientação estivesse escrita de próprio punho pelo médico responsável pela prescrição (DIAS; ROMANO-LIEBER, 2006).

A RE 41/2000 estipula requisitos para instituições que se candidatam a realizar ensaios de equivalência farmacêutica, biodisponibilidade e/ou bioequivalência de medicamentos; em 2001, a RDC 10 revogou e substituiu a RDC 391, estabelecendo regulamento técnico mais pormenorizado

Temos nesse regulamento a adição de itens como: 1) critérios para registro e controle de qualidade dos genéricos; 2) registro dos importados; 3) autorização para redução de lotes pilotos para medicamentos com alto valor agregado; 4) considerações para fármacos que apresentam qualidade e polimorfismo; 5) guias para modelo de relatórios técnicos dos estudos de equivalência farmacêutica, biodisponibilidade e bioequivalência; 6) três novos anexos, os quais abordam: situações nas quais um novo estudo para comprovação de bioequivalência poderia ser exigido, medicamentos não aceitos para registro como genéricos e o Guia para estudos de CIVIV. Quanto às provas de bioequivalência de medicamentos, alterou-se o intervalo mínimo entre as duas fases da etapa clínica (administração dos produtos teste e referência) de 5 para 7 meias-vidas de eliminação. Quanto à etapa analítica, os valores de concentração plasmática do fármaco abaixo do limite de quantificação passaram a ser considerados iguais à zero, para efeito de cálculo. Já na etapa estatística, recomendou-se a adoção do IC de 95% (IC95%) para fármacos abaixo índice terapêutico e explicitação do programa estatístico utilizado (MAGALHÃES, 2008).

Desde então, a ANVISA editou guias e regulamentos cujo teor influenciam na produção, controle e distribuição de medicamentos genéricos.

**Tabela 1.** Quadro de guias publicadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária com relação aos medicamentos genéricos, Brasil, 1999 a 2018

<b>GUIAS E REGULAMENTOS PARA GENÉRICOS</b>	<b>ANO</b>
alteração da lei 6.360/76 que faz disposições sobre a vigilância sanitária	(Lei 9.787/1999, em vigor)
regulamento técnico para medicamentos genéricos	(Resolução 391/99, revogada pela RDC135/2003)
resolução com disposições a serem seguidas por entidades ou empresas com pretensão de realização de ensaios de equivalência farmacêutica, biodisponibilidade, e/ou bioequivalência em medicamentos	(RE 41/2000, em vigor)
regulamento técnico para medicamentos genéricos	(RDC 10/2001, revogada pela RDC 84/2002)
Resolução que ordena que medicamentos genéricos registrados tenham embalagens identificadoras	(RDC 47/2001, em vigor)
guia para a realização de estudo e elaboração de relatórios de equivalência farmacêutica	(RDC 476/2002, revogada pela RE 900/2003)
regulamento técnico para medicamentos genéricos	(RDC 84/2002, revogada pela RDC 135/2003)
guia para protocolo e relatório técnico de estudo de bioequivalência	(RDC 479/2002, revogada pela RE 894/2003)
guia para provas de bioequivalência de medicamentos genéricos	(RDC 478/2002, em vigor)
guia para estudos de correlação <i>in vitro/in vivo</i>	(RE 482/2002, em vigor)
guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência	(RE 481/2002, revogada pela RE 897/2003)
guia para desenhos aplicáveis a estudos de bioequivalência	(RE 484/2002, revogada pela RE 898/2003)
guia para validação de métodos analíticos	(RE 475/2002, revogada pela RE 899/2003)
guias para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata – FFSOLI	(RDC 483/2002, revogada pela RE 901/2003)
RDC que impõe a observância das normas e regulamentos técnicos aos centros que estudam biodisponibilidade e bioequivalência para fins de registro de medicamentos	(RDC 103/2003, em vigor)
regulamento técnico para medicamentos genéricos	(RDC 135/2003, revogada pela RDC 16/2007)
guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica	(RDC 900/2003, revogada pela RE 310/2004)
guia para elaboração de relatório técnico de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência	(RDC 895/2003, em vigor)
guia para protocolo e relatório técnico de estudo de bioequivalência	(RE 894/2003, em vigor)
guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos	(RE 899/2003, em vigor)
guia para planejamento e realização da etapa estatística de estudos de biodisponibilidade	(RE 898/2003, em vigor)
guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata – FFSOLI	(RE 901/2003, revogada pela RE 310/2004)
guia para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência de medicamentos	(RE 896/2003, revogada pela RE 397/2004)
guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência	(RE 897/2003, em vigor)
guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução	(RE 310/2004, em vigor)
guia para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência	(RE 397/2004, revogada pela RE 1.170/2006)
guia para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência de medicamentos	(RE 1.170/2006, em vigor)
instituição da Rede Brasileira de Centros Públicos de Equivalência Farmacêutica e Bioequivalência	(RDC 221/2006, em vigor)
regulamento técnico para medicamentos genéricos	(RDC 17/2007, em vigor)
dispõe sobre a realização dos estudos de equivalência farmacêutica e de perfil de dissolução comparativo.	(RDC 31/2010)
dispõe sobre os critérios de indicação, inclusão e exclusão de medicamentos na lista de medicamentos de referência	(RDC 35/2012)
dispõe sobre as medidas a serem adotadas junto à ANVISA pelos titulares de registro de medicamentos para a intercambialidade de medicamentos similares com o medicamento de referência.	(RDC 58/2014)

dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências	(RDC 60/2014)
dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos e dá outras providências.	(RDC 73/2016)
regulamentação de registro de medicamentos novos, genéricos e similares	(RDC 200/2017, em vigor)

Fonte: TEODORO, Marina 2018

## 2.2 Fundamentos legais do registro de propriedade industrial

A produção de genéricos está ligada à noção de propriedade intelectual, e por isso, há que se defini-la. Propriedade intelectual é o conjunto de direitos que assiste uma determinada pessoa, empresa ou entidade por conta de sua atividade criativa. Pode dizer respeito a produções artísticas, literárias e científicas, além de abranger invenções, desenhos industriais, programas de computador, ou qualquer coisa produzida pela inteligência humana. Sinteticamente, são duas categorias distintas: direitos de autor e propriedade industrial, nas quais estão inseridas as patentes (FERNANDES, 2012, p.60)

No ordenamento jurídico brasileiro, as regras gerais concernentes à aprovação e registro dos medicamentos estão previstas na Lei n.º 6.360/1976, no Decreto n.º 79.094, na RDC n.º 136/2003 (medicamentos novos), na RDC n.º 16/2007 (medicamentos genéricos) e na RDC n.º 17/2007

As patentes são uma vantagem concedida pelo Estado a fim de bonificar o esforço para chegar à invenção de algo novo, que tenha aplicabilidade industrial. Em contrapartida, o detentor da patente deve tornar público o conhecimento básico que define a sua novidade a fim de que sirva de colaboração para futuras inovações.

O Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), autarquia federal ligada ao Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio, é o órgão responsável pelos registros de marcas e patentes no Brasil, segundo determinação expressa da Lei 9.279/96. O registro de patente ou modelo de utilidade requerido ao INPI só terá validade em território nacional. Para que a patente seja protegida a nível internacional, o pedido de depósito deve ser realizado diretamente nos diversos países ou através do procedimento do sistema de pedido internacional de patente via *Patent Cooperation Treaty* (PCT).

São quatro os requisitos para patenteamento da propriedade industrial: a novidade, a industriabilidade, a atividade inventiva e a licitude. O requisito novidade se refere àquilo que é desconhecido pela comunidade científica, não compreendido pelo estado da técnica. A industriabilidade alude à suscetibilidade de aplicação

industrial, ou seja, que podem ser utilizados ou produzidos em qualquer tipo de indústria (FIOCRUZ, s/a).

A atividade inventiva é um conceito inserido a invenção ou modelo de utilidade a ser patenteado: a invenção será dotada de atividade inventiva quando “para um técnico no assunto, não decorra de maneira evidente ou óbvia do estado da técnica”. O modelo de utilidade, quando “para um técnico no assunto, não decorra de maneira comum ou vulgar do estado da técnica” (ANVISA, 1999).

Por último, a licitude trata daquilo que a lei permite ou não veda, isto é, devemos considerar os elementos legalmente estabelecidos como insuscetíveis de patenteamento. Na lei de propriedade industrial, o artigo 229-C detém a previsão de que os produtos farmacêuticos deverão ter prévia anuência da ANVISA. Trata-se de burocracia bem engendrada a fim de barrar a entrada no mercado de produtos que não tenham sido suficientemente testados e aprovados por rígidos sistemas de controle.

A problemática do patenteamento de produtos de cunho farmacológico não é recente no Brasil. A primeira tentativa não-oficial de padronização de registro de patentes ocorreu em 1873, em Viena. Na época, a iminência de uma exposição internacional a ser realizada na cidade com presença de vários inventores, sobretudo dos Estados Unidos, impulsionou o governo estado-unidense a pressionar o governo austríaco a reger a propriedade industrial, objetivando a “blindagem” das invenções a serem apresentadas.

Daquele momento em diante outras convenções, concomitantes ou não, a grandes exposições internacionais, acabaram por sedimentar a necessidade de regulação internacional do tema. Se destacam as Convenções de Paris pela Proteção da Propriedade Industrial (CUP<sup>5</sup>) e a Convenção de Berna pela Proteção do Trabalho Artístico e Literário (CUB<sup>6</sup>).

A proteção para produtos e processos farmacêuticos existiu no Brasil até 1945, quando, com o intuito de fortalecer a indústria nacional, o legislador tanto vedou o registro de patentes nessa área, quanto deixou de reconhecê-las, em caso de já registradas fora do país. A Lei 5.772/71, instituiu o Código da Propriedade Industrial, mantendo as substâncias, matérias, misturas ou produtos alimentícios, químico-farmacêuticos e medicamentos de qualquer espécie, bem como os respectivos

---

<sup>5</sup> Convenção da União de Paris para a Proteção da Propriedade Intelectual.

<sup>6</sup> Convenção da União de Berna pela Proteção do Trabalho Artístico e Literário.

processos de obtenção ou modificação, como produtos não patenteáveis (BRASIL, 1971). Foi esse o panorama histórico que contribuiu com a ascensão dos medicamentos similares, vendidos livremente no país, sem que houvesse sequer o controle de bioequivalência.

A heterogeneidade das legislações causava insatisfação aos países que mais desenvolviam invenções. Essa inhomogeneidade, se devia ao fato de que cada país, autorizado pelo conceito de soberania nacional que o permite se reger como bem aprouver, estabelecia suas próprias normas de patente industrial, ou simplesmente escolhia por não regulamentar o tema, como era o caso do Brasil. Ademais, o inventor que conseguia patentear sua invenção em um país não tinha garantia de consegui-la nos demais, porquanto as normas variadas divergiam inclusive quanto aos requisitos para registro. Sendo assim, países como França e Estados Unidos incitaram a reunião de advogados especializados no tema para redigir legislação que pudesse ser alçada a nível internacional e, por conseguinte, impusesse a uniformidade almejada.

Todavia, somente após a Segunda Guerra Mundial, a Organização Mundial de Propriedade Intelectual (OMPI) foi efetivamente criada durante a Convenção de Estocolmo em 1967. A assinatura da Convenção para o Estabelecimento da Organização Mundial da Propriedade Intelectual concretizou o ideal de proteção internacional de propriedades industriais, e em consequência, das patentes (FERNANDEDES, 2012).

O problema específico da multiplicidade patentária de que tratamos agora, tem os mesmos catalisadores do conflito acerca do tema genérico propriedade industrial de 1986. Em 1985, o governo dos Estados Unidos iniciara investigação que averiguava as alegações de violação de direitos de propriedade industrial em diversos países. Quanto ao Brasil, a primeira investida da investigação sob a Seção 301, como foi chamada, referiu-se à proteção da propriedade intelectual de *softwares* de informática.

Negociações entre Estados Unidos e Brasil evitaram que um conflito se formasse no campo da informática. Todavia, em 1986, a inexistência de lei de proteção à propriedade industrial de fármacos fez com que o país norte-americano impusesse sanções comerciais contra o Brasil, o que acarretou desequilíbrio financeiro para este último e um contencioso entre Brasil e Estados Unidos, apenas resolvido após o comprometimento brasileiro em normatizar o assunto. A partir disso,

podemos compreender que a regulamentação da propriedade industrial de medicamentos é tema que se sobrepõe à mera prática do Direito consuetudinário, mas atinge relações econômicas, diplomáticas e sociais.

Em 1994, como consequência de uma grande pressão internacional o Brasil assinou o *Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights*<sup>7</sup> (TRIPs). Segundo o TRIPs, todas as invenções em todas as áreas tecnológicas, devem ser protegidas por meio de patentes (BERMUDEZ, 2000). Dessa forma, a nova Lei de Propriedade Industrial, editada em 1996, passou a conceder patentes de medicamentos (TACHINARD, 1993).

### 2.3 Litígio de patentes de anti-retrovirais

A importância social da quebra de patentes tem seu exemplo clássico, ressalta, segundo Barros e Viera da Silva (2017, p.115)

A preocupação com a oferta de medicamentos, desde o final da primeira década de adoção de medidas de controle da Aids, aponta para uma especificidade da política brasileira: a incorporação da diretriz da integralidade da atenção, que busca articular prevenção e tratamento. Característica esta que associada ao enfrentamento dos preços impostos pela indústria farmacêutica contribuiu também para a regulamentação dos medicamentos genéricos no País.

A produção do fármaco anti-retroviral Ritonavir é o exemplo clássico de como as patentes de medicamentos impactam os universos jurídico, social e econômico. O Sistema Único de Saúde (SUS) distribui gratuitamente um coquetel de medicamentos que combatem o vírus HIV, dentre os quais está o Ritonavir. Como a quase totalidade dos medicamentos é importada, o governo brasileiro se viu diante de um gasto de cerca de 542 milhões de reais apenas com medicamentos em 2003.

Por essa razão, o país iniciou negociações com os laboratórios farmacêuticos produtores dos fármacos objetivando a redução de custos. A redução alcançada por meio dessas negociações foi tão ínfima que acarretou a edição do Decreto nº 4.830/2003, que dava nova redação aos arts. 1º, 2º, 5º, 9º e 10º do Decreto nº 3.201/1999, liberando a importação de genéricos em caso de necessidade do país. Para Barros e Silveira da Silva (2017, p.125)

A implementação dessa política materializou na prática o princípio do SUS de integralidade. O protagonismo do Espaço Aids, nesse sentido, decorreu de uma mobilização específica de profissionais de saúde,

---

<sup>7</sup> Acordo sobre os Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio.

milитantes da Reforma Sanitária Brasileira e ativistas das ONGs/Aids cuja competente articulação com o campo jurídico e político possibilitaram a universalização do tratamento.

Tal medida foi considerada virtualmente sem efeito, uma vez que os grandes laboratórios, protegidos por patentes, não se sentiram ameaçados pela iniciativa, já que mesmo a produção de genéricos está vinculada à expiração do prazo da patente registrada. Em 2005, os gastos com fármacos importados quase duplicaram, chegando aos 950 milhões de reais, panorama que levou o governo do Brasil a declarar a necessidade e interesse público na produção dos medicamentos anti-AIDS, o que autorizaria a emissão da chamada licença compulsória.

A licença compulsória é um dispositivo de quebra de patentes, segundo o qual a utilidade pública autoriza a produção local de quaisquer medicamentos ante a inflexibilidade de preços dos laboratórios detentores das patentes. A licença tem fundamento legal tanto na lei de propriedade industrial, quanto no acordo internacional sobre o tema, o TRIPs. Com o prenúncio da licença compulsória, o laboratório Abbott, detentor da patente do Kaletra (Ritonavir), reduziu o custo da medicação a preços que o governo brasileiro entendeu aceitáveis.

### 3 POLIMORFISMO E PATENTES

Polimorfos constituem categorias que segundo a norma técnica nº 02 de 2017<sup>8</sup> para o registro de medicamentos novos, genéricos e similares contendo solvatos e cocristais como insumo farmacêutico ativo, dispõe que polimorfos são

IFAs com mesma fórmula química, mas com diferentes estruturas cristalinas. Na indústria farmacêutica, o termo “polimorfismo” é utilizado do modo mais amplo possível, englobando tanto as formas cristalinas ordenadas (arranjos organizados das moléculas) quanto às formas amorfas (arranjos desordenados). Dentre as propriedades físico-químicas mais afetadas pelo polimorfismo, merece destaque a solubilidade, que é um fator determinante para a dissolução e absorção do fármaco, apresentando um importante papel na biodisponibilidade. É possível que um sólido farmacêutico, com boa solubilidade em determinada forma polimórfica, apresente uma nova forma polimórfica, com solubilidade reduzida ou até mesmo ausente, resultando em perda de atividade biológica, ou com solubilidade aumentada, resultando em toxicidade no organismo (NORMA TÉCNICA 02, 2017, p.02)

Essa apresentação conceitual representa as inúmeras possibilidades diante da fórmula, destacando regras para a produção e caracterização do produto diante dos medicamentos. Essa organização sistemática e definida, apresenta o esforço, sobretudo no Brasil para entender a produção, registro e patentes de medicamentos<sup>9</sup>. O presente capítulo trata sobre a construção conceitual, definição, Recomendações do *Food and Drug Administration* (FDA, 2010)<sup>10</sup> e outras questões relacionadas à aos polimorfismos e patentes, ressaltando a importância destes para entender questões ambientais e sociais relacionadas a produção, descarte e uso de medicamentos no Brasil.

#### 3.1 Tópicos em polimorfismo

O polimorfismo é a habilidade de uma substância existir no estado sólido com, no mínimo, duas estruturas cristalinas diferentes, rearranjando seus átomos. Por

---

<sup>8</sup> NORMA TÉCNICA nº 02 de 2017<sup>8</sup> para o registro de medicamentos novos, genéricos e similares contendo solvatos e cocristais como insumo farmacêutico ativo. ANVISA. Acesso em 13 de Dezembro de 2018.

<sup>9</sup> Consulta Pública nº 30, de 23 de julho de 2008. D.O.U de 24/07/08.

<sup>10</sup> Disponível em: <https://www.fda.gov/downloads/iceci/enforcementactions/ucm225183.pdf> Acesso em 11 de Novembro de 2018.

consequência, cada polimorfo é uma fase cristalina distinta (HALEBLIAN & MCCRONE, 1969). Essas diferentes estruturas influenciam diretamente as propriedades físico-químicas do insumo, que passam a se comportar de maneiras diferentes, apesar de sua correspondência química.

As propriedades físico-químicas diferenciadas apresentadas pelos fármacos são determinantes quando de seus registros junto à Gerência Geral de Medicamentos da ANVISA, especialmente ao se tratar de medicamentos genéricos. Genéricos são cópias dos medicamentos referência presentes no mercado que devem corresponder farmacêutica e bioequivalentemente a eles (COSTA, 2005).

Para fins de assegurar a segurança e eficácia do medicamento, a RDC nº 60 de 2014 (ANVISA), a qual dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências, requer ao laboratório que tem intenção de registro, dentre outros, os estudos de bioequivalência e de equivalência farmacêutica, além do estudo clínico, conforme caso.

Serão considerados Equivalentes Farmacêuticos os medicamentos que possuem mesma forma farmacêutica, mesma via de administração e mesma quantidade da mesma substância ativa, isto é, mesmo sal ou éster da molécula terapêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos, desde que bem estabelecidos para a função destinada. Devem cumprir com os mesmos requisitos da monografia individual da Farmacopéia Brasileira, preferencialmente, ou com os de outros compêndios oficiais, normas ou regulamentos específicos aprovados/referendados pela ANVISA ou, na ausência desses, com outros padrões de qualidade e desempenho.

Formas farmacêuticas de liberação modificada que requerem reservatório ou excesso podem conter ou não a mesma quantidade da substância ativa, desde que liberem quantidades idênticas da mesma substância ativa em um mesmo intervalo posológico.

Serão considerados bioequivalentes se eles são equivalentes farmacêuticos e suas biodisponibilidades, após administração na mesma dose molar, são similares a tal grau que seus efeitos, com respeito à eficácia e segurança, sejam essencialmente os mesmos.

Antes de 2017, a comunidade farmacêutica contava com a RE 899/2003 para regulamentar a validação de métodos analíticos (quantitativo, qualitativo),

disposição virtualmente ineficaz, porquanto não trazia em seu bojo, informações e orientações técnicas suficientes à efetiva validação de fármacos de acordo com sua qualidade e manutenção de propriedades.

Com a edição da RDC 166/2017 ANVISA, "os métodos analíticos aplicados aos produtos sob investigação utilizados em ensaios clínicos devem ter sua adequabilidade demonstrada de acordo com [as normas da resolução]" e qualquer abordagem alternativa deverá ser justificada. Mais especialmente, a resolução exige que os dados relevantes obtidos durante a condução da validação analítica, e as fórmulas utilizadas para cálculo sejam protocoladas junto com a petição de interesse ante a ANVISA, o que implica na transparência quanto à metodologia de validação e ocorrência de polimorfismo em fármacos.

### **3.2 Polimorfismo e patentes**

O polimorfismo é um argumento de controvérsias quando da interpretação de patentes. Quando há a presença de diferentes estruturas cristalinas da molécula de um princípio ativo farmacêutico, a execução das diversas operações na produção de um medicamento podem ficar comprometidas. Processos como filtração, lavagem, secagem, moagem, liofilização, encapsulamento e compressão, são afetados por esse fenômeno (BOTTOM, 1999; BRITAIN, 2006). Estudos analisaram amostras de matérias-primas e medicamentos de mebendazol, apontaram que diferentes polimorfos afetavam a dissolução e, conseqüentemente, a biodisponibilidade do fármaco (FROEHLIC *et al.*, 2005).

O registro da patente de um fármaco é, ao mesmo tempo, uma proteção para o inventor que lhe garante a exploração dessa invenção por um tempo determinado, e fonte de informações tecnológicas para a futura propagação e aperfeiçoamento da tecnologia envolvida no processo. Para registrar uma patente é necessário se submeter a exigências legais. Segundo a legislação brasileira de propriedade industrial, o objeto da patente deve ser uma novidade, ter atividade inventiva e aplicação industrial (LONGA, 2007).

Quando laboratórios patenteiam invenções farmacêuticas, em vias de uma questão econômica – novos medicamentos – o prazo de proteção dada por lei à descoberta é o que separa a medicação de referência da produção de genéricos. Quando a patente acaba, os genéricos começam a ser produzidos. Por isso mesmo,

“era esperado que a entrada dos medicamentos genéricos no país tivesse sido capaz de reduzir os custos de tratamentos individuais de alguns males ou doenças”<sup>11</sup>, exatamente porque o produto genérico já é inserido no mercado com preço de venda inferior ao da medicação de referência.

O consumo, e, conseqüentemente, o gasto, com medicação cresce exponencialmente no Brasil, em proporção indireta ao que se esperava quando da aplicação da política pública de inserção de genéricos no mercado. Isso se atribui a dois fatores relevantes: à melhora na qualidade de vida e remuneração da população, e ao aumento do poder de mercado dos laboratórios. Políticas de consumo e de mercado diante das possibilidades das indústrias.

Quando se trata do poder de mercado de grandes laboratórios farmacêuticos ao redor do mundo, encontramos antagonismo entre estes e a existência de polimorfismo em moléculas de uso medicinal. O patenteamento de novas drogas movimenta trilhões de dólares e está ligado à estrutura cristalina do medicamento. Isto é, a patente do produto – medicamento – depende do processo e insumos utilizados, uma vez que todo o processo é salvaguardado pelo procedimento patentário. Dentre essas peculiaridades, está a estrutura cristalina da molécula utilizada. Os laboratórios não patenteiam as *moléculas* inseridas nos fármacos e sim, a estrutura da molécula que culminou na confecção do fármaco.

A diferença entre molécula e estrutura pode ser entendida pela simplória analogia a uma receita de bolo de chocolate, em que o bolo é a molécula, e o chocolate é a estrutura: independentemente do chocolate utilizado (ao leite, amargo, branco), ao final teremos bolo de chocolate. É possível que a escolha do ingrediente deixe o bolo mais denso, mais cremoso, mais suscetível ao apodrecimento, mais resistente ao mofo, mas o bolo será de chocolate, uma metáfora para entender o processo. É exatamente o que ocorre com polimorfos. Eles são diferentes estruturas da mesma molécula.

Assim, quando um laboratório patenteia esta ou aquela estrutura, é possível que haja produção do mesmo medicamento a partir de um polimorfo – uma estrutura diferente – da mesma molécula, um genérico, sem que isso, a princípio,

---

<sup>11</sup> NISHIJIMA, Marislei. Os preços dos medicamentos de referência após a entrada dos medicamentos genéricos no mercado farmacêutico brasileiro. **Rev. Bras. Econ.**, Rio de Janeiro, v. 62, n. 2, p. 189-206, Junho 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ecos/v23n1/a06v23n1.pdf> Acesso em 13 de Janeiro de 2019.

implique na quebra da patente registrada. Assim como o bolo, todavia, as diferenças nas características físico-químicas dos polimorfos podem fazer com que o mesmo medicamento (molécula) tenham comportamentos diversos.

Existem vários litígios versando sobre infração a patentes que tem como motivo justamente a utilização dessas formas cristalinas. Os exemplos mais lembrados são o da disputa acerca da patenteabilidade das formas cristalinas I, II e IV da atorvastatina da Warner Lambert e do cloridrato da paroxetina da Smithkline Beecham (LIMA, 2008).

Trata-se, portanto, de fenômeno importante para a indústria farmacêutica, por influenciar diretamente a qualidade dos medicamentos, sobretudo dos genéricos. As unidades reguladoras, ANVISA e INPI, têm atuado de forma a minimizar os riscos à população, exigindo, para o registro de medicamentos com fármacos novos ou mesmo genéricos, estudos que comprovem o monitoramento e o controle de qualidade das formas cristalinas existentes.

A ANVISA exige para o registro de medicamentos genéricos, similares ou inovadores, informações detalhadas sobre os prováveis polimorfos e, necessariamente a metodologia analítica para a sua determinação, (Brasil, 2003a, 2003b) tanto na matéria-prima, como no produto. Como a legislação permite o registro de até três fabricantes do princípio ativo para cada medicamento, é feita uma avaliação técnica criteriosa, tanto pelo laboratório fabricante como também pela agência reguladora, sobre possíveis diferenças na matéria-prima adquirida e os impactos relacionados ao polimorfismo.

### **3.3 Recomendações do FDA**

O *Food and Drug Administration* (FDA) é o órgão do governo dos Estados Unidos, criado em 1862, com o propósito de regular a produção de alimentos e medicamentos por meio de testes e pesquisas. Em 2007, o FDA criou um guia de indústria para candidatos ao ANDA, sigla em inglês que se refere ao processo que culmina na liberação de licença para produção de medicamentos. O guia foi apresentado ao público como um manual de orientação que representava o posicionamento da agência no tocante ao polimorfismo. Não visa vincular os aspirantes de patente a quaisquer deveres ou direitos, mas indicar a abordagem do procedimento que teria maiores chances de resultado bem-sucedido, isto é, a efetiva

concessão de licença para produção do medicamento.

Para tanto, o FDA estabeleceu os conceitos de formas polimórficas, amórficas, solvatos e hidratos. As formas polimórficas são formas cristalinas que apresentam arranjos e configurações diferentes em sua “grade”. As formas amórficas consistem em arranjos desordenados de moléculas que não possuem uma “grade” cristalina discernível. Os solvatos são formas cristalinas que contêm, ou não, montantes estequiométricos de um solvente. Se o solvente incorporado for água, o solvato é comumente conhecido como “hidrato”.

Em ambos os conceitos de formas polimórficas e amórficas, a palavra “grade” se refere à geometria das moléculas, à forma como os átomos de uma molécula estão dispostos espacialmente, e que acaba por influenciar características físico-químicas das mesmas. Quando uma substância química existe em formas polimórficas, diz-se que ela exibe polimorfismo.

O interesse do FDA no acompanhamento de testes e liberação de medicamentos fabricados a partir de polimorfos vem da percepção das alterações trazidas pelas diversas estruturas. A agência estabelece a importância de polimorfos farmacêuticos sólidos – ou cristalinos – no efeito direto da habilidade de processar e/ou manufaturar a substâncias ou produtos farmacológicos, bem como em sua estabilidade, dissolução e biodisponibilidade. Por conseguinte, o polimorfismo pode afetar a qualidade, segurança e eficácia do produto, o que é o âmbito de atuação do FDA.

### 2.3.1 Caracterização de polimorfos

São muitos os métodos que podem ser utilizados para caracterizar polimorfos farmacêuticos. A demonstração de não-equivalência de estrutura por difração de raio-x é tida como evidência satisfatória e definitiva da existência de polimorfismo. Outros métodos de verificação da condição polimórfica incluem análise microscópica e termal, e a espectroscopia, que não só atestam a existência de polimorfos, como os caracterizam. As propriedades de um fármaco em seu estado sólido podem interferir consideravelmente na solubilidade da substância. Por isso, o FDA recomenda às indústrias que, em caso de discrepâncias nas solubilidades de vários polimorfos, estas “foquem nos potenciais efeitos que essas diferenças

[estruturais] podem ter na biodisponibilidade e bioequivalência do produto farmacêutico”.

Ressalta ainda que tais fatores – biodisponibilidade (BA<sup>12</sup>) e bioequivalência (BE<sup>13</sup>) – devem avaliar o comportamento de drogas polimórficas considerando coeficientes fisiológicos que se imiscuem diretamente nas taxas de absorção do medicamento pelo organismo, tais como a mobilidade gastrointestinal e a permeabilidade intestinal. Isto porque, nos medicamentos cuja absorção é exclusivamente limitada por sua própria dissolução, as taxas de solubilidade aparentes de diferentes polimorfos são mais propensas a afetar a biodisponibilidade e bioequivalência.

Partindo dessa premissa, também é possível afirmar que as drogas cuja absorção é determinada apenas por fatores fisiológicos, como a permeabilidade intestinal, são menos propensas às alterações de BA/BE. E ainda que, quando as aparentes solubilidades de diferentes polimorfos são suficientemente altas e a dissolução da droga é rápida em relação ao esvaziamento gástrico, é improvável que as diferenças de solubilidades de formas polimórficas afetem sua BA/BE.

A partir dessas asserções, o FDA afirma que a demonstração *in vivo* de bioequivalência entre medicamentos genéricos e de referência, e o teste de dissolução *in vitro* podem ser utilizados para aferir a qualidade de medicamentos genéricos, já que testes de dissolução de drogas fornecem meios adequados de identificação e controle da qualidade dos prismas de biodisponibilidade e estabilidade. Desse modo, quaisquer mudanças de BA/BE trazidas pela utilização de diferentes formas polimórficas podem ser facilmente rastreáveis pelos testes aplicados, impedindo a inserção de medicamentos falhos no mercado.

O controle de qualidade de genéricos depende não só da verificação de correspondência de elementos da própria molécula polimórfica, como também do processo mecânico de produção do medicamento. Segundo o FDA, as indústrias farmacêuticas devem utilizar procedimentos de fabricação de fármacos que sejam validados e confiáveis, e que demonstrem que quaisquer alterações de higroscopicidade, formato de partícula, densidade, fluidez e compactação – propriedades que podem apresentar variação relacionada ao polimorfismo – não afetam os efeitos esperados do medicamento. Toda a produção do medicamento pode

---

<sup>12</sup> Sigla para *Bioavailability*

<sup>13</sup> Sigla para *Bioequivalence*

ser comprometida pela utilização de estruturas polimórficas das moléculas necessárias à produção. Drogas produzidas por compressão direta, por exemplo, estão expostas a deformidades eventualmente ocasionadas por polimórficos do princípio ativo do medicamento, especialmente quando o ingrediente polimórfico é o que corresponde a maior parte da massa do comprimido a ser produzido.

A manufatura segura de drogas se dá quando a indústria consegue a consistência da produção por meio de processos que controlem todas as variáveis mencionadas. É uma questão de percepção do melhor método para “materialização” do medicamento no mundo concreto. Se as estruturas polimórficas são formas sólidas de moléculas, quaisquer procedimentos em que a solidez seja o fator preponderante poderão estar comprometidos. Ao contrário da compressão direta, se a droga é produzida por granulação por via úmida<sup>14</sup>, as propriedades do estado sólido tendem a comprometer menos o resultado final, por exemplo.

A agência americana afirma ainda que, as mudanças de estado físico de ingredientes polimorfos são previsível, mas que sua ocorrência não causa preocupação desde que aconteçam consistentemente dentro do processo validado de produção em que as variáveis são controladas e a biodisponibilidade e equivalência do medicamento restam comprovadas.

Indústrias que desejem comercializar drogas fabricadas a partir de ingredientes polimorfos devem demonstrar que o resultado final – medicamento – tem estabilidade adequada ao consumo. A estabilidade de ingredientes polimorfos depende de suas propriedades física e quimicamente reativas.

### 3.4 Polimorfismo nas moléculas de diclofenaco

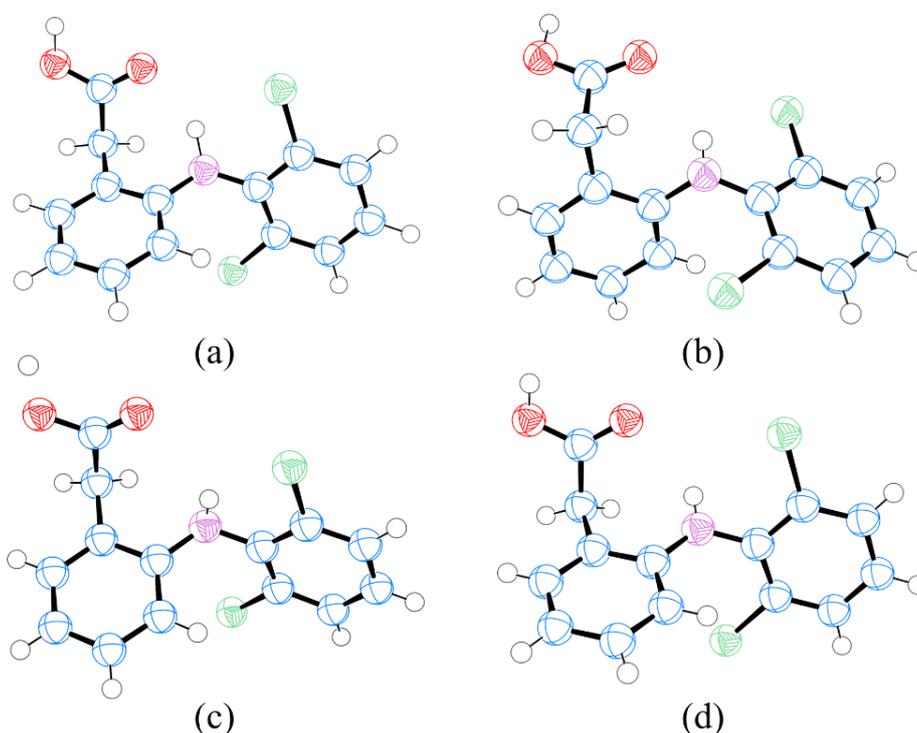
O diclofenaco é um medicamento anti-inflamatório não esteroide (AINE), que possui propriedades analgésicas e anti-inflamatórias e, portanto, é indicado para tratamento de condições de origem inflamatória. Em uma busca realizada no *Cambridge Crystallographic Data Centre* (CCDC), foram encontrados 11 diferentes

---

<sup>14</sup> Processo utilizado na indústria farmacêutica que “baseia-se na obtenção de granulado a partir da adição de um agente aglutinante. Este processo permite a produção de comprimidos com dureza e friabilidade, em geral, mais adequados e permite, ainda, a compressão de fármacos com elevadas concentrações na formulação, sendo esta a sua principal vantagem”. AGUIAR, Geysa. *et al.* **Avaliação biofarmacotécnica in vitro de formas farmacêuticas sólidas contendo doxiciclina**. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences vol. 41, n. 4, out./dez., 2005.

depósitos para o diclofenaco, distribuídos entre quatro polimorfos de código SIKLIH, SIKLIH2, SIKLIH4 e SIKLIH5. Embora os polimorfos sejam visualmente semelhantes, isto é, de geometria/estrutura quase idênticas, as sensíveis mutações estruturais afetam seu desempenho farmacológico.

**Figura 1** – Representações ORTEP dos polimorfos SIKLIH (a), SIKLIH2 (b), SIKLIH4 (c) e SIKLIH5 (d) com elipsos e elipsoides a 60% de probabilidade. Hidrogênios são representados como esferas de raio arbitrário.



Tomando como ponto de referência o anel aromático não-clorado, a principal diferença conformacional nos polimorfos se dá pela configuração dos ligantes carboxila, do hidrogênio da amina e do anel clorado. Os polimorfos SIKLIH, SIKLIH4 e SIKLIH5 adotam uma conformação na qual o grupo carboxila e o hidrogênio encontram-se projetados para fora do plano e o aromático clorado tem uma rotação anti-horária. Tal configuração é invertida para SIKLIH2. Todos os polimorfos monoclinicos são estabilizados por ligações de hidrogênio fortes intramoleculares (envolvendo o hidrogênio da amina e a carbonila) e intermoleculares com um arranjo esperado para ácidos carboxílicos. Em contrapartida, devido à conformação do único polimorfo ortorrômbico, o mesmo apresenta apenas uma ligação de hidrogênio, o que pode resultar em uma menor estabilidade. A Figura b sumariza os empacotamentos cristalinos dos polimorfos encontrados para o diclofenaco, evidenciando as diferenças em seus arranjos supramoleculares.

Um estudo sobre o diclofenaco de sódio constatou que as diversas estruturas cristalinas – polimorfos – do medicamento traziam resultados terapêuticos dessemelhantes. De fato, o estudo atribui reações, positivas e adversas do medicamento. Estas últimas vão de distúrbios gastrointestinais à conturbação do sistema nervoso, ao emprego dos diferentes polimorfos de diclofenaco (MIYASAKA, 2011).

O diclofenaco possui rápida absorção oral, com picos de concentração plasmática entre 2 e 3 horas após a administração oral e meia-vida de 1 a 2 horas. O pico de concentração plasmática é o ponto no tempo em que há quantidade máxima de fármaco na corrente sanguínea, de modo que no ponto imediatamente depois a concentração já é ligeiramente menor. Já a meia-vida se refere ao tempo gasto para que a concentração plasmática ou a quantidade original de um fármaco no organismo se reduza à metade (MIYASAKA, 2011).

O mesmo estudo aponta o acúmulo do diclofenaco no líquido sinovial, substância transparente e viscosa localizada nas cavidades articulares e bainhas dos tendões, como a principal razão pela qual o pico de concentração plasmática do fármaco, e seu consequente efeito terapêutico, é mais duradouro que sua meia-vida. “Este fármaco pode apresentar-se no estado sólido em diferentes formas, como a anidra e de hidrato. Sendo que, estas formas apresentam diferentes propriedades físicas entre si” (BARTOLOMEI, *et al*, 2007). Dentre as quais, as apontadas, quais sejam, meia-vida, concentração plasmática, efeitos terapêuticos e reações adversas.

### **3.5 Polimorfismo nas moléculas de losartana potássica**

A losartana potássica é “um fármaco que pertence à classe dos antagonistas do receptor da angiotensina II (ARA II), que é muito utilizada no tratamento da hipertensão arterial” (PINHEIRO, 2017). Isso ocorre porque a losartana é um peptidomimético da angiotensina II, hormônio naturalmente produzido pelo corpo humano, isto é, se utiliza de um peptídeo que imita a estrutura do hormônio e capaz de interagir com ele, mas desprovido da atividade agonista parcial.

O peptídeo<sup>15</sup> age por meio da seletiva vinculação e bloqueio do receptor 1 da angiotensina II, e assim interfere no sistema renina-angiotensina, o conjunto de

---

<sup>15</sup> Peptídeos são compostos formados pela união de dois ou mais aminoácidos por intermédio de

peptídeos, enzimas e receptores envolvidos, dentre outras atividades, na pressão arterial corporal. Essa interação resulta na inibição da vasoconstrição e diminuição da síntese de aldosterona. Embora o polimorfismo das principais substâncias de muitos fármacos tenha sido extensivamente estudado, tais como a cimetidina, o mebendazol e o paracetamol, ainda há uma lacuna em relação à losartana.

Até o momento, cinco estruturas cristalinas – polimorfos – da losartana potássica e um amorfo foram submetidos à apreciação da Organização Mundial da Propriedade Intelectual, sob os números de ordem WO 02/094816 e WO 03/048135. De acordo com as informações do processo de avaliação da patente, a estrutura denominada “forma I” (WO 02/094816) foi encontrada por três vezes consecutivas por meio do processo de cristalização escolhido pelos cientistas, o que implica na possibilidade de sua produção regular.

As indicações de preparação da losartana potássica comercializada pelo laboratório chinês Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd. parecem indicar que o polimorfo utilizado no fármaco seja exatamente a forma I.

---

ligações peptídicas. Os aminoácidos são moléculas formadas por um grupo carboxila e um grupo amina que se ligam a um átomo de carbono. MACHADO *et al*, 2004.

Figura 2. Ilustração da Forma I da Losartana Potássica

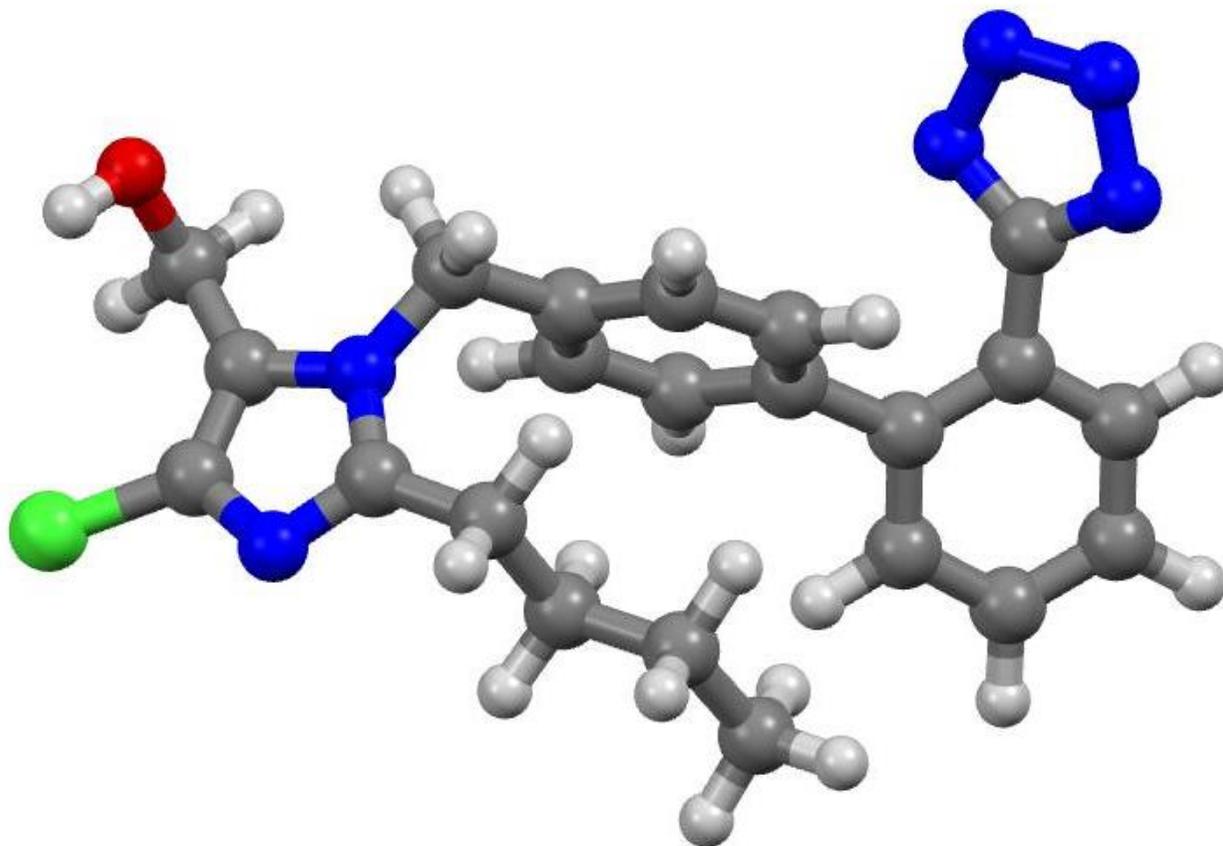
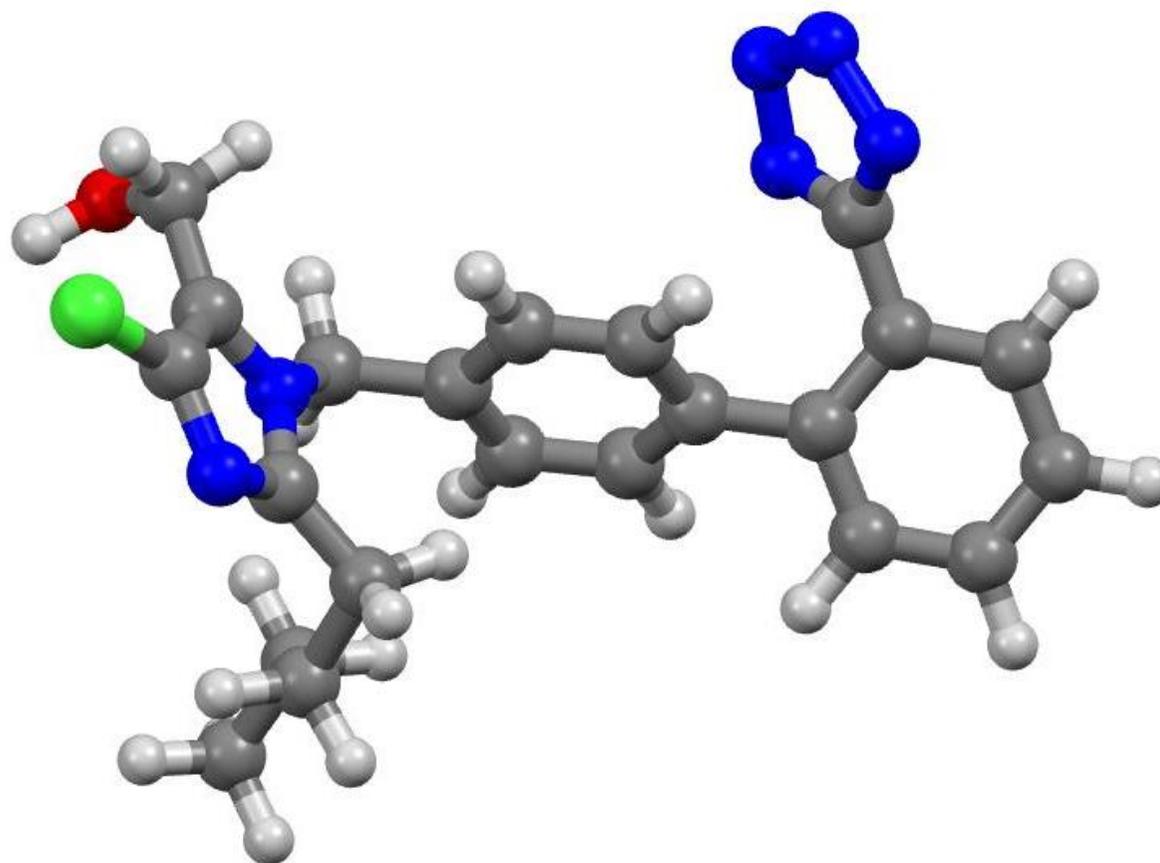
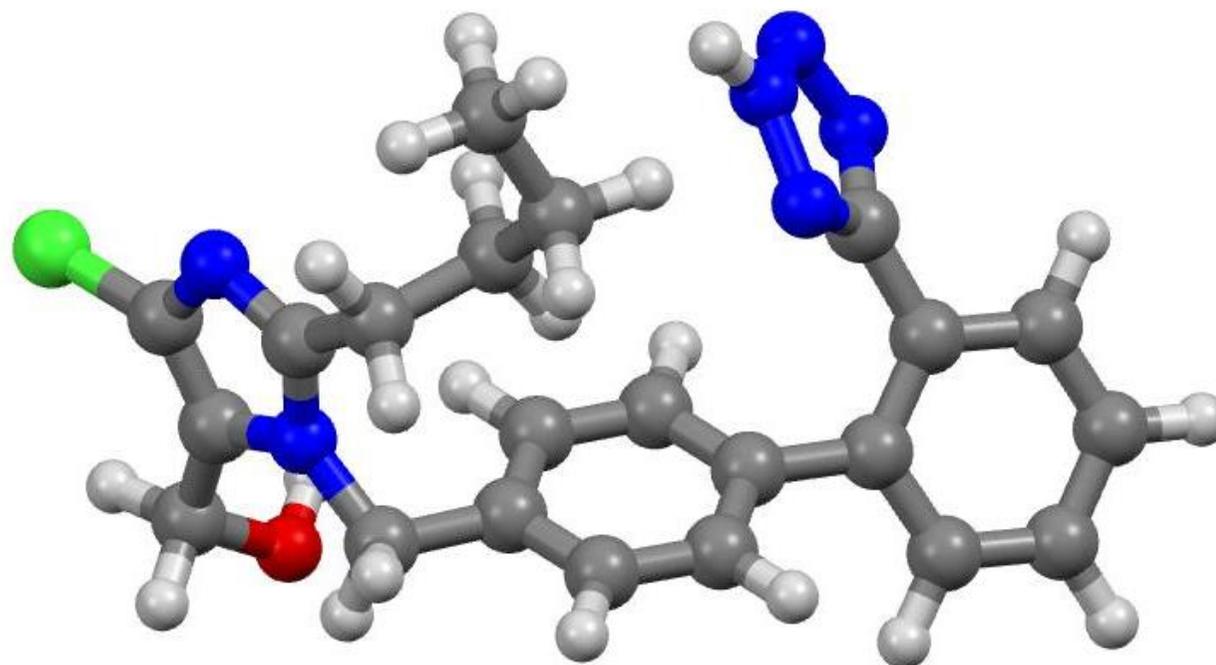


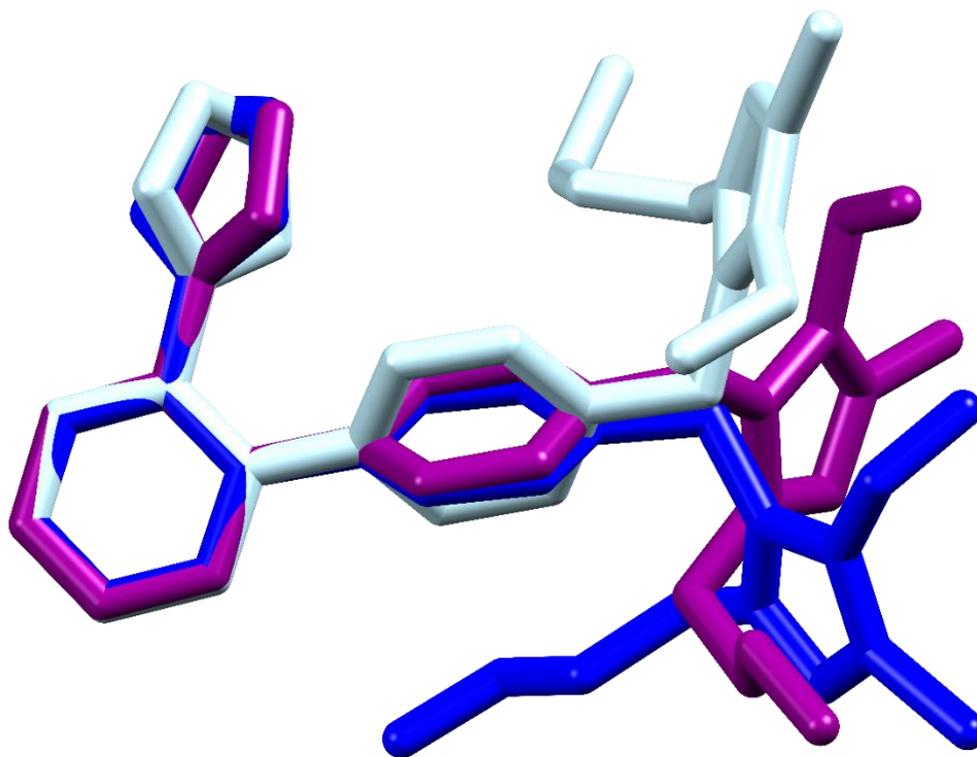
Figura 3 -. Ilustração da Forma II da Losartana Potássica.



**Figura 4.** Ilustração da Forma III da Losartana Potássica



**Figura 5-** Sobreposição das formas 1 (azul escuro), 2 (azul claro) e forma 3 (roxo) da Losartana Potássica



## **4 OS IMPACTOS AMBIENTAIS E SOCIOECONÔMICOS DA MULTIPLICIDADE PATENTÁRIA**

A era do consumo em massa de produtos industrializados concorre para a ininterrupta produção de lixo. A dejeção nos centros urbanos é tal, que não é possível idealizar uma cidade sem a sombra provocada pelo descarte dos resíduos sólidos. O choque sobre o meio ambiente, as modificações na produção e no descarte dos chamados resíduos sólidos (PNRS, 1998) são questões a serem discutidas diante dos impactos provocados pela produção industrial. Assim, este capítulo ressalta a importância de pensar os conflitos ambientais e socioeconômicos provocados pelos resíduos sólidos produzidos tanto pelas indústrias farmacêuticas quanto como pelas pessoas.

Parte-se da compreensão legal da política aplicada ao Meio Ambiente, ressaltando a forma como os resíduos sólidos (PNRS, 1998), em especial os resíduos sólidos de medicamentos e como estes passam a ser colocados em uma cadeia de impactos: sociais, econômicos e ambientais. O descarte dos resíduos medicamentosos assume uma importância metodológica neste trabalho pois reforça medidas mitigadoras para multiplicidade patentária dos polimorfos e a relação com os impactos sociais, econômicos e ambientais.

### **4.1 A caracterização dos resíduos sólidos a partir da Política Nacional do Meio Ambiente- PNMA**

As questões ambientais estão, muitas vezes, relacionadas a ideia de natureza, representam também o desenvolvimento das sociedades e o impacto sobre a modificação sobre o espaço natural. O termo “natureza” pode representar essência, ou ainda, aquilo ainda não tocado. Todavia, com o processo de industrialização e ocupação dos espaços, a natureza passou por um rápido processo de mudança, alterada e a modificada, transformou-se em oposição a sociedade.

Não obstante, para que se possa melhor compreender os impactos dos polimorfos no meio ambiente, é necessário esclarecer as espécies que formam a ciência ambiental. Para tanto, tem-se o meio ambiente natural formado pelos elementos bióticos ou abióticos da natureza, que se formam alheios a intervenção humana, a exemplo da fauna, da flora, das águas, do solo, do ar e dos recursos

minerais. Também o meio ambiente cultural composto por bens materiais ou imateriais criados pelo homem, contanto que integram o patrimônio cultural, haja vista que atuam como portadores de referência à identidade, à ação, à memória da sociedade brasileira, com valor histórico, paisagístico, artístico, arqueológico, paleontológico, ecológico ou científico.

O meio ambiente artificial forma-se pela tangibilidade ou intangibilidade dos bens criados pelo homem, mas que não integram o patrimônio cultural, o meio ambiente laboral, presente na Constituição Federal de 1988, em seu artigo 200, inciso VIII é composto por os instrumentos que garantam exercício digno e seguro de atividade laboral remunerada pelo trabalhador (CAMPOS; PREVE; SOUZA, 2015)<sup>16</sup>. Essa noção de meio ambiente como patrimônio, constitui o que Duarte (2015, p.75) ressalta como marco para

A Constituição da República Federativa do Brasil de 1988 (doravante CRFB/88) trouxe profundos reflexos de cunho social, político e jurídico e, ao tratar do direito ambiental e dos direitos culturais, modificou diversos paradigmas. Dentre os reflexos jurídicos, cumpre ressaltar a proteção conferida ao meio ambiente e à cultura e, neste último caso, em especial ao patrimônio cultural. A relevância dada a esses temas, somada com a clara necessidade de preservação, trouxe uma maior preocupação e questionamento sobre as garantias desses direitos e a atuação da sociedade diante deles.

Com mais afinco, tem-se o meio ambiente socioeconômico (RAMOS *et al*, 2017) que estuda a infinidade das necessidades humanas em detrimento da finitude dos recursos naturais. Nesse contexto, vale ressaltar que há uma variável muito difusa dos impactos dos polímeros no meio ambiente natural e no meio ambiente socioeconômico. Essa condição é resultado da falta de uma política de gerenciamento, levando em consideração a aplicação das políticas nacionais já propostas. Nacionalmente existem políticas que regulam o correto descarte dos resíduos sólidos de origem farmacêutica, são normatizadas tanto pelo Ministério da Saúde quanto pelo Ministério do Meio Ambiente.

No âmbito internacional as questões ambientais começam a configurar um cenário de preocupações, quando se percebeu a destruição em larga escala da fauna e da flora, a não renovação dos recursos naturais e a substituição dos espaços verdes

---

<sup>16</sup> CAMPOS, Juliano Bitencourt; PREVE, Daniel Ribeiro; SOUZA, Ismael Francisco de. **Patrimônio cultural, direito e meio ambiente**: um debate sobre a globalização, cidadania e sustentabilidade [recurso eletrônico] / organizadores - Curitiba: Multideia, 2015.

pelas cidades. A ocupação humana dos espaços, alterações na forma e no descarte do lixo e resíduos são renováveis, nas alterações climáticas e na escassez de recursos. Dessa forma, em 1972, foi realizada a 1ª Conferência das Nações Unidas para o desenvolvimento, denominada, Conferência de Estocolmo<sup>17</sup> cujo objetivo foi promover políticas de gerenciamento e melhorias do meio ambiente, como a inclusão da categoria desenvolvimento sustentável.

Diversos são os tratados e documentos que possibilitam estratégias legais para pensar o meio ambiente enquanto questão, ressaltando-o em uma pauta política e discutindo os impactos das ações humanas sobre o meio ambiente. Em 1992, por exemplo, foi realizada a Conferência das Nações Unidas pelo Meio Ambiente-ECO 92, cuja proposta ressaltava a dimensão de um desenvolvimento cujos impactos ao meio ambiente fossem continuamente repensados, o chamado desenvolvimento sustentável.

No âmbito brasileiro, sobretudo no sistema jurídico, a legislação que ressalta as questões ambientais é a Lei 6.938/81 que apresenta a definição de meio ambiente e trata da Política Nacional do Meio Ambiente (PNMA). Na PNMA (1981) o conceito de meio ambiente é definido como “o conjunto de condições, leis, influências e infraestrutura de ordem física, química e biológica, que permite, abriga e rege a vida em todas as suas formas” (BRASIL, 1981, p.01). Essa definição parte de uma visão geral dos aspectos naturais e trata da dimensão da criação de uma infraestrutura que dê condições para manutenção do meio ambiente no Brasil.

Dessa forma, a PNMA (1981), ainda ressalta a ideia de recursos ambientais são formados pela "atmosfera, as águas interiores, superficiais e subterrâneas, os estuários, o mar territorial, o solo, o subsolo, os elementos da biosfera, a fauna e a flora"<sup>18</sup>. Assim, toda uma condição legal diante da natureza, destacando a importância para sociedade e de que maneira os Estados podem conduzir trabalhos de manutenção e valorização dos “elementos da biosfera”.

---

<sup>17</sup> **DECLARAÇÃO DA CONFERÊNCIA DAS NAÇÕES UNIDAS SOBRE O MEIO AMBIENTE HUMANO** – 1972. Disponível em: [https://www.apambiente.pt/zdata/Políticas/DesenvolvimentoSustentavel/1972\\_Declaracao\\_Estocolmounenvironment.org/Documents.Multilingual/Default.asp?DocumentID=97&ArticleID=1503&l=en.pdf](https://www.apambiente.pt/zdata/Políticas/DesenvolvimentoSustentavel/1972_Declaracao_Estocolmounenvironment.org/Documents.Multilingual/Default.asp?DocumentID=97&ArticleID=1503&l=en.pdf) Acesso em 13 de Dezembro de 2018.

<sup>18</sup> Dispõe sobre a Política Nacional do Meio Ambiente, seus fins e mecanismos de formulação e aplicação, e dá outras providências. Lei nº 6.938/81. Disponível em [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/Leis/L6938.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L6938.htm). Acesso em 13 de dezembro de 2018.

Essa dimensão legal da Política Nacional do Meio Ambiente, trata em seu artigo 2º<sup>19</sup>

Art. 2º. A Política Nacional do Meio Ambiente tem por objetivo a preservação, melhoria e recuperação da qualidade ambiental propícia à vida, visando assegurar, no País, condições ao desenvolvimento socioeconômico, aos interesses da segurança nacional e à proteção da dignidade da vida humana, atendidos os seguintes princípios:

I - ação governamental na manutenção do equilíbrio ecológico, considerando o meio ambiente como um patrimônio público a ser necessariamente assegurado e protegido, tendo em vista o uso coletivo;

II - racionalização do uso do solo, do subsolo, da água e do ar;

III - planejamento e fiscalização do uso dos recursos ambientais;

IV - proteção dos ecossistemas, com a preservação de áreas representativas;

V - controle e zoneamento das atividades potencial ou efetivamente poluidoras;

VI - incentivos ao estudo e à pesquisa de tecnologias orientadas para o uso racional e a proteção dos recursos ambientais;

VII - acompanhamento do estado da qualidade ambiental;

VIII - recuperação de áreas degradadas;

IX - proteção de áreas ameaçadas de degradação;

X - educação ambiental a todos os níveis do ensino, inclusive a educação da comunidade, objetivando capacitá-la para participação ativa na defesa do meio ambiente.

No Brasil, a PNMA enquanto marco legal, já figura num contexto onde a intensidade dos processos de desenvolvimento e de expansão das cidades já era acelerado. A década de 1980 (AREND, 2009)<sup>20</sup>, quando fora promulgada a Lei, o Brasil vivenciava a experiência de um acelerado processo de industrialização, passava por um contexto de intenso fluxo migratório e de um contexto de buracos populacionais: com a região Norte e Nordeste, com fraco ou quase nenhum processo de industrialização e a região Sul e Sudeste com intensas construções de natureza industrial.

Em Julho de 1989, contudo, fora criado o Fundo Nacional de Meio Ambiente com a Lei nº 7.797, representando o esforço “de desenvolver os projetos

---

<sup>19</sup> Idem 16.

<sup>20</sup> AREND, Marcelo. **50 anos de industrialização do Brasil (1955-2005): uma análise evolucionária**. Tese (Doutorado em Economia) — Programa de Pós-graduação em Economia, Faculdade de Ciências Econômicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2009.

que visem ao uso racional e sustentável de recursos naturais, incluindo a manutenção, melhoria ou recuperação da qualidade ambiental no sentido de elevar a qualidade de vida da população brasileira)<sup>21</sup> (BRASIL, 1989d, s/p). Somente na década de 1990, foram dadas garantias constitucionais a criação de Estações e Áreas de Proteção Ambiental com o Decreto nº 99.274. Em 2001, é aplicada a portaria n.º 3.916, cuja proposta é apresentar a Política Nacional de Medicamentos<sup>22</sup>, ressaltando, entre outras coisas

A Política Nacional de Medicamentos, como parte essencial da Política Nacional de Saúde, constitui um dos elementos fundamentais para a efetiva implementação de ações capazes de promover a melhoria das condições da assistência à saúde da população. A Lei n.º 8.080/90, em seu artigo 6.º, estabelece como campo de atuação do Sistema Único de Saúde (SUS) a “formulação da política de medicamentos (...) de interesse para a saúde (...)”. O seu propósito precípua é o de garantir a necessária segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, a promoção do uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais. A Política de Medicamentos aqui expressa tem como base os princípios e diretrizes do SUS e exigirá, para a sua implementação, a definição ou redefinição de planos, programas e atividades específicas nas esferas federal, estadual e municipal. Esta Política concretiza metas do Plano de Governo, integra os esforços voltados à consolidação do SUS, contribui para o desenvolvimento social do País e orienta a execução das ações e metas prioritárias fixadas pelo Ministério da Saúde. Contempla diretrizes e define prioridades relacionadas à legislação – incluindo a regulamentação – inspeção, controle e garantia da qualidade, seleção, aquisição e distribuição, uso racional de medicamentos, desenvolvimento de recursos humanos e desenvolvimento científico e tecnológico. Cabe assinalar, ainda, que outros insumos básicos na atenção à saúde, tais como imunobiológicos e hemoderivados, deverão ser objeto de políticas específicas. No caso particular dos produtos derivados do sangue, esta Política trata de aspectos concernentes a estes produtos, de que são exemplos questões relativas às responsabilidades dos três gestores do SUS e ao efetivo controle da qualidade (BRASIL, 2001, p.09)

No ano de 2005, a Lei nº 11.105<sup>23</sup>, passa a regulamentar os incisos II, IV e V do § 1º do art. 225 da Constituição Federal, estabelece normas de segurança e

---

<sup>21</sup> Cria o Fundo Nacional de Meio Ambiente e dá outras providências. Lei nº 7.797/89. Disponível em [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/LEIS/L7797.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/L7797.htm). Acesso em 13 de dezembro de 2018.

<sup>22</sup> BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política nacional de medicamentos 2001/Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2001.

<sup>23</sup> Regulamenta os incisos II, IV e V do § 1º do art. 225 da Constituição Federal, estabelece normas de segurança e mecanismos de fiscalização de atividades que envolvam organismos geneticamente

mecanismos de fiscalização de atividades que envolvam organismos geneticamente modificados-OGM e seus derivados, cria o Conselho Nacional de Biossegurança-CNBS. As alterações, modificações e construções para uma política de diminuição de impactos são resultado do esforço para diminuir os impactos ao meio ambiente.

Além do conceito sobre Meio Ambiente apresentado dentro do PNMA, há também uma definição no ISO 14001:2004<sup>24</sup> (2004, p.02) “3.5 meio ambiente circunvizinhança em que uma organização (3.16) opera, incluindo-se ar, água, solo, recursos naturais, flora, fauna, seres humanos e suas inter-relações”. Essa dimensão amplia os sentidos e estabelece diretrizes para instrumentalizar políticas ambientais que vão direcionar ações de empresas, políticas públicas e mesmo da forma como são pensadas as questões ambientais.

Destaca-se a essa dimensão, o descarte dos resíduos sólidos que figura na PMNA a partir da construção de diretrizes legais para a Política Nacional de Resíduos Sólidos, sancionada em 2010. Os instrumentos legais, oriundos dos avanços da PNMA, são resultado do esforço para garantias ao Meio Ambiente, proteção, preservação e manutenção.

Em voga está questão ambiental como algo que precisa ser urgentemente repensada. Entre as demandas estão: não geração, redução, reutilização, reciclagem, tratamento, disposição final. Destas alternativas tem-se a disposição final a partir dos resíduos sólidos e o impacto destes ao meio ambiente. Evidenciam-se como grandes questões ambientais a destinação final dos resíduos sólidos, o cenário das grandes empresas que movem a economia bem como as pautas da sustentabilidade e dos gerenciamentos das matérias-primas disponíveis. No Brasil, adota-se o sistema de logística reversa quando se trabalham a reciclagem dos medicamentos.

O resíduo sólido é todo material resultante das atividades humanas, é o lixo, o refugo, a imundície provocada pela utilização de bens e serviços de consumo. Do mesmo modo, encontram-se as outras descargas de materiais sólidos, incluindo

---

modificados – OGM e seus derivados, cria o Conselho Nacional de Biossegurança – CNBS, reestrutura a Comissão Técnica Nacional de Biossegurança – CTNBio, dispõe sobre a Política Nacional de Biossegurança – PNB, revoga a Lei nº 8.974, de 5 de janeiro de 1995, e a Medida Provisória nº 2.191-9, de 23 de agosto de 2001, e os arts. 5º, 6º, 7º, 8º, 9º, 10 e 16 da Lei nº 10.814, de 15 de dezembro de 2003, e dá outras providências. Lei nº 11.105/05. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_Ato2004-2006/2005/Lei/L11105.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2004-2006/2005/Lei/L11105.htm) Acesso em 13 de Dezembro de 2018.

<sup>24</sup> **SISTEMAS DA GESTÃO AMBIENTAL REQUISITOS COM ORIENTAÇÕES PARA USO.** Sistemas Da Gestão Ambiental Requisitos Com Orientações Para Uso. ABNT NBR ISO 14001.

resíduos sólidos de materiais provenientes de operações industriais, comerciais e agrícolas e de atividades da comunidade, mas não inclui materiais sólidos ou dissolvidos nos esgotos domésticos ou outros significativos poluentes existentes nos recursos hídricos, tais como lama, resíduos dissolvidos ou suspensos na água, encontrados nos efluentes industriais, e materiais dissolvidos nas correntes de irrigação ou outros poluentes comuns da água (MACHADO, 2006)<sup>25</sup>.

Criada em 2010, a Política Nacional de Resíduos Sólidos (PNRS)<sup>26</sup>, por meio da lei nº 12.305. Fica, dessa forma, estabelecida objetivos concernentes aos resíduos sólidos, sobretudo, ao descarte destes:

XVI - resíduos sólidos: material, substância, objeto ou bem descartado resultante de atividades humanas em sociedade, a cuja destinação final se procede, se propõe proceder ou se está obrigado a proceder, nos estados sólido ou semissólido, bem como gases contidos em recipientes e líquidos cujas particularidades tornem inviável o seu lançamento na rede pública de esgotos ou em corpos d'água, ou exijam para isso soluções técnica ou economicamente inviáveis em face da melhor tecnologia disponível (BRASIL, 2010d, s/p)

Segundo o Plano Nacional de Resíduos Sólidos (2011, p. 09)<sup>27</sup> os resíduos além do estado físico e da proveniência de tais resíduos leva-se em consideração a amplitude dos geradores destes, assim, seja em escala doméstica ou industrial a quantidade de resíduos produzidos deve ser atrelada a gestão e destinação final dos mesmos. Além do âmbito nacional, devem constar, planos estaduais<sup>28</sup> e municipais de gerenciamento das diversas categorias de rejeitos, ressaltando, o impacto na coleta dos resíduos sólidos, bem como, nas alternativas locais para diminuição do impacto no meio ambiente<sup>29</sup>.

As dificuldades ocasionadas pela rejeição incorreta dos resíduos sólidos são alarmantes, contudo, as provenientes de fármacos destacam-se dentre as demais, principalmente por se tratar de materiais tóxicos, que, em tese, não deveriam

---

<sup>25</sup> MACHADO, P.A.L. Direito ambiental brasileiro. 14. ed. rev. atual. ampl. São Paulo: Malheiros, 2006.

<sup>26</sup> Institui a Política Nacional de Resíduos Sólidos; altera a Lei nº 9.605, de 12 de fevereiro de 1998; e dá outras providências. Lei nº 12.305/10. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_Ato2007-2010/2010/Lei/L12305.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2007-2010/2010/Lei/L12305.htm) Acesso em 11 de Dezembro de 2018.

<sup>27</sup> **PLANO NACIONAL DE RESÍDUOS SÓLIDOS**. Plano Nacional De Resíduos Sólidos. Brasília, 2011. Disponível em:

[http://www.mma.gov.br/estruturas/253/\\_publicacao/253\\_publicacao02022012041757.pdf](http://www.mma.gov.br/estruturas/253/_publicacao/253_publicacao02022012041757.pdf)

<sup>28</sup>

<sup>29</sup> Na cidade de Ceres foi sancionada a LEI Nº 1.793/13, que dispõe sobre a política de coleta seletiva de lixo no município de ceres e dá outras providências. Disponível em: [http://sindvalesp.com.br/leis/anexos/anexo\\_eca6173c77ac095481ea57ce5c3e6e04.pdf](http://sindvalesp.com.br/leis/anexos/anexo_eca6173c77ac095481ea57ce5c3e6e04.pdf) Acesso em 16 de Dezembro de 2018.

seguir o mesmo caminho do lixo comum. Para tanto, diversos especialistas ambientais e profissionais na área da saúde têm buscado analisar e compreender as implicações resultantes da relação entre tipos e fontes de resíduos com os impactos ambientais e os riscos para saúde humana.

Sabe-se que os medicamentos possuem um papel fundamental para a sociedade. Desde a sua inquestionável importância na prevenção e combate de doenças até na promoção e prolongamento da vida humana.

## 4.2 Consumo e descarte de medicamentos no Brasil

O Brasil é reconhecido como um dos países que mais consomem medicamentos atualmente<sup>30</sup>. E boa parte da utilização destes medicamentos, é feita de forma indiscriminada e sem prescrição médica. As consequências dessa prática arraigada no país é o descarte inadequado dessas substâncias no meio ambiente podendo comprometer o solo, as águas, os animais e até mesmo o próprio consumidor desses medicamentos, como destinatário final na produção de bens e serviços para o consumo. Esse uso irracional de substâncias e as consequências desta prática elevam os gastos na área da saúde, o que torna o tema de grande relevância para os que trabalham com saúde pública (ARRAIS *et al.*, 2005)<sup>31</sup>.

Há que se destacar a prática da automedicação, como instrumento de auto atenção à saúde, comumente empregada, que se traduz na utilização de um medicamento com o objetivo de tratar ou aliviar sintomas ou doenças percebidas, assim como promover a saúde, dispensando-se as prescrições de profissionais. Porém, embora a automedicação encontre respaldo na concepção de promoção da saúde, é certo afirmar que se trata de uma prática potencialmente prejudicial à saúde individual e coletiva, posto que nenhum medicamento é inócuo à saúde (BITU; LUSTOSA; FERNANDES, 2017)<sup>32</sup>

---

<sup>30</sup> Dados do **CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE**. Conselho Nacional De Saúde. Disponível em: [http://www.conselho.saude.gov.br/ultimas\\_noticias/2005/medicamentos.htm](http://www.conselho.saude.gov.br/ultimas_noticias/2005/medicamentos.htm) Acesso em 13 de Dezembro de 2018.

<sup>31</sup> ARRAIS, P.S.D.; COELHO, H.L.L.; BATISTA, M.C.D.S; CARVALHO, M.L.; RIGHI, R.E.; ARNAU, J.M.; **Perfil da Automedicação no Brasil**. Revista de Saúde Pública. v 31; n 1; p. 71-77; fev. 1997.

<sup>32</sup> BITU, Natália Pinto; LUSTOSA, Jacqueline Pires Gonçalves; FERNANDES, Maria do Carmo Alustau. **O descarte incorreto de fármacos e seus impactos no meio ambiente e na saúde pública**. Revista de Pesquisa Interdisciplinar, Cajazeiras, n.2, suplementar, p.563 - 570, set. de 2017.

Os efeitos causados pela utilização inadequada de materiais, inclusive de drogas básicas, como os medicamentos de venda livre, isto é, aqueles que dispensam a prescrição médica, como os analgésicos, podem acarretar diversas consequências, como por exemplo, hipersensibilidade, resistência bacteriana, produção de anticorpos desnecessária, dependência do medicamento sem necessidade, hemorragias digestivas, dentre outros. (BITU; LUSTOSA; FERNANDES, 2017)

Não obstante, uma das consequências mais preocupantes advindas do uso indiscriminado de medicamentos referem-se a intoxicação medicamentosa que, segundo Arrais (1997) é responsável por 29% das mortes no Brasil e, na maioria dos casos, é consequência da automedicação. Ademais, a automedicação pode provocar o encobrimento da doença base, visto que referidas drogas propiciam um alívio passageiro de sintomas em seu usuário.

O emprego pessoal e inadequado de fármacos consubstancia-se essencialmente pela intenção de um enfermo, ou de seu cuidador, em lograr ou gerar e manipular um medicamento que, em sua concepção, lhe promoverá a cura de doenças ou alívio de seus sintomas. Ressalva-se, entretanto, que a automedicação se feita de forma correta, pode de fato propiciar uma melhora na saúde, basta que seja empregada como instrumento de autocuidado, isto é, o emprego adequado e seguro de medicamentos pelo próprio usuário.

O correto e adequado manuseio de fármacos exige que estes atendam a critérios básicos voltados para o consumo, tais como a segurança, a qualidade e a eficácia de seu uso. Mais além que sejam facilmente reconhecíveis, isto é, que sejam especificamente designados para o propósito ao qual se destinam, e requerem posologia apropriada. Frente as consequências motivadas pela automedicação, como o encobrimento de doenças, resistências a compostos dos fármacos e intoxicações medicamentosas, estão os escassos estudos e pesquisas sobre o tema. De forma geral, os fármacos mais empregados para automedicação pertencem ao grupo dos antibióticos, analgésicos, vitaminas e anticoncepcionais.

O gasto exacerbado de medicamentos de forma indiscriminada é um indicador indireto de qualidade dos serviços de saúde, assim como da propaganda dirigida a médicos e populações. Em contrapartida, a análise deste cenário também é competente para identificar as necessidades e os prejuízos da utilização desses químicos.

Conforme salientado alhures, a utilização inadequada de medicamentos pode tornar difícil a detecção de doenças, pois as consequências são identificadas em longo prazo. De outro lado, tem-se o problema da destinação desses medicamentos. Assim como qualquer outro dejetos, os medicamentos vencidos e descartados são considerados resíduos, por justamente apresentarem riscos à saúde humana e ao meio ambiente, principalmente a água e ao solo. A indústria não é mais a responsável direta pelo produto, ficando a responsabilidade às farmácias e drogarias.

#### 4.2.1 Impactos ambientais do descarte e dispensação de medicamentos

Diante dos aspectos de gestão das políticas sanitárias, observou-se que em nível doméstico, pouco se sabe e pouco se faz diante do descarte dos medicamentos (RAMOS *et al*, 2011). A secretaria de política de saúde ao tratar da Política Nacional de Medicamento<sup>33</sup>, ressalta que

A PNM, aprovada pela Portaria 3.916/98, tem como propósito garantir a necessária segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, a promoção do uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais. Envolve diferentes aspectos, entre os quais figuram, por exemplo, aqueles inerentes ao perfil epidemiológico do País, que apresenta doenças típicas de países em desenvolvimento e agravos característicos de países desenvolvidos (PNM, 2001, p.206)

A ideia de impactos seja relacionada ao descarte, consumo, ou mesmo na trajetória de uma cadeia produtiva que envolve os medicamentos, refere-se a compreensão de medidas mitigadoras, formadas pela compreensão de que meio ambiente e sociedade estão interligados, portanto, devem ter igual atenção no que concerne a forma como a sociedade se comporta. O descarte de medicamentos feitos sem uma fiscalização, mesmo diante de uma PNRS, ressalta a falta de comprometimento dos governos e das empresas em manter um meio ambiente e uma sociedade livre desses problemas.

Vê-se, diante desse processo, a noção de descarte como algo que não está implementada nas agendas dos municípios. Há uma omissão diante da fiscalização e da punição sobre o descarte inadequados dos medicamentos por parte da sociedade. Os conselhos, os órgãos reguladores e fiscalizadores tomam para si.

---

<sup>33</sup> Brasil. Ministério da Saúde (MS). **Política Nacional de Medicamentos**. Brasília: MS, 2001

### 4.3 Impactos socioeconômicos da multiplicidade patentária com relação aos medicamentos genéricos

A tendência diante do mercado, sobretudo, de medicamentos revela uma problemática importante: o Brasil como grande consumidor de medicamentos. Consumo, muitas vezes, indiscriminado e potencialmente perigoso. Cerca da metade da população brasileira está utilizando ou utilizou algum medicamento nas últimas semanas, isso reforça a dimensão de um grande comércio com impactos sociais e econômicos, apontam Gomes, Silva e Galvão (2017). Essa dimensão de análise evidencia ainda o potencial da indústria farmacêutica diante desse fenômeno. Segundo Fernandes (2012, p.04),

A indústria farmacêutica também se distingue das demais, na medida em que a concessão da patente não autoriza por si mesma, a comercialização do medicamento. Isto acontece porque qualquer medicamento patenteado, antes de ser comercializado requer uma autorização de comercialização (AIM) outorgada por uma agência distinta dos institutos de patentes, que baseará sua decisão em critérios de segurança, eficácia e qualidade. Além disso, em muitos casos, a empresa carecerá de uma autorização destinada à fixação do preço máximo de venda do medicamento ao público e de uma autorização destinada a fixar a percentagem de coparticipação dos sistemas nacionais de saúde no seu preço final de venda

Nessa relação entre preço e consumo, as patentes evidenciam-se uma série de ditames dentre eles, ressalta Fernandes (2012, p.383-384)

A concessão de patentes na área farmacêutica gera tensões entre os interesses vinculados à promoção da inovação e os relacionados ao acesso a medicamentos. Essas tensões exacerbam as distorções ao funcionamento do sistema de patentes – cujo objetivo é recompensar as contribuições técnicas genuínas ao conjunto de conhecimentos existentes – mediante certos tipos de abusos que, por vezes, são cometidos pelas indústrias de medicamentos de referência e genéricos. Por esse motivo, é imperioso analisar a interseção entre o direito da concorrência, que tende a proibir as restrições à liberdade de competição, e à concessão da patente, consubstanciada pela restrição temporal gerada pelo monopólio legal.

Fernandes (2012), ressalta que se for considerado o direito à propriedade intelectual não é possível dizer que se tem um poder de mercado. Inovação e

concorrência são coisas que caminham no sentido de promover uma estrutura de mercado. A ANVISA<sup>34</sup> (2017, p.15), em seu Anuário Farmacêutico, ressalta que

O mercado brasileiro de medicamentos é constituído por mais de 24 mil apresentações, sendo que, desse total, em 2015 houve a comercialização de 13.523 apresentações (que correspondem a 6.498 produtos) por 209 empresas. Essas apresentações são classificadas pela Anvisa em cinco tipos: novos, genéricos, similares, biológicos e específicos. A maior parte das empresas comercializam medicamentos similares – são 157 empresas produzindo mais de 2,5 mil produtos e mais de 5 mil apresentações desse tipo de medicamento. Os genéricos têm números muito próximos: são pouco mais de 2 mil produtos e de 4 mil apresentações fornecidas por 82 empresas. Já com relação aos produtos biológicos, os números são mais restritos: são 58 empresas, com faturamento de cerca de R\$ 8,3 bilhões

O mercado consumidor da diversidade de medicamentos produzidos, diante da demanda de produção, esse mercado é representado por 209 empresas farmacêuticas e demonstra, como ressalta Fernandes (2012, p.385)

não obstante as patentes exercerem um papel fundamental, a estrutura dessa indústria (aí incluídas suas falhas) faz com que a titularidade dos direitos patentários limite sobremaneira a concorrência quando indevidamente utilizada. Em razão disso, a má utilização das patentes (e também do sistema regulatório, especialmente quando da autorização de comercialização do medicamento - AIM) no setor farmacêutico pode, efetivamente, afetar o acesso da população aos medicamentos.

O Anuário Farmacêutico (ANVISA, 2017), ressalta que as empresas que detêm o registro, utilizam os distribuidores para que o comércio seja feito dentro do mercado brasileiro. Dentro dessa lógica é possível pensar uma perspectiva que abarque a ideia de uma vigilância em saúde, segundo a qual há uma possibilidade diante do mercado de dar uma destinação racional aos fármacos, atendendo a legislações, bem como as demandas de diminuição de impacto sociais que esse processo pode causar.

### **3.4 Perspectiva socio ambiental: vigilância em saúde ambiental**

---

<sup>34</sup> **ANUÁRIO FARMACÊUTICO.** Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/3413536/Anu%C3%A1rio+Estat%C3%ADstico+do+Mercado+Farmac%C3%AAutico+-+2015/3032fc70-e4ab-4b5f-97ef-22c3cb797664> Acesso em 12 de Dezembro de 2018. ANVISA. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/3413536/Anu%C3%A1rio+Estat%C3%ADstico+do+Mercado+Farmac%C3%AAutico+-+2017/3179a522-1af4-4b4c-8014-cc25a90fb5a7>. Acesso em 12 de Dezembro de 2018.

A questão do meio ambiente, das perspectivas socioambientais bem como a forma como a sociedade lida com esta questão, envolve o amplo entendimento das esferas legais e das discussões políticas sobre o processo. Entende-se ainda que o meio ambiente passa a figurar como pauta entre as políticas dos governos e representa o esforço de relacionar um desenvolvimento que valorize o meio ambiente às questões do desenvolvimento sustentável, por exemplo. Na década de 1960, surgiram as primeiras políticas que pensaram a questão do desenvolvimento.

Em 1990, é criada a ANVISA, resultando em um amplo aspecto de vigilância da saúde, com marco regulatório e aspectos fundamentais para a questão social. Ao pensar as cadeias de interdependência que ligam as estruturas ao nível da saúde ambiental, podemos descrever inicialmente a definição do termo como

saúde ambiental é formada por todos aqueles aspectos da saúde humana, incluindo a qualidade de vida, que estão determinados por fatores físicos, químicos, biológicos, sociais e psicológicos no meio ambiente. A saúde ambiental também se refere à teoria e à prática de valorar, corrigir, controlar e evitar fatores do meio ambiente que possam prejudicar a saúde de gerações atuais e futuras (BEZERRA, 2017, p.1045)

A ideia de saúde ambiental consiste em um escopo de diretrizes que orientam o conhecimento para um meio ambiente aliado as condições de saúde humana. Dessa forma, buscam-se ações necessárias a uma melhor condição entre ambos. Leva-se em conta tanto a ideia de saúde humana quanto a qualidade de vida das sociedades, ressaltando o impacto de muitas ações nas gerações futuras. Ações que visem o melhor uso do meio ambiente, da produção industrial mais racional e com menos impacto, qualidade de vida para as sociedades e diminuição dos impactos ao meio.

Saúde ambiental está diretamente ligada a avaliação e controle dos fatores ambientais que podem afetar diretamente a saúde das pessoas (OMS). Para Bezerra (2017, p.1046) “não há consenso sobre o início da discussão das questões de saúde ambiental, embora alguns autores atribuam o marco dessas relações a períodos pré-históricos, quando a presença humana era muito rarefeita na ocupação do espaço”. Isso significa que historicamente as sociedades, mesmo em face do desenvolvimento, já demonstram uma relação entre a forma como lidam com a natureza e a maneira como essa natureza é capaz de reagir àquilo que o homem modifica.

Uma das alternativas a esse processo, ressalta Bezerra (2017) é pensar na promoção e vigilância da saúde, assim, como no desenvolvimento de alternativas para que o meio ambiente sustentável coexista com a vida da sociedade. Assim, no Brasil, com a ECO-92 diversas foram as promoções que visavam esse processo. Bezerra (2017, p.1050) ressalta

A vigilância em saúde, embora criada recentemente do ponto de vista institucional, faz parte de uma construção histórica. O modelo da polícia médica atuante na Europa utilizava-se de métodos de vigilância para monitorar a saúde da população e a qualidade dos ambientes. É necessário afirmar que a concepção atual de vigilância, embora herde algumas características desses movimentos dos séculos XVIII e XIX, não se restringe ao monitoramento de grupos vulneráveis nem à promoção do isolamento de indivíduos.

Institucionalizada na década de 1990, especialmente no Brasil, a promoção de regras legais e marcos regulatórios para o processo ajudou a aprimorar o debate. Considerar, por exemplo, patologias, produção de medicamentos bem como a forma como as sociedades são expostas é uma maneira de reconhecer o potencial dentro de uma ideia de risco ambiental. É a partir do Projeto de Estruturação do Sistema Nacional de Vigilância em Saúde que se propõe a ser uma base para pensar, na perspectiva de Bezerra (2017, p.1055)

um dos grandes desafios está no processo de criação de uma identidade própria da vigilância em saúde ambiental, que ainda está em construção, pois, na esfera federal, a lógica de planejamento e gestão segue uma abordagem diferente das esferas municipais, o que dificulta a consolidação desse campo da vigilância em saúde

O Projeto de Estruturação do Sistema Nacional de Vigilância em Saúde, é datado de 2004, tem como fundamento o

discutir os desafios de uma dupla agenda colocados para a saúde pública: de um lado, a questão da emergência, reemergência e permanência das doenças infecciosas e parasitárias; e de outro lado, o desafio do desenvolvimento de estratégias de monitorização, prevenção e controle de doenças crônicas não transmissíveis e dos efeitos das causas externas sobre a saúde da população.

Ainda relacionado ao Projeto de Estruturação do Sistema Nacional de Vigilância em Saúde, este tem em seu texto o objetivo de

Fomentar o processo, em curso, de reestruturação e implementação do Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica e fortalecer a prevenção e o controle de doenças com vistas à consolidação de estruturas permanentes e descentralizadas, capazes de dar sustentabilidade à execução de ações que produzam o necessário

impacto sobre os indicadores de morbimortalidade de importantes agravos no Brasil (PROJETO DE ESTRUTURAÇÃO DO SISTEMA NACIONAL DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2004, p.34)

Em 2013, por meio da Portaria SVS nº 14, foi criada a Política nacional de vigilância em saúde Documento Base GT-PNVS. Esse documento reforça o Projeto de Estruturação do Sistema Nacional de Vigilância em Saúde e dá amplitude de ações. Assim a Política estrutura-se no sentido de promover

A vigilância em saúde constitui um processo contínuo e sistemático de coleta, consolidação, análise de dados e disseminação de informações sobre eventos relacionados à saúde, visando o planejamento e a implementação de medidas de saúde pública, incluindo a regulação, intervenção e atuação em condicionantes e determinantes da saúde, para a proteção e promoção da saúde da população, prevenção e controle de riscos, agravos e doenças (PROJETO DE ESTRUTURAÇÃO DO SISTEMA NACIONAL DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2013)

Essa dimensão política é importante pois apresenta uma tentativa de mostrar a importância de construir uma legislação que abarque as necessidades de uma sociedade preocupada com os impactos do uso de suas tecnologias na sociedade.

### **3.5 Survey sobre o consumo de medicamentos a partir da cidade de Ceres-GO**

Segundo Gasparini (2011), a população é a peça chave na solução dos problemas causados pelos medicamentos quando inadequadamente descartados no ambiente. Os efeitos provocados por essas substâncias no meio ambiente são classificados com o tipo de sítio de ocorrência, podendo ser, geralmente, classificados como: águas de lençóis freáticos, águas de rios, águas oceânicas, sedimentos e solo. Também é possível agravar que cada elemento químico afetará o meio ambiente de alguma forma, seja modificando o meio, interferindo no desenvolvimento de plantas ou metabolização e incorporação pelos animais (UEDA, TAVERNARO, MAROSTEGA; PAVAN, 2009).

Ceres possui, segundo IBGE (2016), população estimada de 22 034 habitantes, tem importante destaque no Vale do São Patrício por representar economicamente o 2º IDH do Estado de Goiás. A atenção à saúde, hospitais e clínicas tem destaque nacional e representam parte da economia da cidade. Consonante a

demanda de hospitais e clínicas, há também o consumo de medicamentos dos mais variados tipos<sup>35</sup>.

A escolha da cidade para realização este *survey* deu-se, principalmente, pela relação direta da economia com a presença de um número significativo de hospitais e de demandas de saúde. A cidade de Ceres, representa para o Vale do São Patrício um importante centro de referência médica e de laboratórios com diversas especialidades.

A partir dessa prerrogativa, foi aplicado na cidade de Ceres-GO, uma breve pesquisa *survey*, cujo objetivo era apresentar quantitativamente de que maneira a população faz o uso e o descarte de medicamentos comprados nas farmácias locais. Foram aplicados 80 questionários a um grupo diverso, sem identificação nominal. Objetivou-se com essa metodologia apresentar um *know-how*, sobre o descarte de medicamentos, comparando-o com dados atualizados no Brasil (SINDUSFARMA, 2018)

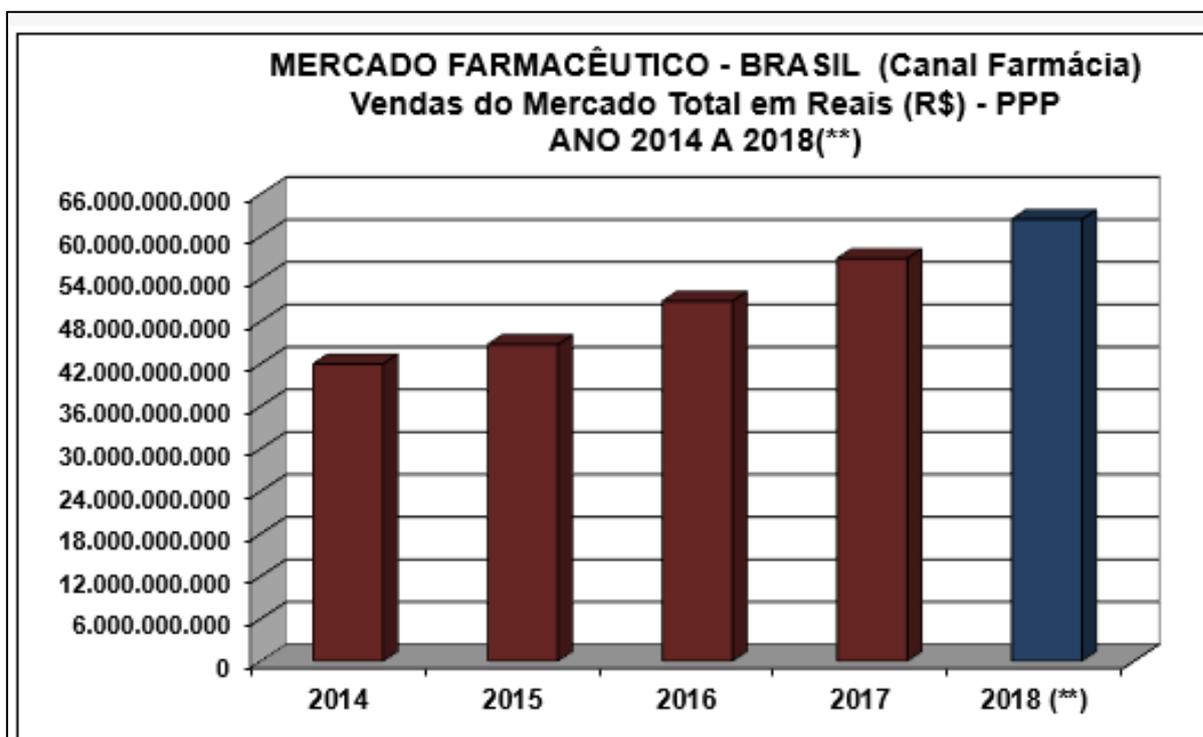
As instâncias do varejo farmacêutico são segmentos do comércio, que merecem especial atenção, sobretudo, pelo tipo de produto apresentado. A venda direta de diversos fármacos, a ausência de fiscalização e mesmo a falta de uma política de gestão e manejo de produtos distancia, muitas vezes, comerciante da população sobre a destinação final dados aos resíduos dos medicamentos consumidos.

Relacionado ao comércio total de medicamentos, observa-se que mesmo em menor escala o consumo local de Ceres leva em consideração os medicamentos receitados pelos médicos, os comprados pelos usuários sem indicação médica.

---

<sup>35</sup> Não há dados oficiais sobre o consumo de todas as farmácias e drogarias da cidade, constam dados totais do mercado brasileiro.

**Figura 6 -** Dados sobre os valores e consumo de medicamentos no Brasil

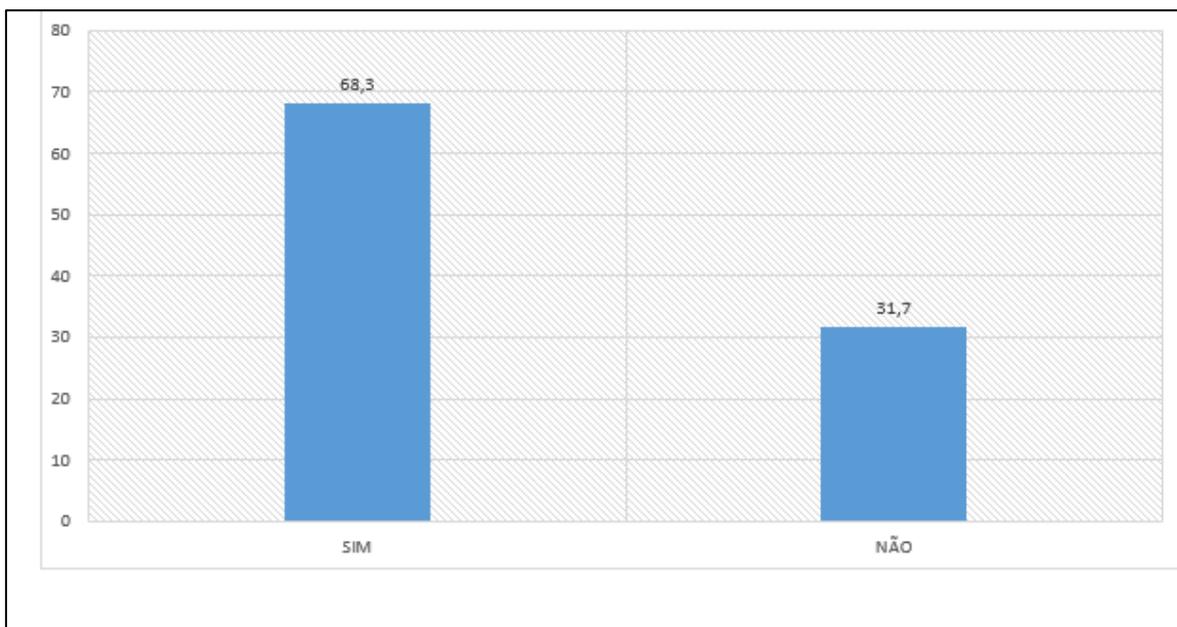


Fonte: SINDUSFARMA, 2018.

Consumo e descarte são duas faces do processo. A figura (6) apresenta os valores reais sobre as vendas do varejo do mercado de remédios no Brasil. Os dados apontam um considerável aumento. Diante disso, é possível pensar que a maioria das pessoas que consome medicamentos faz o descarte deste seja por prazo de validade ou por desinteresse na continuidade do uso.

O descarte desencadeia uma série de dimensões que vão desde a compra até a forma como as pessoas lidam com os medicamentos. Usam continuamente, compram sem receita, fazem uso por indicação de pessoas que não são médicas, amostras grátis, etc. Os medicamentos fazem parte da categoria: genéricos, similares ou de marca. Há uma predileção na escolha das farmácias. Todas essas variáveis entram no percurso final do medicamento que chega à casa dos usuários. Além do mercado, é possível atentar-se a forma como as pessoas se relacionam com esse produto: jogam fora, usam até o final, fazem uso contínuo, mudam de marca, tem preferências por um ou outro produto pela marca ou por ser genérico ou não. Questionados sobre a verificação do prazo de validade, os consumidores de Ceres responderam

**Figura 7.** Você faz a verificação da validade dos medicamentos?

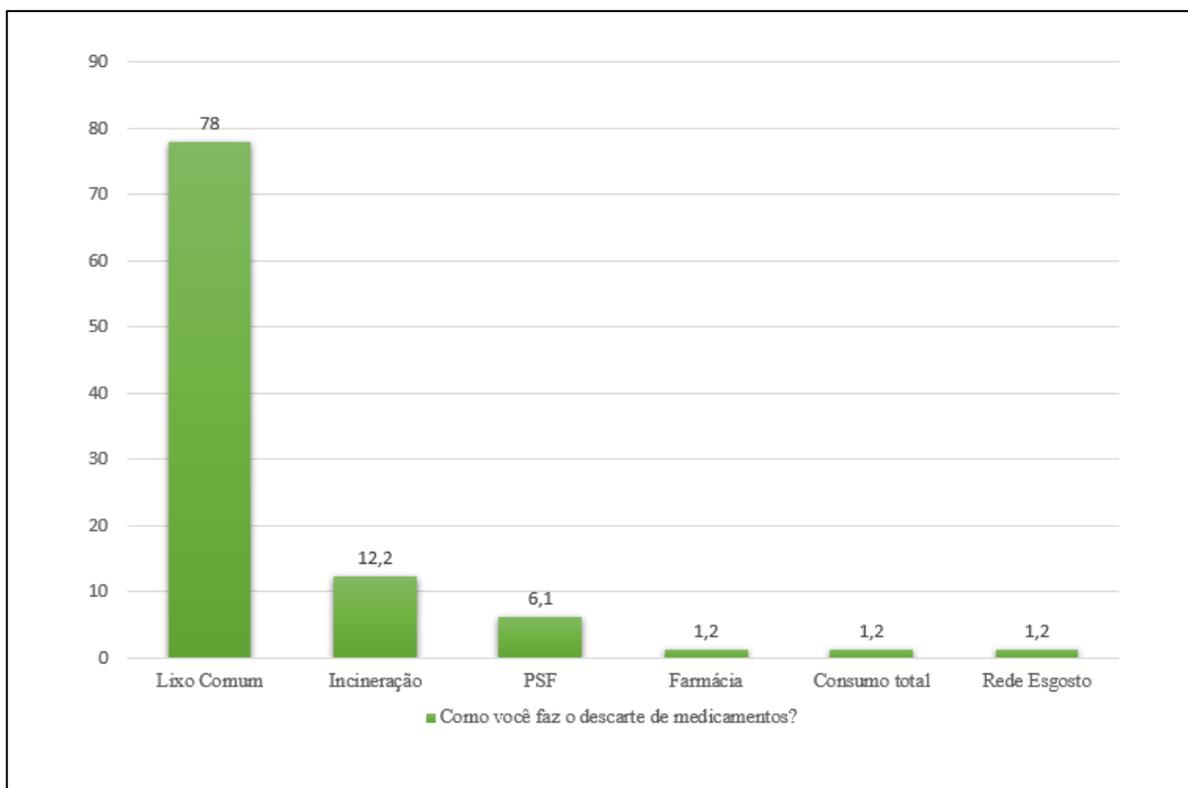


Fonte: TEODORO, Marina. 2019

Foram feitas perguntas sobre o descarte dos medicamentos, as pessoas responderam, em sua maioria, sobre o uso do lixo comum, ou seja, apresentam pouco ou quase nenhum conhecimento sobre os impactos causados pelo descarte dos fármacos como resíduo comum doméstico. Segundo Ramos *et al* (2017, p, 150)

Atualmente os RSS estão sob a normatização das Resoluções RDC n.º 306/ 2004 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e Resolução n.º 358/ 2005 do Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA), que versam sobre as orientações técnicas e legais para o manejo, tratamento e disposição final dos RSS no Brasil. De acordo com essas resoluções, os RSS são classificados em cinco grupos: A (biológico), B (químico), C (rejeitos radioativos), D (comum) e E (perfurocortantes). Os medicamentos são classificados como resíduos do grupo B, que englobam substâncias químicas que podem apresentar risco à saúde pública ou ao meio ambiente, dependendo de suas características de inflamabilidade, corrosividade, reatividade e toxicidade (BRASIL, 2006).

As prescrições legais não são suficientes para que as pessoas façam descarte dos medicamentos em lixo comum, isto é, não há condições de mensurabilidade dentro desta perspectiva. Assim, grande parte dos químicos, embalagens e conteúdo dos medicamentos como caixas e bulas são formalmente recolhidos como resíduos sólidos, tendo, portanto, a mesma destinação que o lixo comum doméstico.

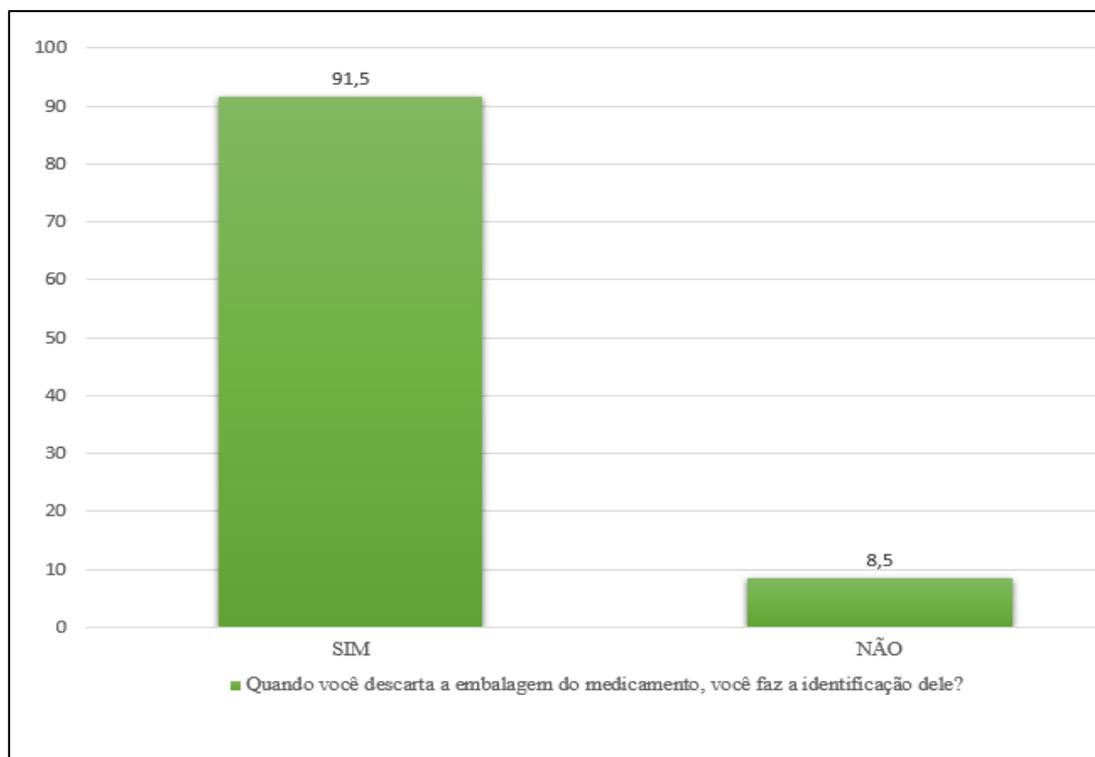
**Figura 8.** Como você faz o descarte dos medicamentos

Fonte: TEODORO, Marina. 2019

Conforme Silvestri *apud* Rope e Araújo (2006, p.35), os medicamentos que não são descartados e são consumidos (como parte do processo de recuperação da saúde) acabam sendo eliminados no meio ambiente. De fato, em todo o mundo, fármacos de diversas classes terapêuticas, como antibióticos, hormônios, anti-inflamatórios entre inúmeras outras têm sido detectados em esgoto doméstico, águas superficiais e subterrâneas, haja vista que entre 50% e 90% de uma dosagem é excretada sem sofrer alterações e persiste no ambiente. Acerca do tema, merece destaque o interessante estudo levantado por Rope e Araújo (2009, p.03)

Como exemplo de dano ao ambiente, podemos citar o estrógeno, um hormônio feminino presente nos anticoncepcionais e nos medicamentos de reposição hormonal pós-menopausa. Esse hormônio pode afetar o sistema reprodutivo de organismos aquáticos, acarretando na feminização de peixes machos que habitam ambientes contaminados.

O descarte doméstico, ocasiona impactos em aterros sanitários, lençóis freáticos, rios e córregos, além da possibilidade de ser consumido por animais.

**Figura 9.** Descarte com identificação

Fonte: TEODORO, Marina, 2018.

O monitoramento e a identificação não são feitos, sobretudo, porque as pessoas não realizam o descarte corretamente. Jogados no lixo comum, o resíduo sólido medicamentoso representa um perigo ao meio ambiente. As questões ligadas ao descarte também alteram significativamente a forma como se condicionam os medicamentos. De acordo com a NBR 12808/93 da ABNT<sup>36</sup>, os medicamentos vencidos ou não utilizados são classificados como resíduos em caráter especial, devem ser acondicionados e levados para descarte, pois representam perigo a saúde. A ANVISA publica a RDC N<sup>o</sup> 222, em 28 de março de 2018

definem-se como geradores de RSS<sup>37</sup> todos os serviços cujas atividades estejam relacionadas com a atenção à saúde humana ou animal, inclusive os serviços de assistência domiciliar; laboratórios analíticos de produtos para saúde; necrotérios, funerárias e serviços onde se realizem atividades de embalsamamento (tanatopraxia e somatoconservação); serviços de medicina legal; drogarias e farmácias, inclusive as de manipulação; estabelecimentos de ensino e pesquisa na área de saúde; centros de controle de zoonoses; distribuidores de produtos farmacêuticos,

<sup>36</sup> Disponível em: <https://wp.ufpel.edu.br/residuos/files/2014/04/NBR-12808-1993-Res%C3%ADduos-de-servi%C3%A7os-de-sa%C3%BAde.pdf> Acesso em 16 de Dezembro 2018.

<sup>37</sup> Resíduos de Serviços de Saúde.

importadores, distribuidores de materiais e controles para diagnóstico in vitro; unidades móveis de atendimento à saúde; serviços de acupuntura; serviços de piercing e tatuagem, salões de beleza e estética, dentre outros afins

Mesmo diante de um escopo de regras e de condições para o trato com os resíduos sólidos, o que se percebe é a falta de políticas que administrem essa captação de recursos e ou mesmo que amparem as pessoas diante da forma correta do descarte. A Resolução nº 44 de 2009, dispõe sobre “as Boas Práticas Farmacêuticas para o controle sanitário do funcionamento, da dispensação e da comercialização de produtos e da prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias e dá outras providências” (RDC, 2009). Aplicada, sobretudo, as farmácias e drogarias, deve ser seguir o protocolo de captação de medicamentos vencidos ou fora de uso, entregues a população e depois enviados ao descarte correto.

As regras de disposição final ao Meio Ambiente representam um esforço para que o impacto seja o menor possível. Contudo, toda essa política de diminuição de impactos esbarra no fato de que por mais amparada que seja a ideia do descarte, esbarra na falta de informação e de conhecimento das pessoas sobre o impacto que jogar um medicamento fora pode causar. É precária a fiscalização tanto em âmbito estadual com em âmbito municipal sobre essa situação (GASPARINI, GASPARINI e FRIGIERI, 2011).

Segundo Gasparini, Gasparini e Frigieri (2011, p.42) “o descarte inadequado é feito pela maioria das pessoas por falta de informação e divulgação sobre os danos causados pelos medicamentos ao meio ambiente e por carência de postos de coleta”. A importância do descarte apropriado, bem como a existência de um tratamento de esgoto eficaz que promova a remoção dessas substâncias na água, pode prevenir que esses dejetos retornem para residência da população, assim como podem evitar que parte dos resíduos sejam despejados no meio ambiente comprometendo toda a fauna e flora. Ramos *et al* (2017, p. 151), ressaltam que

a realidade sanitária do país apresenta dificuldades no que concerne os processos de tratamento e destinação dos resíduos de natureza biológica e química. Existem avanços na legislação, porém, o gerenciamento dos resíduos ainda apresenta grandes deficiências nos aspectos de tratamento e disposição final, principalmente no que tange os resíduos de medicamentos que, em razão de suas características farmacológicas, podem se tornar tóxicos ao ambiente e ao homem, o que justifica a necessidade de mais pesquisas e estudos. Especificamente em relação aos medicamentos, atualmente não se tem uma política consolidada sobre descarte de medicamentos dos domicílios.

Essa dimensão da realidade do descarte, seja em nível micro, como na análise feita pelo *survey*, que observou a cidade de Ceres, ou seja em nível nacional, são consequências diretas de uma má construção de políticas públicas que atendam essa questão. Ramos *et al* (2011), reforça essa questão, relacionando-a ao cuidado que é preciso ter diante dessas deficiências políticas. Em um país onde o alto consumo de medicamentos é uma constante, é evidente esse contexto de descarte seja cada vez mais problematizado.

### 3.5.1 Vigilância em saúde e o descarte dos medicamentos em Ceres/GO

A contaminação do meio ambiente talvez seja uma das questões primordiais relacionadas aos medicamentos. Quando se pensa em Vigilância em saúde, sobretudo, na forma como os medicamentos são descartados, é possível entender a lógica de toda uma cadeia produtiva e de uma falta de eficácia enquanto política para o descarte dos medicamentos.

Lixo comum, córregos, rios e aterros sanitários são os destinos mais comuns dos medicamentos. Arelada a questão sanitária está o fato de que existe uma política nacional de resíduos sólidos, construída, com base nas possibilidades e destinações finais de determinados produtos. Segundo Feitosa e Aquino (2016, p.1591)

Por mais que as referidas legislações sejam completas e, ao mesmo tempo específicas, elas não oferecem o mesmo tipo de informações e orientações para o consumidor final, que é classificado como aquele que faz uso de medicamentos em sua residência. O descarte efetuado por esse grupo é o que apresenta maior lacuna na legislação, uma vez que não há ordenamento jurídico brasileiro, normas e regulamentos específicos no que se refere ao manejo e gerenciamento desses resíduos [...]

Os fármacos passam a ter um destaque maior, atenção no sentido de ser considerado, segundo as normas, um poluente emergente (FEITOSA e AQUINO, 2016). A facilidade de aquisição e o destaque quanto ao acesso, tem gerado um problema diante da forma como se gerenciam esses produtos. Tido como lixo, o medicamento vencido ou fora de uso tem descarte comum.

Na cidade de Ceres, após a aplicação do *survey*, verificou-se que quase 80% dos entrevistados (figura 7), descartam em lixo comum os medicamentos. Isso representa um percentual alto se comparado ao consumo de medicamentos registrado no Anuário Estatístico Farmacêutico (2018), ressaltando o consumo dos

medicamentos no Brasil. O que observa que em termos de vigilância sanitária ainda há pouca ou nenhuma medida tomada diante do descarte dos medicamentos.

Na cidade de Ceres as campanhas de logística reversa, quando as farmácias e drogarias recebem de volta os medicamentos sem uso, têm pouca ou quase nenhuma eficácia. Não existem pesquisas que atestem quais os impactos efetivos do descarte nem a quantidade diária jogadas no lixo comum, caracterizando-se como resíduos sólidos.

Percebe-se fraca e quase nula a atuação da Vigilância Sanitária diante desse fenômeno, assim, mesmo com políticas de segurança e vigilância, legislações que amparam as indústrias e mecanismo de políticas para que a população faça o descarte consciente o que se pode perceber com o *survey*, é que em nível local há uma completa omissão diante dos potenciais impactos que os resíduos fármacos podem trazer ao meio ambiente.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho ressaltou a importância dos estudos de multiplicidade de patentes de polimorfos.

No capítulo 1 foi trabalhada a legislação federal brasileira de patentes e genéricos, com digressão dos aspectos mais significativos da normatização de genéricos, e descrição dos aspectos autorizadores de registro de novas patentes. Os eventos históricos que acarretaram o surgimento da lei brasileira de patentes<sup>38</sup> denotam o caráter político e econômico do tema trabalhado, demonstrando que a coerção de organismos públicos e privados não é inovação da discussão de multiplicidade de patentes de polimorfos, mas que há uma tradição de que fatores externos à predominância do interesse público sejam considerados por órgãos legislativos.

No capítulo 2, o estudo de tópicos em polimorfismo, permitiu sua correlação com o processo de patenteamento, demonstrando o entrave trazido ao registro de autoria pelas estruturas cristalinas diferenciadas. Além disso, pôde-se verificar que, além da controvérsia jurídica, há conflito deflagrado quanto aos efeitos trazidos por diferentes polimorfos, em especial quanto a sua bioequivalência e biodisponibilidade. Assim, considerando que tais elementos são também requisitos para a produção, aprovação e consumo de medicamentos genéricos, e que o termo inicial dessa produção é a expiração de patentes, pudemos aproximar a discussão dos tópicos de estudo escolhidos – multiplicidade patentária, genéricos e polimorfos – provando a existência da problemática levantada, isto é, a existência de lacuna legislativa e procedimental, prévias a 2017, para o controle de polimorfismo no processo produtivo de medicamentos, e consequente registro de patente.

No capítulo 3 foi ressaltado a dimensão de análise a partir da relação entre as instâncias representativas legislativas e os impactos ambientais e socioeconômicos da multiplicidade patentária, além da aplicação em um estudo de *survey* realizado na cidade Ceres, em Goiás. Inicialmente foram apresentadas características dos resíduos sólidos com enfoque nos medicamentos. Relacionados a produção dos

---

<sup>38</sup> “Em 1994, como consequência de uma grande pressão internacional o Brasil assinou o *Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights* (TRIPs)”. Trecho do capítulo I.

genéricos entender a dinâmica do mercado e de consumo dos medicamentos no Brasil. Foram também aplicados questionários aos usuários das farmácias Ceres. Questionados sobre a destinação dos medicamentos, a grande maioria não sabe ou não se atenta a destinação final, quase sempre, os medicamentos são tidos como resíduos sólidos, lixo comum, são jogados no lixo sem nenhum tipo de cuidado.

Desse modo, o objetivo geral da pesquisa foi atendido, na medida em que os dados levantados demonstram a relação de polimorfos e dos impactos ambientais, sociais e econômicos com a perspectiva da multiplicidade patentária.

## REFERÊNCIAS

ARAÚJO, L. U.; ALBUQUERQUE, K. T.; KATO, K. C.; SILVEIRA, G. S.; MACIEL, N. R.; SPÓSITO, P. A.; BARCELLOS, N. M. S.; SOUZA, J.; BUENO, M.; STORPIRTIS, S. **Medicamentos genéricos no Brasil: panorama histórico e legislação**. *Rev. Pan. de Salud Publica*. Ouro Preto, v. 28, n. 6, p. 480-492; 2010.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. **Medicamentos Genéricos: oriente-se**. Cartilha. Brasília, DF. 1999a.

\_\_\_\_\_. **Lei nº, 9.787**, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Diário Oficial da União. Brasília, DF. 10 fev. 1999.

\_\_\_\_\_. **Resolução RDC 135/2003**. Disponível em: [www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/rdc/135\\_03rdc.htm](http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/rdc/135_03rdc.htm). Brasil. Lei 9 787/1999. Disponível em: [www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/legis/leis/9787.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/legis/leis/9787.htm).

BARROS, J.A.C. **Propaganda de Medicamentos: atentado à saúde?** São Paulo: Sobravime-Hucitec, 2000. 222p

BARROS, Sandra Garrido de; VIEIRA-DA-SILVA, Ligia Maria. **A terapia antirretroviral combinada, a política de controle da Aids e as transformações do Espaço Aids no Brasil dos anos 1990**. SAÚDE DEBATE | RIO DE JANEIRO, V. 41, N. ESPECIAL 3, P. 114-128, SET 2017. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/sdeb/v41nspe3/0103-1104-sdeb-41-spe3-0114.pdf> Acesso em 13 de Dezembro de 2018.

BEZERRA, Anselmo César Vasconcelos. **Vigilância em saúde ambiental no Brasil: heranças e desafios**. Saúde Soc. São Paulo, v.26, n.4, p.1044-1057, 2017. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/sausoc/v26n4/1984-0470-sausoc-26-04-1044.pdf> Acesso em 13 de Janeiro de 2019.

BERMUDEZ, J. **Medicamentos genéricos: uma alternativa para o mercado brasileiro**. Cad. Saúde Pública, jul./set. 2000,vol.10, no.3, p.368-378. ISSN 0102-311X Brasil. Resolução RDC 84/2002. Disponível em: [www.anvisa.gov.br/legis/resol/2002/84\\_02rdc\\_versao2.htm](http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2002/84_02rdc_versao2.htm) Acesso em 13 de Outubro de 2018.

BRANDÃO A. O furacão destelha fortalezas. Revista Farmácia Brasileira, 2000, 18:03. Bueno MM, Storpirts S. **Aspectos regulatórios e perspectivas para o registro e o pós-registro de medicamentos genéricos e similares no Brasil**. Em: Storpirts S, Gonçalves, JE, Chiann C, Gai MN. Biofarmacotécnica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009. Pp. 231–43.

CARVALHO, Maria *et al.* **Representações sociais do medicamento genérico por consumidores residentes em Natal**, Rio Grande do Norte, Brasil. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 22(3):653-661, mar, 2006.

CARVALHO, José Adson Andrade de. *et al.* **Gestão de resíduos farmacêuticos, descarte inadequado e suas consequências nas matrizes aquáticas.** Revista Brasileira de Meio Ambiente (v.4, n.1 – 2018) OPEN JOURNAL SYSTEMS ISSN: 2595-4431. Disponível em:

<https://revistabrasileirademeioambiente.com/index.php/RVBMA/article/view/125>

Acesso em 13 de dezembro de 2019.

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA. **Medicamentos genéricos:** Informação para médicos, farmacêuticos e profissionais de saúde. São Paulo: CRF-SP, 2001.

DIAS CRC, Romano-Lieber NS. **Processo da implantação da política de medicamentos genéricos no Brasil.** Cad Saude Pública. 2006;22(8):1661–69.

DUARTE, Isabella Maria Diniz. **Medicamentos genéricos, análise após 10 anos de Brasil** / Isabella Maria Diniz Duarte. -- Anápolis: Centro Universitário de Anápolis UniEVANGÉLICA, 2012. Disponível em:

<http://repositorio.aee.edu.br/bitstream/aee/335/1/Isabella%20Maria%20Diniz%20Duarte.pdf> Acesso em 13 de Janeiro de 2019.

ENDRENYI, Laszlo; TOTHFALUSI, Laszlo. **Do Regulatory Bioequivalence Requirements Adequately Reflect the Therapeutic Equivalence of Modified-Release Drug Products?**. Journal Of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences, Budapest, v. 13, n. 1, p.107-113, maio 2010

FEITOSA, Alexandra de Vasconcelos e AQUINO, Marisete Dantas de. **Descarte de medicamentos e problemas ambientais: o panorama de uma comunidade no município de Fortaleza/CE.** Ciência e Natura, Santa Maria v.38 n.3, 2016, Set.- Dez. p. 1590 – 1600 Revista do Centro de Ciências Naturais e Exatas - UFSM ISSN impressa: 0100-8307 ISSN on-line: 2179-460X. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/4675/467547716047.pdf> Acesso em 13 de Dezembro de 2018.

FONSECA, M. G. D.; ROSENBERG, G., OHAYON, P., DAVILA, L. A. **Inovação na Indústria Farmacêutica: uma Análise sobre o Papel das Patentes na Competitividade das Empresas do Segmento de Medicamentos Genéricos.** In: XI Seminário Latino-Iberoamericano de Gestión Tecnológica, 2005, Salvador. XI ALTEC 2005. São Paulo: PGT-USP/ALTEC, 2005. v. 1., p.1 – 16.

GASPARINI, J.C.; GASPARINI, A. R.; FRIGIERI, M.C. **Estudo do descarte de medicamentos e consciência ambiental no município de Catanduva-SP.** Disponível em: <http://www.citec.fatecjab.edu.br/index.php/files/article/viewFile/10/11>. Acesso em 13 de outubro de 2018

FERNANDES, Roberta Silva Melo. **A patente farmacêutica e o medicamento genérico: o problema da tensão jurídica entre o direito e exclusivo e a livre utilização.** Tese de Doutorado em Ciências Jurídicas Especialidade de Ciências Jurídicas Privatísticas. Maio de 2012. Disponível em: <https://repositorium.sdum.uminho.pt/bitstream/1822/23568/1/Roberta%20Silva%20Melo%20Fernandes.pdf> Acesso em 12 de Dezembro de 2018.

GARCIA, G. G., **Programa de Medicamentos de la Provincia de Buenos Aires**. Seminário Internacional sobre Medicamentos Genéricos. Brasília: MS/OMS/OPS, 1993.

GEHRMANN, J. **Intercambialidade entre medicamentos**. Disponível em: <http://dicasdefarmaceutico.blogspot.com.br/2013/06/intercambialidade-de-medicamentos>. 2013.

GEYER, Carlos Alexandre. **Uma visão pró- medicamentos similares**. Disponível em: <http://www.alanac.org.br/view=article&id=2908&>

KAY, J. M. **Generic Dugs: the Canadian Experience**. Seminário Internacional sobre Medicamentos Genéricos. Brasília: MS/ OMS/OPS, 1993.

KESSELHEIM, Aaron S. et al. **Clinical Equivalence of Generic and Brand- Name Drugs Used in Cardiovascular Disease**. The Journal Of The American Medical Association, Massachusetts, v. 300, n. 21, p.2514-2526, dez. 2008.

LISBOA, M.et AL. **Política Governamental e Regulação de Medicamentos**. São Paulo, 2000.

LOPES, Renato Almeida; NEVES, Francisco de Assis Rocha. **Metanálise de estudos de bioequivalência: a intercambiabilidade de genéricos e similares que contêm Hidroclorotiazida é possível, mas não àqueles com Maleato de Enalapril**. Jornal Brasileiro de Nefrologia, Brasília, v. 32, n. 2, p.173-181, 2010 MAGALHÃES JL, BOECHAT N, ANTUNES AMS. Principales desafíos de la producción pública de medicamentos em Brasil y panorama del sistema de salud. Rev Cub Salud Publica. 34(3)19–252008.

MARQUES MRC. **Dissolução de medicamentos**. Em: Storpirtis S, Gonçalves JE, Chiann C, Gai MN. Biofarmacotécnica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009.

MERCATO (online). **Associazione Nazionale Industrie Farmaci Generici**. Itália. 2002. Disponível em: <URL:http://www.assogenerici.it.htm>. Acesso em 13 de Dezembro de 2018.

MERCK. **Relação representativa da concentração plasmática-tempo após uma dose oral única de uma droga hipotética**. 2010. MIDHA KK, RAWSON MJ, HUBBARB JW. Bioequivalence: switchability and scal- ing. Eur J Pharm Sci. 1998;6(2):81–91

MONTEIRO WM, MELO GC, MASSUNARI GK, HÜBNER DV, TASCA RS. **Avaliação da disponibilidade de medicamentos genéricos em farmácias e drogarias de Maringá (PR) e comparação de seus preços com os de referência e similares**. Rev Bras Ciênc Farm 2005. v. 41, n. 3. 333- 343

NISHIJIMA, Marislei. **Os preços dos medicamentos de referência após a entrada dos medicamentos genéricos no mercado farmacêutico brasileiro**. Rev. RBE Rio de Janeiro v. 62 n. 2 / p. 189–206 Abr-Jun 2008.

QUENTAL, Cristiane; et al. **Medicamentos genéricos no Brasil: impactos das políticas públicas sobre a indústria nacional**. 2007 Remédio sem nome (online).

Jornal O Estado de São Paulo, 2001. Disponível < URL:<http://www.estado.estadao.com.br>> Acesso em 04 de Novembro de 2015.

SANTOS J. S. **A farmácia no Brasil, as transformações que levaram o setor ao caos com enfraquecimento da assistência farmacêutica e os sinais de sua recuperação com a instituição da política de medicamentos genéricos.** Brasil, 2000.

SEIFE, M., **Evolution of the principle US food and drug laws.** In: Generic Drugs, Bioequivalence and Pharmacokinetics (K. N. Sharma, K. K. Sharma & P. Sen, eds.), 1990.

SEN, P. & DAS GUPTA, P. **Bioequivalence of generic drugs: current status, and problems in the indian context.** In: Generic Drugs, Bio- equivalence and Pharmacokinetics (K. N. Sharma, K. K. Sharma & P. Sen, eds.), 1990

STORPIRTIS, S.; OLIVEIRA, P.G.; RODRIGUES, D.; MARANHO, D.- **Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos.** Rev. Bras. Cien. Farm., São Paulo, v.35, n.1, p.1-16, 1999.

VALENTIM, J. **Política de medicamentos genéricos: um estudo do caso brasileiro.** Campinas. [Dissertação de Mestrado. Instituto de Economia. Universidade Estadual de Campinas, 2003.

RAMOS, Hayssa Moraes Pintel et al. **Descarte de medicamentos: uma reflexão sobre os possíveis riscos sanitários e ambientais.** Ambiente & Sociedade. São Paulo v. XX, n. 4 n p. 149-174 n out.-dez. 2017. Disponível em: [http://www.scielo.br/pdf/asoc/v20n4/pt\\_1809-4422-asoc-20-04-00145.pdf](http://www.scielo.br/pdf/asoc/v20n4/pt_1809-4422-asoc-20-04-00145.pdf) Acesso em 16 dezembro de 2018.

VIEIRA, Fabíola; ZUCCHI, Paola. **Diferenças de preços entre medicamentos genéricos e de referência no Brasil.** Rev Saúde Pública 2006;40(3):444-9.

WORLD HEALTH ORGANIZATION GENEVA. **More equitable pricing for essential drug.** 2003. Disponível em: <http://www.who.int/medicine/edmgeneral/who/equitable> Acesso em 13 de Dezembro de 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (2011) **Forty-fifth report of the WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations.** 2011 [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_961\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_961_eng.pdf).

HALEBLIAN J. **Characterization of habits and crystalline modification of solids and their pharmaceutical applications.** J Pharm Sci. 1975; 64(8):1269-88.

MACHADO, Alessandra et al. **Sínteses química e enzimática de peptídeos: princípios básicos e aplicações.** Quím. Nova, São Paulo , v. 27, n. 5, p. 781-789, Oct. 2004 . Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-40422004000500018&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422004000500018&lng=en&nrm=iso)>. access on 28 Jan. 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422004000500018>.